

25.08.2020

## **Stellungnahme der AWMF zur Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR)**

Die neue EU-Verordnung über Medizinprodukte 2017/745 (Medical Device Regulation, MDR) ersetzt die bisherigen Richtlinien 93/42/EWG über Medizinprodukte (Medical Device Directive, MDD) und 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte (Active Implantable Medical Devices, AIMD). Die Richtlinie über In-vitro Diagnostika 98/79/EG (IVD) wird durch eine eigene EU-Verordnung 2017/746 (In-Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation, IVDR) abgelöst. Ein Abriss über die aktuelle Gesetzeslage in diesem Bereich wird im abschließenden Teil des vorliegenden Textes gegeben.

### **Neue Anforderungen an Gesundheitseinrichtungen**

Zur Sicherstellung der Patientenversorgung nutzen heute medizinische Laboratorien verschiedenster Fachrichtungen vielfach aus Mangel an geeigneten kommerziell verfügbaren Diagnostika-Testbestecken eigenentwickelte Tests, die sogenannten Laboratory Developed Tests (LDT).

LDT sind definiert als selbst entwickelte und validierte Untersuchungsverfahren, in welchen Reagenzien, Kits, Kontrollen, Geräte, Software ohne CE-Kennzeichnung oder in Kombination von CE- und nicht CE-gekennzeichneten Komponenten für in-vitro-diagnostische Zwecke eingesetzt werden. Auch zählen darunter die Verwendung CE-gekennzeichneter IVD, die außerhalb der Angaben in Produktinformationen des Herstellers genutzt werden (Off Label Use), sowie von Testbestecken ohne CE-Kennzeichnung mit dem Vermerk 'Research Use Only' (RUO-Produkte).

Die Gesundheitseinrichtungen haben gemäß Artikel 5, Absatz 5 der IVDR auch zukünftig die Möglichkeit, Produkte, wie bisher nach dem MPG auch, „in einem nicht-industriellen Maßstab“ hausintern herzustellen, zu ändern und zu verwenden, wenn diese nicht an eine andere juristische Person abgegeben werden. Die Inbetriebnahme des LDT ist auch weiterhin ohne Einbeziehung einer Benannten Stelle und ohne Anbringung einer CE-Kennzeichnung realisierbar.

Mit Ausnahme der Erfüllung der in Artikel 5, Absatz 5 der IVDR gelisteten Anforderungen sind eigenhergestellte Testbestecke von den Anforderungen der EU-Verordnung ausgenommen.

Die IVDR schränkt jedoch die bisherigen Freiheiten der Herstellung und Verwendung von LDT erheblich ein. So ist u.a. ihr Einsatz zur Diagnostik nur noch dann erlaubt, wenn die Gesundheitseinrichtung eine Begründung dafür liefert, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt mit CE-Kennzeichnung befriedigt werden können.

Bezüglich Software, die Teil eines IVD ist (embedded software) oder selbst ein IVD darstellt (standalone software), macht die alte IVD Richtlinie und das MPG mit einer Ausnahme<sup>1</sup> keine konkreten Angaben zur Entwicklung, Validierung und Dokumentation. Die IVDR stellt auch hier spürbar höhere Anforderungen, nicht nur an kommerziell entwickelte, sondern eben auch an In-Haus-entwickelte Software.

Und weiterhin müssen die Gesundheitseinrichtungen ähnlich wie Hersteller als Wirtschaftsakteure über geeignete Qualitätsmanagementsysteme verfügen und selbstverständlich die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen des Anhang I der IVDR erfüllen, eine geeignete Dokumentation über das Herstellverfahren einschließlich Zweckbestimmung erstellen, Erfahrungen aus der klinischen Verwendung begutachten sowie alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen ergreifen.

