

Aus dem Institut/der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Rechtliche Aspekte diagnostischer Lab-on-a-chip-Systeme  
in der Gesundheitsversorgung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annelie Brendel

aus der Lutherstadt Eisleben

Datum der Promotion: 09.12.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>7</b>
<b>A. Einführung.....</b>	<b>8</b>
<b>B. Fragestellung und Ziel der Arbeit .....</b>	<b>8</b>
<b>C. Methodik.....</b>	<b>9</b>
<b>D. Ergebnisse &amp; Diskussion .....</b>	<b>10</b>
I. Ordnungsrechtliche Einordnung .....	10
II. Ärzte- und Patientenbefragung .....	11
III. Integration von LOCs im System der GKV .....	11
1. Abbildung im EBM?.....	11
2. Methodenbewertung nach § 135 SGB V .....	13
3. Sonderfall CDx .....	13
4. Abrechenbarkeit & anderweitige Erstattungsmöglichkeit .....	14
5. Stationärer Bereich.....	15
IV. Aktuelle Anforderungen und Reglungsbedarf an DTC-Gen- & HIV-Tests.....	16
1. Anwendbarkeit von MPG & GenDG.....	16
2. Qualitätsanforderungen .....	17
3. Abgabe & Verwendung.....	17
4. Apotheken- und/oder Verschreibungspflicht .....	18
5. Aufklärung, Beratung & Einwilligung.....	18
6. Werbeverbot .....	20
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>21</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>24</b>
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....</b>	<b>25</b>

<b>Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....</b>	<b>27</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>57</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>59</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>μTAS</b>	Mikro-Total-Analyse-Systeme
<b>BMV-Ä</b>	Bundesmantelvertrag-Ärzte
<b>BMV-Ä/E</b>	Bundesmantelvertrag Ärzte bzw. Bundesmantelvertrag Ärzte/Ersatzkassen
<b>CD</b>	Companion Diagnostic (Verfahren)
<b>CDx</b>	Companion Diagnostics (Medizinprodukt/IVD für CD)
<b>DTCTs</b>	direct-to-consumer-Tests
<b>EBM</b>	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
<b>EU</b>	Europäische Union
<b>EWR</b>	Europäischer Wirtschaftsraum
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GenDG</b>	Gendiagnostikgesetz
<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherung
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz Virus
<b>IfSG</b>	Infektionsschutzgesetz
<b>IVD</b>	In-vitro-Diagnostika
<b>IVD-VO</b>	Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro- Diagnostika / Regulation of the European Parliament and of the Council on In Vitro Diagnostic Medical Devices
<b>KHEntgG</b>	Krankenhausentgeltgesetz
<b>LOCs</b>	Lab-on-a-chip-Systeme
<b>MBO-Ä</b>	(Muster-)Berufsordnung- Ärzte

<b>MPG</b>	Medizinproduktegesetz
<b>NUB</b>	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
<b>NUB-RL</b>	Richtlinie über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
<b>PAT</b>	Personalisierte Arzneimitteltherapie
<b>POC</b>	point of care
<b>POCT</b>	point of care testing
<b>POCTs</b>	point of care Tests
<b>PON</b>	point of need
<b>PONT</b>	point of need testing
<b>PONTs</b>	point of need Tests
<b>Rili-BÄK</b>	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
<b>SGB V</b>	Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung
<b>VerfO GBA</b>	Verfahrensordnung des GBA

## **Kurzfassung**

Beim Thema Gesundheitstechnologien stehen sog. Lab-on-a-chip-Systeme (LOCs) hoch im Kurs. LOCs sind miniaturisierte, portable Analysegeräte, die eine umfassende Labordiagnostik und unmittelbare Ableitung erforderlicher Interventionen am Ort des Geschehens ermöglichen. Dies könnte für verschiedene medizinische Bereiche (z.B. Infektionsdiagnostik und Therapie- oder Arzneimittelwahl, v.a. bei lebensbedrohlichen Krankheiten) einen Vorteil darstellen. Die Entwicklungsdynamik und das Potential von LOCs für die medizinische Versorgung veranlassten zu der vorliegenden Analyse, welche rechtlichen Implikationen mit dem Einsatz von LOCs in der Gesundheitsversorgung einhergehen und wo gesetzlicher Änderungsbedarf besteht, insbesondere um eine erfolgreiche und lückenlose Integration von LOCs zu gewährleisten. Besonderes Augenmerk galt dabei der Integration von LOCs im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie den Anforderungen für einen Einsatz von LOCs im Rahmen von „direct-to-consumer“ (DTC) Gen- und HIV- (Humanes Immundefizienz Virus) Tests.

Es ist anzunehmen, dass es sich bei komplettanalytischen, portablen, Biomarker- und Genbasierten LOCs um eine neue Untersuchungsmethode im Sinne des § 135 SGB V (Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung) handelt und es daher vor Schaffung einer einschlägigen Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) einer Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach § 135 SGB V bedarf. Als Regelungsstandort für die LOC-Diagnostik bieten sich vor allem die Kapitel 11 und 32 EBM an. Ein besonderes Problem stellt die fehlende Abrechenbarkeit der LOC-Diagnostik und die zunächst erforderliche Bewertung des G-BA bei einem Einsatz von LOCs als Companion Diagnostics (CDx) im Rahmen der Personalisierten Arzneimitteltherapie (PAT) dar. Um hier einen faktischen Ausschluss oder eine Verzögerung des Einsatzes bestimmender Arzneimitteltherapien zu vermeiden, sind Änderungen erforderlich, die das Verfahren des § 135 SGB V beschleunigen (z.B. Erweiterung der Antragsrechte auf Hersteller und Patientenorganisationen). Zudem sollte als vorübergehende Abrechnungsmöglichkeit eine Pauschalziffer geschaffen werden. Eine Selbstdiagnostik anhand von LOCs als DTC Gen- und/oder HIV-Tests ist in Deutschland aufgrund bestehender gesetzlicher Regelungen, die auch für ausländische Anbieter gelten, bislang nicht möglich. Einschlägige Neuerungen und erhöhte Qualitätsanforderungen bringt hier die Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika (IVD-VO). Der Vertriebsweg von DTCTs bleibt jedoch weitestgehend unreguliert, sodass eingehendere Regelungen i.S.v. § 6 GenDG erforderlich sind.

## Abstract

Lab-on-a-chip-systems (LOCs) are in special focus in the field of health-technologies. LOCs are miniaturised, portable analytical systems which offer a wide variety of laboratory diagnostics and allow for immediate subsequent intervention necessary at the point of care or point of need (POC/PON). This might result in a benefit for a number of medical sectors (e.g. diagnostics of infections and choice of therapy and/or medicinal product, especially in case of life-threatening diseases). Both the dynamic development and the potential of LOCs for the healthcare sector induced this analysis of legal aspects of LOCs and the need for legal amendment in order to provide a successful and thorough integration, especially into the system of the Statutory Health Insurance (SHI), and for the use of „direct-to-consumer“ (DTC) genetic- and HIV- (human immunodeficiency virus) testing.

It can be assumed that fully analytical, portable, biomarker- and gene-based LOCs are to be considered a new examination method according to Section 135 of the German Social Code Book V and thus need to be evaluated by the (Federal) Joint Committee (“Gemeinsamer Bundesausschuss”, G-BA) before being incorporated into the Uniform Value Scale (“Einheitlicher Bewertungsmaßstab”, EBM) and become reimbursable. Within the Uniform Value Scale, the Chapters 11 and 32 appear to be suitable for regulations on LOCs. The current lack of reimbursement and the requirement of a preceding evaluation by the G-BA are a particular problem for the use of LOCs as Companion Diagnostics (CDx) in the field of personalised therapy with medicinal products. In order to avoid a *de facto* exclusion or a delayed use of the concerned medicinal products, it is essential to accelerate the procedure under Section 135 Social Code Book V (e.g. granting the right of application to manufacturers and patient organisations). Besides, a lump sum item should be created within the Uniform Value Scale to enable temporary reimbursement. Self-diagnostics by means of LOCs using DTC gene- and/or HIV-tests is not possible in Germany due to the current legal framework, which also applies for foreign offerers. In this context the Regulation of the European Parliament and of the Council on In Vitro Diagnostic Medical Devices (IVD-VO) provides relevant innovations and an increased standard of quality. However, questions of the distribution of LOCs remain largely unresolved and require detailed regulations with regard to section 6 of the German Gene Diagnostics Act.

## **A. Einführung**

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind sog. diagnostische Lab-on-a-chip-Systeme (LOCs). Das sind diagnostische, miniaturisierte Komplettanalysesysteme (auch Mikro-Total-Analyse-Systeme,  $\mu$ TAS), die ausgewählte Funktionen apparativer Labortechnologien auf einem Chip und in einem portablen Gerät integrieren, die Analyse genetischer Biomarker ermöglichen und durch Parallelisierung und Diversifizierung eine unmittelbare Ableitung (oft innerhalb von 5-30 min. (1)) von potenziellen Interventionen am „point of care“ (POC) oder „point of need“ (PON) sowie eine Anwendung im „home-care“-Bereich, d.h. ohne Beteiligung eines Arztes oder medizinischen Personals als sog. „direct-to-consumer“-Tests (DTCTs) ermöglichen. Die Analyse genetischer Biomarker bietet dabei eine stärkere Differenzierung von Krankheitsbildern und eine Unterteilung von Patientengruppen in klinisch relevante Subpopulationen (Strata, Stratifizierung, stratifizierte Medizin), was im Besonderen Vorteile für die Personalisierte Arzneimitteltherapie (PAT) bei der individuellen Auswahl von Arzneimitteln, insbesondere für die Onkologie, bietet (2). Daher ist der Einsatz von LOCs in diesem Bereich als sog. Companion Diagnostics (CDx) auch am weitesten fortgeschritten (3). Aber auch die Infektionsdiagnostik und molekulargenetische Diagnostik zur Identifizierung symptomfreier Risikopersonen stellen interessante Anwendungsgebiete für LOCs dar (4).

Aktuell gibt es erst wenige Systeme, die eine komplette „on-chip Analyse“ ohne zusätzliches „off-chip processing“ bieten. Dementsprechend werden neueste Chip-basierte Hochdurchsatz-Technologien wie LOCs bislang auch rechtlich noch nicht spezifisch geregelt. Insbesondere fehlen Regelungen zur spezifischen Erstattung. Vergleichbare Systeme werden zwar bereits im Bereich der POC-Testung eingesetzt, diese sind jedoch im Regelfall auf Basisdiagnostik beschränkt und stellen nur eine Ergänzung zum Zentrallabor dar.

## **B. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Bei dem Einsatz einer neuen noch nicht da gewesenen Technologie und damit auch in Bezug auf innovative hochkomplexe LOCs stellt sich immer auch die Frage der rechtlichen Konformität. Ziel der Arbeit war daher die Analyse rechtlicher Implikationen, die sich aus der Anwendung innovativer LOCs in der Gesundheitsversorgung ergeben sowie die Entwicklung entsprechender Lösungswege für eine entsprechende rechtliche Integration von LOCs, insbesondere um soziale Gerechtigkeit zu gewährleisten und vorhandene Mängel in der Therapie zu überwinden und im Zugang zu beseitigen. Dabei wurden als besonderes relevant die Fragen erachtet, wie eine Integration von LOCs im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erfolgen kann,



welche besonderen regulatorischen Hürden und Lösungswege im Rahmen der PAT bestehen und welche aktuellen und künftigen Anforderungen für den Einsatz von LOCs als DTC-Gen- aber auch HIV-Tests gelten oder, insbesondere zum Schutz der Patienten, zusätzlich geschaffen werden müssen.

### **C. Methodik**

Zunächst erfolgte eine Definition und rechtliche Einordnung von LOCs. Dann wurden sinnvolle Anwendungssituationen für LOCs ausgewählt, wobei insbesondere solche Situationen für die Anwendung von LOCs definiert wurden, in denen ein schnelles Handeln bzw. ein schnelles Ergebnis oder aber eine unmittelbare Ableitung der Indikation am POC/PON oder im Rahmen einer DTC- Selbst-Testung einen Vorteil für den Patienten bedeutet, sodass gerade nicht auf eine „Standardlaboranalyse“ verwiesen werden kann bzw. eine solche nicht als gleichwertige Alternative in Betracht kommt. Als Anwendungskategorien wurden daher POC-/PON-Tests und DTCTs gewählt. Im Rahmen von POC-/PON-Tests wurden die weiteren Anwendungsbereiche PAT, (Tele-)Monitoring, Früherkennung und Risikobeurteilung gebildet. Dann wurden sowohl allgemeine als auch spezifische Fragestellungen bzw. Probleme und der entsprechende Regelungsbedarf analysiert, wozu auch eine Ärzte- und Patientenbefragung (Studie) in Form von Fragebögen beitrug. Die Studie wurde von der Ethikkommission, dem Datenschutzbeauftragten, dem Personalrat und den Direktoren der ausgewählten Kliniken (Klinik für Anästhesiologie m.S. operative Intensivmedizin CCM/CVK; Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie; Klinik m.S. Onkologie und Hämatologie; Klinik für Pädiatrie m.S. Endokrinologie, Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen) der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorab genehmigt und in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl Gesundheit und Prävention, Psychologisches Institut, Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald (Dr. Holger Mühlhan) ausgewertet.

Aus der Vielzahl der analysierten Fragestellungen wurden dann drei wesentliche Themenbereiche ausgewählt und einer eingehenderen Betrachtung zugeführt. Oberste Priorität erhielt dabei der Fragenkomplex, ob die LOC-Diagnostik bereits vom System der GKV abgebildet wird und wenn nicht, wie LOCs integriert werden können (um der Mehrheit der Bevölkerung zur Verfügung zu stehen). Dabei wurde exemplarisch und wegen des besonderen Vorteils des Einsatzes von portablen LOCs außerhalb größerer Einrichtungen (mit Standardlabor) der ambulante Sektor betrachtet. Besonderes Augenmerk galt zudem der PAT, weil der Einsatz von LOCs in diesem Bereich am weitesten fortgeschritten und erfolgsversprechend ist und, weil hier mit der Kombination von Arzneimittel- und diagnostischem

Test zwei stofflich wie rechtlich unterschiedliche Systeme aufeinandertreffen, die rechtlich bestmöglich kombiniert werden müssen, um zeitlich möglichst parallel zur Verfügung zu stehen. Und schließlich wurde ausgehend von einer Vielzahl von Internetangeboten von DTC-Gen- und HIV-Tests, der besonderen Geeignetheit von LOCs als DTCTs, dem ersten DTC-HIV-Test in den USA und der anstehenden europäischen Reform des Medizinprodukterechts untersucht, welche aktuellen und künftigen Anforderungen für den Einsatz von LOCs als DTC-Gen- und HIV-Tests in Deutschland, insbesondere auch für ausländische Angebote, gelten.

Folgende Informations- und Dokumentationsdienste wurden im Besonderen zur Literaturrecherche genutzt: Universitätsbibliothek Charité, PubMed, Beck-online, Juris, Internetsuchmaschinen, einschlägige Einrichtungen und medizinische Fachgesellschaften. Des Weiteren wurde juristische Fachliteratur, v.a. zum Medizin- und Sozialrecht verwendet.

## **D. Ergebnisse & Diskussion**

### **I. Ordnungsrechtliche Einordnung**

LOCs sind – vorbehaltlich der Zweckbestimmung des Herstellers – als In-vitro-Diagnostika (IVD) i.S.v. § 3 Nr. 4 Medizinproduktegesetz (MPG) und damit als Medizinprodukte einzuordnen. Bei LOCs handelt es sich um Analysesysteme, bei denen aktuell ein kreditkartengroßer Chip als Reagenzträger dient, welcher auf der Basis von menschlichem Probenmaterial (z.B. Blut, Speichel) Biomarker analysieren kann. Aufgrund der Vielfalt und der Bezugspunkte von Biomarkern (es gibt prädiktive, prognostische, diagnostische und arzneimittelbezogene Biomarker) sind sowohl Aussagen über physiologische oder pathologische Zustände, Krankheitszustände oder angeborene Anomalien sowie über Verträglichkeiten und Therapiemaßnahmen möglich.

Wenn LOCs als DTCTs, d.h. direkt beim Laien ohne Beteiligung eines Arztes zum Einsatz kommen, ist auch die Kategorie der IVD zur Eigenanwendung bzw. Heimdiagnostika i.S.d. § 3 Nr. 5 MPG einschlägig. Sofern LOCs (als Produkt oder hinsichtlich der Analysetechnik) während der vorangegangenen drei Jahre innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums (EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Lichtenstein und Norwegen) in Verbindung mit einem bestimmten Analyten bzw. nachzuweisenden Stoff oder anderen Parameter nicht fortwährend verfügbar waren bzw. verwendet worden, stellen LOCs auch neue IVD i.S.v. § 3 Nr. 6 MPG dar, für die vereinzelt besondere Regelungen gelten (vgl. §§ 3 Nr. 11, 26 Abs. 2, 25 Abs. 3 Nr. 3 MPG).

Als IVD und Medizinprodukte unterliegen LOCs hinsichtlich der Sicherstellung von Qualität und Wirksamkeit den Bestimmungen des MPG und der Richtlinie 98/79/EG (IVD-RL). Die Vorschriften des Medizinprodukterechts unterliegen jedoch aktuell einem Novellierungsprozess auf europäischer Ebene, mit dessen Abschluss alsbald zu rechnen ist (5). Den neuen EU-Rechtsrahmen für IVD bildet dann – spätestens 3 Jahre nach Inkrafttreten – die Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVD-VO) (6).

## **II. Ärzte- und Patientenbefragung**

Insgesamt wird ein Einsatz von LOCs befürwortet. Den meisten Zuspruch fand ein Einsatz von LOCs im Rahmen der Früherkennung, gefolgt von einem Einsatz als CDx im Rahmen der PAT. An dritter Stelle fand sich das Monitoring und auf Rang vier die Risikobeurteilung. Etwas weniger Zuspruch (Patienten) oder überwiegend Ablehnung (Ärzte) fand hingegen ein Einsatz als DTCTs. In Bezug auf genetische Untersuchungen im Allgemeinen sind sich Ärzte und Patienten zwar der Risiken bewusst, sehen darin jedoch mehr Chancen. Bezüglich der Kostenübernahme zeichnet sich klar der Wunsch nach einer Kostentragung durch die GKV ab, wobei hinsichtlich Risikobeurteilungen eine Differenzierung nach Krankheitsrisiken, bzgl. CDx eine Orientierung an der Kostenübernahme für das entsprechende Arzneimittel und im Allgemeinen das Kriterium der Verbesserung der Lebensqualität Zuspruch findet. Zu erwähnen ist außerdem, dass hinsichtlich der schwierigen Frage zur Unterrichtung verwandter Risikopersonen eine Pflicht des Arztes befürwortet wird, wenn ein Einverständnis des Untersuchten vorliegt und ein überwiegendes Erkrankungsrisiko des Verwandten besteht.

