

Gemeinsame Stellungnahme, Juli 2024

Umsetzung der In-vitro-Diagnostik Verordnung (IVDR) in medizinischen Diagnostik-Einrichtungen: Dringende Maßnahmen zur Entlastung sind notwendig, um die in-vitro Diagnostik aufrecht zu erhalten

In-vitro Diagnostik ist ein essentieller Teil der Patientenversorgung. Mit der IVDR ergeben sich im Wesentlichen zwei Möglichkeiten IVDR konforme in-vitro Diagnostik durchzuführen. Zum einen die ausschließliche Nutzung CE-zertifizierter sog. Analysekits oder zum anderen die Nutzung von validierten sog. In-house Verfahren, wobei zukünftig CE-zertifizierte Analysekits angewendet werden sollen, wenn diese verfügbar sind. Sowohl für die kommerziellen Produkte wie auch die in medizinischen Diagnostik-Einrichtungen selbst entwickelten In-house Verfahren sind die Anforderungen an die CE-Zertifizierung bzw. Validierung mit der IVDR gegenüber der vorhergehenden Richtlinie enorm gestiegen. CE-zertifizierte Produkte wird es daher zukünftig nur für häufig durchgeführte Verfahren geben, in-house Verfahren wird es nur noch eingeschränkt geben, weil der Validierungsaufwand nach IVDR für wenige Patienten sehr hoch und somit teuer ist. Die Gründe und die sich daraus ergebenden Konsequenzen möchten wir beispielhaft für Patienten mit seltenen Erkrankungen und Tumorpatienten ausführen.

In der EU sind bis zu 36 Millionen Menschen, in Deutschland über 4 Millionen Erwachsene und Kinder von 5.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen betroffen^{7/8}, davon sind ca. 80 % genetisch bedingt.⁸ Ein immer größerer Teil der PatientInnen, hier besonders pädiatrische Patienten und Patienten mit erblichen Tumorerkrankungen, benötigt Zugang zu Nischen- und Orphan Disease (OD) in-vitro-Diagnostika (IVD), da diese Diagnostik zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung die Grundlage der immer relevanter werdenden personalisierten Therapie darstellt. In den letzten Jahren wurde eine flächendeckende Versorgungsstruktur für die humangenetische Diagnostik von seltenen Erkrankungen aufgebaut. Die positive Entwicklung hat zu einer spürbaren Verkürzung der diagnostischen Odyssee von Betroffenen seltener Erkrankungen geführt; diese Entwicklung ist jetzt in Frage gestellt.

Allein in Deutschland erkranken ca. 500.000 Menschen pro Jahr neu an Krebs. Die Therapiemöglichkeiten haben sich für viele Betroffene auf der Basis der Erkenntnisse aus der In-vitro Diagnostik in den letzten Jahren drastisch verbessert; es können neue zielgerichtete Therapien entwickelt bzw. bekannte Therapeutika individuell für den Patienten ausgewählt werden. Ein aktuelles Beispiel hierfür ist der Wirkstoff Elacestrant (2023 von der EMA zugelassen) bei hormonrezeptor-positivem HER2-negativem Brustkrebs und einer unter endokriner Therapie auftretenden ESR1-Mutation. Voraussetzung für die Gabe von Elacestrant ist der Nachweis einer ESR1-Mutation durch eine Liquid Biopsy. Zum Zulassungszeitpunkt gab es (noch) kein CE-zertifiziertes Analysekit für die ESR1-Liquid-Biopsy. Medizinische Diagnostik-Einrichtungen haben In-house Verfahren gemäß den Anforderungen der IVDR entwickelt, um die erforderliche Testung der PatientInnen sicherzustellen. Gemäß IVDR sollen allerdings zukünftig diese aufwendig etablierten Verfahren durch teure CE-zertifizierte Produkte ersetzt werden, sobald diese verfügbar sind. Ob unter diesen Bedingungen ein schneller Zugang für

Krebspatientinnen zu neuen zugelassenen Therapie-Optionen durch dafür entwickelte In-house Testverfahren aufrechterhalten werden kann, ist ungewiss.

