

# „Inhouse-in-vitro-Diagnostika“

IVD-Verordnung 2017/746

EN ISO 15189

ÖNORM K 1361

Christian R. Schweiger

2019-12-03

## Erwägungsgründe

(28) Um das höchstmögliche Gesundheitsschutzniveau zu gewährleisten, sollten die Vorschriften für *In-vitro*- Diagnostika, die in einer **einzigsten Gesundheitseinrichtung sowohl hergestellt als auch verwendet** werden, **klarer gefasst und verschärft** werden. Diese Verwendung sollte so verstanden werden, dass sie Messungen und Ergebnislieferung einschließt.

(29) Gesundheitseinrichtungen sollten die **Möglichkeit haben, Produkte hausintern herzustellen, zu ändern und zu verwenden** und damit — in einem nicht-industriellen Maßstab — auf die spezifischen Bedürfnisse von Patientenzielgruppen eingehen, die auf dem angezeigten Leistungsniveau nicht durch ein gleichartiges auf dem Markt verfügbares Produkt befriedigt werden können. In diesem Zusammenhang sollte vorgesehen werden, dass in dieser Verordnung **bestimmte Vorschriften** über Produkte, die ausschließlich in Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden, einschließlich Krankenhäusern und Einrichtungen wie Laboratorien und öffentliche Gesundheitseinrichtungen, die zwar das Gesundheitssystem unterstützen und/oder auf die Bedürfnisse von Patienten eingehen, mit denen Patienten jedoch nicht unmittelbar behandelt oder betreut werden, **nicht gelten sollten**, weil die Ziele dieser Verordnung dennoch in angemessener Weise erreicht werden. Es sei darauf hingewiesen, dass der **Begriff „Gesundheitseinrichtung“ nicht Einrichtungen erfasst**, die für sich in Anspruch nehmen, in erster Linie die gesundheitlichen Interessen oder eine gesunde Lebensführung zu fördern, wie etwa **Fitnessstudios, Heilbäder und Wellnesszentren**. Die Ausnahmeregelungen für diese Gesundheitseinrichtungen gelten daher nicht für diese Einrichtungen.

## Artikel 5 - Rahmenbedingungen

- Einhaltung der Sicherheits- und Leistungsanforderungen aus Anhang I
- nur innerhalb einer rechtlich eigenständigen Einrichtung
- Herstellung (EN ISO 13485:2016) und Verwendung (EN ISO 15189:2012) im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme
- kein gleichartiges Produkt am Markt verfügbar
- öffentliche Erklärung der Gesundheitseinrichtung zum inhouse-Produkt
  - Name, Anschrift der herstellenden Einrichtung
  - Identifikation des inhouse-IVDs
  - Deklaration, dass die Anforderung von Anhang I erfüllt sind bzw. welche nicht erfüllt werden
- Klassifikation nach Anhang VIII (zumindest hinsichtlich Klasse D) und Erstellung einer entsprechenden Dokumentation (CAVE: nationaler Regelungsspielraum)
- Aktive Beobachtung der Erfahrungen in der klinischen Verwendung des inhouse-IVDs
- Mitgliedsstaaten können verlangen, dass ihre zuständigen Behörden (AGES) alle relevanten Unterlagen einsehen dürfen und sie können dies vor Ort durchführen.
- Die EU-Kommission kann Durchführungsrechtsakte erlassen, die die Umsetzung des Anhangs I regeln

## Anhang I - Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

### Allgemeine Anforderungen (Kapitel I)

- Etablierung Risikomanagement mit
  - Planung
  - Bestimmung der Gefährdungen durch das Produkt
  - Bestimmung der Risiken bei bestimmungsgemäßer Verwendung und bei denkbaren Fehlverwendungen
  - Einhaltung des Stands der Technik im Risikomanagement für Medizinprodukte (EN ISO 14971:2019)
  - Information der Anwender (und Nutzer)
  - Berücksichtigung der Kosten/Nutzen-Relation

## Anhang I - Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

### Anforderungen an Leistung, Auslegung und Herstellung (Kapitel II)

- Leistungsmerkmale
  - a. die **Analyseleistung**, wie analytische Sensitivität, analytische Spezifität, Richtigkeit (Verzerrung), Präzision (Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit), Genauigkeit (als Ergebnis von Richtigkeit und Präzision), Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen, Messbereich, Linearität, Cutoff, einschließlich der Bestimmung geeigneter Kriterien für die Probenahme und die Behandlung und Kontrolle der bekannten relevanten endogenen und exogenen Interferenzen und Kreuzreaktionen, sowie
  - b. die **klinische Leistung**, wie diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, Likelihood-Verhältnis und erwartete Werte bei nicht betroffenen und betroffenen Bevölkerungsgruppen.
- Chemische, physikalische und biologische Eigenschaften, Infektion und mikrobielle Kontamination, Bestandteilen Materialien biologischen Ursprungs, Herstellung und Wechselwirkungen, Messfunktion, Schutz vor Strahlung, programmierbare Elektroniksysteme, Produkte mit Energiequellen, Schutz vor mechanischen und thermischen Risiken

# inhouse-Produktion - IVD-Regulation

## Anhang I - Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

### Anforderungen an die mit dem Produkt gelieferten Informationen (Kapitel III)

#### Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung

- Angabe der Merkmale und Leistungsanforderungen des inhouse-IVDs
- Angaben zur gesamten Prozesskette von Probennahme bis zur Befundung
- ggf. Angaben zu Qualitätskontrollverfahren
- Angaben zur metrologischen Rückführbarkeit
- Angaben zur analytischen Leistung (Spezifität, Sensitivität, Richtigkeit, Präzision, Linearität, Interferenzen, Kreuzreaktionen, Messbereich, etc.)
- Angaben zur klinischen Leistung (Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte, Referenzbereich, etc.)
  