Diese seitens der Befragten vorgenommene Priorisierung (LOCs als CDx und Teil der GKV und insbesondere die Skepsis gegenüber DTCTs) fand Eingang in die Festlegung der Themenschwerpunkte "Einführung von LOCs in die GKV", "CDx" und "DTCTs".

## **III. Integration von LOCs im System der GKV**

### **1. Abbildung im EBM?**

LOCs als komplettanalytische, Biomarker- und Gen-basierte, portable Hochdurchsatztechnologien werden bislang nicht angemessen im EBM abgebildet.

Bei der LOC-Diagnostik handelt es sich um Laborleistungen, unter anderem im Bereich der Humangenetik. Daher sind vor allem Kap. 11 EBM (Humangenetische

Gebührenordnungspositionen) und Kap. 32 EBM (Laboratoriumsmedizin, Molekulargenetik und Molekularpathologie) einschlägig.

In Kap. 11 EBM sind zunächst die Ziff. 11320 bis 11322 EBM (Nachweis krankheitsrelevanter oder krankheitsauslösender Mutationen) relevant. Allerdings sind die Mutationsnachweise auf die in den Ziff. 11320-11322 EBM beschriebenen Verfahren beschränkt. Moderne Hochdurchsatzverfahren des sog. *next generation sequencing* (zweite, dritte und vierte Generation (7)), wie sie insbesondere auch LOCs bieten, bei denen DNA-Chips oder Microarrays zum Einsatz kommen und die auch vollständige Genomanalysen sowie ggf. eine Vor-Ort-Testung ermöglichen, werden davon jedoch nicht erfasst (8).

Da sich ein Nutzen portabler LOCs z.T. aber auch erst im Hinblick auf die Feststellung bestimmter Krankheiten oder Mutationen ergibt, wäre auch eine Abbildung im Abschn. 11.4 EBM oder 32.3.14 EBM denkbar. Allerdings scheidet auch eine Abrechnung über die technologieoffenen Leistungspositionen des Abschnitts 11.4 EBM („Indikationsbezogene molekulare Stufendiagnostik“) bislang aus, da es sich bei diesen um solche handelt, die zunächst über die Ziff. 11320-11322 EBM berechnungsfähig waren (9). Und auch eine Erfassung mutationsspezifischer LOC-Untersuchungen vom Abschnitt 32.3.14 EBM (Molekulargenetische Untersuchungen) kommt wegen den zugrunde liegenden Qualitätsanforderungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) an Laborleistungen im Sinne eines klassischen Labors in Form einer Räumlichkeit oder eines Bereichs gegenständlich nicht in Betracht. Zwar werden auch bereits POC-Systeme erfasst. Allerdings nur für die Basisdiagnostik und nur als bloße Ergänzung zum (Zentral-)Labor einer medizinischen Einrichtung (10). LOCs stellen jedoch nicht lediglich Hilfsmaterialien dar, sondern ersetzen das Labor im herkömmlichen Sinne komplett und liefern komplexe Analysen, deren Durchführung zumindest eines Arztes und deren Interpretation gegebenenfalls sogar eines Humangenetikers bedarf. Da die Qualitätssicherung Kern der Rili-BÄK ist und die Gewährleistung dieser, insbesondere in Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse und die Beratung, bei komplexeren Analysen von der Expertise eines Laborarztes oder Humangenetikers abhängt, ist auch eine Ausweitung von POCT auf komplexere Panels wie Tumormarker oder genetische Analysen und eine Ausweitung auf Bereiche außerhalb medizinischer Einrichtungen derzeit noch schwer vorstellbar, jedenfalls soweit keine Einbindung in ein telemedizinisches Netzwerk und der damit einhergehenden Gewährleistung der Beurteilung und Überwachung durch entsprechende Experten erfolgt (11).

## 2. Methodenbewertung nach § 135 SGB V

Die nicht oder nicht sachgerechte Abbildung, die Komplexität und die wissenschaftliche Eigenheit von LOCs sprechen für die Annahme einer neuen Untersuchungsmethode und damit auch einer erforderlichen Bewertung durch den G-BA i.S.v. § 135 Abs. 1 SGB V (Sozialgesetzbuch Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung). Dies gilt auch für den Einsatz von LOCs als CDx im Rahmen der PAT (zu den Besonderheiten vgl. unter 3.). Das Gesamtkonzept der PAT bedarf hingegen keiner Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V, da Gegenstand der PAT zunächst nur zulassungspflichtige Arzneimittel sind, die bereits im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung umfassend überprüft wurden, und es auch keiner besonderen Verabreichung durch den Arzt bedarf.

## 3. Sonderfall CDx

Während CDx als In-vitro-Diagnostika neben einer Konformitätsbewertung und CE-Zertifizierung noch einer sozialversicherungsrechtlichen Bewertung bedürfen, sind die entsprechenden zulassungspflichtigen Arzneimittel unmittelbar aufgrund der Zulassung verordnungsfähig. Dies führt dazu, dass Personalisierte Arzneimittel trotz Zulassung dann nicht zu Lasten der GKV eingesetzt werden können, wenn das *Verfahren* für die erforderliche Companion Diagnostic (*CD*) noch nicht abgerechnet werden kann.

Anders als teilweise bereits vom EBM erfasste Standardlabor-CD, wird eine CD anhand *innovativer Diagnostika* wie LOCs (*CDx*) nicht vom EBM erfasst. Damit CDx zeitgleich oder zumindest zeitnah mit den jeweiligen Personalisierten Arzneimitteln erstattungsfähig sind, ist ein beschleunigtes Verfahren der Schaffung einer Gebührenordnungsposition erforderlich. In dem eher unwahrscheinlichen Fall der Verneinung eines Methodencharakters und damit direkter Zuständigkeit des Bewertungsausschusses empfiehlt sich eine Fristenregelung wie für telemedizinische Leistungen in § 87 Abs. 2 a Satz 8 SGB V. Bei Annahme eines Methodencharakters und erforderlicher Bewertung des GBA sollte, um eine frühere Befassung des GBA und eine Wahrung der Rechte betroffener Patienten sowie der Arzneimittel- und Diagnostika-Hersteller zu erreichen, der Kreis der Antragsberechtigten des § 135 Abs. 1 SGB V auf Patientenorganisationen und Hersteller erweitert sowie eine Frist für die Mitteilung der Entscheidung und eine Rechtsmittelbelehrung geregelt werden, gegebenenfalls in einem eigenen Absatz (wie z.B. § 34 Abs. 6 SGB V) und auf die PAT beschränkt. Hinsichtlich des Antragsrechts der Patientenorganisationen wäre darüber hinaus eine Erweiterung des § 140 f Abs. 2 S. 5 SGB V vorzunehmen. Zudem könnte ein Vorschlagsrecht wie das des § 2 Abs. 2

Anl. 22 Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) auch für Patientenorganisationen und Verbände von Arzneimittelherstellern sowie Leistungen des Kap. 11 EBM geschaffen werden.

Um eine Abstimmung von Kosten und Nutzen Personalisierter Arzneimittel und CDx zu gewährleisten, empfiehlt sich eine Einbeziehung von CDx in die Nutzenbewertung der Arzneimittel nach § 35 a SGB V. Dabei erscheinen wegen der Besonderheit der PAT eigene zusätzliche Regelungen erforderlich. Um auch Arzneimittel ausdrücklich zu erfassen, die erst nachträglich personalisiert werden (nur neue Wirkweise, kein neuer Wirkstoff und keine neue Zulassung), empfiehlt sich zudem eine Erweiterung des § 35a SGB V (oder des § 2 I Kap. 5 Verfahrensordnung des GBA, VerFO GBA) auf „Arzneimittel mit neuem Wirkprinzip“.

#### **4. Abrechenbarkeit & anderweitige Erstattungsmöglichkeit**

Im Kapitel 11 bietet sich die Schaffung einer verfahrensbezogenen (allgemeinen) Gebührenordnungsposition neben den Ziff. 11320-11322 EBM an.

Für eine Erfassung von LOCs im Abschn. 11.4 EBM ist ein Umdenken bezüglich einer direkten Abbildung (ohne vorherige Abbildung im Abschnitt 11.3 EBM) und hinsichtlich Laboratoriumsuntersuchungen im Allgemeinen eine Erweiterung hinsichtlich des Begriffsverständnisses eines Labors sowie geänderte LOC-spezifische Qualitätsbestimmungen (wie z.B. die Einbindung in ein telemedizinisches Experten-Netzwerk) erforderlich. Dabei besteht bzgl. Leistungen des Kap. 32 EBM nach §§ 1 Abs. 1, 2 Abs. 2 der „Verfahrensordnung zur Beurteilung innovativer Laborleistungen im Hinblick auf Anpassungen des Kap. 32 EBM“ (Anlage 22 des Bundesmantelvertrag Ärzte bzw. Bundesmantelvertrag Ärzte/Ersatzkassen, BMV-Ä/E) die Möglichkeit, durch einen entsprechenden Antrag des GKV Spitzenverbandes und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, eine Anpassung an den jeweils aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik und damit eine Änderung zu Gunsten von LOCs herbeizuführen. Zudem wird den ärztlichen Berufsverbänden, medizinischen Fachgesellschaften und Verbänden von Medizinprodukte- und Diagnostikherstellern ein Vorschlagsrecht für die Antragstellung eingeräumt (§ 2 Abs. 2 Anl. 22 BMV-Ä/E).

Bis zur Schaffung einschlägiger Gebührenordnungspositionen bietet sich zur vorübergehenden Abrechenbarkeit, insbesondere innovativer CDx, die Schaffung einer Pauschalziffer oder ein entsprechender Selektivvertrag sowie die Durchführung eines Erprobungsverfahrens (§ 137e SGB V) oder Modellvorhabens (§§ 63 ff. SGB V) an. Da bei genetischen Untersuchungen durch die unmittelbare Ergebnislieferung anhand von LOCs häufig eine direkte psychologische

Betreuung erforderlich sein kann, empfiehlt sich auch die Schaffung einer Abrechnungsmöglichkeit für psychotherapeutische Leistungen im Kap 11 EBM (12).

Eine zusätzliche Möglichkeit der Leistungserbringung anhand innovativer LOCs zu Lasten der GKV eröffnet – jedenfalls für onkologische Erkrankungen und HIV – die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116 b SGB V. Leistungen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung können, solange keine ablehnende Entscheidung des GBA nach § 137 c SGB V vorliegt, unmittelbar zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden (vgl. § 116 b Abs.1 Satz 3, Abs. 6 Satz 1 Halbsatz1 SGB V).

Und schließlich gewährt § 13 Abs. 3 Satz 1 Alt. 1 SGB V den Patienten einen Kostenerstattungsanspruch im Fall eines Systemversagens, d.h. wenn das Verfahren vor dem G-BA oder Bewertungsausschuss trotz Erfüllung der notwendigen formalen und inhaltlichen Voraussetzungen nicht oder nicht zeitgerecht durchgeführt wurde (13) oder die Richtlinie des GBA nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-RL) bereits zum Zeitpunkt der Ablehnung der Leistung oder der tatsächlich durchgeführten Behandlung fehlerhaft waren (14).

## **5. Stationärer Bereich**

Auch im stationären Bereich ist die Schaffung einer LOC-spezifischen Abrechnungsposition erforderlich. Zwar gilt im stationären Bereich im Gegensatz zur ambulanten Versorgung eine Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt (§ 137 c Abs. 1 S. 2 SGB V), mit der Folge, dass medizinische Innovationen und damit auch LOCs, sobald sie in den Verkehr gebracht wurden, im Krankenhaus zunächst unmittelbar zu Lasten der GKV erbracht werden dürfen. Allerdings wird es aufgrund der Eigenheit und Komplexität von LOCs an einer sachgerechten Vergütung mit den bereits vereinbarten Fallpauschalen und Zusatzentgelten nach § 6 II 3 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) fehlen.

Hinsichtlich der Einführung einer eigenen Fallpauschale für LOCs sollten zur Gewährleistung einer bundesweit einheitlichen Finanzierung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) und eines einheitlichen Zugangs zu Innovationen klare Regelungen geschaffen werden. Für die Übergangsphase bietet sich zunächst – soweit die Leistungserbringung anhand von LOCs den Fallpauschalen und Zusatzentgelten aus den Entgeltkatalogen nach § 7 Satz 1 Nr. 1 und 2 KHEntgG zugeordnet, mit ihnen jedoch nicht sachgerecht vergütet werden können, und soweit der GBA noch keine ablehnende Entscheidung über die Methode getroffen hat – ein sog. NUB-

Entgelt gemäß § 6 II 1 KHentgG, eine Wahlleistung nach § 17 I 1, 2 KHentgG oder gegebenenfalls auch ein gesondertes Zusatzentgelt nach § 6 II a KHentgG an.

#### **IV. Aktuelle Anforderungen und Reglungsbedarf an DTC-Gen- & HIV-Tests**

Genests unterliegen in Deutschland in der Regel dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) und damit einem Arztvorbehalt inklusive Aufklärung, Einwilligung, Durchführung und Beratung. HIV-Tests dürfen nach § 11 Abs. 3a MPG nur an Ärzte, Apotheken und medizinische Einrichtungen abgegeben und nach § 24 Infektionsschutzgesetz (IfSG) nur von Ärzten durchgeführt werden. Angesichts der Vielzahl ausländischer DTCT-Angebote wurde der Frage nachgegangen, ob diese Regelungen auch für ausländische Anbieter gelten und welche Anforderungen an Inverkehrbringen, Inbetriebnahme und Durchführung von Gen- und HIV-Tests gestellt werden.

##### **1. Anwendbarkeit von MPG & GenDG**

Eine Beschränkung auf inländische Anbieter lässt sich weder den Regelungen des MPG noch denen des GenDG entnehmen.

Nach § 2 Abs. 1 MPG unterfallen uneingeschränkt alle Medizinprodukte und deren Zubehör der Anwendung des MPG, unabhängig davon von wo aus sie in Verkehr gebracht werden. Zudem ist nach § 5 S. 1 MPG Verantwortlicher für das erstmalige Inverkehrbringen der Hersteller oder sein Bevollmächtigter, unabhängig davon, ob dieser innerhalb oder außerhalb der Europäischen Union (EU) bzw. dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) seinen Sitz hat.

Dem GenDG unterliegen nach § 2 Abs. 1 i.V.m. § 3 Nr. 1, 2 und 4 GenDG nur genetische Untersuchungen und Analysen zur Feststellung genetischer Eigenschaften im Sinne ererbter oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbener, vom Menschen stammender Erbinformationen (ererbte genetische Eigenschaften). Aufgrund der zunehmenden Bedeutung multifaktorieller Krankheiten und des zunehmenden und nachweisbaren Einflusses somatischer, nicht ererbter, erst im Laufe des Lebens erworbener oder nicht die Keimbahn betreffender „genetischer“ Veränderungen erscheint eine Beschränkung des GenDG auf ausschließlich ererbte genetische Eigenschaften jedoch nicht mehr sachgerecht. Insbesondere gilt dies in Bezug auf die PAT, bei der es nicht auf Prognosen, sondern die Ist-Situation ankommt und es für den Einfluss einer genetischen Eigenschaft auf die Wirkung eines Arzneimittels keinen Unterschied macht, ob die Eigenschaft ererbt ist oder nicht. Stattdessen sollten vielmehr alle klinisch oder gesundheitlich relevanten Gen-Tests oder – falls noch nicht ausreichend validiert – solche mit positivem Votum einer Ethikkommission und/oder Fachgesellschaft dem GenDG unterfallen



(15). Hinsichtlich der unzureichenden Erfassung genetischer Untersuchungen im Rahmen der PAT könnte zudem die noch fehlende *Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 1 b GenDG für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung* Abhilfe schaffen.

## **2. Qualitätsanforderungen**

Aus Sicht des MPG und der Haftung für Medizinprodukte gelten für POCTs (wie z.B. LOCs) die gleichen Voraussetzungen wie für konventionelle Laboranalysen. Da es bislang sowohl an einer expliziten Erfassung von LOCs, DTCTs und Gentestprodukten als auch an einer umfassenden Abbildung von HIV-Tests fehlt und diese Produkte damit in die Kategorie der „sonstigen IVD“ fallen, ist für die Ermittlung und Angabe der Leistungsdaten allein der Testhersteller verantwortlich. Eine vollständige Qualitätssicherung mit umfassender Beteiligung einer benannten Stelle findet nicht statt. Auch der Nachweis der klinischen Validität ist nicht erforderlich. Hier bringt die zu erwartende Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika (IVD-VO) jedoch wesentliche Neuerungen. Bezüglich DTCTs sind die besonderen Regelungen für Produkte zur Eigenanwendung und patientennahe Tests einschlägig. Gentestprodukte werden als Produkte der zweithöchsten Risikoklasse C ausdrücklich erfasst und einer vollständigen Qualitätssicherung und Konzeptionsprüfung durch eine benannte Stelle unterworfen. HIV-Tests werden nach der Neuklassifizierung der IVD-VO ohne Einschränkung (Erfassung aller Produkte, die dem *Erregernachweis* dienen) der höchsten Risikoklasse D zugeordnet (Anhang VII 2.1 IVD-VO) und unterliegen damit ebenfalls einer vollständigen Überprüfung des Qualitätssicherungs- und Konzeptionsdossiers sowie einer Chargenuntersuchung durch eine benannte Stelle (Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 1, Anhang VIII IVD-VO). Mit dem neuen Instrumentarium der klinischen Nachweise und den damit einhergehenden Nachweisen der wissenschaftlichen Validität des Analyten und der klinischen Leistung des Produkts wird die IVD-VO auch der Forderung der Fachkreise hinsichtlich des Nachweises der klinischen Validität gerecht.

