

// Zuständigkeiten des Paul-Ehrlich-Instituts auf der Basis der neuen EU-Verordnung für In-vitro-Diagnostika //

H. AGHILI POUR

S. FIEDLER

M. FUNK

(PEI)

Mit dem Inkrafttreten der In-vitro-Diagnostika-Verordnung 2017/746 haben sich die Zuständigkeiten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, verändert. Im Folgenden wird die Aufgabenteilung mit Fokussierung auf die Zuständigkeiten des PEI dargestellt.

NEUE IN-VITRO-DIAGNOSTIKA (IVD)-VERORDNUNG

Die neue europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (In-vitro Diagnostic Medical Device Regulation, IVDR; Verordnung EU IVDR 2017/746)¹ ist am 26. Mai 2017 in Kraft getreten und seit der Verabschiedung in allen EU-Mitgliedstaaten rechtskräftig. Sie regelt neu die Bedingungen für die CE-Kennzeichnung (Marktfähigkeit) von IVD. Die IVDR löste die vorherige Richtlinie 98/79/EG (In-vitro-Diagnostic Device Directive, IVDD) über In-vitro-Diagnostika (IVD) ab. Die fünfjährige Übergangsfrist, die unter anderem für alle Hersteller von bereits auf dem Markt befindlichen Medizinprodukten galt, ist somit am 26. Mai 2022 ausgelaufen.

Durch die IVDR ändern sich in der gesamten EU durch höhere Standards bei IVD in den Bereichen Qualität, Transparenz, Leistung und Sicherheit die regulatorischen Anforderungen für die Marktfähigkeit. Die Anforderungen der IVDR gelten zum einen für alle in der Entwicklung befindlichen IVD, zum anderen müssen alle bereits CE-gekennzeichneten IVD in einem Konformitätsbewertungsverfahren neu bewertet werden und somit einen erneuten Zertifizierungsprozess durchlaufen.

Die Änderungen durch die IVDR betreffen jedoch nicht nur die Hersteller von IVD, sondern auch die Importeure, die Anwender sowie die Benannten Stellen und die nationalen Behörden.

KONKRETE ÄNDERUNGEN DURCH DIE IVDR

Entsprechend der IVDR gelten die neuen Vorgaben für alle IVD-Produkte und auch ihr Zubehör. Dies betrifft u. a. die IVD-Software, Reagenzien, Referenz- und Kontrollmaterial. Zudem wurden Vorgaben für die Gruppe der therapiebegleitenden Diagnostika (Companion Diagnostics, CDx) neu aufgenommen.

Risikoklassen statt Reagenzklassen

In der bisherigen IVDD waren in den Listen A und B diagnostische Marker aufgeführt, für deren IVD spezifische Anforderungen festgelegt waren (IVDD², Anhang II – Liste der in Artikel 9, Absätze 2 und 3 genannten Produkte). Diese fixen Listen wurden in der neuen IVDR durch Risikoklassen abgelöst (IVDR¹, Anhang VIII). Je nach Risiko erfolgt eine Einordnung in die Klasse A (geringes Risiko) bis D (höchstes Risiko). Die Klassifizierung richtet sich nach der jeweiligen Zweckbestimmung der IVD und erfolgt auf der Grundlage von vorgegebenen Regeln (siehe Anhang).

In der Vergangenheit konnten alle IVD, die nicht in den Listen A und B der IVDD aufgeführt waren, auf Grundlage einer Konformitätserklärung ausschließlich des Herstellers in Verkehr gebracht werden (Selbstzertifizierung). Dies traf auf die Mehrzahl aller IVD zu.