### **Regelungsbedarf Laboratory Developed Tests auf nationaler und EU-Ebene**

Die EU-Verordnung hat es versäumt, die Anforderungen an Gesundheitseinrichtungen, die eigenentwickelte Produkte zur Diagnostik einsetzen und ausschließlich intern verwenden, präzise und unmissverständlich von denen an Wirtschaftsakteure abzugrenzen. Ausgehend von den Inhalten des Anhangs I ergeben sich aus zahlreichen Querverweisen in der IVDR wie beiläufig weitere Bestimmungen, die letztendlich in der Erfüllung weiterer, bislang ausgeschlossener Anforderungen enden.

Die EU-Verordnung ermöglicht nationale Regelungen, welche mit dem MPEUAnpG und MPEU-AnpV für die Medizinprodukte bereits eingeleitet wurden. Im Zuge der notwendigen nationalen Anpassung des gesetzlichen Rahmens für IVD können diese 'Regulierungslücken' pragmatisch geschlossen und die sich bietenden Freiheitsgrade genutzt werden, ohne jedoch zusätzliche Anforderungen zu formulieren, die über den Regelungsinhalt der EU-Verordnung hinausgehen. Die fehlenden Vorgaben sind allein deswegen schon zu spezifizieren, damit im föderalen Deutschland die regionalen Überwachungsbehörden, die Gesetzeslücken nicht individuell und divergent auslegen können.

Andererseits ist der gesetzliche Rahmen für IVD sowohl durch die IVDR und das MPDG bereits gesetzt und lässt somit über die verbliebenen Öffnungsklauseln hinaus keinen nationalen Alleingang zu. Umso maßgebender ist es, auf EU-Ebene die unklaren Regelungen bezüglich LDT zu adressieren und auf weitere Ausgestaltungen Einfluss zu nehmen. Die Medical Device Coordination Group (MDCG) steht der EU-Kommission beratend zur Seite und unterstützt diese und die Mitgliedstaaten bei der Sicherstellung einer harmonisierten Umsetzung der beiden EU-Verordnungen u.a. durch Erstellung verschiedener Dokumente und Leitfäden. Im Rahmen der Marktüberwachung soll eine Guidance für In-house Manufacturers etabliert werden, in denen dann die kritischen und nicht definierten Sachverhalte bezüglich LDT reguliert werden können.

Neben den genannten 'Regulierungslücken' muss auf weitere Aspekte hingewiesen werden:

- In Europa sind 30 Millionen, in Deutschland ca. 4 Millionen Erwachsene und Kinder von 5.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen (Orphan Diseases) betroffen. Um diesen Menschen Zugang zu einer besseren Diagnose und hochwertiger Behandlung zu ermöglichen, haben 2010 das BMG gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Allianz

---

<sup>1</sup> Software, die spezifisch zur Schätzung des Risikos von Trisomie 21 bestimmt ist.

Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) und das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegründet. Auch die EU fördert seit dem Erlass zweier Richtlinien in 2011 und 2013 die Zusammenarbeit und Koordination auf europäischer Ebene zur Bekämpfung seltener, komplexer Krankheiten mit geringer Prävalenz. Vor genau diesem Hintergrund nahmen 2017 die ersten Europäischen Referenznetzwerke (ERN) ihre Arbeit auf.

Die Anforderungen der IVDR scheinen in zweifacher Hinsicht diesen Maßnahmen entgegenzuwirken:

Es ist davon auszugehen, dass gerade die kommerzielle Vermarktung von Nischenprodukten wie IVD für Orphan Diseases Diagnostik aufgrund der hohen Kosten für den Zulassungsaufwand und der zu erwartenden niedrigen Einnahmen im Markt sich nicht rechnen werden. Sonderregelungen und Fördermaßnahmen wurden in Europa für die Erforschung, Entwicklung und Inverkehrbringen von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen mit der EU-Verordnung EG 141/2000 geschaffen, welche die Arzneimittel-Zulassung erleichtert und Forschungsanreize für die Pharmaindustrie setzt. Auch über Erleichterungen und Sonderregelungen für IVD-Produkte zur Diagnose seltener Krankheiten muss zwingend auf EU-Ebene nachgedacht werden, da diese in der IVDR bisher gänzlich unberücksichtigt bleiben.