## **3. Abgabe & Verwendung**

Nach Art. 1 Abs. 6 S. 3 Nr. 2 a IVD-VO dürfen Gentestprodukte künftig nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben und nach Art. 4 a Abs. 1 IVD-VO nur nach ärztlichen Hinweis sowie nach persönlicher ärztlicher Konsultation, Aufklärung und ausdrücklichem schriftlichen Einverständnis des Patienten verwendet werden. In beiden Fällen findet jedoch keine Bestimmung des Adressatenkreises statt, sodass eine Abgabe an und Durchführung durch Laien nicht ausgeschlossen ist. Es bleibt abzuwarten, ob tatsächlich entsprechend dem Wortlaut eine

ärztliche Verschreibung oder nicht ein Arztvorbehalt gemeint ist. Aufgrund des Arztvorbehaltes des § 7 GenDG verbietet sich aber jedenfalls in Deutschland eine entsprechende ärztliche Verschreibung und Durchführung eines Selbsttests. Die Abgabe blieb hingegen bislang mit dem Argument der mangelnden Verfügbarkeit von durch Laien auswertbare Tests unregelt. Dieses Argument greift jedoch in Bezug auf LOCs nicht mehr. Will man in Deutschland auch die Abgabe von (LOC-)Gen-Tests an Verbraucher ausschließen, sollte daher von der Vertriebswegregelung des § 6 GenDG Gebrauch gemacht werden. Will man die Abgabe von DTCTs an Verbraucher hingegen nicht gänzlich verbieten, sind zumindest die Anforderungen an Aufklärung und Beratung weiter zu erhöhen.

Hinsichtlich der Abgabe oder Verwendung von HIV-Tests trifft die IVD-VO hingegen keine spezifischen Regelungen, auch nicht unter dem Aspekt der Eigenanwendung. Damit verbleibt es bei der Regelung des § 11 Abs. 3a MPG, wonach IVD für HIV-Tests nur an Ärzte, ambulante und stationäre medizinische Einrichtungen, Großhandel, Apotheken, Gesundheitsbehörden, Gemeinden und Gemeindeverbände abgegeben werden dürfen.

#### **4. Apotheken- und/oder Verschreibungspflicht**

Einer Apotheken- und/oder Verschreibungspflicht unterliegen LOCs bislang nicht, da LOCs in der Regel nicht zur Anwendung durch Laien vorgesehen sind oder aber – im Falle von zugelassenen DTCTs (denkbar z.B. im Rahmen des Monitorings) – jedenfalls keinen verschreibungspflichtigen Stoff oder eine Zubereitungen aus solchen enthalten und auch keinem Produkt der Anlagen 1 und 2 MPAV entsprechen (vgl. §§ 1 und 2 MPAV). Will man einschlägige DTCTs der Apotheken- und Verschreibungspflicht unterwerfen, empfiehlt es sich die Anlagen 1 und 2 MPAV entsprechend zu ergänzen.

#### **5. Aufklärung, Beratung & Einwilligung**

Hinsichtlich genetischer Beratung gilt künftig die Regelung des Art. 4 a Abs. 4 IVD-VO, wonach eine genetische Beratung nicht nur vor und nach prädiktiven genetischen Untersuchungen (§ 10 Abs. 2 GenDG), sondern generell nach jeder Diagnose einer genetischen Veranlagung durchzuführen ist. Da Art. 4 a Abs. 8 IVD-VO den Mitgliedstaaten lediglich strengere Regelungen gestattet, tritt § 10 GenDG zurück, es sei denn, er wird entsprechend angepasst. Zudem empfiehlt es sich, nähere Regelungen zur Ausgestaltung der genetischen Beratung zu schaffen. Da nach § 7 Abs. 4 (Muster-)Berufsordnung- Ärzte (MBO-Ä) bzw. den entsprechenden landesrechtlichen Regelungen wenigstens eine unmittelbare Behandlung oder ein persönlicher Kontakt genügt und der genetischen Beratung in jedem Fall die persönliche

genetische Aufklärung vorausgeht, steht nicht zweifelsfrei fest, ob auch die Möglichkeit einer – von Konsumenten bevorzugten (16) und gegebenenfalls sogar besser geeigneten (17) – telefonische Beratung (z.B. durch Ärzte in Call-Centern oder extra vorgesehenen Telefonsprechstunden) besteht.

Hinsichtlich der Unterrichtung genetisch verwandter und damit möglicherweise mit betroffener Familienangehöriger liegt es bisher nach § 10 Abs. 3 S. 4 GenDG beim Patienten, diesen Risikopersonen eine genetische Beratung zu empfehlen. Diese Regelung erscheint nicht sachgerecht, denn bei gestörten Familienverhältnissen besteht so die Gefahr, dass die Unterrichtung nicht erfolgt. Zudem gerät der Arzt in Interessenkonflikte wegen auch gegenüber verwandten Risikopersonen bestehenden Schutzpflichten. Schließlich kann die sorgfältige Mitteilung, die zunächst nur die Möglichkeit einräumen soll, von dem Recht auf Wissen oder Nichtwissen Gebrauch zu machen, durch den Arzt besser sichergestellt werden. Zur Vermeidung von Interessenkonflikten und Unsicherheiten der Ärzte, wie sie auch in dem ähnlich problematischen Fall der Unterrichtung des Partners eines HIV-Infizierten bestehen, und zur Sicherung der Rechte verwandter Risikopersonen (insbes. Recht auf Wissen über individueller/“auch eigener“ genetischer Daten) ist eine Änderung des § 10 Abs. 3 S. 4 GenDG dahingehend zu erwägen, dass der Arzt bei einer *vermeidbaren oder behandelbaren* erblichen Krankheit oder bei klarem medizinischen Nutzen und nach sorgfältiger Abwägung von Fürsorge- und Schweigepflichten (ggf. gemeinsam mit dem Betroffenen) zumindest die *Möglichkeit* hat, verwandte Risikopersonen in angemessener Weise auf ihr Erkrankungsrisiko und die Möglichkeit der Inanspruchnahme einer genetischen Beratung hinzuweisen (18). Diese Möglichkeit kann oder sollte wegen des zu bewältigenden Aufwandes auf Personen beschränkt werden, die ebenfalls zum Patientenstamm des Arztes gehören.

Auch eine Verweigerung der Einwilligung seitens des Patienten nach § 11 Abs. 3 GenDG steht der Unterrichtung verwandter Risikopersonen im Sinne der Empfehlung einer zunächst nur genetischen Beratung nicht entgegen, wenn das Aufklärungsinteresse des Verwandten (Recht auf Wissen, informationelle Selbstbestimmung und körperliche Integrität) das Geheimhaltungsinteresse des Betroffenen (Recht auf informationelle Selbstbestimmung) überwiegt. Dies ist bei einer konkreten Gefahr der Betroffenheit des genetisch Verwandten (hinreichende Wahrscheinlichkeit des Eintritts der Krankheit, z. B. bei familiärem Brustkrebs und Chorea Huntington (19)), einem zu erwartenden schweren Verlauf der Krankheit und der mit der Verwandtschaft einhergehenden besonderen Erwartung einer Unterrichtung (moralische Pflicht des Betroffenen; der Verwandte ist gerade kein „Unbefugter“) anzunehmen, und zwar

umso mehr, je besser der Intensität des Krankheitsgeschehens oder dem Krankheitsausbruch entgegengewirkt werden kann (20).

Zur Klarstellung und Vermeidung von Widersprüchen mit § 11 Abs. 3 und 4 GenDG empfiehlt sich eine entsprechende Ausnahmeregelung hinsichtlich der Mitteilung genetischer Untersuchungsergebnisse in § 10 Abs. 3 oder § 11 GenDG. Sofern es zu einer Erweiterung der Informationsmöglichkeiten des Arztes kommt, könnte eine weitere Sicherung der Interessen möglicher Risikopersonen und eine Lösung des Konfliktes der Ärzte dadurch erfolgen, dass der entsprechende Wille des Betroffenen (generelles oder eingeschränktes Einverständnis oder Ablehnung) – wie auch bereits im Rahmen der Organspende diskutiert – auf der elektronischen Gesundheitskarte gespeichert wird.

## **6. Werbeverbot**

Art. 1 Abs. 6 S. 2 IVD-VO sieht künftig ein Werbeverbot für Gentestprodukte und CDx vor, sodass es der Schaffung eines gesonderten nationalen Werbeverbots nicht bedarf. Jedoch ist wegen der Zuweisung in Art. 83 Abs. 1 S. 1 GenDG eine entsprechende nationale Sanktionsregelung erforderlich.

## Literaturverzeichnis

1 Vgl. Luppä PB/Schlebusch H (Hrsg.), POCT –Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl., Berlin Heidelberg 2012, S. 283; Hoffmann C/Rockstroh JK (Hrsg.), HIV 2013/2014, www.hivbuch.de, Hamburg 2013, S. 17, Zugriff am 2.9.2014.

2 Zum Biomarker-Begriff und der Bedeutung genetischer Biomarker: Hüsing B/Harting J/Bührlen B/Reiß T/Gaisser S, TAB Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem, Berlin 2008, S. 9, 71, 130; zu umfangreichen Beispielen von Biomarkern und Tests: BT-Drs. 16/12000 v. 17. 2. 2009, S. 136 f.

3 Vgl Hodgson DR/Whittaker RD/Herath A/Amakye D/Clack G, Review Biomarkers in Oncology Drug Development, Mol Oncol 3(2009), 24-33; Ludwig WD, Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 106(2012), 11-22; Hüsing B/Harting J/Bührlen B/Reiß T/Gaisser S, TAB Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem, Berlin 2008, S. 12.

4 Z.B. für die Alzheimer Erkrankung: Craig-Schapiro R/Fagan AM/Holtzman DM, Biomarkers of Alzheimer's Disease, Neurobiol Dis, 2009, 35(2): 128-140; für die Rheumatoide Arthritis: Egerer K/Feist E/Burmester GR, The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis, Dtsch Arztebl 2009, 106 (10): 159-163.; für Alzheimer und Krebs vgl. Bracht K, Biomarker - Indikatoren für Diagnose und Therapie, Pharmazeutische Zeitung online, 12/2009, Zugriff am 2.9.2014.

5 Näheres vgl. EU-Parlament, Pressemitteilung v. 3.4.2014, Europäisches Parlament stimmt für verstärkte Kontrollen von Medizinprodukten, online-Verbindung: [http://ec.europa.eu/deutschland/press/pr\\_releases/12255\\_de.htm](http://ec.europa.eu/deutschland/press/pr_releases/12255_de.htm), Zugriff am 6.8.2014.

6 Sofern in diesem Dokument auf die IVD-VO Bezug genommen wird, liegt der Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika, geändert durch die Europäische Kommission am 26.9.2012 (COM(2012) 541 final 2012/0267 (COD)), zuletzt geändert durch das Europäische Parlament am 22. Oktober 2013 (COM(2012)0541 – C7-0317/2012 – 2012/0267(COD)), P7\_TA-PROV(2013)0427, zugrunde.

7 Zu einer Übersicht der vier Generationen von Laborsystemen und ihren spezifischen Merkmalen vgl. Luppá PB/Hoffmann G in Luppá PB/Schlebusch H (Hrsg.), Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl., Berlin-Heidelberg 2012, S. 425; Näheres zu den neuen Technologien vgl. Rios Á/Zougagh M/Avila M, Miniaturization through lab-on-a-chip: Utopia or reality for routine laboratories? A review, *Anal Chim Acta* 740(2012), 1– 11; Kotschote S/Wagner C/Marschall C/Mayer K/Hirv K/Klein HG, Next Generation Sequencing in der Molekularen Diagnostik, *Laborwelt* 5/2010, S. 12-15; Mark D/Haeberle S/Roth G/von Stetten F/Zengerle Ro, Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications, *Chem Soc Rev* 39(2010), 1153–1182; Hardiman G, Ultra-high-throughput sequencing, microarray-based genomic selection and pharmacogenomics, *Pharmacogenomics* 2008, 9(1), 5-9; Zur Ablösung der Sanger-Methode durch “second generation sequencing” vgl. Ozsolak F, Third Generation Sequencing Techniques and Applications To Drug Discovery, *Expert Opin Drug Discov* 2012, 7(3): 231-243.

8 Vgl. auch Wezel/Liebold, Der Kommentar zu EBM und GOÄ, Loseblatt, Teil 9, S. 14/1 [Stand: 1.10.2013]; Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW), Stellungnahme zu den neuen Sequenziertechniken und ihren Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung, Berlin 2013, S. 34; umfassend zur mangelnden Erfassung von CDx durch den EBM: Huster S/Gottwald S, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der gesetzlichen Krankenversicherung, Baden-Baden 2013, S. 30 ff.; vgl. auch Eingangserwägungen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH) zur Überarbeitung S1-Leitlinie zur Genetischen Beratung, S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, Stand: 06/2011, S. 1.

9 Vgl. Wezel/Liebold, Der Kommentar zu EBM und GOÄ, Loseblatt, Teil 9, S. 16 [Stand: 1.1.2013], Näheres zum Hintergrund der Überführung: Huster S/Gottwald S, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der gesetzlichen Krankenversicherung, Baden-Baden 2013, S.34, m.w.N.

10 Zu den Anforderungen an Qualität und Kompetenz sowie der Erforderlichkeit eines Zentrallabors bei POCT vgl. Spitzenberger F/Weidemann G/Hafner G, Point-of-Care-Testing: Akkreditierung von POCT nach ISO 22870 - Anforderungen an Qualität und Kompetenz, *J Lab Med* 2006, 30(5):264-271; Spitzenberger F/Hafner G in Luppá PB/Schlebusch H (Hrsg.), POCT-Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl., Berlin Heidelberg 2012, S. 402 ff.

11 So auch Luppä, PB/Hoffmann G/Junker R in Luppä PB/Schlebusch H (Hrsg.), Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl., Berlin Heidelberg 2012, S. 420 u. 424.

12 So auch Huster S/Gottwald S, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der gesetzlichen Krankenversicherung, Baden-Baden 2013, S.62.

13 BSG, Urt. v. 2.9.2014 – B 1 KR 11/13 R – Lucentis, juris, Rdnrn. 16, 20 ff.; v. 7.5.2013 – B 1 KR 44/12 R, juris, Rdnrn. 17 f; v. 28.3.2000 - B 1 KR 11/98 R, juris, Rdnr. 25.

14 Vgl. BSG, Beschl. v. 8.2.2000 – B 1 KR 18/99 B, juris, Rdnr. 9.

15 Vgl. auch GfH, Stellungnahme zu „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Gentests, 2011; DFG, Stellungnahme Prädiktive genetische Diagnostik, 2003.

16 Levitt M, Let the consumer decide? The regulation of commercial genetic testing, J Med Ethics 2001, 27: 398-403.

17 Schwartz MD/Valdimarsdottir HB/Peshkin BN/Mandelblatt J/Nusbaum R/Huang AT/Chang Y/Graves K/Isaacs C/Wood M/McKinnon W/Garber J/McCormick S/Kinney AY/Luta G/Kelleher S/Leventhal KG/Vegella P/Tong A/King L, Randomized Noninferiority Trial of Telephone Versus In-Person Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, J clin oncol 2014, Vol 32 No.7: 618-626.

18 So auch Leopoldina, Acatech und der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Stellungnahme zur Prädiktiven genetischen Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, Berlin 2011, S. 60; Bundesärztekammer, Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen, Dtsch Arztebl. 1998, 95(22): A-1396-A-1403.

19 BT-Drs. 16/10532, S. 22, zu Nr. 8.

20 Heyers, Johannes, Prädiktive Gesundheitsinformationen - Persönlichkeitsrechte und Drittinteressen, MedR 2009, 27: 507-512, m.w.N.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annelie Brendel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Rechtliche Aspekte diagnostischer Lab-on-a-chip-Systeme in der Gesundheitsversorgung" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift



## **Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

Annelie Brendel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation 1:**

*Brendel/Spies/Dierks*, Rechtlicher Anpassungsbedarf für diagnostische Lab-on-a-chip-Systeme, MedR 2015

Beitrag im Einzelnen: Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks  
Betreuung: Claudia Spies, Christian Dierks  
Datensammlung: Annelie Brendel  
Manuskript: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks

### **Publikation 2:**

*Brendel/Spies/Dierks*, Personalisierte Medizin: Lab-on-a-chip-Systeme und ihr Weg in das System der GKV – Methodenbewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V?, GesR 2015

Beitrag im Einzelnen: Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks  
Betreuung: Claudia Spies, Christian Dierks  
Datensammlung: Annelie Brendel  
Manuskript: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks

### **Publikation 3:**

*Brendel/Spies/Dierks*, Companion Diagnostics und „Lab-on-a-chip“-Technologie – Regulatorische Hürden und Lösungswege im Rahmen der Personalisierten Arzneimitteltherapie, A&R 2015

Beitrag im Einzelnen: Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks  
Betreuung: Claudia Spies, Christian Dierks  
Datensammlung: Annelie Brendel  
Manuskript: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks

**Publikation 4:**

*Brendel/Spies/Dierks*, Direct-to-consumer Gen- und HIV-Tests – Aktuelle und künftige Anforderungen an Inverkehrbringen, Inbetriebnahme und Testdurchführung – mit besonderem Blick auf ausländische Angebote und die Möglichkeit des Einsatzes sog. Lab-on-a-chip-Systeme, GesR 2015

**Beitrag im Einzelnen:**

Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks

Betreuung: Claudia Spies, Christian Dierks

Datensammlung: Annelie Brendel

Manuskript: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

  

---

## **Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

- ❖ **Rechtlicher Anpassungsbedarf für diagnostische  
Lab-on-a-chip-Systeme  
(MedR 5/2015)**
  
- ❖ **Personalisierte Medizin: Lab-on-a-chip-Systeme und ihr Weg in das System  
der GKV – Methodenbewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V?  
(GesR 3/2015)**
  
- ❖ **Companion Diagnostics und „Lab-on-a-chip“-Technologie  
Regulatorische Hürden und Lösungswege im Rahmen der Personalisierten  
Arzneimitteltherapie  
(A&R 2/2015)**
  
- ❖ **Direct-to-consumer Gen- und HIV-Tests: Aktuelle & künftige  
Anforderungen an Inverkehrbringen, Inbetriebnahme & Testdurchführung  
mit besonderem Blick auf ausländische Angebote und die Möglichkeit des  
Einsatzes sog. Lab-on-a-chip-Systeme  
(GesR 7/2015)**

# Rechtlicher Anpassungsbedarf für diagnostische Lab-on-a-chip-Systeme

Annelie Brendel, Claudia Spies und Christian Dierks

## I. Einleitung

Der Begriff der „Personalisierten Medizin“ hat sich mittlerweile etabliert. Bislang werden unter dieser Überschrift vor allem neue diagnostische Grundlagen für Behandlungskonzepte und damit einhergehende Probleme diskutiert. Die Personalisierte Medizin geht aber insbesondere auch mit dem Einsatz neuer Technologien einher, deren Implementierung eine weitere Herausforderung darstellt. Exemplarisch für eine solche „Personalisierte Technologie“ sind diagnostische

Lab-on-a-chip-Systeme (LOCs)<sup>1</sup>. Dies sind diagnostische miniaturisierte Komplettanalyse-Systeme (auch Mikro-Total-Analyse-Systeme,  $\mu$ TAS), die ausgewählte Funktionen apparativer Labortechnologien auf einem Chip und in einem portablen Gerät integrieren und durch Parallelisierung und Diversifizierung eine unmittelbare Ableitung (oft innerhalb von 5–30 min.)<sup>2</sup> von potenziellen Interventionen am „Point of Care“ (POC) oder „Point-of-Need“ (PON) ermöglichen<sup>3</sup>. Man könnte LOCs daher auch als „Vor-Ort-Labore“ oder

---

Prof. Dr. med. Claudia Spies, juristisch-wiss. MA Annelie Brendel, beide Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte (Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland) und Campus Virchow-Klinikum (Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland)

Rechtsanwalt Prof. Dr. iur. Dr. med. Christian Dierks, DIERKS + BOHLE Rechtsanwälte Partnerschaft mbB, Kurfürstendamm 195, 10707 Berlin, Deutschland

---

- 1) Zu technologischen Aspekten, Treibern und Vorteilen von LOCs vgl. z. B. *Ríos/Zougagh/Avila*, *Journal of Analytica Chimica Acta* 2012, 1 ff.; *Luttge*, *Microfabrication for Industrial Applications* 2011, 213.
- 2) Vgl. bzgl. POCTs *Luppa/Schlebusch* (Hrsg.), *POCT – Patientennahe Labordiagnostik*, 2. Aufl. 2012, S. 283; *Hoffmann/Rockstroh* (Hrsg.), *HIV* 2013/2014, S. 17, [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de), Zugriff am 2. 9. 2014.
- 3) Diese Definition wurde unter Beteiligung der Verfasser gemeinsam in der Forschungskoooperation „DIA-LOC: Analyse des Potentials und des zukünftigen Bedarfs portabler, diagnostischer ‚Lab-on-a-Chip‘-Systeme (LOC’s) in der Gesundheitsversorgung“ entwickelt, zum Forschungsverbund: <http://dia-loc.p-h-m.org/>.

