

Berlin, 20.09.2019

Gründung einer Sektion: In vitro-Diagnostik (IVD) in der AWMF Ad-hoc-Kommission „Bewertung von Medizinprodukten“

Chancen und Risiken der neuen IVDR

Diagnostische Untersuchungen von Körperflüssigkeiten und Geweben gehören zum Fundament der Medizin. Schätzungsweise über 2 Milliarden Untersuchungen der In vitro-Diagnostik (IVD) werden in Deutschland jährlich angefordert.

Die regulatorischen Anforderungen für die Herstellung, Vermarktung und Anwendung von Diagnostika werden seit 2017 durch EU-Recht neu festgelegt. Die Verordnung (EU) 2017/746 („IVDR“) ist mit einer Übergangfrist bis Mai 2022 von Herstellern, Behörden und klinischen Anwendern in allen Mitgliedstaaten umzusetzen, die nationale Gesetzgebung ist anzupassen.

Ohne Zweifel bietet die IVDR Chancen für eine Verbesserung der Diagnostik: Während in Deutschland bislang für den Großteil der Diagnostika ein Verfahren der reinen Selbst-Deklaration durch die Hersteller zum Inverkehrbringen ausreichend war („CE“-Kennzeichnung), wird künftig ein „Konformitätsbewertungsverfahren“ unter Einbeziehung unabhängiger, sog. „Benannter Stellen“ (*Notified Bodies*) die Regel sein. Hierdurch soll die Qualität der IVD durch Überprüfung durch unabhängige Dritte verbessert bzw. sichergestellt werden. Ebenso sind Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung vorgesehen, eine neue EU-weite Datenbank zur Produktidentifikation (UDI, unique device identification) von IVD und ein Netzwerk europäischer Referenzlaboratorien. Ferner wird vor der Vermarktung eine ausführliche Darlegung der klinischen Evidenz und des Nutzens von Diagnostika gefordert. Zudem regelt die IVDR die Anwendung von Untersuchungsverfahren, die in Gesundheitseinrichtungen selbst entwickelt und zur Anwendung gebracht werden (*laboratory developed tests, LDT*), erstmals auf europäischer Ebene und für die Staaten verbindlich.

Neben dem möglichen Nutzen der IVDR birgt die Umsetzung dieser Verordnung jedoch auch erhebliche Risiken für die Versorgung der Patienten mit leistungsfähiger Diagnostik. Diese Risiken beziehen sich auf derzeit nicht absehbare Probleme bei der Verfügbarkeit von kommerziellen Testsystemen (insbesondere der Diagnostik seltener Erkrankungen), auf die Anwendung von innovativen Spezialuntersuchungen aus Eigenherstellung, auf die Adaptierbarkeit und Flexibilität von molekulardiagnostischen Untersuchungen in hochdynamischen Bereichen wie der personalisierten Onkologie und nicht zuletzt auf zu erwartende Kostensteigerungen (die mit erhöhten Anforderungen einhergehen dürften). Auch ist im Bereich der Spezialuntersuchungen eine Monopolisierung durch einzelne industriell hergestellte Testverfahren zu befürchten.

Insgesamt verlangt die IVDR einen deutlich höheren Dokumentationsaufwand durch die Hersteller als bisher. Das Ausmaß der zusätzlich erforderlichen administrativen Anforderungen ist so groß, dass zu befürchten ist, dass insbesondere für Tests für spezifische Patientengruppen und im Hinblick auf seltene Erkrankungen ab spätestens 2022 Versorgungslücken auftreten könnten (in der EU gilt eine Erkrankung als "selten", wenn von ihr maximal 5 von 10.000 Menschen betroffen sind).

Auch alle bereits seit langer Zeit im Markt befindlichen und bewährten Produkte müssen ohne Bestandsschutz das komplette Verfahren der Konformitätsbewertung, größtenteils einschließlich Zertifizierung, durchlaufen. Dabei ist der administrative Mehraufwand nicht auf den neu anstehenden Zertifizierungsprozess beschränkt, sondern wird in erheblichem Umfang kontinuierlich nach der Markteinführung weiter anfallen. Für kleine, spezialisierte Hersteller von Diagnostika sind die neu aufgestellten Vorgaben zum Teil durchaus existenzbedrohend.

Die Anwendung von Tests aus Eigenherstellung (LDT) unterliegt zwar nach der IVDR – ähnlich wie nach dem noch gültigen deutschen Medizinproduktegesetz (MPG) – nicht der CE-Kennzeichnungspflicht, die künftigen, europaweit verpflichtenden Anforderungen sind jedoch deutlich umfangreicher als bisher. Insbesondere soll ihre Anwendung nur noch in den Fällen zulässig sein, in denen die spezifischen diagnostischen Erfordernisse eines Tests aus Eigenherstellung für eine Patientenzielgruppe entweder nicht oder nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt befriedigt werden kann. Ein Bestandsschutz ist bislang nicht vorgesehen. Diese Regelung ist lückenhaft und erzeugt Unwägbarkeiten, die klinisch-diagnostisch hochrelevant sind. So wird beispielsweise die Neuentwicklung eines speziellen Tests mit dem Risiko belastet, dass die Anwendbarkeit ggf. nicht mehr sichergestellt ist, sobald zu einem späteren Zeitpunkt ein kommerzieller Test verfügbar werden sollte, der vergleichbare Leistungsmerkmale aufweist. Diese Konstellation kann bei der Entwicklung von LDT-Spezialtests ein schwerwiegendes Innovationshindernis darstellen. Darüber hinaus werden im Hinblick auf LDT die eigentlichen Anforderungen zur Einführung eines Qualitäts- und Risikomanagementsystems durch die IVDR zahlreiche weitere, bislang offene Fragen und Problemfelder aufgeworfen.

