

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
2	Definitionen	2
2.1	IVD	2
2.2	In-house hergestellte IVD	2
3	Anforderungen an in-house hergestellte IVD	3
3.1	Anforderungen an die Leistungsfähigkeit, Sicherheit und Qualität (Grundlegende Anforderungen).....	3
3.2	Nachweis der Funktion, Validierung (Leistungsbewertung, Konformitätsbewertung)	3
3.3	Qualitätsdokumentation (technische Dokumentation)	3
3.4	Etikettierung, Arbeitsvorschriften (Produktinformation)	4
3.5	Meldung von in-house hergestellten IVD an Swissmedic (Notifikation)	4
3.6	Instandhaltung (Instandhaltung)	4
3.7	Klärung von Beschwerden (Produktebeobachtungssystem)	4
3.8	Schwerwiegende Fehler (schwerwiegende Vorkommnisse)	5
4	Kombination von kommerziellen IVD	5
5	Abänderung von kommerziellen IVD	5
6	Abgabeverbot	5
7	Weitergehende Anforderungen	5
8	Produkte für Forschungszwecke	5
9	Übergangsbestimmungen	6
10	Referenzen	6
Tabelle 1: Produkte nach Anhang II der Richtlinie 98/79/EG im Kontext der in-house Herstellung von IVD		7
Tabelle 2: Anforderungen an die verschiedenen Kategorien in-house hergestellter IVD (MepV Änderung vom 24. März 2010)		8

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Ohne Versions-änderung angepasst	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum (Kürzel) Autor/in
01	28.11.2016		Neuer QM-Ident: BW530_00_003d_MB Alter QM-Ident: MU107_00_003d_MB Verknüpfung korrigiert Der übrige Inhalt des Dokumentes wurde nicht überprüft und bleibt unverändert.	wkn
01	11.10.2016		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstaufnahme im QMS / alter Filename: Merkblatt für In-house IVD Hersteller ▪ Kapitel 10: Telefonnummer korrigiert ▪ Tabelle Liste A neue Zeile eingefügt: " Blut-Screening, Diagnose, Bestätigung der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)" (CTS vorhanden). 	ans

1 Einleitung

Dieses Merkblatt beschreibt die Anforderungen an betriebsintern hergestellte Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik gemäss revidierter Medizinprodukteverordnung (MepV) [1]. Die Medizinprodukteverordnung basiert auf der Europäischen Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika [2], weshalb diese Richtlinie hier mehrfach zitiert wird. Das vorliegende Merkblatt richtet sich an Laborleiter von medizinisch-analytischen Laboratorien – private, spitalbasierte und andere Labors-, welche betriebsintern In-vitro-Diagnostika herstellen.

2 Definitionen

2.1 IVD

Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik (IVD) sind Medizinprodukte, die als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät oder System nach der festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschliesslich Blut- und Gewebespenden, verwendet werden und ausschliesslich oder hauptsächlich dazu dienen, Informationen zu liefern:

- a) über physiologische oder pathologische Zustände;
- b) über angeborene Anomalien;
- c) zur Prüfung auf Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängerinnen und Empfängern;
- d) zur Überwachung therapeutischer Massnahmen.

2.2 In-house hergestellte IVD

Häufig kaufen Laboratorien IVD von externen Lieferanten. Manchmal sind aber kommerzielle IVD nicht erhältlich oder ungeeignet und Labors entwickeln ihre eigenen Tests. Wenn solche selbst entwickelten Tests betriebsintern für die medizinische Diagnostik verwendet werden, gelten sie im Sinne dieses Merkblatts als betriebsintern (in-house) hergestellte IVD. Die revidierte MepV konkretisiert soweit, als dass ein betriebsintern hergestelltes Medizinprodukt ein Medizinprodukt ist, welches nur für die Anwendung im herstellenden Betrieb oder in einem Partnerbetrieb, der in das Qualitätssicherungssystem des herstellenden Betriebs eingebunden ist, vorgesehen ist (Art. 3 MepV). Im Rahmen der revidierten MepV und dieses Merkblatts werden 4 Kategorien von in-house hergestellten IVD unterschieden:

- i) IVD nach Liste A

- ii) IVD nach Liste A, für welche keine CTS [3] vorhanden sind
- iii) IVD nach Liste B
- iv) alle anderen Produkte

IVD nach Liste A bzw. B sind im Anhang II der Richtlinie 98/79/EG aufgeführt. Die Common Technical Specifications (CTS) regeln die Anforderungen an IVD nach Liste A. Für gewisse IVD nach Liste A sind keine CTS vorhanden. Die Tabelle 1 des vorliegenden Merkblatts enthält eine Zusammenstellung der IVD nach Liste A und B, sowie Beispiele für IVD nach Liste A, für welche keine CTS vorhanden sind.