„Labore für die Kitteltasche“<sup>4</sup> bezeichnen. Aufgrund ihrer Portabilität und Komplettanalysefunktion eignen sich LOCs zudem besonders für Anwendungen durch den Patienten im „home-care“-Bereich, d.h. ohne Beteiligung eines Arztes oder medizinischen Personals (sog. „direct-to-consumer“-Tests, DTCT)<sup>5</sup>.

Eine weitere wesentliche Eigenschaft von LOCs ist die Analyse genetischer Biomarker, d.h. objektiver Messgrößen zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen, die auf der Ebene des Genoms, des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms identifiziert werden und eine stärkere Differenzierung von Krankheitsbildern und eine Unterteilung von Patientengruppen in klinisch relevante Subpopulationen (Strata, Stratifizierung, stratifizierte Medizin) ermöglichen<sup>6</sup>. Diese Stratifizierung bietet Vorteile bei der individuellen Auswahl von Arzneimitteln, insbesondere für die Onkologie. Daher ist der Einsatz von LOCs in diesem Bereich auch am weitesten fortgeschritten<sup>7</sup>. Aber auch die Infektionsdiagnostik und molekulargenetische Diagnostik zur Identifizierung symptomfreier Risikopersonen<sup>8</sup>, insbesondere durch hochparallele Sequenzierung individueller Krebsgenome und der Identifizierung relevanter Markersignaturen<sup>9</sup>, stellen interessante Anwendungsgebiete für die Biomarker-basierte Mikrofluidik dar.

Allerdings müssen sich LOCs im Bereich der klinischen Diagnostik mit der Standardlabordiagnostik und einer Vielzahl anderer hoch entwickelter „Nicht-Mikro-Total-Analyse-Systeme“ mit zusätzlichem „off-chip processing“ messen. LOCs müssen daher als Alternative zu bestehenden Verfahren substanzielle Vorteile bieten und technisch ausgereift sein. Aktuell gibt es zwar erst wenige Systeme, die eine komplette „on-chip Analyse“ ohne zusätzliches „off-chip processing“ bieten können. Kaum eine andere Technologie verspricht jedoch die gleiche Kontrolle über physikalische, chemische und biologische Vorgänge, sodass LOCs wahrscheinlich die Zukunft gehören wird<sup>10</sup>.

Im Folgenden werden LOCs zunächst rechtlich eingeordnet (II), bevor anhand relevanter Anwendungsgebiete rechtliche Aspekte und entsprechender Regelungsbedarf aufgezeigt werden (III). Der Beitrag schließt mit einer Zusammenfassung und einem Ausblick (IV).

## II. Rechtliche Einordnung von LOCs

### 1. Ordnungsrechtliche Einordnung

LOCs sind – vorbehaltlich der Zweckbestimmung des Herstellers – als In-vitro-Diagnostika (IVD) i.S. von § 3 Nr. 4 MPG und damit als Medizinprodukte einzuordnen. Bei LOCs handelt es sich um Analysensysteme, bei denen aktuell ein kreditkartengroßer Chip als Reagenzträger dient, welcher auf der Basis von menschlichem Probenmaterial (z. B. Blut, Speichel) Biomarker analysieren kann. Aufgrund der Vielfalt und der Bezugspunkte von Biomarkern (es gibt prädiktive, prognostische, diagnostische und arzneimittelbezogene Biomarker) sind sowohl Aussagen über physiologische oder pathologische Zustände, Krankheitszustände oder angeborene Anomalien sowie über Verträglichkeiten und Therapiemaßnahmen möglich.

Wenn LOCs als DTCTs, d.h. direkt beim Laien ohne Beteiligung eines Arztes zum Einsatz kommen, ist auch die Kategorie der IVD zur Eigenanwendung bzw. Heimdiagnostika i.S. des § 3 Nr. 5 MPG einschlägig. Sofern LOCs (als Produkt oder hinsichtlich der Analysetechnik) während der vorangegangenen drei Jahre innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums<sup>11</sup> in Verbindung mit einem bestimmten Analyten bzw. nachzuweisenden Stoff<sup>12</sup> oder anderen Pa-

rameter nicht fortwährend verfügbar waren bzw. verwendet worden, stellen LOCs auch neue IVD i.S. von § 3 Nr. 6 MPG dar, für die vereinzelt besondere Regelungen gelten (vgl. §§ 3 Nr. 11, 26 Abs. 2, 25 Abs. 3 Nr. 3 MPG).

Als IVD und Medizinprodukte unterliegen LOCs hinsichtlich der Sicherstellung von Qualität und Wirksamkeit den Bestimmungen des MPG und der Richtlinie 98/79/EG (IVD-RL). Die Vorschriften des Medizinprodukte-rechts unterliegen jedoch aktuell einem Novellierungsprozess auf europäischer Ebene, mit dessen Abschluss alsbald zu rechnen ist<sup>13</sup>. Den neuen EU-Rechtsrahmen für IVD bildet dann – spätestens drei Jahre nach Inkrafttreten – die Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVD-VO)<sup>14</sup>.

### 2. Sozialversicherungsrechtliche Behandlung

LOCs können im Bereich der Prävention, Prognose, Therapie oder Diagnose von Erkrankungen zum Einsatz kommen. Damit kommt vor allem eine Anwendung im Rahmen der Leistungen zur Prävention und medizinischen Vorsorge, zur Früherkennung und zur Behandlung einer Krankheit in Betracht (§§ 20, 23, 25, 27 SGB V).

Um zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eingesetzt werden zu können, muss die Leistungserbringung anhand von LOCs jedoch auch vom Einheitlichen Bewertungsmaßstab für die ärztlichen Leistungen (EBM) erfasst sein (§ 87 Abs. 2 S. 1 SGB V). Soweit man sich auf den Standpunkt stellt, dass es sich dabei um ein neuartiges technisches Verfahren (Analyse genetischer Biomarker und komplette Laboranalyse vor Ort) handelt, kann es sein, dass LOCs und/oder deren Einsatz eine neue Untersuchungs- und/oder Behandlungsmethode (NUB) i.S.

- 4) Höhl, Ärzte Zeitung online v. 19.12.2013, [http://www.aerztezeitung.de/praxis\\_wirtschaft/medizintechnik/article/850864/lab-on-chip-labor-kitteltasche.html](http://www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/medizintechnik/article/850864/lab-on-chip-labor-kitteltasche.html), Zugriff am 4.9.2014.
- 5) Zur Eignung von LOCs als POCTs/PONTs/DTCTs vgl. auch Nussbeck/Soltani/Denecke, MedInfo 2013, 972 ff.
- 6) Zum Biomarker-Begriff und der Bedeutung genetischer Biomarker: Hüsing/Harting/Bührlen/Reiß/Gaisser, TAB Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem (kurz TAB), 2008, S. 9, 71, 130; zu umfangreichen Beispielen von Biomarkern und Tests: BT-Dr. 16/12000 v. 17.2.2009, S. 136 f.
- 7) Zur besonderen Bedeutung von Biomarkern und Biomarker-basierten Tests für die Onkologie vgl. Halim, Expert Rev. Mol. Diagn. 2014, 27, 28; Hodgson et al., Molecular Oncology 2009, 24 ff.; Ludwig, ZEFQ 2012, 11, 13; Schmid, MMW-Fortschr. Med. 2011, 25 f., m. w. N.; Hüsing/Harting/Bührlen/Reiß/Gaisser, TAB 2008, S. 12.
- 8) Z. B. für die Alzheimer Erkrankung: Craig=Schapiro/Fagan/Holtzman, Neurobiol Disease, 2009, 128, 128; für die Rheumatoide Arthritis: Egerer/Feist/Burmester, DÄBl. 2009, 159 ff.; für Alzheimer und Krebs vgl. Bracht, Pharmazeutische Zeitung online, 12/2009, Zugriff am 2.9.2014.
- 9) Näheres dazu bei Kotschote et al., Laborwelt 5/2010, 12 ff.; Schracke/Kränzle/Stähler/Beier/Summerer, BIOSpektrum 2009, 54 f.; Hardiman, Pharmacogenomics, 2008, 5 ff.
- 10) So auch Kovarik/Gach/Orno/Wang/Balowski/Farrag/Allbritton, Anal. Chem. 2012, 516, 536.
- 11) EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Lichtenstein und Norwegen.
- 12) Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch, 266. Aufl. 2014, S. 92, Analyt.
- 13) Näheres vgl. EU-Parlament, Pressemitteilung v. 3.4.2014, Europäisches Parlament stimmt für verstärkte Kontrollen von Medizinprodukten, online-Verbindung: [http://ec.europa.eu/deutschland/press/pr\\_releases/12255\\_de.htm](http://ec.europa.eu/deutschland/press/pr_releases/12255_de.htm), Zugriff am 6.8.2014.
- 14) Sofern in diesem Dokument auf die IVD-VO Bezug genommen wird, liegt der Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika, geändert durch die Europäische Kommission am 26.9.2012 (COM(2012) 541 final 2012/0267 (COD)), zuletzt geändert durch das Europäische Parlament am 22.10.2013 (COM(2012)0541 – C7-0317/2012 – 2012/0267(COD)), P7\_TA-PROV(2013)0427, zugrunde.

des § 135 Abs. 1 SGB V darstellen. In diesem Fall wäre für eine Aufnahme in den EBM und damit für eine Verfügbarkeit im Rahmen der GKV zunächst eine Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erforderlich.

### III. Relevante Anwendungsgebiete, rechtliche Aspekte & Regelungsbedarf

#### 1. Point-of-care-/Point-of-need-Tests

##### a) Begriffe und Anwendungsmöglichkeiten

Neben dem überwiegend in der Literatur verwendeten Begriff der Point-of-Care-Tests (POCTs) findet sich auch der Begriff der Point-of-Need-Tests (PONTs), denen beiden jedoch die gleiche Bedeutung zugeordnet wird<sup>15</sup>. Die Mitautorin Spies und ihre Forschungsgruppe erachten hingegen eine Differenzierung für sinnvoll.

POCTs sind Tests, die an einem Ort oder in einer Situation erfolgen, an dem oder in der es mehr oder weniger dringend eines diagnostischen Tests und einer unmittelbaren Analyse bedarf. POCTs betreffen daher beispielsweise Tests im Rahmen von Notfalleinsätzen, auf Intensivstationen, bei Sportverletzungen, im Rahmen von Epidemien oder Infektionsscreenings, insbesondere in abgelegenen Regionen oder Entwicklungsländern (z.B. Ebola-Epidemie Afrika) oder in abgrenzbaren Bereichen wie Flughäfen, Kreuzfahrtschiffen, an denen eine größere Menge von Menschen zusammentrifft und das Verlassen des Ortes nicht ohne weiteres möglich ist (z.B. aufgrund von Sicherheitsschleusen).

PONTs sind ebenfalls Tests an einem Ort oder in einer Situation, an dem oder in der es eines Tests mit unmittelbarem Ergebnis bedarf. Allerdings erfolgt der Einsatz am PON eher aus Praktikabilitäts- als aus Dringlichkeitsgründen. PONTs sind daher POCTs im weiteren Sinne. Der Einsatz von PONTs ist daher beispielsweise interessant für die ambulante Diagnostik und das Monitoring am Krankenbett oder im Bereich der häuslichen Diagnostik (vor allem auch in abgelegenen Regionen)<sup>16</sup>. Ein PON kann daher die Arztpraxis, ein Krankenhausbett oder die Wohnung des Patienten sein. LOCs bieten dem Arzt hier die Möglichkeit der Sofortdiagnostik und unmittelbaren Therapieeinleitung, was vor allem in Bezug auf die Auswahl oder Dosierung von Arzneimitteln, aber auch im Bereich der Früherkennung und Risikobeurteilung von Vorteil sein kann.

##### b) Besondere Anwendungsbereiche & Regelungsbedarf

###### aa) Personalisierte Arzneimitteltherapie

###### (1) Begriff und Chancen

In Deutschland gibt es mittlerweile bereits 40 Wirkstoffe der Personalisierten Medizin (davon allein 30 aus dem Bereich der Onkologie), deren Wirksamkeit und Verschreibung laut Zulassung an einen Vortest bzw. eine therapiebegleitende Diagnostik oder Companion-Diagnostic (CD) gekoppelt ist oder zumindest empfohlen wird<sup>17</sup>. Damit geht – insbesondere in der Onkologie – der Trend weg von einem „one fits all“-Konzept hin zur „Personalisierten Arzneimitteltherapie“<sup>18</sup>. Durch die Erfassung von Patientenprofilen und Prozessen auf Gen-, Protein- und Zellebene (z.B. Mutationen, Expressionen)<sup>19</sup> oder die Analyse von Oberflächenstrukturen eines Tumors (Rezeptoren<sup>20</sup>, Antigene) können das am besten wirksame Medikament oder die passenden Antikörper gewählt und Verträglichkeit und Dosierung eines Medikaments auf den Patienten abgestimmt und dadurch Nebenwirkungen und Schmerzen vermieden oder reduziert werden.

Da die Personalisierte Arzneimitteltherapie aktuell vor allem schwerwiegende Krankheiten und Infektionen wie Krebs und HIV betrifft und für diese ein zügiger Therapiebeginn von Bedeutung ist, ist ein Schnelltest optimal, der

schon nach wenigen Minuten ein Ergebnis liefert und eine unmittelbare Therapieentscheidung ermöglicht. Als geeigneter Test bietet sich daher ein LOC-Test an<sup>21</sup>. Ein Nutzen von LOCs kann sich aber auch für die Behandlung von weniger schwerwiegenden Krankheiten ergeben, bei denen jedoch ebenfalls eine schnelle Therapieeinleitung von Bedeutung ist (z.B. Antibiotikabehandlung<sup>22</sup>).

##### (2) Regelungsbedarf

Während die Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit zulassungspflichtiger Arzneimittel (und allein auf diese bezieht sich die Therapie schwerwiegender Krankheiten) bereits aus deren Zulassung folgt („Vorgreiflichkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassung“)<sup>23</sup>, ist für eine Abrechnung der entsprechenden CD zu Lasten der GKV eine einschlägige Gebührenordnungsposition (GOP) im EBM erforderlich. Für eine CD anhand neuer technologischer Systeme wie LOCs (CDx)<sup>24</sup> fehlt es jedoch bislang an einer GOP<sup>25</sup>.

Sofern CDx zudem eine neue Untersuchungsmethode i.S. des § 135 Abs. 1 SGB V darstellen, ist vor Schaffung einer GOP durch den Bewertungsausschuss eine Bewertung der Methode durch den G-BA erforderlich, was zu einer erheblichen Verlängerung des Verfahrens führt. Bis zur Schaffung einer entsprechenden GOP sind mithin bereits zugelassene Personalisierte Arzneimittel, deren Einsatz von innovativer CDx abhängt (Pflichttest und kein entsprechender im EBM abgebildeter Standardlabortest), faktisch von der Versorgung ausgeschlossen. Als Voraussetzung für die Therapie ist daher eine Abrechnungsmöglichkeit für CDx wie LOCs zu Lasten der GKV erforderlich.

Weiterer Regelungsbedarf könnte sich in Bezug auf das GenDG, insbesondere dessen Anwendungsbereich und den darin geregelten Arztvorbehalt ergeben:

Nach § 3 Nr. 7c GenDG sollen zwar generell genetische Untersuchungen erfasst werden, die der Feststellung genetischer Eigenschaften dienen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können. Genetische Eigenschaften sind nach § 3 Nr. 4 GenDG jedoch nur ererbte oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen (im Folgen-

15) So z.B. Schumacher et al., Lab Chip 2012, 464 ff.

16) Zu weitergehenden Beispielen von POCTs: Luppä/Schlebusch (Hrsg.), POCT – Patientennahe Labor Diagnostik, 2. Aufl. 2012, S. 7.

17) Vfa.de, In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die personalisierte Medizin, 2014, Zugriff am 14. 11. 2014.