Künftig werden medizinische Laboratorien weiterhin auf ihre LDT zurückgreifen müssen. Entsprechend wird es immens wichtig sein, dass Laboratorien und Forschungseinrichtungen von politischer Seite unterstützt und vom administrativen Aufwand entlastet werden, um eine Versorgungslücke nicht nur in der Übergangsphase der IVDR-Einführung zu verhindern, sondern auch zukünftig und langfristig für eine qualitativ hochwertige Patientenversorgung und gleichzeitig die Entwicklung innovativer Verfahren zur Diagnose und zur besseren Therapien zur Patientenbehandlung garantieren zu können.

- In der jetzt noch gültigen EU-Richtlinie sind LDT, die in Laboratorien von Gesundheitseinrichtungen zur Verwendung im selben Umfeld hergestellt und nicht in den Verkehr gebracht werden, vollständig ausgenommen. Die bereits in den Laboratorien verwendeten Produkte sind nach IVDD keine IVD-Produkte und gelten daher legal auch als nicht in Betrieb genommen. Für nicht in Betrieb genommene Produkte gilt nicht die Übergangsfrist bis 2025, sondern es greift am Stichtag 26. Mai 2022 der Artikel 5 Absatz 5 der IVDR. Die Gesundheitseinrichtungen sollten jedoch wie kommerzielle Diagnostika-Hersteller von dieser Übergangsfrist profitieren können.
- Mit Blick auf die immer größer werdende Belastung durch die COVID-19-Pandemie für die Gesundheitssysteme EU-weit, den Verzögerungen für die Benennung von Benannten Stellen, vorgesehenen Expertengremien sowie in der Bereitstellung der erforderlichen Rechtsakten und Guidances muss nach dem MDR-Moratorium auch dringend der Zeitrahmen für die IVDR angepasst werden. Im Moment konzentriert sich die Kapazität vieler Diagnostik-Unternehmen aufgrund der Herausforderungen, die die Pandemie für ihre Produktion und ihren Vertrieb mit sich bringt, auf die Verfügbarkeitshaltung bestehender diagnostischer Kits und nicht auf die Vorkehrungen, die jetzt notwendig wären, um eine reibungslose Implementierung der IVDR im vorgesehenen Zeitrahmen gewährleisten zu können.

## Aktuelle Gesetzeslage in Europa und Deutschland

Aufgrund der COVID-19-Pandemie ist der ursprünglich offizielle Geltungsbeginn der MDR durch Europa-Parlament und -Rat kurzfristig um ein Jahr auf den 26. Mai 2021 verschoben worden. Auf den Geltungsbeginn der IVDR, die ab dem 26. Mai 2022 in Kraft tritt, hat diese Verschiebung keinen Einfluss.