Die Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR, In vitro Diagnostic Medical Device Regulation)¹ über *In-vitro*-Diagnostika (IVD) ist am 25. Mai 2022 in Kraft getreten und verfolgt das Ziel, durch harmonisierte Maßnahmen europaweit ein hohes Maß an Qualität der *in-vitro*-Diagnostik (IVD) für die PatientInnen- und AnwenderInnensicherheit zu gewährleisten. Erstmals harmonisiert diese Verordnung auch die Anforderungen an IVDs aus Eigenherstellung (In-house IVD, IH-IVD) in medizinischen Diagnostik-Einrichtungen.

Nach den Änderungsverordnungen der IVDR-Übergangsregelung vom Januar 2022² und März 2023³ hat die Europäische Kommission 2024 einen erneuten Vorschlag⁴ zur Änderung der Übergangsfristen veröffentlicht. Diese Verlängerung bis 2027 kommt ausschließlich kommerziellen Herstellern von IVD zugute und soll Versorgungslücken aufgrund der immer noch nicht abgeschlossenen regulatorischen Infrastruktur verhindern. Für medizinische Diagnostik-Einrichtungen bleiben aber nahezu alle Fristen bis zum Jahr 2025 zur Umsetzung der Anforderungen des Artikels 5 (5) unverändert. Deshalb fordern wir, dass für alle medizinischen Einrichtungen die Übergangsfristen bis zum 1.1.2027 verlängert werden. Ohne diese Harmonisierung ist die geplante Umsetzung nicht erreichbar.

Bereits vor Einführung der IVDR nutzten medizinische Diagnostik-Einrichtungen verschiedenster Fachrichtungen unter anderem aus Mangel an geeigneten kommerziell verfügbaren CE-Diagnostika eigenentwickelte IH-IVD. Hierzu wird entweder ein CE-markiertes Produkt bzw. seine Anwendung modifiziert, ein nur für Forschungszwecke entwickeltes Produkt (research use only, RUO-IVD) nach Validierung durch die Anwender für diagnostische Zwecke verwendet oder ein IVD-Produkt selbst neu entwickelt, um auf spezifische Bedürfnisse von oftmals kleinen Patientengruppen einzugehen und deren Versorgung zu sichern. Der Einsatz solcher IH-IVD ermöglicht unter anderem eine evidenzbasierte Diagnostik zahlreicher seltener Erkrankungen (Orphan Diseases, OD) vor allem in den Fachgebieten Humangenetik, Pathologie und der molekularen Erregerdiagnostik, belegt durch eine repräsentative Umfrage bei medizinischen Laboratorien aus 25 EU-Ländern⁵.

IH-IVD müssen entsprechend der IVDR mit sehr hohem Aufwand vom Anwender validiert bzw. vom Hersteller CE-zertifiziert werden, damit ist die Verfügbarkeit von IH-IVD oder kommerziellen Nischen-IVD-Produkten der Klasse C, zu denen auch Gentests für seltene und onkologische Erkrankungen gehören, stark gefährdet. Die CE-Zertifizierung dieser IVD bietet aufgrund der zu hohen Kosten für die Zulassung und des damit verbundenen Regulierungsaufwandes vor dem Hintergrund der geringen Fallzahlen, wenig Anreize für medizinische Diagnostik-Einrichtungen bzw. Hersteller⁶. Europa wird hier an Boden verlieren, andere Länder, wie die USA, werden sich zum bevorzugten Markt für das erste Inverkehrbringen neuer Nischen-IVD-Produkte entwickeln.

Folgen dieser grundlegenden Änderungen im IVDR-Regulierungssystem:

- **Entwicklungen der In-vitro-Diagnostik für PatientInnen mit seltenen und onkologischen Erkrankungen werden zunichtegemacht:** Der zusätzliche

regulatorische Verwaltungsaufwand beeinträchtigt die bisher dynamische Entwicklung von IH-IVD. Es besteht das Risiko, dass die in den letzten zehn Jahren erzielten Fortschritte auf dem Gebiet der In-vitro-Diagnostik für seltene Erkrankungen und in der personalisierten Krebsmedizin wieder zunichtegemacht werden.