- Angaben zur Risikoreduktion für Verletzungsgefahren, elektrische, chemische und thermische Risiken, Strahlungsrisiken und Risiken in der Daten- und Informationsverarbeitung sowie bei Interferenzen mit anderen Produkten
- [...diverse Anforderungen für Geräte...]
- [...diverse Anforderungen für IVDs zur Eigenanwendung und für patientennahe Tests...]
- [...diverse Anforderungen für Software...]
- Angaben zur Kombination mit anderen Produkten (es sind die Anforderungen des Anhangs I für die gesamte Kombination zutreffend)
- Angaben zur Lebensdauer (Sicherstellung der Leistungsfähigkeit während dieser Periode)

# inhouse-Produktion - IVD-Regulation

## Anhang I - Sicherheits- und Leistungsanforderungen (inhouse IVDs)

- Zweckbestimmung
  - i) was nachgewiesen und/oder gemessen wird;
  - ii) seine Funktion (z. B. Screening, Überwachung, Diagnose oder Diagnosehilfe, Prognose, Vorhersage, therapiebegleitendes Diagnostikum);
  - iii) spezifische Informationen, die in folgenden Zusammenhängen bereitgestellt werden sollen:
    - physiologischer oder pathologischer Zustand;
    - kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen;
    - Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustand oder eine bestimmte Krankheit;
    - Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern;
    - voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf;
    - Festlegung oder Überwachung therapeutischer Maßnahmen;
  - iv) ob es automatisch ist oder nicht;
  - v) ob es qualitativ, semiquantitativ oder quantitativ ist;
  - vi) die Art der erforderlichen Probe(n);
  - vii) gegebenenfalls die zu testende Zielpopulation; und
  - viii) bei therapiebegleitenden Diagnostika den internationalen Freinamen (INN) des dazugehörigen Arzneimittels, für das es sich um einen therapiebegleitenden Test handelt;

# inhouse-Produktion - IVD-Regulation



EN ISO 15189:2012

**Artikel 5, Abs. 5, lit.c:**

das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der **Norm EN ISO 15189**

**oder**

gegebenenfalls **nationalen Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften;**

- Entsprechung bedeutet NICHT notwendigerweise formelle Akkreditierung
- Bei Fehlen von nationalen Regelungen kann das Labor die Anforderungen von EN ISO 15189:2012 umsetzen, ohne eine formelle Akkreditierung anzustreben.
- In Österreich sind keine Regelungen für eine nationale Akkreditierung von medizinischen Laboratorien vorhanden; entsprechende Ermächtigungen im dzt. gültigen MPG wurden nicht genutzt.
- Es ist davon auszugehen, dass Akkreditierungen, unabhängig von der zugrunde gelegten Norm der EU-Verordnung 2008/765 unterliegen, sodass deren Durchführung der jeweils einzigen Akkreditierungsstelle jedes Mitgliedsstaats vorbehalten sind.
- Die Überwachung der medizinischen Laboratorien mit inhouse-Produktion ist den nationalen Behörden übertragen. Nähere Bestimmungen dazu sind außer in Artikel 5 in der IVD-R nicht enthalten, insbesondere nicht in Artikel 88 ff., die sich nur auf Wirtschaftsakteure beziehen.



## EN ISO 15189:2012 – wesentliche Inhalte

- Managementanforderungen (Kapitel 4)
  - Anforderungen an das Management (Kap. 5-9001)
  - Organisation und Verantwortlichkeit des Managements (Kap. 5-9001)
  - Qualitätsmanagementsystem (Kap. 4-9001)
  - Dienstleistungsvereinbarungen (Kap. 8-9001)
  - Untersuchungen durch Auftragslaboratorien (Kap. 8-9001)
  - Externe Dienstleistungen und Lieferungen (Kap. 8-9001)
  - Beratungsleistungen (Kap. 8-9001)
  - Klärung von Beschwerden (Kap. 9-9001)
  - Feststellung und Bearbeitung von Fehlern (Kap. 10-9001)
  - Korrekturmaßnahmen (Kap. 10-9001)
  - Vorbeugende Maßnahmen (Kap. 6-9001)
  - Ständige Verbesserung (Kap. 10-9001)
  - Lenkung von Aufzeichnungen (Kap. 7-9001)
  - Bewertung und Audits (Kap. 9-9001)
  - Managementbewertung (Kap. 9-9001)

# inhouse-Produktion nach IVD-Regulation

## EN ISO 15189:2012 – Anforderungen an Untersuchungsverfahren

- Technische Anforderungen (Kapitel 5)
  - Personal (Kap. 7-9001)
  - Räume und Umgebungsbedingungen (Kap. 7-9001)
  - Laboratoriumsausrüstung (Kap. 7-9001)
  - Präanalytische Maßnahmen (Kap. 8-9001)
  - **Untersuchungsverfahren (Kap. 8-9001)**
  - Sicherstellung d. Qualität d. Untersuchungsergebnisse (Kap. 8-9001)
  - Postanalytische Maßnahmen (Kap. 8-9001)
  - Befundberichte (Kap. 8-9001)
  - Freigabe der Ergebnisse (Kap. 8-9001)
  - Informationsmanagement des Laboratoriums (Kap. 7-9001)

- **5 Technische Anforderungen**
  - **5.5 Untersuchungsverfahren**
    - **5.5.1 Auswahl, Verifizierung und Validierung von Untersuchungsverfahren**
      - **5.5.1.1 Allgemeines**

Das Laboratorium muss **Untersuchungsverfahren** auswählen, die für ihren **Verwendungszweck validiert** sind.

Die **Identität** der Personen, die die Tätigkeiten in den Untersuchungsverfahren durchführen, ist **aufzuzeichnen**.

Die festgelegten Anforderungen (Leistungsspezifikationen) für jedes Untersuchungsverfahren müssen sich auf die vorgesehene Verwendung dieser Untersuchung beziehen.

*ANMERKUNG Bevorzugte Verfahren sind in den Gebrauchsanweisungen für In-vitro-Diagnostika festgelegt oder wurden in gängigen/maßgeblichen Lehrbüchern, von führenden Fachvertretern redigierten Arbeiten oder Fachzeitschriften oder in übereinstimmenden internationalen Normen oder Richtlinien oder in nationalen oder regionalen Bestimmungen veröffentlicht.*

*Implementierung: Es kommen primär CE-gekennzeichnete Methoden in Frage, weil hier die Validierung Aufgabe des Herstellers ist. Sollte das Labor inhouse-entwickelte Methoden einsetzen, so ist nach ÖNORM K 1361 vorzugehen.*

*Hinweis: die meisten CE-gekennzeichneten Methoden sind nur für bestimmte oder keine Sondermaterialien zertifiziert. Wenn Analyte aus solchen Materialien bestimmt werden, dann handelt es sich um inhouse-Bestimmungen.*

*Audit: Einsicht in die Liste der Untersuchungsverfahren und deren Herkunft und Validierungszustand.*

*9001: 8.3-Entwicklung*

- 5 Technische Anforderungen
  - 5.5 Untersuchungsverfahren
    - 5.5.1 Auswahl, Verifizierung und Validierung von Untersuchungsverfahren

## ***5.5.1.2 Verifizierung von Untersuchungsverfahren***

**Validierte Untersuchungsverfahren von Verfahrensentwicklern**, die ohne Veränderung benutzt werden, sind vor der Einführung in den routinemäßigen Gebrauch einer **Verifizierung** zu unterziehen.