Sofern der in-house hergestellte Test für Forschungszwecke dient oder anderweitig ausserhalb der medizinischen Diagnostik eingesetzt wird, fällt er nicht in den Geltungsbereich der MepV und die Anforderungen dieses Merkblatts treffen nicht zu (siehe unten: Produkte für Forschungszwecke).

3 Anforderungen an in-house hergestellte IVD

Dieses Kapitel lehnt sich an die Terminologie in den Kriterien für das Betreiben von medizinisch-analytischen Laboratorien (KBMAL) [4] an. Auf die entsprechenden Ausdrücke in der MepV wird jeweils in Klammern verwiesen. Die Anforderungen sind in Tabelle 2 des vorliegenden Merkblatts zusammengefasst mit jeweiligem Vermerk auf den zutreffenden Artikel in der MepV.

3.1 Anforderungen an die Leistungsfähigkeit, Sicherheit und Qualität (Grundlegende Anforderungen)

In-house hergestellte IVD müssen bezüglich Leistungsfähigkeit (z.B. Sensitivität, Spezifität, etc) sowie den Anforderungen an Sicherheit und Qualität dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik (state of the art) entsprechen. Die Medizinprodukteverordnung schreibt dies in allgemeiner Form vor, wonach die Grundlegenden Anforderungen einzuhalten sind (Art. 4 MepV). Alle Betriebe, die in-house IVD herstellen, müssen über ein geeignetes Qualitätssicherungssystem verfügen.

3.2 Nachweis der Funktion, Validierung (Leistungsbewertung, Konformitätsbewertung)

Der betriebsintern herstellende Betrieb muss das in-house hergestellte IVD hinsichtlich dessen Leistung bewerten, d.h. validieren. Unter Leistung sind in diesem Zusammenhang - soweit zutreffend - die diagnostischen Leistungsparameter zu verstehen: analytische Sensitivität, diagnostische Sensitivität, analytische Spezifität, diagnostische Spezifität, Genauigkeit, Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit, einschliesslich die Beherrschung der bekannten Interferenzen und Nachweisgrenzen. Die Rückverfolgbarkeit der dem Kalibriermaterial und/oder dem Kontrollmaterial zugeschriebenen Werte muss durch verfügbare Referenzmessverfahren und/oder übergeordnete Referenzmaterialien gewährleistet sein. Die Merkmale und Leistungen dürfen sich nicht derart ändern, dass der klinische Zustand oder die Sicherheit der Patienten oder Anwender oder gegebenenfalls Dritter während der Lebensdauer der Produkte gefährdet werden. Die Produkte müssen so ausgelegt, hergestellt und konfektioniert sein, dass sich ihre Einsatzmerkmale und -leistungen während ihrer bestimmungsgemässen Anwendung unter den entsprechenden Lagerungsbedingungen (Temperatur, Feuchtigkeit usw.) nicht ändern. Der in-house herstellende Betrieb muss eine Konformitätsbewertung durchführen (s. Tabelle 2 des vorliegenden Merkblatts). Für in-house hergestellte Produkte der Liste A und B muss zusätzlich eine Konformitätsbewertungsstelle beigezogen werden, welche die erforderlichen EG Zertifikate ausstellt, ausser es handle sich um Produkte der Liste A, für welche keine CTS vorhanden sind. Für alle in-house hergestellten IVD muss der herstellende Betrieb eine zugehörige Konformitätserklärung erstellen (Art. 9 MepV).

3.3 Qualitätsdokumentation (technische Dokumentation)

Die das Produkt betreffende technische Dokumentation, die Qualitätsdokumentation, muss belegen, dass das Produkt den grundlegenden Anforderungen entspricht und die angepriesene Leistung erfüllt.