Die anstehende Implementierung der IVDR – auf EU-Ebene wie auf Ebene der jeweiligen Mitgliedstaaten - ist ein außerordentlich komplexer Prozess, der eine Reihe von Beteiligten einschließt und noch lange nicht abgeschlossen ist. So stehen gegenwärtig die Novellierung des MPG und der korrespondierenden Verordnungen an. Zudem wird auf Ebene der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zurzeit die *Guidance zu Companion Diagnostics* neu verfasst. Ebenso stehen wesentliche *Implementing acts* von Seiten der Europäischen Kommission noch aus, und *Guidance-Dokumente* für Kernprozesse (wie z.B. die Dokumentation des klinischen Nutzens von Diagnostika) stehen noch nicht zur Verfügung. Auch sind die Voraussetzungen für die zu implementierenden „Referenzlabore“, die die „Benannten Stellen“ beratend unterstützen sollen, noch nicht definiert, was zur Folge hat, dass sich interessierte Einrichtungen nicht als Referenzlabore bewerben können und ein „Engpass“ vorprogrammiert ist. Dieser Zustand behindert die Anstrengungen der in der in vitro-Diagnostik tätigen ärztlichen Professionen und der IVD-Industrie, sich auf die definitive Umsetzung der IVDR vorzubereiten. Andererseits bestehen hier Möglichkeiten einer konstruktiven Einflussnahme auf die Umsetzung der IVDR im Sinne der Ärzteschaft und der Patienten. Grundsätzlich erscheint es unbedingt notwendig, dass bei der Umsetzung eines so grundlegenden und komplexen Regulariums wie der IVDR ärztliche Gesichtspunkte und wissenschaftliche Expertise aus allen Feldern der Diagnostik in administrative und politische Prozesse und Entscheidungen in angemessener Weise eingebracht werden.

Da die IVDR alle in vitro-diagnostisch orientierten Fächer betrifft, hat die AWMF als Dachverband der Medizinischen Fachgesellschaften inzwischen eine **Sektion** innerhalb der Ad-hoc-Kommission *Bewertung von Medizinprodukten* (Leitung Prof. Dr. E. Klar, Dt. Ges. f. Chirurgie) zu diesem Themenkomplex etabliert. Ein konstituierendes Treffen der Sektion fand im Juli 2019 statt. Vertreten sind in der Sektion bislang folgende Fachgesellschaften (in alphabetischer Reihenfolge): DGHM (Dt. Ges. für Hygiene und Mikrobiologie), DGKL (Dt. Ges. für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin), DGP (Dt. Ges. für Pathologie), DGRA (Dt. Ges. für Regulatory Affairs, (extern)), DGTI (Dt. Ges. für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie), GfH (Gesellschaft für Humangenetik), GfV (Gesellschaft für Virologie), GTH (Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung), INSTAND.

Folgende **Ziele** wurden bislang für die Arbeit der Sektion formuliert:

- Bereitstellung von Informationsmöglichkeiten für die direkt bzw. indirekt betroffenen Ärzte und Naturwissenschaftler (öffentliche Veranstaltungen, Texte innerhalb der AWMF-Website, Stellungnahmen)
- Information von Öffentlichkeit und Patientenkreisen
- Etablierung eines konstruktiven Dialogs zwischen der Ärzteschaft und den designierten Überwachungsbehörden
- Formulierung von Forderungen an die Implementierung der IVDR auf nationaler und auf EU-Ebene mit entsprechenden Stellungnahmen (z.B. zur Planungssicherheit im Rahmen der Entwicklung und Implementierung von Tests aus Eigenherstellung)
- Entwicklung gemeinsamer Standards für die Validierung und Darlegung von Tests aus Eigenherstellung
- Etablierung als wissenschaftlich-medizinischer Ansprechpartner für Behörden, Industrie, Anwender und Politik

Insgesamt soll die Sektion dazu beitragen, die Chancen der Implementierung der IVDR möglichst gut zu nutzen und Risiken und Kosten für die Bevölkerung zu minimieren, insbesondere durch das Einbringen medizinisch-wissenschaftlicher Expertise in die Leistungsbewertung von Diagnostika.

Nach der erfolgten Konstituierung der Sektion durch die AWMF-Mitgliedsgesellschaften, die unmittelbar von der IVDR betroffen sind, möchten wir nun alle weiteren möglicherweise betroffenen Fachgesellschaften zur Mitarbeit auffordern und bei Interesse um die Benennung von Delegierten bitten.

für die Sektion: Prof. Dr. med. Michael Vogeser (Michael.Vogeser@med.uni-muenchen.de)

Bitte wenden sie sich bei Interesse an die AWMF Geschäftsstelle: office@awmf.org