

Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (IVDR) und deren Relevanz für das Fach Humangenetik

Bericht des GfH-AK-IVDR

zum Stand der Umsetzung der Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission

***Vorbemerkung:** Die Ausführungen wurden vom GfH-AK-IVDR nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Sie erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie stellen einen Problemaufriss dar und sind keine Handlungsempfehlungen im juristischen Sinne. Die Autoren übernehmen keinerlei Haftung. Jede Einrichtung und jedes Labor ist gehalten, die Sachverhalte gemäß der aktuellen Entwicklungen und Gegebenheiten selbst zu überprüfen bzw. zu erarbeiten.*

Der Arbeitskreis IVDR der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH-AK-IVDR)

Dr. rer. nat. Petra Hoffmüller	MGZ München (GfH-Delegierte bei AWMF Ad-hoc-Kommission - Sektion "In vitro-Diagnostik")
Dr. rer. nat. Anna Teubert	amedes MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Hämostaseologie, Humangenetik und Mikrobiologie, Hannover
M.Sc. Juliane Riess	MVZ Martinsried GmbH, Medicover Humangenetik Martinsried (BVDH-Delegierte)
Dipl.-Biol. Winfried Schmidt	Gemeinschaftspraxis für Humangenetik und Genetische Labore, Dres. Peters, Kleier, Preuße, Hamburg
Prof. Dr. med. Christian Hübner	Leiter des Instituts für Humangenetik, Jena
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann	Institut für Humangenetik, Aachen (GfH-Vizepräsident)
Dr. med. Tim Strom	Institut für Humangenetik, TU München
Dr. rer. biol. hum. Christine Scholz	München (GfH-Geschäftsführung)

Einleitung

Die Europäische Verordnung über In-vitro-Diagnostika ((EU) 2017/746, IVDR) trat gemeinsam mit der Verordnung für Medizinprodukte ((EU) 2017/745, MDR) am 25.05.2017 offiziell in Kraft. Die IVDR wird nach einer fünfjährigen Übergangszeit am 26.05.2022 unmittelbar geltendes Recht in allen Mitgliedstaaten der EU sein.

Die Anforderungen an das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika (IVD) formuliert die neue IVDR konkreter und tiefgreifender als die derzeit noch gültige Richtlinie 98/79/EG über IVD (IVDD) und betrifft nicht nur klassische IVD-Hersteller mit teilweise erheblichen Auswirkungen, sondern auch medizinische Laboratorien aller Fachbereiche, vor allem die, die in-Haus-Verfahren (laboratory developed tests, LDT) zur Diagnostik einsetzen.

Die IVDR hat direkte Auswirkungen auf die Labordiagnostik im Fach Humangenetik, gerade weil in humangenetischen Laboratorien viele Produkte aus Eigenherstellung entwickelt und angewendet werden.

Gemäß IVDR besteht weiterhin die Möglichkeit, Verfahren in Eigenherstellung ohne Einbindung einer benannten Stelle und ohne Anbringung einer CE-Kennzeichnung für Diagnostik zu nutzen, jedoch sind die Anforderungen für den Bereich LDT signifikant gestiegen.

Im Folgenden möchte die GfH ihre Mitglieder auf die Bedeutung der IVDR und ihre möglichen Konsequenzen hinweisen. Die Anforderungen der IVDR an die Labordiagnostik ist derzeit nicht in allen Thematiken klar und eindeutig definiert und lassen unserer Meinung nach einen, wenn auch kleinen Gestaltungsspielraum für die praktische Umsetzung und Auslegung der Verordnung zu.

Deshalb wird sich die GfH dafür stark machen, in Zusammenarbeit mit weiteren Fachgesellschaften im Rahmen der unter dem Dach der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) Einfluss auf die Ausgestaltung zu nehmen. Aus diesem Grunde wurde ein Arbeitskreis der GfH gegründet, der über den Stand der IVDR berichtet sowie Werkzeuge und Leitfäden entwickeln wird, die Ihnen zur Umsetzung der IVDR im eigenen Labor helfen werden. Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt kein dringender Handlungsbedarf besteht, nehmen Sie bitte Folgendes mit:

- Die Verordnung sagt WAS zu tun ist, aber nicht WIE.
- Die IVDR gilt bereits jetzt, eine Verlängerung der Übergangsfrist über den 26.05.2022 ist nicht zu erwarten.
- Die Bundesregierung wird auf die strikte Umsetzung der IVDR achten, unabhängig von den Auswirkungen auf die Verfügbarkeit notwendiger diagnostischer Untersuchungen und von möglichem Mehraufwand und -kosten für die Gesundheitseinrichtungen.
- Die Gesundheitseinrichtungen (d.h. jedes Labor, jede Praxis) sind selbst für die korrekte Einhaltung der IVDR verantwortlich.