- **Bei ohnehin knappen Arzt-Ressourcen erfolgt eine Überregulierung:** Die EU fördert die Zusammenarbeit und Koordination zur Diagnostik und Behandlung seltener, komplexer Krankheiten mit geringer Prävalenz^{9, 10}. Gleichzeitig jedoch sehen sich die in einzelnen Fachbereichen um das Europäische Referenznetzwerk (ERN) gruppierten Gesundheitseinrichtungen neben der hohen Belastung durch die multidisziplinäre Versorgung nun auch mit den IVDR-Regularien konfrontiert. Das kann nicht im Sinne eines Konzeptes für eine lückenlose Gesundheitsversorgung in der EU sein.
- **Keine Kompensation der Kosten der IVDR:** Die IVDR bedingt erhebliche Preiserhöhungen für kommerziell angebotene CE-Diagnostika, CE-Produkte in der Tumordiagnostik liegen oftmals im Einkauf über der Vergütung in der gesetzlichen Krankenversicherung. Auch die von Diagnostik-Einrichtungen zu investierenden finanziellen Mittel und Kapazitäten zur Erfüllung der IVDR-Anforderungen an IH-IVD können mit der aktuellen Vergütung der In-vitro Diagnostik nicht aufgefangen werden. Eine Kompensation der Mehrkosten ist im deutschen Erstattungssystem nicht vorgesehen.
- **Kommerzielle CE-IVD müssen in der Diagnostik IH-Entwicklungen vorgezogen werden:** Es besteht keine Gleichwertigkeit von IH-IVD mit kommerziellen CE-IVD (Artikel 5 (5d)), dies führt zur Ungewissheit der Nachhaltigkeit von IH-IVD. Investitionen in Neuentwicklungen von Untersuchungsverfahren wären somit hinfällig, da sie jederzeit durch ein kommerzielles CE-Produkt auf dem Markt abgelöst werden könnten. Dies betrifft vor allem die schnelle Verfügbarkeit von neuen Tests für Krebstherapeutika, bei denen die Entwicklung von CE-Produkten absehbar ist. In der Regelversorgung von Tumorpatienten hat die Anforderung, verfügbare kommerzielle CE-IVD anzuwenden, ebenfalls gravierende Auswirkungen. Im Bereich der Immunhistochemie gibt es zum Beispiel mindestens drei verschiedene Hersteller für Immunfärbvollautomaten. Nicht jeder Hersteller bietet alle Antikörper an. Somit wären medizinische Diagnostik-Einrichtungen gezwungen, mindestens drei verschiedene Immunfärbplattformen vorzuhalten, um alle CE-IVDR-Produkte einsetzen zu können und einen diagnostischen Auftrag zu erfüllen. Das widerspricht dem Wirtschaftlichkeitsgebot von SGB V und würde die Kosten im Gesundheitssystem unnötig erhöhen. Auch ignoriert diese Regulation die Expertise der diagnostischen Fachärzte und der Referenzzentren für seltene Erkrankungen, die sich diagnostisch auf ausgewählte ODs spezialisiert haben.
- **IVDR-Anforderungen für In-vitro-Diagnostik seltener und onkologischer Erkrankungen können nicht erfüllt werden:** Die Durchführung einer Leistungsbewertung nach Stand der Technik für innovative IH-IVD erfordert gemäß IVDR große Kohorten, die für die meisten seltenen und viele onkologische Erkrankungen aufgrund ihrer Seltenheit nicht zur Verfügung stehen. Die Erfüllung dieser IVDR-Anforderungen, die diesen speziellen Kontext nicht berücksichtigt haben, ist ausgeschlossen.
- **IVDR-Anforderungen für Bioinformatiktools zur Diagnostik seltener und onkologischer Erkrankungen können nicht erfüllt werden:** Der Begriff des IVD wurde um den Bereich der Software erweitert, was enorme Auswirkungen hat. So werden vor allem in der Humangenetik und molekularen Tumordiagnostik für die