In der neuen Verordnung IVDR erfolgt für eine große Anzahl von IVD-Produkten eine Einstufung in

SARS-CoV-2-Tests

Das Coronavirus SARS-CoV-2 wurde nicht in den Listen A und B nach IVDD aufgeführt. Demnach unterlagen diese Testsysteme nach IVDD geringeren Anforderungen ohne Beteiligung einer Benannten Stelle bei der Konformitätsbewertung. Da es sich bei dem Erreger SARS-CoV-2 jedoch um einen Hochrisikoerreger handelt, werden die SARS-CoV-2-Tests nach der neuen IVDR (IVDR¹, Anhang VIII, Klassifizierungsregel 1) in die höchste Risikoklasse D eingestuft und unterliegen somit höchsten Zertifizierungsanforderungen.

die Klasse D oder C, definiert durch ein hohes individuelles und/oder ein hohes öffentliches Risiko. Aufgrund der neuen IVDR-Vorgaben und der Einteilung in die beschriebenen Risikoklassen wird voraussichtlich für den Großteil der IVD ein Konformitätsbewertungsverfahren durch eine Benannte Stelle erforderlich werden.

Eine weitere Neuerung ist die eindeutige Produktkennzeichnung durch die UDI (unique device identification), mit der eine bessere Rückverfolgbarkeit der IVD ermöglicht werden soll. Alle Informationen zu einem IVD müssen gemäß IVDR von den Herstellern in der Datenbank der Europäischen Kommission EUDAMED³ hinterlegt werden.

IVD-VIGILANZ – ERWEITERUNG DER ZUSTÄNDIGKEIT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS

Die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts im Rahmen der IVD-Vigilanz beschränkte sich vom 01.01.2002 bis 25.05.2022 im Wesentlichen auf Screeningtests, die bei der Freigabe von Blut- und Gewebekomponenten verwendet wurden, und somit auf die Produkte der Listen A und B gemäß IVDD. Zu den Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts zählt die Erfassung von Meldungen über Vorkommnisse und Rückrufe von IVD durch Hersteller, Betreiber und Anwender, die Risikobewertung der Vorkommnisse sowie die Bewertung des Nutzens korrektiver bzw. präventiver Maßnahmen durch den Hersteller des betroffenen IVD-Produktes.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist weiterhin zuständig für die wissenschaftliche Aufarbeitung der durchgeführten Analysen gemäß § 3 Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV).⁴

Weitere Aufgaben sind die Durchführung oder Beauftragung wissenschaftlicher Untersuchungen zur Risikobewertung von IVD, die internationale Kommunikation von Vorkommnissen mit IVD-Bewertung von „National Competent Authority Reports“ (NCAR) der europäischen Partnerbehörden, die Genehmigung von Anträgen zu Leistungsbewertungsprüfungen mit IVD gemäß¹ IVDR, Anhang XIV. Zusätzlich gehört hierzu auch die Genehmigung von Leistungsstudien der therapiebegleitenden Diagnostika (Companion Diagnostics, CDx), sofern das zugehörige Arzneimittel in die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts fällt, sowie die Gremienarbeit im Bereich der IVD.

Zum Vergleich: Bis zum 25. Mai 2022 bezog sich die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts gemäß IVDD und §20 MPG auf insgesamt 15 Testsysteme, 36 IVD-Hersteller sowie ca. 100 IVD-Produkte. Mit dem Inkrafttreten der IVDR ist das Paul-Ehrlich-Institut für ca. 70 Testsysteme von über 80 IVD-Herstellern mit mehr als 1.200 Produkten verantwortlich.

Durch die neue Verordnung IVDR erweitert sich der Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts auf alle Produkte der Risikoklasse D und einen Teil der Produkte der Risikoklasse C.

Risikoklasse D-IVD

IVD-Produkte mit folgenden Zweckbestimmungen werden der **Risikoklasse D** zugeordnet:

- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern in Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen oder in einem ihrer Derivate, um ihre Eignung für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe zu bewerten (IVDR, Klassifizierungsregel 1)
- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern, die eine lebensbedrohende Krankheit mit einem hohen oder mutmaßlich hohen Verbreitungsrisiko verursachen (IVDR, Klassifizierungsregel 1)
- Bestimmung des Infektionsgrads einer lebensbedrohenden Krankheit, dessen Überwachung im Rahmen des Patientenmanagements von entscheidender Bedeutung ist (IVDR, Klassifizierungsregel 1)
- IVD-Produkte, die zur Blutgruppenbestimmung oder Gewebetypisierung verwendet werden, um die Immunkompatibilität von für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe bestimmtem Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen festzustellen (IVDR, Klassifizierungsregel 2).