Der Inhalt der technischen Dokumentation ist in Anhang III Nummer 3 der Richtlinie 98/79/EG definiert und umfasst insbesondere:

- eine allgemeine Beschreibung des Produkts;
- die Dokumentation des Qualitätssicherungssystems;
- Entwicklungsunterlagen, einschließlich Bestimmung der Merkmale von Ausgangsmaterialien, Leistungsmerkmale und -grenzen der Produkte, Herstellungsverfahren, sowie — im Fall von Instrumenten — Konstruktionszeichnungen sowie Pläne von Bauteilen, Baugruppen, Schaltungen usw.;
- Im Fall von Produkten, die Gewebe menschlichen Ursprungs oder aus diesen Geweben gewonnene Stoffe enthalten, Angaben zum Ursprung und zu den Bedingungen der Gewinnung dieser Materialien;
- die zum Verständnis der Dokumentation erforderlichen Erläuterungen;
- die Ergebnisse der Gefahrenanalyse (Risikoanalyse)
- für sterile Produkte oder Produkte mit einem speziellen mikrobiellen Status oder Reinheitsgrad eine Beschreibung der angewandten Verfahren;
- die Ergebnisse von Berechnungen, vorgenommenen Prüfungen usw.;
- wenn ein Produkt zur Erfüllung seiner Zweckbestimmung an ein oder mehrere andere Produkte angeschlossen werden muss, den Nachweis, dass das erstgenannte Produkt bei Anschluss an ein oder mehrere andere Produkte, die grundlegenden Anforderungen erfüllt;
- die Prüfberichte;
- angemessene Angaben aus den Leistungsbewertungsprüfungen, mit denen die geltend gemachten Leistungsdaten auf der Grundlage eines Referenzmesssystems (soweit vorhanden) bestätigt werden; diese Angaben umfassen Informationen zu den verwendeten Referenzverfahren, Referenzmaterialien, bekannten Referenzwerten, Genauigkeit und Messeinheiten; diese Daten müssen aus in einer klinischen oder sonstigen geeigneten Umgebung vorgenommenen Untersuchungen oder aus der einschlägigen Literatur stammen;
- Etikettierung und Arbeitsanleitungen;
- Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen.

3.4 Etikettierung, Arbeitsvorschriften (Produktinformation)

Jedem Produkt sind Informationen beizugeben, welche die ordnungsgemäße und sichere Anwendung des Produkts ermöglichen (Art. 7 MepV). Diese Informationen umfassen die Angaben auf der Etikettierung und in den Arbeitsvorschriften. Betriebsintern hergestellte IVD nach Liste A und B müssen ein Konformitätskennzeichen gemäss Anhang I oder II MepV tragen, d.h. eine CE- oder MD-Markierung. Das Konformitätskennzeichen muss nicht angebracht werden bei in-house IVD nach Liste A, für welche keine CTS vorhanden sind und bei der Kategorie aller anderen Produkte gemäss Tabelle 2 des vorliegenden Merkblatts.

3.5 Meldung von in-house hergestellten IVD an Swissmedic (Notifikation)

In-house hergestellte IVD nach Liste A und B müssen der Swissmedic gemeldet (notifiziert) werden (Art. 6 MepV). Diese Notifikationspflicht gilt auch für in-house IVD nach Liste A, für welche keine CTS vorhanden sind. Ausgenommen von der Notifikationspflicht sind in-house hergestellte IVD der Kategorie aller anderen Produkte gemäss Tabelle 2 des vorliegenden Merkblatts.

3.6 Instandhaltung (Instandhaltung)

Sofern es sich beim in-house hergestellten IVD um ein Instrument, Apparat oder Gerät handelt und dieses für die medizinisch-analytische Diagnostik verwendet wird, muss der Anwender für die Durchführung der notwendigen Instandhaltung und der damit verbundenen Prüfungen sorgen (Art. 20 MepV).

3.7 Klärung von Beschwerden (Produktebeobachtungssystem)

Das Laboratorium muss hinsichtlich in-house hergestellter IVD über Prozesse zur Klärung von Beschwerden oder anderen Arten der Rückmeldung seitens der Ärzte, der Patienten oder von anderer Seite verfügen (Produktebeobachtungssystem, Art 14 MepV). Aufzeichnungen über

Beschwerden und die vom Laboratorium durchgeführten Aufklärungs- und Korrekturmassnahmen nach den geltenden Erfordernissen sind aufzubewahren.

3.8 Schwerwiegende Fehler (schwerwiegende Vorkommnisse)

Das Laboratorium muss hinsichtlich in-house hergestellter IVD über Prozesse verfügen, die dann wirksam werden, wenn bei den Untersuchungen schwerwiegende Fehler auftreten. Wenn wegen einem in-house hergestellten IVD der Tod oder eine schwerwiegende Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes von Patientinnen oder Patienten, von Anwenderinnen oder Anwendern oder von Dritten eingetreten ist oder hätte eintreten können, muss dies als schwerwiegendes Vorkommnis an die Swissmedic gemeldet werden (Art. 15 MepV) und Korrekturmassnahmen müssen eingeleitet werden.