Das Laboratorium muss **Angaben vom Hersteller/Methodenentwickler** erhalten, die die Leistungsmerkmale des Verfahrens **bestätigen**.

Die vom Laboratorium durchgeführte **unabhängige Verifizierung** muss durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises (in Form von Leistungsmerkmalen) bestätigen, dass die **Leistungsansprüche** für das Untersuchungsverfahren **erfüllt** wurden. Die während des Verifizierungsprozesses bestätigten Leistungsansprüche des Untersuchungsverfahrens müssen für die vorgesehene Verwendung der Untersuchungsergebnisse relevant sein.

Das Laboratorium muss das für die **Verifizierung** benutzte Verfahren **dokumentieren** und die erhaltenen **Ergebnisse** sind **aufzuzeichnen**. Autorisierte Mitarbeiter müssen die Ergebnisse der Verifizierung **prüfen** und die Überprüfung **freigeben**.

- **5 Technische Anforderungen**
  - **5.5 Untersuchungsverfahren**
    - **5.5.1 Auswahl, Verifizierung und Validierung von Untersuchungsverfahren**

## **5.5.1.2 Verifizierung von Untersuchungsverfahren**

*Implementierung: siehe die entsprechenden Testprotokolle der CLSI oder DIN-Normen sowie Empfehlungen von Fachgesellschaften.*

*Es müssen Regelungen für die Verifizierung erstellt werden; diese sollten die verschiedenen Situationen abbilden, die bei Methoden- oder Geräteumstellungen vorkommen können. Es müssen Akzeptanzkriterien festgelegt werden, wobei sich diese auf die Leistungsdaten in der Gebrauchsanweisung stützen sollten. Werden andere Annahmekriterien festgelegt, so sollte dafür entsprechenden Evidenz bereitgestellt werden (z.B. für zu versorgende Patientengruppen nicht geeignet, Toleranzen übersteigen den klinisch relevanten Bereich für bestimmte Indikationen/Patientengruppen – CAVE ggf. inhouse-Methode)*

*Hinweis: im Rahmen der Regelungen für Verifizierungen sollte auch die Vorgangsweise für Umstellungen von Geräten bei unveränderter Methodik festgelegt werden.*

*Audit: Einsicht in die Regelungen für Verifizierung und Stichproben bei laufenden und abgeschlossenen Verifizierungsverfahren.*

*9001: 8.3-Entwicklung*

- **5 Technische Anforderungen**
  - **5.5 Untersuchungsverfahren**
    - **5.5.1 Auswahl, Verifizierung und Validierung von Untersuchungsverfahren**

## **5.5.1.3 Validierung von Untersuchungsverfahren**

Das Laboratorium muss die Untersuchungsverfahren validieren, die den folgenden Quellen entnommen wurden:

- a) nicht genormten Verfahren;
- b) für das Laboratorium gestaltete oder entwickelte Verfahren;
- c) Standardverfahren, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereichs [Zweckbestimmung] benutzt werden;
- d) validierte [CE-gekennzeichnet] und anschließend modifizierte Verfahren.

Die Validierung muss so umfangreich sein, wie es erforderlich ist, und muss durch die Bereitstellung von objektiven Nachweisen zu den Leistungsmerkmalen bestätigen, dass die vorher festgelegten Anforderungen für die vorgesehene Anwendung [Zweckbestimmung] der Untersuchung erfüllt wurden.

*ANMERKUNG Die Leistungsmerkmale eines Untersuchungsverfahrens sollten die Erörterung von Folgendem umfassen: Richtigkeit der Messung, Messgenauigkeit, Präzision der Messung, einschließlich Wiederholpräzision und Intermediärpräzision der Messung; Messunsicherheit, analytische Spezifität, einschließlich Störsubstanzen, analytische Sensitivität, Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze, Messintervall, diagnostische Spezifität und diagnostische Sensitivität.*

- **5 Technische Anforderungen**
  - **5.5 Untersuchungsverfahren**
    - **5.5.1 Auswahl, Verifizierung und Validierung von Untersuchungsverfahren**

## ***5.5.1.3 Validierung von Untersuchungsverfahren***

Das Laboratorium muss das für die **Validierung** benutzte Verfahren und die erhaltenen **Ergebnisse aufzeichnen**. Autorisierte Mitarbeiter müssen die Ergebnisse der Validierung **überprüfen** und diese Überprüfung **aufzeichnen**.

Wenn **Änderungen an einem validierten Untersuchungsverfahren** vorgenommen werden, ist der **Einfluss** dieser Änderungen zu **dokumentieren** und gegebenenfalls ist eine **neue Validierung** durchzuführen.

*Implementierung: Es sollten Regelungen erstellt werden, die die Forderungen ÖNORM K 1361 umsetzen. Damit sind auch die gesetzlichen Anforderungen aus dem MPG und seinen zugehörigen VOs erfüllt. Allfällige Meldepflichten an das BASG und Einreichungen bei der Ethikkommission sollten in den Regelungen abgebildet sein.*

*Artikel 5 der neuen IVD-VO 2017/746 EU sollte eingezogen werden.*

*Audit: Wenn inhouse-Methoden vorhanden sind, dann sollte die Umsetzung der Regelungen der ÖNORM K 1361 überprüft werden, zusätzlich Stichprobe in die Abwicklung von erforderlichen Meldungen an BASG und Einreichung Ethikkommission.*

*9001: 8.3-Entwicklung*

# inhouse-Produktion - ÖNORM K 1361:2008



## ÖNORM K 1361:2008

### Inhaltsverzeichnis

1 Anwendungsbereich

2 Normative Verweisungen

**3 Begriffe**

**4 Allgemeine Anforderungen an die Dokumentation**

**5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostik**

5.1 Zweckbestimmung, Einsatzgebiet, Methode

5.2 Risikomanagement

5.3 Prüfung der grundlegenden Anforderungen

**6 Leistungsbewertung**

6.1 Leistungsbewertungsplan, Projekt- und Prozessplanung

6.2 Kriterien der Leistungsbewertung

6.3 Dokumentationsplan

6.4 Durchführung der Leistungsbewertung

6.5 Änderungen in der Auslegung des In-house-in-vitro-Diagnostikums während der Leistungsbewertung