Rechtlicher Hintergrund

Am 26.05.2020 wird die *Medical Device Regulation* (EU) 2017/745, am 26.05.2022 die *In Vitro Diagnostics Regulation* (EU) 2017/746 unmittelbar geltendes Recht in allen EU-Mitgliedstaaten sein. Beide Verordnungen enthalten konkrete, an die Mitgliedstaaten adressierte Regelungsaufträge und sehen zugleich eine Reihe von Öffnungsklauseln für den nationalen Gesetzgeber, innerstaatliche Zuständigkeitsregelungen und Anpassungen nationaler Vorschriften vor.

Daraus ergibt sich ein gesetzlicher Anpassungsbedarf im nationalen Medizinprodukterecht durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Neben dem MPG, das sowohl Medizinprodukte als auch IVD erfasst, sind weitere Rechtsvorschriften im Medizinprodukterecht zu überarbeiten: MPV (Medizinprodukte-Verordnung), MPBetreibV (Medizinprodukte-Betreiberverordnung), MPSV (Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung), MPKPV (Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten), MPGVvV (Medizinprodukte-Durchführungsvorschrift) und weitere.

Im Bundeskabinett wurde im November 2019 der Entwurf eines Gesetzes zur Anpassung des Medizinprodukterechts (MPEUAnpG, Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz) an beide EU-Verordnungen beschlossen. Kernstück dieses Gesetzes ist das Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz (MPDG), das das bisherige MPG ablösen wird und am 5. März 2020 vom Bundestag beschlossen wurde. Derzeit liegt ein weiterer Entwurf zur Regelung der Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (MPAMIV, Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung) als Referentenentwurf vor und wird bei Inkrafttreten die MPSV ersetzen.

In Bezug auf IVD gelten die derzeit vorgenommenen gesetzlichen Anpassungen auf nationaler Ebene zunächst nicht, das MPG und entsprechende Verordnungen behalten für IVD weiterhin bis zum 25. Mai 2022 Gültigkeit. In einem zweiten Schritt mit Geltungsbeginn der IVDR werden die nationalen Verordnungen dann für IVDs durch das BMG angepasst werden.

Die IVDR und die geänderten nationalen Gesetzgebungen haben direkte Konsequenzen für die Verwendung von eigenentwickelten und -hergestellten IVDs in Gesundheitseinrichtungen. Das Spektrum reicht von selbst entwickelten Verfahren mit und ohne Nutzung kommerziell verfügbarer Testkits bis hin zu einfacher (z.B. basierend auf Excel) und komplexer (z. B. NGS) Auswertesoftware.

Die Voraussetzungen, unter denen die eigenentwickelten Produkte als IVD im Labor verwendet werden dürfen, ist in der IVDR bindend festgelegt (Art. 5 Abs. 5). Im Folgenden ein Auszug:

- Die Produkte dürfen nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben werden.
- Die Herstellung und die Verwendung der Produkte erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme und das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der DIN-Norm EN ISO 15189 oder nationalen Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften.
- Die Gesundheitseinrichtung liefert in ihrer Dokumentation eine Begründung dafür, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt erfüllt werden können.
- Die Gesundheitseinrichtung stellt ihrer zuständigen Behörde auf Ersuchen Informationen über die Verwendung der betreffenden Produkte zur Verfügung, die auch eine Begründung für deren Herstellung, Änderung und Verwendung beinhalten.
- Ausstellung einer Erklärung, dass die Produkte die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I dieser Verordnung erfüllen, und gegebenenfalls Angaben mit entsprechender Begründung darüber, welche Anforderungen nicht vollständig erfüllt sind.
- Die Gesundheitseinrichtung begutachtet die Erfahrungen, die aus der klinischen Verwendung der Produkte gewonnen wurden und ergreift alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen.