Risikoklasse C-IVD

In die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts fallen auch Produkte, die nach IVDR als Risikoklasse C-IVD klassifiziert werden.

Dies umfasst alle IVD-Produkte der **Risikoklasse C** mit folgenden Zweckbestimmungen:

- Nachweis des Vorhandenseins von oder Exposition gegenüber einem sexuell übertragbaren Erreger (IVDR, Klassifizierungsregel 3)
- Nachweis eines Infektionserregers ohne hohes oder mutmaßlich hohes Verbreitungsrisiko im Liquor oder im Blut (IVDR, Klassifizierungsregel 3)
- Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen beim Embryo oder Fötus (IVDR, Klassifizierungsregel 3)
- Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen bei Neugeborenen, wenn der fehlende Nachweis und die fehlende Behandlung dieser Störungen zu lebensbedrohenden Situationen oder ernststen gesundheitlichen Schädigungen führen können (IVDR, Klassifizierungsregel 3)

Demgegenüber ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in der IVD-Vigilanz für alle IVD der Klasse A, Klasse B und Teile der Klasse C sowie für alle therapiebegleitenden IVD zuständig. Dies umfasst in gleicher Weise die entsprechenden Reagenzien, die IVD-Geräte und die erforderliche Software.

Tabelle: Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts bis zum und nach dem 25. Mai 2022

Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts	
IVDD (bis 25. Mai 2022)	
Testsysteme: 15 IVD-Hersteller: 16 Produkte: ca. 100	
Bisherige Testparameter	
Spender-Screening: – HIV 1 + 2, HTLV I + II – Hepatitis B, C und D – Chlamydien – Cytomegalievirus – Rubella – Toxoplasmose – (Treponema pallidum [Syphilis]; WNV, HEV)	Blut- & Gewebegruppen-Typisierung: – ABO-System – Rhesus (C, c, D, E, e) – Anti-Kell, -Kidd, -Duffy – Irreguläre Anti-Erythrozytäre-Antikörper – HLA DR, A, B
IVDR (ab 26. Mai 2022)	
Testsysteme: ca. 70 IVD-Hersteller: >80 Produkte: >1.200	
Zusätzlich zu den bisherigen diagnostischen Markern: – Viren: u. a. Ebola-Virus, SARS-Virus, Lassa-Virus, Marburg-Virus, hochvirulentes Influenzavirus, SARS/Coronavirus, MERS-Coronavirus, Variola-Virus, Herpes-simplex-Virus 1/2, Humanes Papillomavirus, Varizella-zoster-Virus, Enteroviren, Dengue-Virus, Zika-Virus, Chikungunya-Virus, CJD, vCJD, – Bakterien: u. a. <i>Haemophilus ducreyji</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae/meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis/genitalium</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus Gruppe B</i> , <i>Haemophilus influenza Typ B</i> , <i>Listeria ssp.</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – Pilze: u. a. <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> – Parasiten: u. a. Malaria-Erreger Gentests beim Menschen (z. B. Carrier-Testing, BRCA1/2 [Brustkrebs-Prädisposition], HLA-DQ2 oder DQ8 [Zöliakie], genetisch bedingte Störungen beim Embryo oder Fötus [NIPT, fötale Trisomien], Mikrodeletionen etc.)	

ZUSTÄNDIGKEIT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS: SARS-COV-2-IVD

Zum 30. Juni 2022 trat die neue Coronavirus-Testverordnung (TestV) in Kraft. In § 1 der TestV wurde die Erstattungsfähigkeit der Antigen-Schnelltests neu geregelt: „Der Anspruch nach Satz 1 in Bezug auf eine Diagnostik mittels PoC PoC („Point of Care“)-Antigen-Tests beschränkt sich auf Antigen-Tests, die in der vom Gesundheitssicherheitsausschuss der Europäischen Union beschlossenen Gemeinsamen Liste von Coronavirus-Antigen-Schnelltests, die auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts unter www.pei.de/sars-cov-2-ag-tests abrufbar ist, verzeichnet sind.“ Die Veröffentlichung der bisherigen Marktübersicht von Antigentests des BfArM, die ab dem 26. Mai 2022 kurz in der Zuständigkeit des PEI lag, wurde aufgrund der neuen Regelung eingestellt.