# inhouse-Produktion - ÖNORM K 1361:2008



## ÖNORM K 1361:2008

### Inhaltsverzeichnis

#### **7 Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums**

7.1 Nachweise über die konforme Herstellung des In-house-in-vitro-Diagnostikums

7.2 Erfahrungsberichte während der Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums

7.3 Änderungen des In-house-in-vitro-Diagnostikums während der Laufzeit der Anwendung

#### **Anhang A (informativ) Informationen zum Risikomanagement**

#### **Anhang B (informativ) Wissenschaftliche Fachliteratur**

#### **Anhang C (informativ) Checkliste — Grundlegende Anforderungen**

C.1 Allgemeine Anforderungen

C.2 Anforderungen an Auslegung und Herstellung

C.3 Bereitstellung von Informationen durch das medizinische Laboratorium

#### **Literaturhinweise**

# inhouse-Produktion - ÖNORM K 1361:2008



## Anwendungsbereich

...

- Diese ÖNORM gilt für In-house-in-vitro-Diagnostika, um
- für nationale Behörden mit den Ergebnissen einer Leistungsbewertung den Nachweis zu erbringen, dass das In-house-in-vitro-Diagnostikum die dokumentierten Anforderungen erfüllt;
  - angemessene Angaben aus den Leistungsbewertungen zu erstellen, die aus geeigneten Studien oder der verfügbaren Literatur gewonnen wurden, und
  - die Anforderungen eines Qualitätssicherungssystems zur Entwicklungsvalidierung des In-house-in-vitro-Diagnostikums zu erfüllen.

Weiters gibt diese ÖNORM Hinweise für die Struktur und die Inhalte der Dokumentation gemäß § 5 Abs. 3, Verordnung über die Konformitätsbewertung von Medizinprodukten 2004, die von dem medizinisch-diagnostischen Laboratorium auf Verlangen den zuständigen Behörden vorzulegen ist.

...

# inhouse-Produktion - ÖNORM K 1361:2008



## Begriffe

...

### **3.2 Risiko**

Kombination der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und dessen Schweregrad

### **3.7 Lebenszyklus**

Entwicklung, Herstellung, Anwendung, Wartung, Lagerung, Entsorgung, sowie Ende von Herstellung und Verwendung eines In-house-in-vitro-Diagnostikums **3.8**

### **Leistungsangabe**

Dokumentation der Spezifikation der Leistung eines In-house-in-vitro-Diagnostikums

...

## Begriffe

...

### 3.13 Validierung

Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind

*ANMERKUNG 1 Die Benennung „validiert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.*

*ANMERKUNG 2 Die Anwendungsbedingungen für eine Validierung können echt oder simuliert sein.*

*[ÖNORM EN ISO 9000:2005]*

...

## 4 Allgemeine Anforderungen an die Dokumentation

Dokumente und Aufzeichnungen müssen dem aktuellen Stand entsprechen, leicht leserlich sein, unmissverständlich gekennzeichnet sein und an einem dafür vorgesehenen Ort aufbewahrt werden. Die Kennzeichnung, die Aufbewahrung, die Wiederauffindbarkeit, die Aufbewahrungsfrist und die Verfügung über Dokumente und Aufzeichnungen sind unter Beachtung des Datenschutzes zu regeln. Die Aufbewahrungsdauer ist entsprechend den gültigen Gesetzen und Verordnungen festzulegen

....

## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.1 Allgemeines

Das In-house-in-vitro-Diagnostikum muss gemäß den Anforderungen der **[Richtlinie 98/79/EG, Anhang 1, Abschnitt 2]** -> **[IVD-R Anhang I]** geplant und eingesetzt werden. Das medizinische Laboratorium muss eine Bewertung der verschiedenen Aspekte des geplanten In-house-in-vitro-Diagnostikums durchführen und dokumentieren.

Anforderungen gemäß **[Richtlinie 98/79/EG, Anhang 1, Abschnitt 2]** -> **[IVD-R Anhang I]** , die in Bezug zu einer Vermarktung eines In-vitro-Diagnostikums stehen, sind auf In-house-in-vitro-Diagnostika nicht anwendbar.

In-vitro-Diagnostika, die gemäß **[Richtlinie 98/79/EG, Anhang 2]** -> **[IVD-R Anhang VIII, Klasse D]** angeführt sind, dürfen voraussichtlich nach österreichischem MPG nicht als In-house-in-vitro-Diagnostika hergestellt werden. Die Herstellung eines solchen IVD darf nur unter Einhaltung sämtlicher Anforderungen, die an einen Hersteller gerichtet sind, erfolgen.

Gleiches gilt für Produkte zur Eigenanwendung.

...

## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.1 Allgemeines

...

Es können folgende Aspekte für diese Bewertung zutreffen:

- 1) Modifikation eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums
  - Modifikation im Abarbeitungsprozess,
  - Modifikation von Bestandteilen,
  - Modifikation der Zweckbestimmung.

Wenn ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum modifiziert wird, so sind nur jene Aspekte des Inhouse-in-vitro-Diagnostikums einer Validierung zu unterziehen, die durch die Modifikation direkt oder indirekt betroffen sind. Für alle anderen Aspekte kann der Nachweis der Validierung aus der CE-Kennzeichnung dieses In-vitro-Diagnostikums abgeleitet werden.

...

## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.1 Allgemeines

...

#### 2) Herstellung eines neuen In-house-in-vitro-Diagnostikums

- Verwendung von CE-gekennzeichneten Komponenten für die Herstellung des In-house-in-vitro-Diagnostikums,
- Neuherstellung aller oder einzelner Komponenten des In-house-in-vitro-Diagnostikums,
- Anwendung eines nicht CE-gekennzeichneten, kommerziell erhältlichen IVDs.

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss in der Lage sein die Herstellung des In-house-in-vitro-Diagnostikums oder die Modifikationen für das In-house-in-vitro-Diagnostikum unter beherrschten Bedingungen durchzuführen.



## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.2 Zweckbestimmung, Einsatzgebiet, Methode

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss die Zweckbestimmung des geplanten In-house-in-vitro-Diagnostikums festlegen und dokumentieren. Folgende Angaben zum geplanten In-house-in-vitro-Diagnostikum sind, falls zutreffend, festzulegen:

- Zweckbestimmung und Einsatzgebiet,
- Präanalytik,
- Transportbedingungen,
- Analysenvorbereitung,
- Methodik,
- Referenzbereiche,
- Qualitätskontrolle,
- Qualifikation des Personals,
- Befundung,
- Lagerung,
- Entsorgung

## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.3 Risikomanagement

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss eine Bewertung des mit der Anwendung des geplanten Inhouse-in-vitro-Diagnostikums verknüpften Risikos vornehmen (gemäß ÖNORM EN ISO 14971:2019).

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss geeignete systematische Verfahren und Praktiken zur Analyse, Bewertung, Kontrolle und Überwachung von Risiken im gesamten Lebenszyklus des In-house-invitro-Diagnostikums anwenden und dokumentieren.

Das Risikomanagement muss sich zumindest auf jene Schritte der Anwendung und der Produktion beziehen, die von Modifikationen betroffen sind. Bei umfangreichen Modifikationen ist die Anwendung des Risikomanagements entsprechend auszuweiten.

## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.3 Risikomanagement

...

Folgende Punkte müssen in geeigneter Form (gemäß Anhang A) berücksichtigt werden:

- umfassende Identifikation und Analyse der Risiken,
- Bewertung der Risiken,
- Risikoreduktion,
- Bewertung des Gesamtrisikos.

Das medizinische Laboratorium muss Verfahren des Risikomanagements während des gesamten Lebenszyklus des In-house-in-vitro-Diagnostikums anwenden.

## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

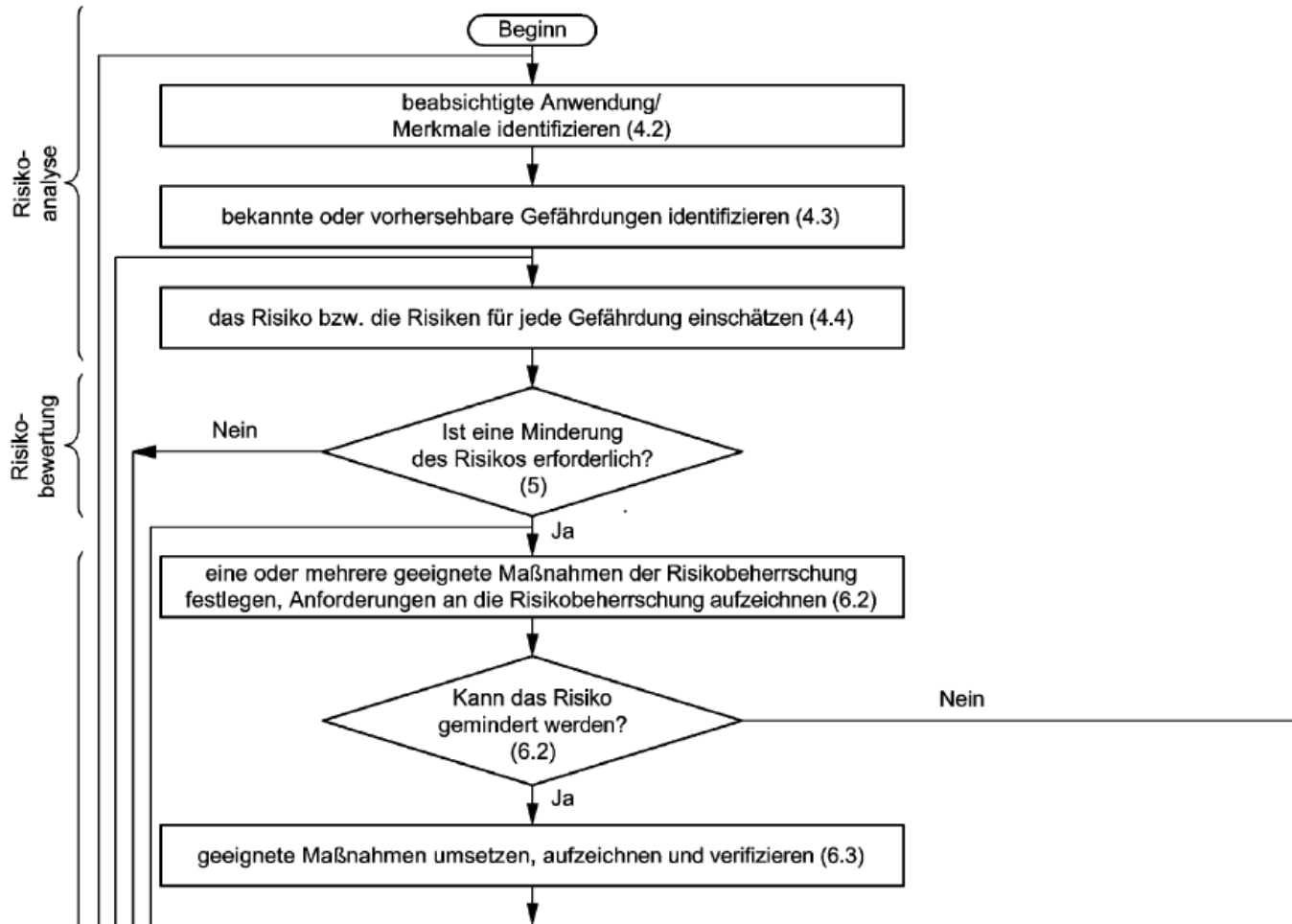
### 5.3 Risikomanagement

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss eine Bewertung des mit der Anwendung des geplanten Inhouse-in-vitro-Diagnostikums verknüpften Risikos vornehmen (gemäß ÖNORM EN ISO 14971:2007, Anhang H).