Durchführung von In-vitro-Diagnostik hochkomplexe Bioinformatiktools benötigt, die in den medizinischen Diagnostik-Einrichtungen aufgrund spezieller Bedürfnisse sowie fehlender Alternativen auf dem Markt selbst entwickelt oder adaptiert werden. Diese Softwarelösungen fallen im Sinne der IVDR ebenso wie nassanalytische IVD-Produkte unter Artikel 5 (5). Eine Validierung nach Stand der Technik und die Erstellung einer umfangreichen Dokumentation gemäß Anhang I der IVDR sind für medizinische Diagnostik-Einrichtungen schlicht nicht leistbar.

Der SpiFa (Spitzenverband Fachärztinnen und Fachärzte Deutschland e.V.), die ALM (Akkreditierte Labore in der Medizin), der BVDH (Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.), die GfH (Gesellschaft für Humangenetik), der BDP (Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.), die DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.) und der BDL (Berufsverband deutscher Laborärzte e.V.) befürworten, dass die Europäische Kommission bereits in 2024 mit den vorbereitenden Arbeiten zur umfassenden Bewertung der Rechtsvorschriften¹¹ beginnt, die bis 2027² erfolgen muss. Der Start dieser Evaluierung darf, wie zum jetzigen Zeitpunkt vorgesehen, nicht ausschließlich auf die Medizinprodukteverordnung (Medical Device Regulation (MDR)) beschränkt sein, sondern muss unverzichtbar die IVDR-Rechtsvorschrift miteinschließen. Mit den bereits 2023 von Verbänden der Medizinprodukte- und Diagnostika-Industrie veröffentlichten geforderten systemischen Reformen und notwendigen Lösungen für innovative In-vitro-Diagnostika darf nicht gewartet werden. Gefordert werden in diesem Whitepaper¹³ u.a. die Einführung von Fast-Track-Verfahren für die Marktzulassung wie z.B. in Form des FDA Breakthrough Devices Program¹⁴ sowie spezielle Zulassungswege für Nischen- und OD-Produkte wie sie in den USA für sogenannte 'Humanitarian Use Devices' (HUD)¹⁵ geschaffen und wie sie bereits in der EU für die Entwicklung und Inverkehrbringen von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen mit der EU-Verordnung EG 141/2000¹⁶ eingerichtet wurden.

Mit den genannten Übergangsfristen und Verlängerungen, die allein kommerziellen Herstellern zugutekommen, kann das ernsthafte Risiko einer Versorgungslücke für OD und Tumor-Diagnostik nicht aufgefangen werden, medizinische Diagnostik-Einrichtungen werden die CE-IVD-Lücke mit IH-IVD füllen (müssen). Wir fordern daher, dass sofortige angemessene Korrekturmaßnahmen für die unbeabsichtigten Folgen der Anforderungen nach Artikel 5 (5) ergriffen und medizinische Diagnostik-Einrichtungen nachhaltig entlastet werden.

Im Sinne der Aufrechterhaltung des Versorgungsauftrages muss der Aufwand für die Entwicklung von IH-IVD reduziert werden, um die in der personalisierten Medizin kleinen PatientInnengruppen bestmöglich zu versorgen. Ebenso ist der Vorzug von kommerziellen CE-IVD gegenüber IH-IVD aufzugeben, um Innovationen in Diagnostik und Therapie und die schnelle Verfügbarkeit neuer Therapien für die PatientInnen auch in Deutschland zu gewährleisten. Folgende Maßnahmen sind hierzu notwendig:

- Medizinische Diagnostik-Einrichtungen müssen von minimierten Anforderungen des Annex I und von verschlankten Dokumentationspflichten profitieren können. Die mit den Anforderungen der RiliBÄK und der ISO 15189 verankerten etablierten QM-Systeme in medizinischen Laboren zeigen seit Jahren eine nachweisbare Erfolgsbilanz hinsichtlich Gewährleistung einer hohen Patientensicherheit. Mit der in 2023 revidierten ISO 15189

steht nun auch ein umfassendes modernisiertes Regulierungssystem für medizinische Labore bereit.