Die Verwendung von eigenentwickelten Produkten unterliegt damit wesentlich stringenteren Bedingungen als bisher von der IVDD und dem noch gültigen MPG gefordert.

Schritte der GfH

In welchem Umfang und in welcher Form diese Vorschriften umgesetzt werden müssen, ist in Einzelheiten noch nicht auf nationaler Ebene definiert. Die GfH ist hierzu in Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften unter dem Dach der AWMF darum bemüht, bei der Gestaltung mitzuwirken.

Über den GfH-AK-IVDR verfolgt die GfH die Einführung und Umsetzung der IVDR in nationales Recht und wird baldmöglichst die GfH-Mitglieder über nächste Schritte informieren. Die GfH-AK-IVDR wird eine Reihe von Themen aufgreifen. So wird sie einen Leitfaden zur Verfügung stellen, der den Laboratorien eine Anleitung zur Umsetzung und Einhaltung der neuen Gesetzgebung bietet.

Weiterhin soll in Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften und der AWMF, aber auch anderen Gremien, Stakeholdern sowie Entscheidungsträger auf politischer Ebene in den nächsten Monaten auf die Tragweite der IVDR, insbesondere in Hinblick auf mögliche diagnostische Versorgungsengpässe für Menschen mit seltenen Erkrankungen, hingewiesen werden.

Unabhängig von den Aktivitäten der GfH-AK-IVDR rät die GfH ihren Mitgliedern, sich mit den Inhalten der IVDR auseinander zu setzen und proaktiv z. B. bei einer Bestandsaufnahme der im eigenen Labor für diagnostische Untersuchungen eingesetzten Medizinprodukte (Geräte, Reagenzien, Kits, Software) entsprechend den Begriffsbestimmungen nach IVDR Art. 2 (2) vorzugehen.

Glossar

Gesundheitseinrichtung	<p><i>Organisation, deren Hauptzweck in der Versorgung oder Behandlung von Patienten oder der Förderung der öffentlichen Gesundheit besteht (IVDR Art. 2 (29))</i></p> <p>Weiterhin heißt es: <i>...einschließlich Krankenhäusern und Einrichtungen wie Laboratorien und öffentliche Gesundheitseinrichtungen, die zwar das Gesundheitssystem unterstützen und/oder auf die Bedürfnisse von Patienten eingehen, denen Patienten jedoch nicht unmittelbar behandelt oder betreut werden...</i></p>
Produkt	<p><i>...bezeichnet ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System — einzeln oder in Verbindung miteinander — vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, bestimmt ist...(IVDR Art. 2 (2))</i></p> <p>Weiterhin: <i>Kit bezeichnet eine Gruppe von zusammen verpackten Komponenten, die zur Verwendung für die Durchführung einer spezifischen In-vitro-Untersuchung bestimmt sind,(IVDR Art. 2 (11))</i></p>
IVD aus Eigenherstellung	Selbst entwickeltes Verfahren mit Geräten, Reagenzien, Kontrollen, Software („In-Haus-Verfahren“)
	Kombination CE-gekennzeichneter Produkte und nicht-CE-gekennzeichneter Produkte zu einem „eigenständigen“ System
	Verwendung CE-gekennzeichneter IVD außerhalb der Angaben in der Produktinformation des Herstellers, z. B. hinsichtlich zu verwendender Matrix, Volumina, Durchführungsvorschriften, Zweckbestimmung, Haltbarkeitsdaten („Off-Label Use“)
	Verwendung nicht CE-gekennzeichneter „Laborprodukte“ (RUO-Produkte, „For laboratory use only“-Produkte)

Weiterführende Links

- Verordnung (EU) 2017/746 des europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>
- Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz (MPEUAnpG) mit Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz (MPDG):
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/medizinprodukte-eu-anpassungsgesetz.html>
- AWMF IVDR-Symposium 2020: Neue Verordnung (EU) 2017/746 – Überblick und Perspektiven der betroffenen Kreise. Vorträge und Programm. Lübeck 28.02.2020:
<https://www.awmf.org/die-awmf/kommissionen/nutzenbewertung/ad-hoc-kommission-bewertung-von-medizinprodukten/sektion-in-vitro-diagnostik/ivdr-symposium-2020.html>