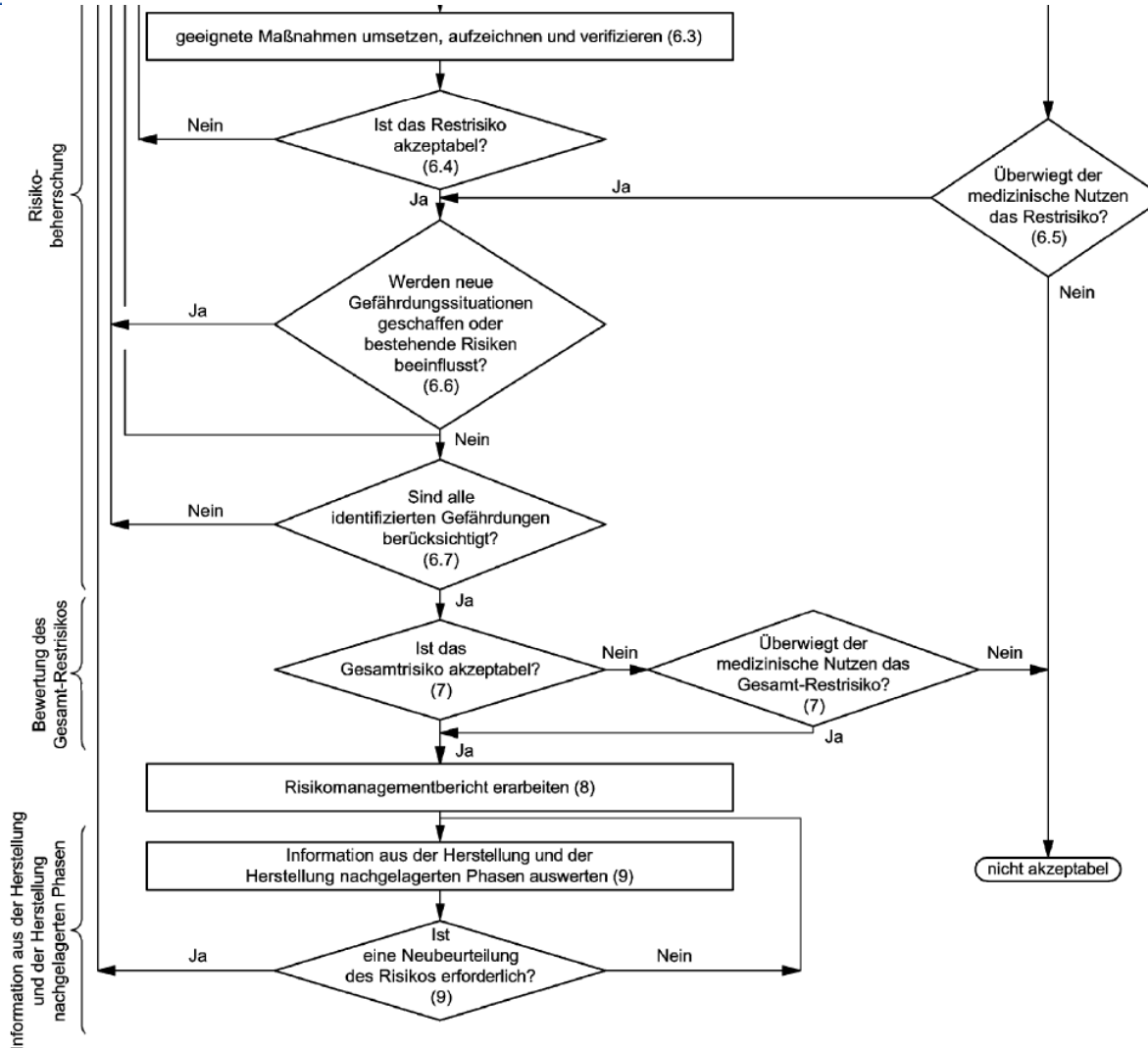
Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss geeignete systematische Verfahren und Praktiken zur Analyse, Bewertung, Kontrolle und Überwachung von Risiken im gesamten Lebenszyklus des In-house-invitro-Diagnostikums anwenden und dokumentieren.

Das Risikomanagement muss sich zumindest auf jene Schritte der Anwendung und der Produktion beziehen, die von Modifikationen betroffen sind. Bei umfangreichen Modifikationen ist die Anwendung des Risikomanagements entsprechend auszuweiten.

# inhouse-Produktion - risk chart 14971:2013



# inhouse-Produktion - risk chart 14971



## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.4 Prüfung der grundlegenden Anforderungen

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss die grundlegenden Anforderungen nach **[Richtlinie 98/79/EG, Anhang 1, Abschnitt 2] -> [IVD-R Anhang I]** analysieren und feststellen, welche dieser Anforderungen für das In-house-in-vitro-Diagnostikum zutreffend sind.

Bei Modifikationen von CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostika sind jene Anforderungen der **[Richtlinie 98/79/EG, Anhang 1, Abschnitt 2] -> [IVD-R Anhang I]** zu identifizieren, die von den Modifikationen direkt oder indirekt betroffen sind. Die Erfüllung dieser Punkte kann entweder aus der wissenschaftlichen Fachliteratur, der eigenen dokumentierten Erfahrung oder durch weitere Prüfungen (gemäß Abschnitt 6) erfolgen.

Als Vorlage dafür eignet sich die Checkliste im Anhang C ÖNORM K 1361.

## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.4.1 Wissenschaftliche Fachliteratur

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss die für die festgelegte Zweckbestimmung des In-house-in-vitro-Diagnostikums relevante wissenschaftliche Fachliteratur zusammenstellen. Dabei sind nach Möglichkeit der Evidenzgrad und der Äquivalenzgrad zu berücksichtigen.

Im medizinisch-diagnostischen Laboratorium selbst vorliegende Daten sind im Zusammenhang mit der Fachliteratur zu bewerten.

Bei der Zusammenstellung der Literatur ist auf angemessene Berücksichtigung von positiven und negativen Hinweisen betreffend die Leistungsfähigkeit des In-house-in-vitro-Diagnostikums zu achten.

Die durch die vorhandene wissenschaftliche Fachliteratur und durch vorhandene Daten belegte Erfüllung der zutreffenden Anforderungen gemäß **[Richtlinie 98/79/EG, Anhang 1, Abschnitt 2]** -> **[IVD-R Anhang I]** ist zu dokumentieren.

*ANMERKUNG* Der notwendige Evidenzgrad für die Erfüllung der einzelnen Anforderung ist unter anderem vom Ergebnis der Risikobewertung abhängig.



## 5 Allgemeine Anforderungen an die Entwicklung von In-house-in-vitro-Diagnostika

### 5.4.3 Zusammenfassende Beurteilung der vorhandenen Literatur und der dokumentierten Erfahrung

Die nach 5.4.1 und 5.4.2 zusammengestellten Informationen müssen auf die Erfüllung der grundlegenden Anforderungen geprüft und bewertet werden. Wenn die nach 5.4.3 vorhandenen Informationen ausreichend sind, um die Erfüllung der zutreffenden grundlegenden Anforderungen zu belegen, sind die Maßnahmen, die für den Einsatz des In-house-in-vitro-Diagnostikums erforderlich sind, abgeschlossen.