4 Kombination von kommerziellen IVD

Kombinationen von verschiedenen kommerziellen IVD, z.B. ein Reagenzienkit auf einem Laborautomaten kommen routinemässig vor. Geschlossene Systeme (Kit, das exklusiv auf einem spezifischen Automaten zu verwenden ist) werden vom kommerziellen Hersteller in dieser Kombination auf die Systemleistung bewertet und entsprechend in der Gebrauchsanweisung beschrieben. Wenn ein Labor allerdings eine eigene Kombination von verschiedenen IVD verwenden will, welche in dieser Kombination nicht vom Hersteller, bzw. den Herstellern, bewertet wurde, muss das Labor diese eigene Kombination speziell validieren, d.h. eine Leistungsbewertung vornehmen, und sicherstellen, dass die Merkmale und Leistungen gemäss Kap. 3.1 und 3.2 sich nicht derart ändern, dass Patienten, Anwender oder gegebenenfalls Dritte gefährdet werden. Dies gilt auch für Kombinationen aus in-house hergestellten IVD und kommerziell erworbenen IVD.

5 Abänderung von kommerziellen IVD

Wenn ein Labor ein kommerzielles IVD abändert, kann der kommerzielle Hersteller die Verantwortung für sein Produkt nicht mehr übernehmen, weil es ausserhalb seiner Spezifikationen verwendet wird. Das Labor muss bezüglich Leistungsfähigkeit, Qualität und Sicherheit des IVD die Verantwortung übernehmen und die Abänderung speziell validieren, d.h. eine Leistungsbewertung vornehmen, und sicherstellen, dass die Merkmale und Leistungen gemäss Kap. 3.1 und 3.2 sich nicht derart ändern, dass Patienten, Anwender oder gegebenenfalls Dritte gefährdet werden. Wenn das kommerzielle IVD vom Labor derart abgeändert wird, dass die vom Hersteller vorgesehene Leistung oder Zweckbestimmung verändert ist, muss das Labor die Anforderungen für das erstmalige Inverkehrbringen, d.h. die Anforderungen für in-house hergestellte IVD, erfüllen (Art. 20a MepV).

6 Abgabeverbot

Die Abgabe von betriebsintern hergestellten Medizinprodukten für die In-vitro-Diagnostik ist verboten (Art. 17 MepV).

7 Weitergehende Anforderungen

Weitergehende Anforderungen von anderen Bereichen sind zu berücksichtigen, z.B. die Verwaltungsverordnung „Anleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten“^[5]. Diese Verwaltungsverordnung bezeichnet die für die Untersuchung von Spenderblut und Plasma geeigneten Tests, umschreibt die technischen Anforderungen für die Durchführung von Tests mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) und verweist auf Empfehlungen zur Überprüfung der Kompatibilität von labilen Blutprodukten mit der Empfängerin oder dem Empfänger.

8 Produkte für Forschungszwecke

Produkte für Forschungszwecke, die keine medizinische Zweckbestimmung haben, gelten gemäss MEDDEV. 2.14/1 rev. 1^[6] nicht als Medizinprodukte und fallen nicht unter die hier beschriebenen Anforderungen.

9 Übergangsbestimmungen

Da die Revision der MepV gegenüber der bisher gültigen Fassung für in-house IVD keine neuen Anforderungen enthält, sondern diese teilweise vereinfacht, sind keine Übergangsbestimmungen vorgesehen.

10 Referenzen

- [1] Änderung der Medizinprodukteverordnung (MepV, SR 812.213) vom 24. März 2010
- [2] Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika
- [3] CTS, Common Technical Specifications for in vitro-diagnostic medical devices, European Commission
- [4] KBMAL v2.0 (Kriterien für das Betreiben von medizinisch-analytischen Laboratorien, QUALAB)
- [5] Verwaltungsverordnung „Anleitung für geeignete Tests und Testverfahren bei Blut und Blutprodukten“, Swissmedic
- [6] MEDDEV. 2.14/1 rev. 1, Guideline on Medical Devices, IVD Guidance on Borderline issues, European Commission

Kontakt

Swissmedic, Abteilung Medizinprodukte
Hallerstrasse 7
Postfach
CH-3000 Bern 9
Tel. 058 463 22 51 / Fax 058 462 76 46

Weitere Informationen über Medizinprodukte finden Sie im Internet auf www.swissmedic.ch/md