18) Dieser Begriff wird als geeigneter, konkreter erachtet. Bisher werden für diese Art der Therapiebestimmung die Begriffe der Personalisierten, Individualisierten oder Stratifizierten Medizin verwendet, diese umfassen jedoch auch andere Individualisierungskonzepte, vgl. Hüsing/Harting/Bühnen/Reiß/Gaisser, TAB 2008, S. 7 f. u. 129 f.

19) Dalton/Friend, Science 2006, 1165.

20) Bsp. Her2/neu-Rezeptor bei der Behandlung von Brustkrebs mit Tamoxifen.

21) Eingehend zu einem Lab-on-a-Chip System for anticancer drug screening: Zhao et al., Journal of Biomed Nanotechnol. 2013, 348 ff.; zur Zuverlässigkeit und einfachen Handhabung der Mikrofluidik für die Personalisierten Arzneimitteltherapie vgl. Nguyen/Shagh/Kashaninejad/Phan, Advanced drug Delivery Reviews 2013, 2.

22) Ein Antibiotogramm dauert ca. zwei Tage im Krankenhaus, in der Praxis im ambulanten Bereich ggf. noch länger.

23) BSG, Urt. v. 3. 2. 2010 – B 6 KA 37/08 R –, juris, Rdnr. 27; Wigge, PharmR 2002, 348.

24) Während Vortest, therapiebegleitende Diagnostik oder companion diagnostic (engl.) das Verfahren der Testung/Diagnostik bezeichnet, meint therapiebegleitende Diagnostika oder companion diagnostics (engl.) das Test-Produkt (vgl. auch Art. 2 Nr. 6 IVD-VO).

25) Vgl. auch die schriftlichen Fragen der Abgeordneten Dr. Marlies an die Bundesregierung, BT-Dr. 17/9263, Frage Nr. 98, S. 60.

den zusammenfassend „ererbte genetische Eigenschaften“). Genetische Eigenschaften, die die Wirkung von Arzneimitteln beeinflussen, sind aber nicht zwingend ererbte genetische Eigenschaften. Für die Entwicklung oder Auswahl einer wirksamen Therapie ist im Rahmen der Tumorthherapie, die an den genetischen Merkmalen des Tumors ansetzt, insbesondere die Identifikation von Oberflächenantigenen oder Signal-/Rezeptormolekülen des Tumors beispielsweise durch Translokations- und Mutationsanalyse oder den Nachweis einer Rezeptorüberexpression (molekularorientierte Therapie/targeted therapy) von Bedeutung<sup>26</sup>. Als Testverfahren dienen hier Single-Gene Assays, Multiplex-Diagnostik (next generation sequencing)<sup>27</sup> und vollständige Genomanalysen der Tumorzellen<sup>28</sup>. Bei den beiden ersten Verfahren werden dabei in der Regel ausschließlich tumorzellspezifische genetische Eigenschaften und damit keine ererbten genetischen Eigenschaften i. S. von § 3 Nr. 4 GenDG untersucht, sodass das GenDG hier keine Anwendung findet<sup>29</sup>. Dies hat zur Folge, dass entsprechende Tests ohne Beteiligung eines Arztes und ohne Aufklärung, Einwilligung und Beratung auch für die private Anwendung angeboten und durchgeführt werden könnten. Es ist daher zu erwägen, den Anwendungsbereich des GenDG oder den Begriff der genetischen Eigenschaften auch auf später erworbene genetische Eigenschaften zu erweitern.

#### bb) Früherkennung und Risikobeurteilung

##### (1) Begriff und Chancen

Durch eine prädiaktive genetische Risikobeurteilung und Früherkennung erhofft man sich, genetisch bedingte Krankheiten oder Risikopersonen noch früher identifizieren, präzisere Krankheitsdiagnosen stellen und dadurch Krankheiten verhindern oder deren Verlauf positiv beeinflussen zu können<sup>30</sup>. Eine frühzeitige Diagnostik und ein frühzeitiger Nachweis einer genetischen Mutation könnte beispielsweise dazu beitragen, der Anhäufung genetischer Veränderungen entgegenzuwirken oder diese zu verhindern, oder aber zumindest zu einer rechtzeitigen Intervention bei Auftreten eines Tumors führen. Außerdem könnte, bei Feststellung einer entsprechenden Mutation, auch eine Untersuchung der Nachkommen oder Verwandten erfolgen und auch bei diesen zu einer frühzeitigen Prävention oder aber großer Entlastung beitragen<sup>31</sup>.

Mit Hilfe von LOCs könnte die Prävention weiter gefördert und erleichtert werden. Entsprechende Untersuchungen könnten so beispielsweise auch beim Land- oder Hausarzt (z. B. im Rahmen des Gesundheits-Check-ups oder der Routineuntersuchung) durchgeführt und ggf. weitere Maßnahmen oder Untersuchungen (durch Spezialisten) und eine frühzeitige Behandlung eingeleitet werden. Ein weiterer Vorteil von LOCs gegenüber Risikoanalysen im Standardlabor ist auch hier die unmittelbare Ergebnislieferung und die damit einhergehende Verkürzung oder der Wegfall belastender Wartezeiten sowie der Wegfall des Probentransports und damit des Risikos von Probenverwechslungen oder -verlusten<sup>32</sup>. So dauert beispielsweise die Analyse des gewonnenen Probenmaterials bei der bisher zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs üblichen Methode mittels sog. Pap-Tests im Zentrallabor mehrere Tage<sup>33</sup>. Zudem übersieht der Pap-Test Vorstufen und Tumore und birgt nach wie vor die Gefahr falsch positiver Ergebnisse<sup>34</sup>. Um den Vorgang zu beschleunigen wurde bereits ein fluidisches Mikrosystem entwickelt, das es ermöglicht, die Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV-Infektion) durch Extraktion der HPV-mRNA vollautomatisch und direkt im Anschluss an die Untersuchung nachzuweisen<sup>35</sup>. Der Nachweis von mRNA ist eine verlässliche Diagnosemethode, wobei die mRNA als Biomarker für den HPV-Nachweis zusätzlich die Gefahr falsch positiver Ergebnisse reduziert, da im Gegensatz zum DNA-Nachweis nur aktive Viren nachgewiesen werden<sup>36</sup>.

Sofern für entsprechende Tests ein Qualitäts- und Nutzenvorteil gegenüber dem Pap-Test nachgewiesen werden kann, müsste eine Änderung oder Ergänzung der für den Nachweis von HPV-DNA einschlägigen Abrechnungsziffer 32820 EBM erfolgen, da die neuen Technologien der Mikrofluidik von dieser nicht abgebildet werden.

Durch eine Etablierung ausgewählter Risikobeurteilungen im GKV-System könnte ggf. zudem einem Rückgriff der Patienten auf nicht kontrollierbare Risikobeurteilungen anhand von DTCTs entgegengewirkt werden<sup>37</sup>.

##### (2) Regelungsbedarf

Genetischen Risikountersuchungen wird insbesondere entgegeng gehalten, dass der Mehrzahl genetischer Krankheitsfaktoren in der Regel kein eigener Krankheitswert zukommt, da sie erst mit dem Hinzutreten bestimmter Umweltfaktoren eine Krankheit auslösen. Dies hat zur Folge, dass es im Bereich der GKV kaum entsprechende Risikobeurteilungsmaßnahmen gibt. Eine Ausnahme stellt beispielsweise die Analyse hinsichtlich einer Mutation der Gene BRCA1/BRCA2 dar (Ziffern 11440/11441 EBM), bei deren Nachweis das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, 60 bis 80 Prozent höher liegt als das durchschnittliche Risiko von nur 10 Prozent<sup>38</sup>. Hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit entsprechender Gentests ist daher zunächst zu klären und neu zu definieren, anhand welcher Risikomarker oder Relevanz genetischer Veränderungen sich eine zuverlässige Aussage über das Entstehen möglicher Krankheiten treffen lässt oder wann oder welche konkreten Risikomarker einen Krankheitswert besitzen. In einem weiteren Schritt wäre dann zu prüfen, ob LOCs einen signifikanten Vorteil gegenüber dem Standardlabor bieten.

In Bezug auf das GenDG wiederholt sich die bereits bei der Personalisierten Arzneimitteltherapie angesprochene Frage der Erfassung ausschließlich erbter genetischer Eigenschaften, was hier zugleich mit einer Beschränkung auf die Feststellung lediglich erblich bedingter genetischer Risikofaktoren oder Erkrankungen (z. B. BRCA1-/BRCA2-Keimbahnmutation als Ursache von familiärem Brustkrebs)<sup>39</sup>

26) Vgl. *DGMR*, Einbecker Empfehlungen zur Personalisierten Medizin, 2013, Erwägungspunkt 3.

27) Zum Ultra-high-throughput sequencing, microarray-based genomic selection and pharmacogenetics: *Hardiman*, *Pharmacogenomics* 2008, 5 ff.; zum Next generation sequencing in der molekularen Diagnostik: *Kotschote et al.*, *Laborwelt* 5/2010, 12 ff.

28) *DGMR*, Einbecker Empfehlungen zur Personalisierten Medizin, 2013, Erwägungspunkt 6.

29) *DGMR*, Einbecker Empfehlungen zur Personalisierten Medizin, 2013, Erwägungspunkt 6.

30) So auch *Hüsing*, in: *Niederlag/Lemke/Rienhoff*, *Personalisierte Medizin & Informationstechnologie*, 2010, S. 14 f.

31) So auch *Leopoldina, Acatech und Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*, *Stellungnahme zur prädiktiven genetischen Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention*, 2011, S. 17.

32) Vgl. *Luppa/Schlebusch (Hrsg.)*, *POCT – Patientennahe Labordiagnostik*, 2. Aufl. 2012, S. 16.

33) *GBA*, *Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)*, S. 50.

34) *GBA*, *KFE-RL*, S. 51; *Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) – Krebsinformationsdienst, Krebsfrüherkennung – Gebärmutterhalskrebs*, online-Verbindung: <http://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/frueherkennung/zervix-frueherkennung3.php#pap-test>, Zugriff am 3. 9. 2014.

35) *Ritzi=Lehmert/Gransee/Drese*, *Laborwelt* 2/2010, S. 13.

36) *Ritzi=Lehmert/Gransee/Drese*, *Laborwelt* 2/2010, S. 13.

37) Näheres zum Problem unkontrollierter DTCTs s. sub III.2.

38) *Schmutzler/Löffler/Windeler/Thomas/Bruns/Rath*, *DÄBl.* 2005, A-3486/B-2948/C-2461.

39) *Bundesärztekammer (BÄK)*, *Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen*, *DÄBl.* 1998, A-1396/B-1164/C-1088, A-1400 f.; vgl. auch *dkfz*: <http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/brustkrebsrisiken-persoentlich.php>, Zugriff am 3. 9. 2014.

einhergeht. Im Laufe des Lebens erworbene, nur die Körperzellen betreffende genetische Veränderungen (somatische Mutationen) werden hingegen nicht vom GenDG und damit insbesondere nicht vom Arztvorbehalt des § 7 GenDG und dem besonderen Datenschutz in Form einer informierten Einwilligung (sog. „informed consent“, §§ 8, 9 GenDG) erfasst<sup>40</sup>. Diese Differenzierung erscheint jedoch nicht mehr sachgerecht<sup>41</sup>. Zum einen sind es überwiegend die somatischen Mutationen bzw. deren Anhäufung, die zur Entstehung vieler ernst zu nehmender multifaktoriell bedingter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Arteriosklerose sowie den meisten Krebsarten beitragen und denen zudem aufgrund der an ihrer Entstehung nicht unerheblich beteiligten veränderbaren Umweltfaktoren begegnet werden kann<sup>42</sup>. Zum anderen werden Risikobeurteilungen, auch hinsichtlich lediglich genetisch mitbedingter multifaktorieller Krankheiten, zunehmend nachgefragt<sup>43</sup> und von kommerziellen Anbietern durch DTCTs und damit ohne jegliche ärztliche Beteiligung bedient, was vor allem dann problematisch ist, wenn solche multifaktoriellen Krankheiten Gegenstand eines Tests sind, für die die genetischen Ursachen noch nicht abschließend wissenschaftlich belegt sind<sup>44</sup>.

Besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich Risikobeurteilungen gilt auch den Regelungen der §§ 11 Abs. 3 und 10 Abs. 3 S. 4 GenDG. Nach § 11 Abs. 3 GenDG darf die verantwortliche ärztliche Person das Ergebnis der genetischen Untersuchung oder Analyse anderen nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung der betroffenen Person mitteilen. Gemäß § 10 Abs. 3 S. 4 GenDG ist der Arzt nur verpflichtet, dem Patienten zu raten, seinen Verwandten eine genetische Beratung zu empfehlen, selbst darf sich der Arzt hingegen nicht an die Verwandten wenden. Damit ist die Problematik der möglicherweise mitbetroffenen Verwandten in den Familienverband verwiesen und der Arzt aus der direkten Verantwortung entlassen<sup>45</sup>. Dies kann insbesondere dann problematisch sein, wenn die Familienverhältnisse zerrüttet sind<sup>46</sup>. Zudem entsteht für den Arzt ein besonderer Konflikt, wenn auch der betroffene Familienangehörige zu seinen Patienten gehört, da der Arzt jedenfalls gegenüber diesen eine Aufklärungspflicht haben könnte<sup>47</sup>. Eine Häufung solcher Situationen ist angesichts des umfassenden „einfachen“ Arztvorbehalts (keine Qualifikationsanforderungen) für diagnostische genetische Untersuchungen und der technologischen Möglichkeiten (genetische Vor-Ort-Diagnostik) auch nicht abwegig. Es ist daher eine Änderung der Informationspflichten dahingehend zu erwägen, dass der Arzt bei einer behandelbaren erblichen Krankheit und damit bei klarem medizinischen Nutzen die Möglichkeit hat, nach sorgfältiger Abwägung von Fürsorge- und Schweigepflicht mit dem Patienten verwandte Risikopersonen in angemessener Weise auf ihr Erkrankungsrisiko und die Möglichkeit der Inanspruchnahme einer genetischen Beratung hinzuweisen, jedenfalls dann, wenn auch diese zu seinem Patientenstamm gehören.

Sofern eine Risikountersuchung aufgrund hoher nachgewiesener Krankheitsrelevanz in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen wurde oder sich eine Aufnahme abzeichnet, könnte sich zudem die Frage stellen, ob Risikopersonen dann auch zur Durchführung einer Risikountersuchung verpflichtet und an die Nichtdurchführung entsprechende Konsequenzen (wie z. B. erhöhte Beteiligung an späteren Krankenbehandlungskosten) geknüpft werden können. Eine entsprechende Reglementierung ist jedoch aufgrund des höher gewichteten Rechts auf Nichtwissen (vgl. § 9 Abs. 2 Nr. 5 GenDG) und der Stärkung des Freiwilligkeitsgedankens durch das Krebsfrüherkennungs- und Krebsregistergesetz (KFRG)<sup>48</sup> in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

cc) (Tele-)Monitoring zur Kontrolle von Krankheits- und Therapieverläufen

LOCs können auch im Rahmen der Versorgung von (chronisch) kranken Menschen zum Monitoring (von Biomarkern) zur Kontrolle von Krankheits- und Therapieverläufen eingesetzt werden. Der Einsatz innovativer LOCs und die Analyse genetischer Biomarker lässt dabei nicht nur eine bessere Handhabung und Interpretation, sondern auch eine Erweiterung der Diagnose- und damit der Monitoring-Möglichkeiten erwarten. Je nach Schwere und Reaktionsmöglichkeiten ist dabei sowohl ein komplettes Selbstmonitoring als auch ein Selbstmonitoring mit Alarmfunktion oder regelmäßiger (täglich, wöchentlich, ...) Übermittlung und Überwachung der Vitaldaten durch einen Arzt (z. B. in Form des Telemonitorings<sup>49</sup>) denkbar. Die Datenübermittlung könnte dabei durch das LOC-Gerät selbst oder beispielsweise durch ein Smartphone erfolgen<sup>50</sup>.

Die neuen Optionen des Telemonitorings ermöglichen es dem Arzt, kontinuierlich potenzielle Veränderungen des Krankheits- und Therapieverlaufs oder reaktionspflichtige Einzelbefunde (z. B. lebensbedrohliche Zustände) im Rahmen bloßer Routinemessungen durch den Patienten zu identifizieren oder durch einen automatischen Alarm wahrzunehmen und unmittelbar gesundheitserhaltende oder lebensrettende Maßnahmen einzuleiten oder zu veranlassen. All dies erhöht nicht nur die Patientensicherheit, es führt auch zu einer Abkürzung der entsprechenden Behandlungsphase, ohne dass dabei die Behandlungsqualität leidet. Die erweiterten und vereinfachten Möglichkeiten der Selbstdiagnostik anhand von LOCs und im Rahmen des Monitorings stellen vor allem in ländlichen Gegenden, in denen

40) BT-Dr. 16/10532, S. 21.

41) Vgl. auch *Schulte in den Bäumen*, der bei an einer komplexen Krankheit beteiligten Risikofaktoren von „genetische Daten zweiter Ordnung“ oder „genetische Daten im weiteren Sinne“ spricht und die Zuordnung eines Datums zur Kategorie genetischer Daten in Abhängigkeit vom Aussagegehalt des Datums und von der zu untersuchenden Krankheit vorschlägt, BGBl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 2007, 200, 201 f.

42) Vgl. z. B. *Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)*, Stellungnahme Prädiktive genetische Diagnostik, 2003, S. 15; *Schaaf/Zschocke*, Basiswissen Humangenetik, 2. Aufl. 2013, S. 4, 81, 85.

43) Vgl. auch *Leopoldina, Acatech und Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*, Stellungnahme zur prädiktiven genetischen Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, 2011, S. 22.

44) Zum Missbrauchs- und Gefahrenpotential von DTC-Genests vgl. auch *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik*, Stellungnahme zum Novellierungsbedarf des GenDG, S. 1 und Stellungnahme zu „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Genests, 2011, S. 1.

45) So auch *Eberbach*, MedR 2011, 757, 762.

46) Ebenso *Huster*, Frankfurter Forum: Diskurse – Chancen und Risiken Individualisierter Medizin, 1. 10. 2012, S. 15.

47) Dafür – jedenfalls im Falle einer vermeidbaren oder behandelbaren Erkrankung oder gesundheitlichen Störung: *Leopoldina, Acatech und Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*, Stellungnahme zur Prädiktiven genetischen Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, 2011, S. 60; *BÄK*, Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen, DÄBl. 1998, A-1396, A-1398; Ablehnend, jedoch nur bzgl. einer Pflicht zur Unterrichtung (unter Verweis auf die Problematik im Fall von HIV und der ausreichenden Möglichkeit des rechtfertigenden Notstandes): *Erlinger*, in: *Dierks/Wienke/Eberbach/Schmidtke/Lippert* (Hrsg.), Genetische Untersuchungen und Persönlichkeitsrecht, 2003, S. 79 f.