Wenn die Informationen für den Nachweis der Erfüllung der grundlegenden Anforderungen nicht ausreichend sind, so sind für die offenen Punkte Maßnahmen nach Abschnitt 6 durchzuführen.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.1 Allgemeines

Vor Beginn einer Leistungsbewertung muss vom medizinisch-diagnostischen Laboratorium Folgendes festgelegt werden:

- die technischen oder klinischen Leistungsangaben des In-house-in-vitro-Diagnostikums, die Gegenstand der Leistungsbewertung sind;
- die Herstellung oder Modifikation des In-house-in-vitro-Diagnostikums unter beherrschten Bedingungen;
- die Kriterien für die Freigabe zur Anwendung;
- alle rechtlichen/ethischen Anforderungen an Leistungsbewertungsstudien;
- die erforderlichen Kompetenzen und Qualifikationen.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.2 Leistungsbewertungsplan, Projekt- und Prozessplanung

Der Leistungsbewertungsplan muss die Festlegungen für die Validierung jener Aspekte des In-house-in-vitro-Diagnostikums, die nicht aus der wissenschaftlichen Fachliteratur oder aus den vorhandenen Daten belegt werden können und daher vom medizinisch-diagnostischen Laboratorium untersucht werden müssen, enthalten.

Die für die Leistungsbewertung angewendeten Vorgangsweisen und Methoden müssen technisch und klinisch begründet werden.

Die dafür erforderlichen Ressourcen müssen bereitgestellt, die Verantwortlichkeiten und die Vorgangsweise festgelegt und im Leistungsbewertungsplan dokumentiert werden.

Wenn eigene invasive Probenahmen im Leistungsbewertungsplan vorgesehen sind, ist auf eine möglichst geringe Anzahl dieser Abnahmen zu achten.

Die Bewilligung solcher Leistungsbewertungsprüfungen durch die Ethikkommission ist u. a. bei eigenen Probenahmen oder Verwertung von Restmengen mit zugehörigen klinischen Angaben erforderlich.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.2 Leistungsbewertungsplan, Projekt- und Prozessplanung

Der Leistungsbewertungsplan muss zumindest folgende Angaben enthalten:

- a) die zu bewertenden Leistungsangaben (z. B. analytische Sensitivität, diagnostische Sensitivität, analytische Spezifität, diagnostische Spezifität, Genauigkeit, Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit);
- b) detaillierte Angaben für die Durchführung der Leistungsbewertung zu den einzelnen Leistungsangaben oder eine eindeutige Referenz darauf;
- c) die erforderlichen biostatistischen Angaben;
- d) Standardarbeitsanweisungen für den Umgang mit unerwarteten Ergebnissen;
- e) das für die Leistungsbewertung eingesetzte Personal;
- f) die für die Leistungsbewertung eingesetzten Geräte und technischen Hilfsmittel;
- g) den Zeitplan;
- h) Art und Umfang des Nachweises zur Leistungsbewertung (Dokumentation).

## 6 Leistungsbewertung

### 6.2 Leistungsbewertungsplan, Projekt- und Prozessplanung

Als Anhänge oder Referenz:

- a) die Standardarbeitsanweisungen für die Anwendung;
- b) die Standardarbeitsanweisungen für die Modifikation oder Herstellung des In-house-in-vitro-Diagnostikums (sofern zutreffend).

Bei der Bewertung der Leistungsangaben von geplanten In-house-in-vitro-Diagnostika ist gegebenenfalls Folgendes zu berücksichtigen:

- Probanden mit Angabe von Alter, Geschlecht, erforderliche klinische Informationen u. dgl.;
- Probenmaterial (z. B. Serum, Plasma, Urin, Speichel) und seine Charakteristika (physikalische, chemische und biologische Eigenschaften);
- Charakterisierung des Untersuchungsmaterials;
- weitere Angaben zur Präanalytik (z. B. Abnahmebedingungen, und -volumina, Transport- und Lagerbedingungen für das Probenmaterial;
- erforderlichenfalls, Lagerbedingungen der Reagenzien und Hilfsmittel;

## 6 Leistungsbewertung

### 6.2 Leistungsbewertungsplan, Projekt- und Prozessplanung

Als Anhänge oder Referenz:

- ...
- Interferenzen, die durch das Probenmaterial oder den pathologisch / physiologischen Zustand des Patienten/Probanden oder seine Therapie bedingt sind;
- geeignete Referenzmethode und ein Referenzmaterial höherer Ordnung, falls verfügbar;
- Kalibrierverfahren, mit Rückführbarkeit, wo angebracht;
- geeignete Qualitätskontrollen;
- Grenzen des In-house-in-vitro-Diagnostikums (z. B. Messbereich, Linearität, Temperaturbereich, Lichtempfindlichkeit, u. dgl.);
- Akzeptanzkriterien (wann wird wiederholt, wann werden Daten verworfen, wann sind die Anforderungen erfüllt).

...

## 6 Leistungsbewertung

### 6.2 Leistungsbewertungsplan, Projekt- und Prozessplanung

Als Anhänge oder Referenz:

...

Bei Validierung der Leistungsangaben eines Gerätes sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Wartung und Reinigung,
- Verschleppungseffekte,
- Software-Validierung.

Bei Modifikation von Geräten einschließlich der Software sind die gesetzlichen und behördlichen Anforderungen sowie Normen zu berücksichtigen.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.3 Kriterien der Leistungsbewertung

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss technische und klinische Kriterien für die einzelnen Leistungsangaben nach dem Stand der Technik festlegen und vor Beginn der Leistungsbewertungsprüfung mit den zugeordneten Zielwerten im Leistungsbewertungsplan dokumentieren.



## 6 Leistungsbewertung

### 6.4 Dokumentationsplan

Der Dokumentationsplan ist Bestandteil des Leistungsbewertungsplans und legt fest, welche Vorgabe- und Nachweisdokumente während der Leistungsbewertung erstellt werden müssen. Er enthält oder verweist auf die für die Erstellung zu verwendenden Vorlagen und EDV-Anwendungen.