Tabelle 1: Produkte nach Anhang II der Richtlinie 98/79/EG im Kontext der in-house Herstellung von IVD

Liste	Test #)	CTS vorhanden	Bemerkungen
A	Bestimmung von Blutgruppen: ABO-System	ja	Keine CTS vorhanden für Spezialdiagnostik §): - z.B HIV-2 DNA PCR etc.
	Bestimmung von Blutgruppen: Rhesus (C, c, D, E, e)	ja	
	Bestimmung von Blutgruppen: Kell-System	ja	
	Nachweis, Bestätigung, Quantifizierung von HIV 1 & 2	ja	
	Nachweis, Bestätigung, Quantifizierung von HTLV I & II	ja	
	Nachweis, Bestätigung, Quantifizierung von Hepatitis B	ja	
	Nachweis, Bestätigung, Quantifizierung von Hepatitis C	ja	
	Nachweis, Bestätigung, Quantifizierung von Hepatitis D	ja	
	Blut-Screening, Diagnose, Bestätigung der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)	ja	
B	Bestimmung von Blutgruppen: Duffy-System	nein	-
	Bestimmung von Blutgruppen: Kidd-System	nein	
	Bestimmung irregulärer Anti-Erythrozyten-Antikörper	nein	
	Nachweis, Quantifizierung von Röteln	nein	
	Nachweis, Quantifizierung von Toxoplasmose	nein	
	Nachweis von Phenylketonurie	nein	
	Nachweis von Zytomegalovirus	nein	
	Nachweis von Chlamydien	nein	
	Bestimmung von HLA Gewebetypen: DR, A, B	nein	
	Nachweis von Tumormarker: PSA	nein	
	Schätzung des Risikos §) von Trisomie 21	nein	

#) Ausschlaggebend, ob der Test unter Anhang II fällt, ist die Formulierung gemäss Anhang II in 98/79/EG. Nicht alle Tests für die gelisteten Analyten gelten als Produkte nach Anhang II. Falls der Test nicht unter Anhang II fällt, gehört er zu „allen anderen Produkten“, z.B. Test zur Charakterisierung von Rhesus D-Kategorien mit SSP (sequence-specific priming)-PCR, gem. Consensus Statement zu IVD rare blood groups (http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/consensus-statements/index_en.htm).

§) Für solche in-house IVD zur Spezialdiagnostik, für die es keine CTS gibt, gelten die Anforderungen für IVD nach Liste A, für die keine CTS vorhanden sind*) gem. Tabelle 2

§) inklusive Software

Tabelle 2: Anforderungen an die verschiedenen Kategorien in-house hergestellter IVD (MepV Änderung vom 24. März 2010)

	Kategorie MepV Art.	Liste A	Liste B	Liste A, für die keine CTS vorhanden*)	alle anderen Produkte
Grundlegende Anforderungen zu erfüllen	4	ja	ja	ja	ja
Qualitätssicherungssystem obligatorisch	10 (Anh. 3)	ja	ja	ja	ja
Vereinfachte IVD-Konformitätsbewertung durchführbar	10 (Anh. 3, Ziff. 16)	nein	nein	ja ^{@)}	ja
Reguläre Konformitätsbewertung obligatorisch	10 (Anh. 3, ausser Ziff. 16)	ja	ja	nein ^{@)}	nein
Konformitätsbewertungsstelle obligatorisch	10 (Anh. 3)	ja	ja	nein ^{@)}	nein
Konformitätskennzeichen anzubringen	8	ja	ja	nein ^{@)}	nein
Konformitätserklärung muss erstellt sein	10 (Anh. 3)	ja	ja	ja	ja
Technische Dokumentation obligatorisch	10 (Anh. 3) [98/79/EG]	ja	ja	ja	ja
Produktinformation obligatorisch	7	ja	ja	ja	ja
Notifikationspflicht	6	ja	ja	ja ^{§)}	nein
Abgabe	17	verboten	verboten	verboten	verboten
Produktebeobachtungssystem obligatorisch	14	ja	ja	ja	ja
Schwerwiegende Vorkommnisse meldepflichtig	15	ja	ja	ja	ja

*) Siehe Angaben unter Bemerkungen in Tabelle 1

@) Sofern der herstellende Betrieb ein national bezeichnetes Referenzlabor oder ein Labor mit gleichwertiger Qualifikation ist

§) Der Meldung sind zusätzlich die Bestätigung der Akkreditierung, Bewilligung oder Anerkennung beizulegen