Für die Aktualisierung und Fortführung der europäischen gemeinsamen Liste von SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests ist die Fachgruppe zu Coronavirus-Diagnostetests (Technical working group; TWG) des Gesundheitssicherheitsausschusses (Health Security Committee; HSC) der Europäischen Union zuständig. Diese Fachgruppe besteht aus „Experten aus den 27 EU-Ländern und Norwegen sowie Vertreter der Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (GD SANTE), der Gemeinsamen Forschungsstelle (GFS) und des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC)“.

Deutschland ist in dieser Fachgruppe zu SARS-CoV-2-Tests durch zwei Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts vertreten. Um die Aktualität der gemeinsamen Liste zu gewährleisten, ist eine kontinuierliche und zeitnahe Mitarbeit des PEI erforderlich.

FAZIT

Das Ziel der neuen Richtlinie IVDR ist die Verbesserung der Patientensicherheit. Dies führt zu einer Erhöhung des Sicherheitsstandards und der regulatorischen Anforderungen, welche die Hersteller vor Inverkehrbringen eines IVD-Produkts erfüllen müssen. Durch den Wechsel von dem listenbasierten System der IVDD zu dem risikobasierten Klassifizierungssystem der IVDR werden IVD-Produkte strenger reguliert und für die meisten Produkte ein höherer (Sicherheits-) Standard gefordert.

Zukünftig müssen die IVD-Hersteller vor dem Inverkehrbringen ihrer Produkte die Einhaltung der neuen Standards dokumentieren und belegen. Durch die Erweiterung der Zuständigkeit auf alle IVD-Produkte der Risikoklasse D und viele Produkte der Risikoklasse C vergrößert sich der Aufgabenbereich des Paul-Ehrlich-Instituts.

In Zukunft werden sowohl Einzelvorkommnis-Bewertungen als auch Bewertungen auf der Basis einer Signalerkennung durchgeführt. Die Häufung von ähnlichen Vorkommnissen bei einem IVD-Produkt führt zum Auslösen eines Signals und einer anschließenden behördlichen Risikobewertung. Bei der Meldung von falsch negativen Testergebnissen und insbesondere bei einem Testversagen mit schwerwiegenden Folgen wird weiterhin eine Einzelfallprüfung erfolgen.

Mit dem Zuständigkeitswechsel ist aufgrund der Anzahl der übernommenen Diagnostika wie auch der Komplexität der Testverfahren eine intensive und kontinuierliche Weiterbildung der Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts erforderlich, ohne die eine adäquate regulatorische Arbeit auf nationaler und europäischer Ebene nicht gewährleistet werden kann.

Anhang

IVDR1, Anhang VIII, Klassifizierungsregeln

Regel 1

Produkte mit den folgenden Zweckbestimmungen werden der Klasse D zugeordnet:

- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern in Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen oder in einem ihrer Derivate, um ihre Eignung für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe zu bewerten
- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern, die eine lebensbedrohende Krankheit mit einem hohen oder mutmaßlich hohen Verbreitungsrisiko verursachen; Bestimmung des Infektionsgrads einer lebensbedrohenden Krankheit, dessen Überwachung im Rahmen des Patientenmanagements von entscheidender Bedeutung ist

Regel 2

Produkte, die zur Blutgruppenbestimmung oder Gewebetypisierung verwendet werden, um die Immunkompatibilität von für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe bestimmtem Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen festzustellen, werden der Klasse C zugeordnet, es sei denn, sie werden zur Bestimmung eines der folgenden Marker eingesetzt:

- ABNull-System [A (ABO1), B (ABO2), AB (ABO3)]
- Rhesus-System [RH1 (D), RHW1, RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)]
- Kell-System [Kel1 (K)]
- Kidd-System [JK1 (Jka), JK2 (Jkb)]
- Duffy-System [FY1 (Fya), FY2 (Fyb)]

In diesem Fall werden sie der Klasse D zugeordnet.