Folgende Informationen müssen in den Nachweisdokumenten jedenfalls enthalten sein:

- alle Ergebnisse und sonstige zutreffende Daten, die eine Erfüllung der technischen und klinischen Kriterien (gemäß 6.33) belegen,
- alle unerwarteten Ergebnisse und deren Behandlung,
- eine zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

## 6 Leistungsbewertung

### 6.5 Durchführung der Leistungsbewertung

Vor der Durchführung der Leistungsbewertung muss das medizinisch-diagnostische Laboratorium sicherstellen, dass ein vollständiger Leistungsbewertungsplan vorliegt und die personellen und sachlichen Rahmenbedingungen festgelegt und erfüllt sind.

Wenn das In-house-in-vitro-Diagnostikum im Haus hergestellt wird, muss das medizinisch-diagnostische Laboratorium sicherstellen, dass die Herstellung unter beherrschten Bedingungen durchgeführt wird.

Das Inhouse-in-vitro-Diagnostikum muss in der erforderlichen Menge für die Leistungsbewertung bereitgestellt werden können.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.5.1 Verantwortung und Ressourcen

Die Verantwortung für die Durchführung der Leistungsbewertung liegt beim medizinisch-diagnostischen Laboratorium.

Es muss qualifiziertes Personal in der notwendigen Anzahl bereitstellen.

### 6.5.2 Schutz und Sicherheit von Probanden und Mitarbeitern

Für den Schutz und die Sicherheit der Probanden und Mitarbeiter sind die zutreffenden gesetzlichen Regelungen und normativen Vorgaben einzuhalten.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.5.3 Behandlung unerwarteter Ergebnisse

Alle unerwarteten Ergebnisse, die im Zuge der Leistungsbewertung auftreten, müssen entsprechend den Festlegungen des Leistungsbewertungsplans behandelt und dokumentiert werden.

Ergeben sich aus der Behandlung eines unerwarteten Ergebnisses Rückwirkungen auf bereits erstellte Ergebnisse oder die Inhalte des Leistungsbewertungsplans, so sind die notwendigen Änderungen vorzunehmen und zu dokumentieren. Eine ggf. erforderliche Information der Ethikkommission ist zu berücksichtigen.

Bisherige Ergebnisse, die durch derartige Änderungen betroffen sind, sind erneut zu bewerten und gegebenenfalls entsprechend den geänderten Prüfspezifikationen zu wiederholen.

Entsprechende Informationen zum Untersuchungsmaterial oder zu Patienten/Probanden sind verfügbar zu halten, falls eine Untersuchung unerwarteter Ergebnisse durchgeführt werden muss.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.5.3 Behandlung unerwarteter Ergebnisse

Unerwartete Ergebnisse (Ausreißer) können z. B. aus folgenden Gründen auftreten:

- falsche klinische Informationen,
- Instabilitäten bei Probenmaterial,
- Instabilitäten bei Reagenzien,
- mangelnde Reproduzierbarkeit der Ergebnisse,
- Defekte oder Geräteversagen,
- Software-Fehler,
- falsche medizinische Interpretation des Messergebnisses

Neben der unmittelbaren Fehlerbehebung muss das medizinisch-diagnostische Laboratorium die Ursachen unerwarteter Ergebnisse abklären und dokumentieren. Verbesserungsmöglichkeiten sind zu prüfen und ggf. umzusetzen. Eine Änderung des Plans könnte erforderlich sein.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.5.4 Abschlussbericht

Der Abschlussbericht der Leistungsbewertung ist entsprechend den Vorgaben des Dokumentationsplans zu erstellen und muss eine zusammenfassende Bewertung aller Ergebnisse der Leistungsbewertungsprüfung enthalten.

Die Bewertung der Erfüllung der festgelegten Akzeptanzkriterien muss im Abschlussbericht enthalten sein.

Der Abschlussbericht muss die formelle Abnahme der Leistungsbewertung und die Freigabe für die Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums enthalten.

## 6 Leistungsbewertung

### 6.6 Änderungen in der Auslegung des In-house-in-vitro-Diagnostikums während der Leistungsbewertung

Wenn während der Durchführung der Leistungsbewertungsprüfung Änderungen in der Herstellung des Inhouse-in-vitro-Diagnostikums durchgeführt werden, sind die daraus entstehenden Auswirkungen gemäß 5.4 zu prüfen.

Wenn sich aus den Ergebnissen der Überprüfung der Auswirkungen neue Anforderungen an die erforderlichen Daten oder die Inhalte des Leistungsbewertungsplans ergeben, so sind die entsprechenden Änderungen gemäß dieser ÖNORM vorzunehmen und umzusetzen.

## 7 Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums

### 7.1 Nachweise über die konforme Herstellung des In-house-in-vitro-Diagnostikums

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss sicherstellen, dass die für die Herstellung des In-house-in-vitro-Diagnostikums erforderlichen Schritte ausreichend dokumentiert werden.

Diese Dokumentation muss die Nachvollziehbarkeit der laufenden Herstellung entsprechend den in den Vorgabedokumenten festgelegten Vorgangsweisen und Bedingungen einschließlich der Ergebnisse der vorgesehenen Qualitätskontrollen ermöglichen.

Dies gilt auch für Modifikationsschritte, die auf ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum angewendet werden.



## 7 Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums

### 7.2 Erfahrungsberichte während der Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums

Das medizinisch-diagnostische Laboratorium muss Aufzeichnungen über die Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums führen.

Diese Aufzeichnungen müssen zumindest folgende Informationen enthalten:

- unerwartete Ereignisse während der Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums und deren Behandlung;
- Rückmeldungen von Einsendern, die Befunde aus diesem In-house-in-vitro-Diagnostikums einsetzen;
- externe und interne Qualitätskontrollergebnisse

Analog dazu ist für Hersteller von In-vitro-Diagnostika während der Anwendungsphase des In-vitro-Diagnostikums die laufende Durchführung eines so genannten Post-Market-Surveillance-Systems erforderlich.

## 7 Anwendung des In-house-in-vitro-Diagnostikums

### 7.3 Änderungen des In-house-in-vitro-Diagnostikums während der Laufzeit der Anwendung

Wenn während der Anwendung Änderungen am In-house-in-vitro-Diagnostikum vorgenommen werden, so sind die Auswirkungen dieser Änderungen gemäß dieser ÖNORM zu prüfen, die entsprechenden Vorgangsweisen festzulegen und abzuarbeiten.

# inhouse-Produktion



**? FRAGEN ?**