- Die beiden neuen EU-Verordnungen werden mit ihrem jeweiligen Geltungsbeginn EU-weit in allen Mitgliedstaaten unmittelbares Recht, somit ergibt sich ein gesetzlicher Anpassungsbedarf der nationalen Rechtsvorschriften. Das bisherige Medizinprodukte-Gesetz (MPG), das sowohl Medizinprodukte als auch In-vitro Diagnostika (IVD) erfasst, und seine acht ausführenden Rechtsverordnungen dienen der nationalen Umsetzung der noch gültigen, oben genannten EU-Richtlinien<sup>2</sup>.
- Zum Vollzug der umfangreichen Anpassungen hat die Bundesregierung am 6. November 2019 einen neuen Gesetzesentwurf zur Anpassung des nationalen Medizinprodukterechts an beide EU-Verordnungen, das sogenannte Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz (MPEUAnpG), veröffentlicht. In Artikel 1 ist das Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz (MPDG) festgeschrieben, welches das bestehende MPG am 26. Mai 2020 hätte ablösen sollen und dessen In-Kraft-Treten im Zuge des 'Zweiten Gesetzes zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite' vom 19. Mai 2020 auf den 26. Mai 2021 verschoben worden ist.
- Beide EU-Verordnungen, MDR und IVDR, enthalten konkrete, an die EU-Mitgliedstaaten adressierte Regelungsaufträge und sehen eine Reihe von Öffnungsklauseln für den nationalen Gesetzgeber vor, welche die Bundesregierung im MPDG nutzt. Neben der Umsetzung der Regelungen aus dem Übereinkommen des Europarats über Arzneimittel- und Medizinproduktefälschungen (Medicrime-Konvention) werden im MPEUAnpG wesentliche Änderungen und Ergänzungen angesichts Kompetenzverschiebung von den Ländern zur Bundesoberbehörde (BfArM, PEI) im Bereich der Vigilanz (Erfassung und Bewertung meldepflichtiger Vorkommnisse und Sicherheitsmaßnahmen, Umgang mit unvermeidbaren Risiken) und Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen und Leistungsstudien vollzogen.
- Begleitend zum MPEUAnpG hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zwischenzeitlich den Entwurf einer Medizinprodukte-EU-Anpassungsverordnung (MPEUAnpV) veröffentlicht, die, wie das Gesetz, der Anpassung der nationalen Verordnungen an die europäische Rechtslage dient. Kernstück der MPEUAnpV sind neben weiteren Änderungen Regelungen der Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (MPAMIV, Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung) und wird bei Inkrafttreten die MPSV ersetzen.

---

<sup>2</sup> Unter die nationalen Rechtsverordnungen fallen u.a. die Medizinprodukte-Verordnung (MPV), Medizinprodukte-Betreiber-Verordnung (MPBetreibV), Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung (MPSV), die Verordnung über die klinische Prüfung von Medizinprodukten (MPKPV).

- Zahlreiche nationale Körperschaften, Verbände, Fachgesellschaften und Institutionen haben die Möglichkeit einer Stellungnahme zu den Referentenentwürfen des MPAnpG-EU und der MPEUAnpV, genutzt. Diese sind auf der Homepage des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht.
- In Bezug auf In-vitro Diagnostika (IVD) gelten jedoch die vorgenommenen gesetzlichen Anpassungen auf nationaler Ebene zunächst nicht. Das MPG und die entsprechenden Verordnungen behalten für die IVD über den Geltungsbeginn des MPDG hinaus bis zum 25. Mai 2022 weiterhin Gültigkeit. Dennoch sind bereits im heute vorliegenden MPDG-Entwurf mit Geltungsbereich Medizinprodukte gültige Eckdaten auch für die Umsetzung der IVDR verankert. So wird es z. B. für die Beantragung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen und Leistungsstudien, die das MPDG detaillierter als die MDR regelt und teilweise über die Anforderungen der MDR hinausgeht, keine divergenten Regelungen geben.
- Beide EU-Verordnungen, MDR und IVDR, richten sich in erster Linie an Wirtschaftsakteure, nämlich Händler, Hersteller und Importeure, sowie an Benannte Stellen und Behörden. Sie betreffen aber gleichwohl Anwender und Betreiber wie Gesundheitseinrichtungen, wobei zwischen medizinischen Laboratorien, Kliniken, Krankenhäusern und Pflegeheimen nicht differenziert wird.

Die AWMF befasst sich seit 2019 in einer Sektion der Ad-hoc-Kommission *Bewertung von Medizinprodukten* mit der Implementierung der IVDR und insbesondere den Auswirkungen auf die Entwicklung und die Anwendung von labordiagnostischen Verfahren aus Eigenherstellung. Konkrete Vorschläge und Forderungen werden in weiteren spezifischeren Stellungnahmen der AWMF in den kommenden Monaten formuliert werden.