Regel 3

Produkte werden der Klasse C zugeordnet, wenn sie folgende Zweckbestimmung haben:

- a) Nachweis des Vorhandenseins von oder Exposition gegenüber einem sexuell übertragbaren Erreger
- b) Nachweis eines Infektionserregers ohne hohes oder mutmaßlich hohes Verbreitungsrisiko im Liquor oder im Blut
- c) Nachweis eines Infektionserregers, wenn ein signifikantes Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis den Tod oder eine ernste gesundheitliche Schädigung der getesteten Person, des getesteten Fötus oder Embryos oder der Nachkommen der getesteten Person verursacht
- d) Feststellung des Immunstatus von Frauen gegenüber übertragbaren Erregern zum Zwecke des pränatalen Screenings
- e) Feststellung des Vorliegens einer Infektionskrankheit oder des Immunstatus, wenn das Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis zu einer Patientenmanagemententscheidung führen würde, die eine lebensbedrohende Situation für den Patienten oder die Nachkommen des Patienten schafft
- f) Einsatz als therapiebegleitende Diagnostika

REFERENZEN

1. IVDR: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0746>

2. IVDD: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:31998L0079>

3. EUDAMED – Database on Medical Devices; <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

4. MPAMIV: Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung); www.gesetze-im-internet.de/mpamiv/index.html

WEITERE INFORMATIONEN

www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/ivd-vigilanz/ivd-vigilanz-node.html;jsessionid=482F0E33DC02D-C4705E63EC8D6B7DA50.intranet242

MPG: www.gesetze-im-internet.de/mpg/BJNR196300994.html

MPDG: www.gesetze-im-internet.de/mpdg/

www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2022/11-neue-aufgaben-pei-nach-ivd-verordnung.html?nn=172068

- g) Einsatz zur Stadieneinteilung einer Krankheit, wenn das Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis zu einer Patientenmanagemententscheidung führen würde, die eine lebensbedrohende Situation für den Patienten oder die Nachkommen des Patienten schafft
- h) Einsatz zur Krebsvorsorge, -diagnose oder -stadieneinteilung
- i) Durchführung von Gentests beim Menschen
- j) Überwachung des Niveaus von Arzneimitteln, Stoffen oder biologischen Komponenten, wenn das Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis zu einer Patientenmanagemententscheidung führen würde, die eine lebensbedrohende Situation für den Patienten oder die Nachkommen des Patienten schafft
- k) Management von Patienten, die an einer lebensbedrohenden Krankheit leiden oder deren Zustand lebensbedrohend ist
- l) Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen beim Embryo oder Fötus
- m) Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen bei Neugeborenen, wenn der fehlende Nachweis und die fehlende Behandlung dieser Störungen zu lebensbedrohenden Situationen oder ernststen gesundheitlichen Schädigungen führen können

Regel 4

- a) Produkte zur Eigenanwendung werden der Klasse C zugeordnet, ausgenommen Produkte zur Feststellung einer Schwangerschaft, zur Fertilitätsuntersuchung und zur Bestimmung des Cholesterinspiegels und Produkte zum Nachweis von Glukose, Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien im Urin, die der Klasse B zugeordnet werden
- b) Produkte zur Verwendung in patientennahen Tests werden für sich allein klassifiziert

Regel 5

Die folgenden Produkte werden der Klasse A zugeordnet:

- a) Erzeugnisse für den allgemeinen Laborbedarf, Zubehör ohne kritische Merkmale, Pufferlösungen, Waschlösungen sowie allgemeine Nährmedien und histologische Färbungen, die vom Hersteller dafür vorgesehen sind, die Produkte für In-vitro-Diagnoseverfahren im Zusammenhang mit einer spezifischen Untersuchung einsetzbar zu machen
- b) Instrumente, die vom Hersteller speziell für die Verwendung bei In-vitro-Diagnoseverfahren vorgesehen sind
- c) Probenbehälter

Regel 6

Produkte, die nicht unter die zuvor beschriebenen Klassifizierungsregeln fallen, werden der Klasse B zugeordnet.

Regel 7

Produkte, bei denen es sich um Kontrollgeräte ohne einen zugewiesenen quantitativen oder qualitativen Wert handelt, werden der Klasse B zugeordnet.