- Generell müssen medizinische Diagnostik-Einrichtungen von der Gleichwertigkeitsklausel mit kommerziellen CE-IVD befreit werden, damit die Nachhaltigkeit, Wirtschaftlichkeit und vor allem die medizinische Innovation für die Zukunft gesichert bleiben.
- Zur Rechtssicherheit muss eine Definition und Klassifizierung von 'Orphan Diseases' in die IVDR aufgenommen werden.
- Für eigenentwickelte IVD-Produkte für kleine Patientenpopulationen müssen grundsätzlich die Forderungen des Artikel 5 (5) IVDR eingeschränkt, auf relevante Punkte begrenzt bzw. ganz ausgenommen werden.
- Die erhöhten Kosten und Aufwände durch die IVDR müssen in der Vergütung der In-vitro-Diagnostik berücksichtigt werden.

Referenzen

- (1) Verordnung (EU) 2017/746 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
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746>
- (2) Verordnung (EU) 2022/112 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Januar 2022 zur Änderung der Verordnung (EU) 2017/746 hinsichtlich der Übergangsbestimmungen für bestimmte In-vitro-Diagnostika und des späteren Geltungsbeginns der Bedingungen für hausinterne Produkte
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32022R0112>
- (3) Verordnung (EU) 2023/607 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. März 2023 zur Änderung der Verordnungen (EU) 2017/745 und (EU) 2017/746 hinsichtlich der Übergangsbestimmungen für bestimmte Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32023R0607>
- (4) Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Verordnungen (EU) 2017/745 und (EU) 2017/746 hinsichtlich der schrittweisen Einführung von Eudamed, der Informationspflicht im Falle einer Versorgungsunterbrechung und der Übergangsbestimmungen für bestimmte In-vitro-Diagnostika
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM%3A2024%3A43%3AFIN>
- (5) Main findings IVDR Questionnaire Report BioMed Alliance, December 2021, Biomedical Alliance in Europe
https://www.biomedeuropa.org/images/news/2021/20211206_Findings_IVDR_Questionnaire_final.pdf
- (6) Transition to the IVD Regulation, MedTech Europe Survey Results for October 2022, Februar 2023
https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2023/02/230220_public-report-ivdr-survey_di35.pdf
- (7) Bundesministerium für Gesundheit: Seltene Erkrankungen
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen>
- (8) European Commission: Public Health - Rare diseases
https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/rare-diseases_en

- (9) Richtlinie 2011/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex%3A32011L0024>
- (10) 2014/287/EU: Durchführungsbeschluss der Kommission vom 10. März 2014 zur Festlegung von Kriterien für die Einrichtung europäischer Referenznetzwerke, für die Evaluierung dieser Netzwerke und ihrer Mitglieder und zur Erleichterung des Austauschs von Informationen und Fachwissen in Bezug auf die Einrichtung und Evaluierung solcher Netzwerke
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L .2014.147.01.0079.01.DEU>
- (11) Commission proposes measures to improve the availability of in vitro diagnostics, Brüssel, 23. January 2024
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_346
- (12) Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
- (13) BVMed und VDGH Whitepaper zur zukünftigen Entwicklung der MDR (Medizinprodukteverordnung) und IVDR (In-vitro-Diagnostika-Verordnung), 09. Juni 2023
<https://www.vdgh.de/whitepaper>
- (14) FDA: Breakthrough Devices Program
<https://www.fda.gov/medical-devices/how-study-and-market-your-device/breakthrough-devices-program>
- (15) FDA: Humanitarian Use Device (HUD) Designation Program
<https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/humanitarian-use-device-hud-designation-program>
- (16) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141>

Im Namen des BVDH Vorstandes sowie der aufgeführten Verbände und Fachgesellschaften



Prof. Dr. med. Dipl. Chem. Elke Holinski-Feder
Präsidentin BVDH e.V.