48) BT-Dr. 17/11267, S. 25 f.

49) Näheres vgl. *Dierks/Nitz/Grau*, Gesundheitstelematik und Recht, 2003, S. 104.

50) Zur besonderen Einsatzmöglichkeit von Smartphones beim Monitoring im Rahmen von Studien: *Albrecht/von Jan/Pramann*, DÄBl. 2013, B 1301–B 1303; zu einem mobilen drahtlosen System zum häuslichen Monitoring: <http://www.fit.fraunhofer.de/en/presse/13-09-12.html>, Zugriff am 18. 2. 2014.



ein Ärztemangel herrscht und viele ältere Menschen leben, für die größere Entfernungen zum Arzt häufig schwierig zu bewältigen sind, einen Vorteil dar. Zudem könnten entsprechende LOCs für Personen interessant sein, die ungen und seltener Ärzte aufsuchen, jedoch selbstständig und autonom ihren Gesundheitszustand feststellen oder überwachen möchten. Ein solches (Tele-)Monitoring könnte sich dabei beispielsweise auch auf eine medikamentöse Therapie beziehen, die dadurch ggf. jederzeit entsprechend angepasst und optimiert werden könnte (Medikationsmanagement). Bei guter medikamentöser Einstellung und erträglicher Symptomatik könnten die Patienten weitestgehend unabhängig von professioneller medizinischer Versorgung und regelmäßigen Praxisbesuchen ihren Alltag trotz Krankheit bewältigen.

Da LOCs auch die Analyse genetischer Biomarker umfassen können, ist grundsätzlich auch die Beachtung des Arztvorbehalts des § 7 Abs. 1 GenDG in Erwägung zu ziehen. Dieser bezieht sich jedoch auf die (Grund-)Abklärung von Krankheiten und Risikofaktoren (vgl. § 7 Abs. 1 i. V. mit § 3 Nrn. 6 bis 8 GenDG). Beim Monitoring steht die Erkrankung und gesundheitliche Störung jedoch bereits fest und es geht nur um die Überwachung des Krankheits- oder Gesundheitszustandes bzw. spezifischer Parameter, die bei auffälligen Werten eine weitergehende Abklärung durch den Arzt auslösen soll. Für das Monitoring selbst ist der Arztvorbehalt des § 7 Abs. 1 GenDG daher nicht relevant.

Das Fernbehandlungsverbot des § 7 IV MBO-Ä bzw. die entsprechenden landesrechtlichen Regelungen oder der Grundsatz der persönlichen Leistungserbringung, wonach eine ausschließliche Behandlung über Print- und Kommunikationsmedien verboten ist und wenigstens eine unmittelbare Behandlung oder ein persönlicher Kontakt verlangt wird<sup>51</sup>, stehen dem Einsatz von LOCs im Rahmen des Monitorings nicht entgegen. LOCs sollen nicht die unmittelbare ärztliche Behandlung ersetzen. Zum einen erfolgt der Einsatz von LOCs im Rahmen des Monitoring nach persönlichem ärztlichem Kontakt und individueller Risikoeinschätzung des Arztes. Zum anderen dienen LOCs regelmäßig nur der Überwachung; eine Therapieentscheidung (z. B. Wirkstoff- oder Dosisänderung) erfolgt hingegen durch den Arzt nach Übermittlung der Daten im Rahmen des Telemonitorings oder nach persönlichem Kontakt mit dem Patienten. Denkbar ist jedoch auch, dass der Patient selbst Therapieentscheidungen trifft (wie z. B. bei der Insulinverabreichung nach Blutzuckermessung), auch in diesen Fällen geht jedoch eine ärztliche Unterweisung voraus.

Im Übrigen ist auch im Rahmen des Monitorings hinsichtlich der Abrechnungsmöglichkeiten von LOCs ggf. eine Anpassung des EBM erforderlich.

## 2. Direct-to-Consumer Tests, DTCTs

### a) Anwendungsmöglichkeiten & Chancen

LOCs könnten auch zur Selbstdiagnostik als DTCTs (z. B. für ausgewählte Krankheiten, Krankheitsrisiken oder auch genetische Tests) z. B. in Apotheken<sup>52</sup>, Drogeriemärkten oder über Webshops<sup>53</sup> frei erhältlich sein<sup>54</sup>. Im Unterschied zu POCTs/PONTs erfolgt die Durchführung der Tests hier ohne Beteiligung eines Arztes. Bei Gentests sind dabei vorläufig nur Testkits (ohne Analysefunktion) denkbar, die nach entsprechender Probenabgabe durch den Laien an den Anbieter zur Auswertung übersandt werden.

Ein breites Angebot verschiedener DTCTs zur Selbstdiagnostik ist besonders für Personen von Interesse, die ungen Ärzte aufsuchen oder weitestgehend anonym bleiben möchten oder die sich gegenüber dem Arztbesuch einen Zeitvorteil und/oder ein besseres Selbstmanagement und eine individuellere Versorgung erhoffen<sup>55</sup>. DTCTs könnten dabei nicht nur zur Aufrechterhaltung oder Anregung eines gesunden Lebensstils, sondern ggf. auch zum frühzeitigen Erkennen bestimmter und auch schwerwiegender Krankheiten (z. B. HIV, Krebs) und Krankheitsfaktoren beitragen,

wodurch dann sowohl ein Arztbesuch des Testenden selbst als ggf. auch möglicherweise betroffener Familienangehöriger ausgelöst und ein schwerwiegender und kostenintensiver Verlauf der Krankheit vermieden werden könnte. Eine Vorreiterrolle nehmen hier die USA ein, dort gibt es neben der Möglichkeit eines HIV-Selbsttests<sup>56</sup> auch die meisten Firmen, die DTCT-Gentests, auch zu bereits erschwinglichen Preisen<sup>57</sup>, anbieten oder im Angebot hatten<sup>58</sup>.

### b) Gesetzeslage, Risiken & Regelungsbedarf

DTCT-Gentests sind wegen des Arztvorbehalts des § 7 GenDG in Deutschland grundsätzlich nicht zulässig. Auch ein HIV-Selbsttest ist nach der aktuellen Gesetzeslage nicht zulässig, denn § 11 Abs. 3a MPG regelt die ausschließliche Abgabe von HIV-Tests an Ärzte, Apotheken und medizinische Einrichtungen. Zudem darf nach § 24 IfSG sowohl die Behandlung als auch die Diagnostik von mit HIV infizierten Personen nur von Ärzten durchgeführt werden.

Hinsichtlich DTCT-Angeboten aus dem Ausland stellt sich jedoch insbesondere die Frage der Anwendung des GenDG, des MPG oder auch des IfSG und der damit einhergehenden Einschränkungen. Zudem muss die Möglichkeit von DTCTs auch allgemein vor dem Hintergrund der Nachfrage und des Selbstbestimmungsrechts der Bürger, neuer technologischer Möglichkeiten wie z. B. LOCs sowie der Chance, HIV und multifaktorielle Krankheiten weiter einzudämmen, diskutiert werden.

## IV. Zusammenfassung und Ausblick

Der Einsatz von LOCs bietet gute Möglichkeiten zur Verbesserung und Optimierung der patientennahen Diagnostik und Therapieeinleitung, vor allem im Rahmen der Personalisierten Arzneimitteltherapie, der Infektionsdiagnostik, des Monitorings und von DTCTs. Für eine erfolgreiche Implementierung technisch ausgereifter und bewährter LOCs müssen allerdings noch rechtliche Anpassungen vorgenommen werden. Insbesondere wird für den Einsatz von LOCs in den verschiedenen Anwendungsbereichen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung überwiegend eine explizite Abbildung der LOC-Diagnostik im EBM erforderlich sein, wobei in Bezug auf die Personalisierte Arzneimitteltherapie und bereits zahlreich verfügbare Personalisierte Arzneimittel auch unmittelbarer Handlungsbedarf besteht. Des Weiteren ist, insbesondere wegen der inkonsistenten Regelungen zu

51) VG Frankfurt a. M., Urt. v. 19.10.2004 – 21 BG 1748/04 –, juris, Rdnr. 98; vgl. auch *Initiative-Gesundheitswirtschaft*, Rechtsgutachten Telemedizin, 2010, S. 10f., m. w. N., online, Zugriff am 26.9.2014.

52) Zum Gentest beim Apotheker: *Ostendorf*, VersMed 2011, 127 ff.

53) Beispielhaft seien genannt: [www.23andme.com](http://www.23andme.com) (USA), [www.bio.logis.de](http://www.bio.logis.de) (Deutschland), <http://www.decode.com> (Island), beide Zugriff am 3.9.2014.

54) Zur Eignung von LOCs als DTCTs vgl. auch *Soltani/Denecke*, MedInfo 2013, 972 ff.

55) So auch *Buyx/Strech/Schmidt*, ZEFQ 2012, 29, 31.

56) Vgl. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodblood-products/approvedproducts/premarketapprovalspmas/ucm311895.htm#moinfo>; Spiegel-online, Aids: USA genehmigen HIV-Schnelltest für zu Hause, beide Zugriff am 3.9.2014.

57) Z. B. bietet 23andme einen Gen-Test bereits für 99 \$ an, <https://www.23andme.com/>, Zugriff am 3.9.2014.

58) Z. B. Navigenics, Pathway Genomics, 23andme; Nachdem die Food and Drug Administration (FDA) auf die Problematik von DTCT-Gentests aufmerksam geworden ist und den Unternehmen verbraucherschützende Vorgaben gemacht hat, bieten Navigenics und Pathway Genomics die Tests nur noch über Ärzte an, das Angebot von 23andme für Neubestellungen beschränkt sich derzeit auf Abstammungsinformationen und uninterpretierte Rohdaten, zudem bieten mittlerweile alle drei Unternehmen eine genetische Beratung oder die Vermittlung einer solchen an.

CDx, auch eine Ausweitung des Anwendungsbereichs des GenDG bzw. des Begriffs der genetischen Eigenschaften zu diskutieren. Inwieweit der nationale Gesetzgeber darüber

hinaus tätig werden muss, etwa bzgl. einer Vertriebswegregelung für DTC-Genests, bleibt vor allem auch in Bezug auf die endgültig verabschiedete IVD-VO abzuwarten.

Annelie Brendel/Prof. Dr. Claudia Spies/Prof. Dr. Dr. Christian Dierks

## Personalisierte Medizin: Lab-on-a-chip-Systeme und ihr Weg in das System der GKV

### Methodenbewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V?

Viele Aspekte sprechen dafür, dass es sich bei komplett-analytischen, portablen, biomarker- und genbasierten Lab-on-a-chip-Systemen (LOCs) um eine neue Untersuchungsmethode i.S.d. § 135 SGB V handelt. Relevant für die LOC-Diagnostik sind vor allem die Kapitel 11 und 32 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM). Jedoch werden von diesen bislang weder neueste chipbasierte Hochdurchsatz-Technologien noch der Aspekt der Vor-Ort-Testung erfasst. Um komplettanalytische LOCs einsetzen zu können, ist daher zunächst eine Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 135 SGB V sowie eine Anpassung des EBM erforderlich. Als vorübergehende Lösung könnte eine Pauschalziffer geschaffen, entsprechende Selektivverträge geschlossen, ein Erprobungsverfahren nach § 137e SGB V oder ein Modellvorhaben gem. §§ 63 ff. SGB V durchgeführt werden.

#### A. Einleitung

Mehr Effizienz in der Gesundheitsversorgung und eine größere Zufriedenheit der Patienten gehen nicht nur mit individuelleren Therapiekonzepten, sondern auch mit dem Einsatz neuer Technologien einher. Eine solche neue und vielversprechende Technologie bieten Lab-on-a-chip-Systeme (LOCs). Dies sind diagnostische Analyse-systeme und In-Vitro-Diagnostika (IVD) i.S.v. § 3 Nr. 4 Medizinproduktegesetz (MPG), die ausgewählte Funktionen apparativer Labortechnologien auf einem Chip und in einem portablen und miniaturisierten technologischen Gerät integrieren. Durch Parallelisierung und Diversifizierung ermöglichen LOCs die Analyse von Biomarkern<sup>1</sup> und eine unmittelbare Ableitung (15-30 min.)<sup>2</sup> von potentiellen Interventionen am „point of care“ (POC) oder „point-of-need“ (PON) oder im Rahmen sog. „direct-to-consumer“-Tests (DTCTs)<sup>3</sup>. Neben etablierten Biomarkern (wie z.B. Cholesterinspiegel im Blut, Durchmesser von Blutgefäßen) können anhand der LOC-Technologie insbesondere auch Biomarker mit prognostischem Wert auf der Ebene des Genoms, des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms (wie z.B. Antigene und Mutationen)<sup>4</sup> identifiziert werden<sup>5</sup>.

Diese Art der Diagnostik und die unmittelbare Ergebnislieferung könnten sich für ausgewählte Krankheiten oder Therapie-zwecke als sehr vorteilhaft erweisen. Einen besonderen und den aktuell bedeutsamsten Anwendungszweck bietet die „Personalisierte Arzneimitteltherapie“<sup>6</sup>. In Deutschland gibt es mittlerweile 40 Wirkstoffe (davon allein 30 aus dem Bereich der Onkologie<sup>7</sup>), deren Wirksamkeit an einen vorherigen diagnostischen Test (Companion Diagnostic, CD) gekoppelt ist (31) oder für die ein solcher zumindest empfohlen wird (9)<sup>8</sup>. LOCs könnten hier als sog. Companion Diagnostics (CDx)<sup>9</sup> zum Einsatz kommen. Aber auch das Monitoring und das Infektionsscreening bieten interessante Anwendungsmöglichkeiten. Diskutieren ließe sich neben einem unkontrollierten Einsatz von LOCs als DTCTs zudem ein kontrollierter Einsatz im Rahmen von Risikobeurteilungen und Krankheitsdiagnosen.

Aufgrund ihrer Portabilität, schnellen Ergebnislieferung und der besonderen Relevanz für schwerwiegende Krankheiten, ist ein Einsatz von LOCs sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Bereich (Intensivstation, Notaufnahme, Krankenbett) interessant<sup>10</sup>. Da LOCs eine effiziente, zielgerichtete und individuelle Diagnose, Therapie, Prävention und Prognose von Erkrankungen unterstützen können, kommt für sie im ambulanten Bereich eine Anwendung im Rahmen der §§ 20, 23, 25, 27 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und damit im Rahmen der Leistungen zur Prävention und medizinischen Vorsorge, zur Früherkennung und zur Behandlung einer Krankheit<sup>11</sup> in Betracht. Wie sich aus § 2 Abs. 1 SGB V ergibt, stellen die Krankenkassen den Versicherten die im SGB V genannten Leistungen jedoch nur dann zur Verfügung bzw. werden nur solche Leistungen erstattet, die wirtschaftlich sind, deren Qualität und

4 Vgl. Dalton/Friend, Science 2006, S. 1165 (1165).

5 Vgl. Hüsing/Harting/Bübrlen/Reiß/Gaisser, TAB 2008, S. 8 f., 72 f., 108 f.

6 Dieser Begriff wird als geeigneter, konkreter erachtet. Bisher werden für diese Art der Therapiebestimmung die Begriffe der Personalisierten, Individualisierten oder Stratifizierten Medizin verwendet; diese umfassen jedoch auch andere Individualisierungskonzepte, vgl. Hüsing/Harting/Bübrlen/Reiß/Gaisser, TAB 2008, S. 7 f. u. 129 f.

7 Zur besonderen Relevanz und Bedeutung der Onkologie im Bereich Personalisierter und biomarkerbasierter Medizin vgl. Schmid, MMW-Fortschr. Med. 5/2011, 25 (25), m.w.N.; Ludwig, ZEFQ 2012, 11 (13); Ludwig, Forum 3/2012, 197 ff.; zur Bedeutung genomischer Biomarker und der erforderlichen Technologien (Genchips) für komplexe Krankheiten Hüsing/Harting/Bübrlen/Reiß/Gaisser, TAB, S. 12.

8 Vgl. vfa.de, In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die personalisierte Medizin, 2014.

9 Während CD das Verfahren meint, sind unter CDx die entsprechenden Produkte zu verstehen.

10 Ausführlich zu Anwendungsgebieten und der Bedeutung von POCTs: Lupp/Schlebusch (Hrsg.), POCT – Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl. 2012.

11 Erfasst werden dabei zunehmend auch genetische Risikofaktoren oder Mutationen; zum Krankheitsbegriff der prädiagnostischen Medizin Damm, MedR 2011, 7 (9) m.w.N.; zum i.Ü. weiten Krankheitsbegriff des SGB V vgl. z.B. Nolte in KassKomm, Loseblatt, 82. Erg.-Lfg. 2014, § 27 SGB V Rz. 9 ff.; Lang in Becker/Kingreen, SGB V, 4. Aufl. 2014, § 27 SGB V Rz. 14. m.w.N. zur Rspr.; vgl. auch Hardeberg/Wilman, MedR 2013, 77 (78).

▷ Prof. Dr. med. Claudia Spies, juristisch-wiss. MA Annelie Brendel, beide Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte (Charitéplatz 1, 10117 Berlin) und Campus Virchow-Klinikum (Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin); Prof. Dr. iur. Dr. med. Christian Dierks, Rechtsanwalt und Partner Dierks + Bohle Rechtsanwälte Partnerschaft mbB, Kurfürstendamm 195, 10707 Berlin.

1 Zur umfassenden Biomarker-Definition vgl. Hüsing/Harting/Bübrlen/Reiß/Gaisser, TAB Zukunftsreport – Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem (kurz TAB), S. 9 (Fußnote).

2 Vgl. Hoffmann/Rockstroh, HIV 2013/2014, www.hivbuch.de, S. 17.

3 Diese Definition wurde unter Beteiligung der Verfasserin gemeinsam im Forschungsverbund ELSA: DIA-LOC: Analyse des Potentials und des zukünftigen Bedarfs portabler, diagnostischer „Lab-on-a-Chip“-Systeme in der Gesundheitsversorgung entwickelt; mehr Informationen zum Forschungsverbund unter: <http://dia-loc.p-h-m.org/>.

Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und die nicht in die Eigenverantwortung der Versicherten fallen. Ärztliche Leistungen, die diese Kriterien erfüllen, sind im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

Sofern es sich bei (der Verwendung von) LOCs um eine neue, noch nicht im EBM abgebildete Methode handelt, ist zunächst eine Bewertung der LOC-Methodik nach § 135 Abs. 1 SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erforderlich. Es handelt sich also um ein Verbot mit Erlaubnisvorbehalt. Erst nach positiver Empfehlung kann eine Änderung oder Ergänzung des EBM durch den Bewertungsausschuss nach § 87 SGB V erfolgen. In diesem Fall ist die Einführung der Leistungen also mit einer zusätzlichen, zum Teil erheblichen Verzögerung verbunden.

Im stationären Bereich gilt hingegen – bei gleichen Bewertungsanforderungen wie im ambulanten Bereich<sup>12</sup> – eine Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt, d.h. Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können zunächst erbracht und pauschal abgerechnet werden und unterliegen einer Bewertung durch den G-BA erst, wenn dies durch einen der Antragsberechtigten beantragt wird (§ 137c SGB V). Das gleiche gilt für die ambulante spezialfachärztliche Versorgung (§ 116b Abs. 1 S. 3 SGB V). Letztere ist insbesondere wegen Erfassung der Onkologie (§ 116b Abs. 1 S. 2 Nr. 1 a SGB V), die sowohl bei der Personalisierten Arzneimitteltherapie als auch der Risikobeurteilung eine Vorreiterrolle einnimmt, interessant. Ein Einsatz von LOCs im Rahmen der §§ 137c, 116b SGB V ist damit auch ohne zwingende vorherige Bewertung des G-BA denkbar, jedenfalls soweit der G-BA noch keine ablehnende Entscheidung getroffen hat.

Da es vor allem darum geht LOCs im ambulanten Bereich zu etablieren und es bislang an einer einschlägigen (pauschalen oder spezifischen) Abrechnungsmöglichkeit fehlt, widmet sich dieser Beitrag der Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V.

Im Folgenden wird zunächst dargestellt, welche Anforderungen mit der Einordnung als neue Methode einhergehen (B. I./II.), bevor eine Einschätzung hinsichtlich LOCs gegeben wird (B. III.). Der Beitrag endet mit einer Zusammenfassung und einem Ergebnis (C.).

## B. Erforderlichkeit einer Methodenbewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V?

Nach § 135 Abs. 1 SGB V dürfen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn diese hinsichtlich ihres diagnostischen und therapeutischen Nutzens sowie der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zuvor durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) positiv überprüft wurden.

LOCs oder deren Anwendungen unterliegen nur dann einer Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V, wenn es sich dabei um eine NUB handelt.

## I. Begriff der Methode

Eine Methode wird definiert als eine medizinische Vorgehensweise, der ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept zugrunde liegt, das sie von anderen Therapieverfahren unterscheidet und das ihre systematische Anwendung in der Behandlung bestimmter Krankheiten rechtfertigen soll<sup>13</sup>. Das wissenschaftliche Konzept kann dabei bereits durch ein eigenes (neuartiges) Wirkprinzip indiziert sein<sup>14</sup>.

Während unter einer Untersuchungsmethode lediglich das diagnostische Vorgehen des Arztes verstanden wird,<sup>15</sup> umfasst eine Behandlungsmethode das therapeutische Vorgehen im Ganzen unter Einschluss aller relevanten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen<sup>16</sup>. Bestandteil des Behandlungskonzepts können dabei auch Arzneimittel und Medizinprodukte sowie Geräte und Laborleistungen sein<sup>17</sup>.

Entscheidend für eine Charakterisierung als Methode ist das Vorliegen eines Konzepts, das sich in der Regel aus mehreren ärztlichen (Einzel-)Leistungen zusammensetzt<sup>18</sup>, von diesen oder der ärztlichen Einzelleistung i.S.v. § 87 Abs. 1 SGB V aber als umfassendere Leistung abzugrenzen ist. Ärztliche Einzelleistungen können mithin Bestandteil eines Konzepts sein, erfüllen hingegen für sich (allein) oftmals nicht die Voraussetzungen für eine Bewertung und Anerkennung als Methode und können dann ohne vorherige Bewertung des G-BA direkt vom Bewertungsausschuss im Rahmen seiner Entscheidungsfreiheit als im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung abrechenbare Einzelleistungen neu in den EBM aufgenommen werden<sup>19</sup>. Dies gilt insbesondere auch für diagnostische Einzelleistungen.

Neben einem eigenen wissenschaftlichen Konzept kann eine Bewertung gem. § 135 Abs. 1 SGB V nach dem Zweck der Vorschrift (Schutz der Versicherten vor risikobehafteten Maßnahmen und unwirtschaftlichen Behandlungen<sup>20</sup>) aber auch dann erforderlich sein, wenn die Methode eine hohe technische Komplexität aufweist und/oder mit bisher unbekanntem, nicht ausreichend erforschten Risiken oder einer ineffektiven Verwendung finanzieller Mittel einhergeht<sup>21</sup>. Dabei müssen sich die noch unbekanntem Risiken auf die Durchführung der Untersuchung oder Behandlung selbst beziehen. Etwaige Risiken, die aus der Konfrontation mit einem Untersuchungsergebnis resultieren können (z.B. psychische Belastungen, Kurzschlussreaktionen), sind hingegen nicht erfasst. Dies lässt sich damit begründen, dass derartigen Risiken nicht mit einer Überprüfung nach § 135 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 SGB V, d.h. mit einer Überprüfung des Nutzens,

13 BSG, Urt. v. 28.3.2000 – B 1 KR 11/98 R, juris, Rz. 13; BSG, Urt. v. 22.3.2005 – B 1 A 1/03 R, juris, Rz. 38; BSG, Urt. v. 16.12.2008 – B 1 KR 11/08 R, juris, Rz. 14 = GesR 2009, 371; vgl. auch zum Erfordernis des Indikationsbezugs für einen Antrag nach § 135 I SGB V: Kap. 2 § 4 Abs. 3 S. 2 VerFO G-BA (dort: erster Spiegelstrich).

14 BSG, Urt. v. 23.7.1998 – B 1 KR 19/96 R, juris, Rz. 17.

15 Schmidt-De Caluwe in Becker/Kingreen, SGB V, 4. Aufl. 2014, § 135 SGB V Rz. 3.

16 Vgl. BSG, Urt. v. 28.3.2000 – B 1 KR 11/98 R, juris, Rz. 16.

17 Vgl. bzgl. Arzneimitteln BSG, Urt. v. 23.7.1998 – B 1 KR 19/96 R, juris, Rz. 18; bzgl. Medizinprodukten BSG v. 12.8.2009 – B 3 KR 10/07 R, juris, Rz. 18 = GesR 2009, 630; bzgl. Laborleistungen BSG, Urt. v. 25.8.1999 – B 6 KA 39/98 R, juris, Rz. 16.

18 BSG, Urt. v. 19.10.2004 – B 1 KR 27/02 R – Visudyne, juris, Rz. 22 = GesR 2005, 322.

19 BSG, Urt. v. 25.8.1999 – B 6 KA 39/98 R, juris, Rz. 18.

20 Vgl. BSG, Beschl. v. 8.2.2000 – B 1 KR 18/99 B, juris, Rz. 9; Urt. v. 30.1.2002 – B 6 KA 73/00 R, juris, Rz. 26 u. 34.

21 BSG, Urt. v. 3.4.2001 – B 1 KR 22/00 R, juris, Rz. 23; v. 19.10.2004 – B 1 KR 27/02 R, juris, Rz. 29 = GesR 2005, 322.

12 Vgl. auch Roters in KassKomm, Loseblatt, 82. Erg.-Lfg. 2014, § 137c SGB V Rz. 3.

der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Leistung nach dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, begegnet werden kann<sup>22</sup>.

Entscheidend für die Annahme einer Methode ist mithin das Vorliegen eines eigenen wissenschaftlichen Konzepts und/oder eine hohe technische Komplexität und/oder unbekannte Risiken sowie eine systematische Anwendung zur Behandlung bestimmter Krankheiten<sup>23</sup>. Eine Methode kommt demnach sowohl bei der Kombination mehrerer Leistungen (LOCs + Therapie) als Gesamtkonzept als auch in Bezug auf Einzelleistungen (LOCs isoliert) in Betracht<sup>24</sup>.

## II. Begriff der Neuheit/Abbildung der LOC-Diagnostik im EBM

Gemäß Kap. 2 § 2 Abs. 1 VerFO G-BA ist eine Methode dann als neu anzusehen, wenn sie nicht bereits als abrechnungsfähige ärztliche Leistung im EBM enthalten ist oder aber hinsichtlich Indikation oder Art der Erbringung wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren hat<sup>25</sup>. Danach sind nicht ausdrücklich als abrechenbare im EBM aufgeführte Leistungen grundsätzlich von der Abrechnungsfähigkeit im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen. Die zweite Alternative des Kap. 2 § 2 Abs. 1 VerFO G-BA lässt jedoch Raum für Ausnahmen oder analoge Anwendungen erkennen. Entscheidend ist dabei das Kriterium der *wesentlichen* Änderung. Diese Alternative betrifft häufig Laborleistungen, sofern eine inhaltliche Zuordnung ähnlich eindeutig ist und diese nicht im großen Umfang und/oder mit erheblichen finanziellen Auswirkungen eingesetzt werden sollen<sup>26</sup>. Dies ist im Kapitel für Laborleistungen (Kap. 32 EBM) auch ausdrücklich geregelt. Nach Vorbem. 6 Kap. 32 EBM können auch „ähnliche Untersuchungen“ berechnet werden, wenn dies die entsprechende Leistungsbeschreibung vorsieht und für den betreffenden Parameter (Messgröße) keine eigenständige Gebührenordnungsposition (GOP) vorhanden ist<sup>27</sup>. Ist eine solche Ähnlichkeit hingegen nicht feststellbar, unterliegen aber auch neue Laborleistungen einer Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V.

Eine weitere Ausnahme hinsichtlich der Erfassung als abrechnungsfähige Leistung trotz Nichtabbildung im EBM und damit hinsichtlich der Erforderlichkeit einer Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V bildet der Fall, dass außer Zweifel steht, dass sich die Methode bereits in der vertragsärztlichen Versorgung bewährt hat, was dann angenommen werden kann, wenn eine enge Verwandtschaft mit einer bereits anerkannten Methode besteht oder die Methode seit geraumer Zeit von einem nicht unerheblichen Teil der Vertragsärzte angewandt wird<sup>28</sup>.

Das Kriterium der Neuheit kann wiederum gegeben sein, wenn sich die Methode aus einer neuartigen Kombination verschiedener – für sich jeweils anerkannter oder zugelassener – Maßnahmen zusammensetzt<sup>29</sup>. Ist nur ein Teil der Leistungen der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode im EBM enthalten, so hängt die Aufnahme des anderen Teils in den EBM insbesondere davon ab, ob dieser für den Erfolg der Methode von wesentlicher Bedeutung ist, was dann anzunehmen ist, wenn die Leistung für den Therapieerfolg unverzichtbar ist<sup>30</sup>.

Diese Aspekte (neuartige Kombination verschiedener Leistungen und wesentliche Bedeutung) sind vor allem für die Personalisierte Arzneimitteltherapie bedeutsam. Bei Zweifeln über die Neuheit einer Methode oder im Besonderen über die Wesentlichkeit eines Methodenbestandteils hat der G-BA nach Kap. 2 § 2 Abs. 2 VerFO G-BA eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses einzuholen. Der verfügt aufgrund der inhaltlichen Bewertung und Leistungsbeschreibung des EBM über eine besondere Sachkompetenz, welche die abschließende Entscheidung, ob die nicht im EBM abgebildeten Leistungen für den Erfolg einer Methode (hier der Personalisierten Arzneimitteltherapie) von wesentlicher Bedeutung sind und damit dem Erlaubnisvorbehalt des § 135 Abs. 1 SGB V unterfallen, rechtfertigt<sup>31</sup>.

## III. LOCs als neue Methode?

Für die Diagnostik mittels LOCs bedeutet dies, dass es sich dann um eine neue Methode handelt, wenn

- die Leistung im Ganzen (in ihrer Form), also weder das Verfahren/die Methodik noch die Kriterien der Leistungserbringung (z.B. Fachgruppe) oder ggf. spezifisch zu messende Parameter, nicht im EBM abgebildet ist und nicht außer Zweifel steht, dass sich die Methode bereits in der vertragsärztlichen Versorgung bewährt hat oder
- zwar der zu messende Parameter abgebildet ist, die LOC-Methodik aber nicht oder nicht ausreichend von der Leistungsbeschreibung erfasst wird oder die Kriterien der Leistungserbringung nicht passen oder
- es sich um eine neuartige Kombination verschiedener – für sich jeweils anerkannter oder zugelassener – Maßnahmen handelt und ggf. die LOC-Diagnostik von wesentlicher Bedeutung ist.

### 1. LOCs isoliert betrachtet (allgemeine Laborleistung)

Bei LOCs handelt es sich um Labor-/Analysegeräte für diagnostische Untersuchungen<sup>32</sup>, so dass der Begriff der Untersuchungsmethode einschlägig ist. Aufgrund des Prinzips der Diagnostik neuer (insbesondere genetischer) Biomarker, der Portabilität und Komplett- und Sofortanalytik vor Ort ist sowohl die Annahme eines eigenen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts und Wirkprinzips als auch eine hohe technische Komplexität, die mit bisher noch unbekanntem, nicht ausreichend erforschten Risiken oder einer ineffektiven Verwendung finanzieller Mittel einhergeht, nicht unwahrscheinlich<sup>33</sup>.

22 Huster/Gottwald, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der gesetzlichen Krankenversicherung, 2013, S. 14.

23 Zur systematischen Behandlung bestimmter Krankheiten: BSG, Urt. v. 19.10.2004 – B 1 KR 27/02 R, juris, Rz. 29 = GesR 2005, 322; zum Indikationsbezugs vgl. auch Kap. 2 § 4 Abs. 3 S. 2 VerFO GB-A (erster Spiegelstrich).

24 Vgl. auch *Flint* in Hauck/Noftz, Loseblatt 8/10, § 135 SGB V Rz. 49.

25 So auch BSG, Urt. v. 4.4.2006 – B 1 KR 12/05 R, juris, Rz. 20 = GesR 2006, 421; v. 17.2.2010 – B 1 KR 10/09 R, juris, Rz. 21 = GesR 2010, 268.

26 *Roters* in KassKomm, Loseblatt, 82. Erg.-Lfg. 2014 § 135 SGB V Rz. 6.

27 So auch BSG, Urt. v. 25.8.1999 – B 6 KA 39/98 R, juris, Rz. 13.

28 Vgl. BSG, Urt. v. 16.9.1997 – 1 RK 32/95, juris, Rz. 15.

29 BSG, Urt. v. 19.10.2004 – B 1 KR 27/02 R, juris, Rz. 22 = GesR 2005, 322.

30 Vgl. BSG, Urt. v. 14.2.2001 – B 1 KR 29/00 R, juris, Rz. 15.

31 *Zimmermann*, Der Gemeinsame Bundesausschuss, S. 262, m.w.N.

32 Zur Definition von LOCs s. oben.

33 Hinsichtlich der Einordnung der Biomarker-Diagnostik als neue Un-

§ 135 Abs. 1 SGB V umfasst dabei grundsätzlich auch Untersuchungen im Laborbereich, wobei nicht jede neue Laborleistung, die der Diagnostik dient, auch als neue Untersuchungsmethode einzuordnen ist bzw. eingeordnet werden kann, weil dies aufgrund der Vielzahl existierender unterschiedlicher Laborparameter und ständig neuer Kombinationen von Laboruntersuchungen zu einer unüberschaubaren Normanwendung führt<sup>34</sup>. Neue Laborleistungen unterliegen daher nur dann einer Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V, wenn sie in Art und Umfang der Erbringung nicht mit bereits abgebildeten Leistungen erfasst oder vergleichbar sind (wesentliche Änderung oder Erweiterung, vgl. Kap. 2 § 2 Abs. 1 VerfO G-BA). Dies könnte auf die Diagnostik mittels LOCs zutreffen.

Bei der LOC-Diagnostik handelt es sich um Laborleistungen, u.a. im Bereich der Humangenetik. Daher sind vor allem Kap. 11 EBM (Humangenetische Gebührenordnungspositionen) und Kap. 32 EBM (Laboratoriumsmedizin, Molekulargenetik und Molekularpathologie) einschlägig. Die entscheidende Besonderheit dabei ist, dass diese Leistungen nicht in einem Standardlabor erbracht werden, sondern dort, wo sie gerade gebraucht werden („vor Ort“). Hinzu kommt, dass es sich um neuartige Hochdurchsatzverfahren (z.B. DNA-Array-basierte Genotypisierung oder Multiplex-Protein-Analysen) handelt<sup>35</sup>. Diese Aspekte sprechen für die Annahme einer wesentlichen Abweichung (Änderung oder Erweiterung) von den bestehenden Gebührenordnungspositionen für Laborleistungen. Dies gilt auch für einen Einsatz von LOCs als CDx. Denn selbst wenn man ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept des Verfahrens der CD aufgrund der Erfassung durch bereits im EBM abgebildete Einzelleistungen (z.B. auch Mutationsanalyse im BRCA1-Gen, 11440 EBM) verneint,<sup>36</sup> liegt LOCs zumindest eine hohe technische Komplexität zugrunde, die mit bisher noch unbekanntem, nicht ausreichend erforschten Risiken oder einer ineffektiven Verwendung finanzieller Mittel einhergeht und die bislang nicht durch die einschlägigen Verfahren des EBM abgebildet wird.

Im Einzelnen:

a) *Humangenetische Gebührenordnungspositionen, Kap. 11 EBM*

Da die Diagnostik anhand von LOCs auch auf der Identifikation von Mutationen beruht, sind in Kap. 11 die Gebührenordnungspositionen des Abschnitts 11.4 (Indikationsbezogene molekulargenetische Stufendiagnostik) und der Ziff. 11320 bis 11322 EBM (Nachweis krankheitsrelevanter oder krankheitsauslösender Mutationen) relevant.

Die allgemeinen verfahrenstechnischen GOPs 11320 bis 11322 EBM bestehen jedoch seit über 15 Jahren und haben auch durch die jüngsten Novellierungen<sup>37</sup> nur weni-

ge Änderungen erfahren. Alle drei GOPs bilden Verfahren zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation ab. Auch LOCs stellen ein Verfahren zu einem solchen Nachweis dar. Allerdings sind die Mutationsnachweise auf die in den Ziff. 11320-11322 EBM beschriebenen Verfahren beschränkt. Unter Ziff. 11320 EBM fallen nur Mutationsnachweise mittels Hybridisierung mit einer mutationsspezifischen Sonde, unter Ziff. 11321 EBM nur Nachweise mittels sequenzspezifischer und nicht-trägergebundener Nukleinsäureamplifikation und unter Ziff. 11322 EBM nur Nachweise mittels Sequenzierung menschlicher DNA nach der Kettenabbruchmethode nach Sanger. Durch diese vorgegebenen Verfahren werden jedoch neueste chipbasierte Hochdurchsatz-Technologien wie LOCs nicht oder jedenfalls nicht ausreichend erfasst<sup>38</sup>. Insbesondere Ziff. 11322 EBM ist mit der Sanger-Methode auf Sequenzierverfahren der ersten Generation (*first generation sequencing*)<sup>39</sup> begrenzt. Moderne Ansätze des sog. *next generation sequencing* (*zweite, dritte und vierte Generation*)<sup>40</sup> und damit insbesondere auch solche unter Verwendung von DNA-Chips oder Microarrays ermöglichen jedoch einen viel höheren Durchsatz und Grad an Parallelisierung, Diversifizierung und Automatisierung sowie „Einzelanalysen“, Multiplex-Diagnostik und auch vollständige Genomanalysen<sup>41</sup>. Zudem ist durch die Miniaturisierung und Portabilität ein Einsatz außerhalb des Standardlabors möglich und gewollt. Derartige neue Hochdurchsatzverfahren und vor allem auch der Aspekt der „Vor-Ort-Testung“ wurden bei der Konzeption der GOPs 11320 bis 11322 EBM mangels Absehbarkeit der technischen Entwicklung nicht berücksichtigt<sup>42</sup>.

Aber auch eine Abrechnung über die technologieoffenen, d.h. auch für Hochdurchsatzverfahren geeignete, Leistungspositionen des Abschnitts 11.4 EBM („Indikationsbezogene molekulare Stufendiagnostik“) scheidet grundsätzlich aus, und zwar unabhängig davon, ob eine dort abgebildete Indikation für die LOC-Diagnostik geeignet ist. Denn bei den im Abschnitt 11.4 enthaltenen Leistungen handelt es sich gerade nicht um solche, die neu entwickelt wurden, sondern um solche, die zunächst über die GOPs 11320-11322 EBM berechnungsfähig waren

tersuchungsmethode vgl. G-BA, Beschluss über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gem. § 135 Abs. 1 und § 137c des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) vom 19.12.2013; *Hardenberg/Wilman*, MedR 2013, 77 (78).

34 BSG, Urt. v. 25.8.1999 – B 6 KA 39/98 R, juris, Rz. 16 u. 22.

35 Vgl. *Hüsing et al.*, TAB 2008, S. 114 ff.; Näheres zu analytischen Verfahren der CD vgl. *Raschel/Wünsche/Rinner*, Laborwelt 2/2014, IV f.

36 So jedenfalls *Huster/Gottwald*, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der Gesetzlichen Krankenversicherung, 2013, S. 12 f.

37 Letzter und im Folgenden zugrunde gelegter Stand: 3. Quartal 2014.

38 So auch *Walger*, Genetische Diagnostik – Potentiale und gegenwärtige Bedingungen, Management&Krankenhaus.de, 30.9.2013.

39 Zur Sanger-Methode als Methode der ersten Generation vgl. *Perdacher*, Next-Generation Sequencing and its Applications in RNA-Seq, S. 2; *Ozsolak*, Expert Opinion Drug Discovery 2012, 231 (232).

40 Zu einer Übersicht der vier Generationen von Laborsystemen und ihren spezifischen Merkmalen vgl. *Luppel/Hoffmann* in *Luppel/Schlebusch* (Hrsg.), Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl. 2012, S. 425.

41 Näheres zu den neuen Technologien vgl. *Rios/Zougagh/Avila*, Analytica Chimica Acta 2012, 1 – 11; *Kotschote et al.*, Laborwelt 5/2010, S. 12-15; *Mark/Haeberle/Roth/von Stetten/Zengerle*, Chem. Soc. Rev. 2010, 1153–1182; *Hardiman*, Pharmacogenomics 2008, 5-9; Zur Ablösung der Sanger-Methode durch „second generation sequencing“ vgl. *Ozsolak*, Expert Opinion Drug Discovery 2012, 231 (232).

42 Zur Nichterfassung von Hochdurchsatzverfahren durch 11320-11322 EBM vgl. auch *Wezel/Liebold*, Der Kommentar zu EBM und GOÄ, Loseblatt, Teil 9, S. 14/1 [Stand: 1.10.2013]; *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)*, Stellungnahme zu den neuen Sequenzierverfahren und ihren Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung, 2013, S. 34; umfassend zur mangelnden Erfassung von CDx durch den EBM: *Huster/Gottwald*, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der gesetzlichen Krankenversicherung, 2013, S. 30 ff.; vgl. auch Eingangserwägungen der *Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GFH)* und des *Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)* zur Überarbeitung S1-Leitlinie zur Genetischen Beratung, S 2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, Stand: 06/2011, S. 1.

und dann – wohl wegen zu häufiger Inanspruchnahme und um eine Leistungs- und Kostenausweitung der 11320 bis 11322 EBM zu verhindern – in eine eigene indikationsbezogene GOP überführt wurden<sup>43</sup>. Da die neuen (Hochdurchsatz-)Technologien jedoch gerade nicht über die GOPs 11320-11322 EBM berechnungsfähig sind, scheidet auch eine Überführung in den Abschnitt 11.4 EBM aus.

b) *Laboratoriumsmedizin, Molekulargenetik und -pathologie, Kap. 32 EBM*

Im Kap. 32 EBM würde sich eine Abbildung von mutationsspezifischen LOC-Untersuchungen im Abschnitt 32.3.14 EBM (Molekulargenetische Untersuchungen) anbieten.

Nach Nr. 3 Präambel 11.1. EBM können Fachärzte für Humangenetik, Vertragsärzte mit der Zusatzbezeichnung medizinische Genetik oder Vertragsärzte mit einer Abrechnungsgenehmigung für Leistungen des Kap. 11 EBM neben Leistungen des Kap. 11 EBM auch Leistungen nach Kap. 32 EBM abrechnen. Dabei kommt auch die Alternative der Abrechnung durch Vertragsärzte mit Abrechnungsgenehmigung in Betracht, da es sich bei Untersuchungen im Rahmen der CDx um diagnostische genetische Untersuchungen i.S.v. § 3 Nr. 7 c GenDG handelt, die von jedem Arzt und jeder Ärztin durchgeführt werden können (vgl. § 7 Abs. 1 GenDG). Zudem ist nach Vorbem. 6 zu Kap. 32 EMB auch eine Berechnung „ähnlicher Untersuchungen“ möglich, wenn dies die entsprechende Leistungsbeschreibung vorsieht und für den betreffenden Parameter (Messgröße) keine eigenständige GOP vorhanden ist. Dies entspricht Kap. 2 § 2 Abs. 1 Alt. 2 VerFO G-BA (Neuheit nur bei wesentlichen Änderungen oder Erweiterungen) und der bereits angesprochenen besseren Handhabung und Überschaubarkeit tausender verschiedener Laborparameter und Kombinationen.

Dennoch ist auch Kap. 32 EBM für eine Vor-Ort-Diagnostik anhand von LOCs bislang nicht einschlägig. Nach Vorbem. 1 zu Kap. 32 EBM müssen Laborleistungen den Qualitätsanforderungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) entsprechen. Dies gilt im Übrigen und erst Recht auch für Laborleistungen des Kap. 11 EBM (vgl. Nr. 9 Vorbem. 11.1 Präambel Kap. 11 EBM, wo aufgrund ohnehin erhöhter Anforderungen eine Erfüllung der Qualitätsanforderungen des Kap. 32.3.14 EBM unterstellt wird)<sup>44</sup>. Der Rili-BÄK liegt jedoch im Grunde noch das Verständnis eines klassischen Labors in Form einer Räumlichkeit oder eines Bereichs zugrunde (vgl. Abschn. A-3 und A-5.3 Rili-BÄK). Zwar werden auch bereits POC-Systeme erfasst, allerdings nur unter Gewährleistung der (strengen) Anforderungen der DIN EN ISO 22870 (z.B. POCT-Kommission, POCT-Qualitätsbeauftragter) und – wie den zahlreichen Verweisen der DIN EN ISO 22870 auf die DIN EN ISO 15189 zu entnehmen ist – nur, sofern POCTs als bloße Ergänzung zum (Zentral-)Labor in einer medizinischen Einrichtung zum Einsatz kommen<sup>45</sup>.

Die bloße Ergänzungsfunktion lässt sich auch Abschnitt A 5.4 Rili-BÄK entnehmen, wonach Geräte und Analysesysteme lediglich als Ausrüstung („Hilfsmaterialien“) für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen Erwähnung finden. Zudem werden POCTs bislang lediglich für die Basisdiagnostik, nicht hingegen für molekular- oder humangenetische Untersuchungen des Kap. 11 EBM berücksichtigt (vgl. Teil B 1, 2.1.5 Abs. 3, Tab. B 1 Rili-BÄK).

Da LOCs nicht lediglich Hilfsmaterialien darstellen, sondern das Labor im herkömmlichen Sinne komplett ersetzen und komplexe Analysen liefern, deren Durchführung zumindest eines Arztes und deren Interpretation ggf. sogar eines Humangenetikers bedarf, fallen LOCs als Laborsysteme der vierten Generation und Systeme zur Genodiagnostik ersichtlich nicht in den Anwendungsbereich der Rili-BÄK. Da die Qualitätssicherung Kern der Rili-BÄK ist und die Gewährleistung dieser, insbesondere in Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse und die Beratung, bei komplexeren Analysen von der Expertise eines Laborarztes oder Humangenetikers abhängt, ist auch eine Ausweitung von POCT auf komplexere Panels wie Tumormarker oder genetische Analysen und eine Ausweitung auf Bereiche außerhalb medizinischer Einrichtungen derzeit noch schwer vorstellbar, jedenfalls soweit keine Einbindung in ein telemedizinisches Netzwerk und der damit einhergehenden Gewährleistung der Beurteilung und Überwachung durch entsprechende Experten erfolgt<sup>46</sup>.

Bzgl. Kap. 32 besteht jedoch nach §§ 1 Abs. 1, 2 Abs. 2 der „Verfahrensordnung zur Beurteilung innovativer Laborleistungen im Hinblick auf Anpassungen des Kap. 32 EBM“ (Anlage 22 des Bundesmantelvertrag Ärzte bzw. Bundesmantelvertrag Ärzte/Ersatzkassen, BMV-Ä/E) die Möglichkeit, durch einen entsprechenden Antrag des GKV Spitzenverbandes und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, eine Anpassung an den jeweils aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik (unter Beachtung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit) und damit eine Änderung zugunsten von LOCs herbeizuführen, jedenfalls solange kein gegensätzlicher Beschluss der Partner des BMV bzw. der Arbeitsgemeinschaft Ärzte/Ersatzkassen oder des Bewertungsausschusses vorliegt. Zudem wird den ärztlichen Berufsverbänden, medizinischen Fachgesellschaften und Verbänden von Medizinprodukte- und Diagnostikherstellern ein Vorschlagsrecht für die Antragstellung eingeräumt (§ 2 Abs. 2 Anl. 22 BMV-Ä/E).

c) *Zwischenfazit*

Viele Aspekte sprechen dafür, dass es sich bei biomarker- und genbasierten portablen LOCs um eine neue Untersuchungsmethode i.S.v. § 135 Abs. 1 SGB V handelt. Eine abschließende Beurteilung kann jedoch erst bei Vorliegen eines konkreten LOC-Gerätes und nur durch die Expertengremien G-BA und Bewertungsausschuss getroffen werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass § 135 SGB V auf neuartige Laborleistungen weitestgehend angewendet wird, so dass LOCs überwiegend betroffen sein werden.

43 Vgl. *Wezell/Liebold*, Der Kommentar zu EBM und GOÄ, Loseblatt, Teil 9, S. 16 [Stand: 1.1.2013]; Näheres zum Hintergrund der Überführung *Huster/Gottwald*, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der gesetzlichen Krankenversicherung, 2013, S. 34, m.w.N.

44 Vgl. auch *Zentralstelle der Länder (ZLG)*, Checkliste Humangenetik – Molekulargenetische Untersuchungen. Dok.-Nr. 212\_CL11.

45 Zu den Anforderungen an Qualität und Kompetenz sowie der Erforderlichkeit eines Zentrallabors bei POCT vgl. *Spitzenberger/Weidemann/Hafner*, J Lab Med 2006, 264-271; *Spitzenberger/Hafner* in *Luppa/Schlebusch*, Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl. 2012, S. 402 ff.

46 So auch *Luppa/Hoffmann/(Junker)* in *Luppa/Schlebusch*, Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl. 2012, S. 420 u. 424.

Da LOCs der Diagnostik krankheitsrelevanter oder krankheitsauslösender Mutationen oder Veränderungen dienen und ein neuartiges übergreifendes Analyseverfahren (z.B. für CD, Risikobeurteilung, Früherkennung, Monitoring) darstellen, bietet sich eine verfahrensbezogene (allgemeine) GOP neben den Ziff. 11320 bis 11322 EBM an. Da sich ein Nutzen portabler LOCs z.T. erst im Hinblick auf die Feststellung *bestimmter* Krankheiten oder Mutationen ergibt, wäre auch eine Abbildung im Abschnitt 11.4<sup>47</sup> EBM oder 32.3.14 EBM denkbar. Im Abschnitt 11.4 EBM wäre dafür jedoch ein Umdenken bezüglich einer direkten Abbildung (ohne vorherige Abbildung im Abschnitt 11.3 EBM) und insgesamt ein Wandel hinsichtlich des Begriffsverständnisses eines Labors erforderlich.

Hinsichtlich einer Abgrenzung der spezifischen CD zu anderen LOC-Untersuchungen könnte z.B. wie in § 3 Nr. 7 GenDG die Formulierung „genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können“ gewählt werden. Wegen der erhöhten Dringlichkeit in Bezug auf die Abrechenbarkeit der CD sollte zur Sicherung einer vorübergehenden Lösung eine Pauschalziffer geschaffen werden. Daneben bietet sich als Übergangslösung die Möglichkeit des Abschlusses sog. Selektivverträge, die Durchführung eines Erprobungsverfahrens gem. § 137e SGB V oder ggf. auch ein Modellvorhaben nach §§ 63 ff. SGB V an.

## 2. Sonderfall: Personalisierte Arzneimitteltherapie

In Bezug auf die Personalisierte Arzneimitteltherapie stellt sich wegen der engen Verknüpfung von Personalisierten Arzneimitteln und CDx die Frage, ob statt einer isolierten Bewertung von CDx nicht eine ganzheitliche Beurteilung von CDx und Personalisierten Arzneimitteln erfolgen sollte oder sogar muss.

Aus Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten macht eine solche gemeinsame Bewertung allerdings nur Sinn, wenn man die Auffassung oder Strategie verfolgt, dass jede neue CD (und damit jedes entsprechende Arzneimittel) einer erneuten Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V bedarf. Dies widerspricht jedoch sowohl dem Automatismus bei Arzneimitteln (Vorgreiflichkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassung) als auch der gewollten möglichen Analogie bei Laborleistungen. Daher ist die Schaffung einer allgemeinen verfahrens- oder indikationsspezifischen GOP für CDx vorzuziehen, nach der dann alle CDx gleicher Art oder gleichen Verfahrens abgerechnet werden können.

Auch sonst lässt sich keine Notwendigkeit der Mitbewertung Personalisierter Arzneimittel im Rahmen des § 135 Abs. 1 SGB V herleiten. Die Personalisierte Arzneimitteltherapie beschränkt sich zunächst auf die Behandlung schwerwiegender Erkrankungen und damit auf *zulassungspflichtige* Arzneimittel.

Diese werden jedoch – auch unter Berücksichtigung etwaiger CD – bereits im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (für die beabsichtigte Indikation) überprüft, so dass eine erneute Bewertung im Rahmen des § 135 Abs. 1 SGB V eine (unnötige) Dopplung bedeuten würde<sup>48</sup>. Das Landessozialgericht (LSG) Sachsen-Anhalt hält

darüber hinaus auch eine zusätzliche Überprüfung der CDx nach § 135 Abs. 1 SGB V für nicht erforderlich<sup>49</sup>. Dies entspricht auch der Vorstellung des Deutschen Ethikrates und des Verbandes der Diagnostikindustrie (VDGH), die den Bewertungsausschuss direkt aufgrund des in der Zulassung eines Arzneimittels vorgesehenen Einsatzes einer CD zur Schaffung einer GOP verpflichtet sehen<sup>50</sup>. Diese Lösung führt jedoch zu einer unüberschaubaren Zahl von GOPs für die CD. Besser geeignet ist daher die Schaffung einer allgemeinen verfahrenstechnischen oder indikationsspezifischen GOP für (biomarkerbasierte) CDx, über die dann CDx gleicher Art oder für die gleiche Indikation abgerechnet werden können, deren Nutzen durch die Mitbewertung im Rahmen der Zulassung Personalisierter Arzneimittel abgesichert wäre und deren Sicherheit und Zuverlässigkeit ohnehin durch die Konformitätsbewertung zu bestätigen ist.

Eine abweichende Beurteilung kann sich wegen der engen Verflechtung Personalisierter Arzneimittel und CDx auch nicht aufgrund der unterschiedlichen Zwecke von arzneimittelrechtlichem Zulassungsverfahren (Gewährleistung der Sicherheit des Verkehrs mit Arzneimitteln) und krankensicherungsrechtlicher Bewertung im Rahmen des § 135 SGB V (Sicherung einer ausreichenden, bedarfsgerechten medizinischen Versorgung der Versicherten) ergeben. Denn wenn die Wirksamkeit eines zugelassenen und damit erstattungsfähigen Arzneimittels von einem vorherigen positiven Test abhängt, dann dient dieser zwingend auch einer bedarfsgerechten medizinischen Versorgung, ohne dass dieser Aspekt erneut überprüft werden muss.

Schließlich steht einer Beschränkung auf arzneimittelrechtliche Maßstäbe auch nicht ein besonderes Eigengewicht der ärztlichen Behandlung entgegen<sup>51</sup>. Ein solches wurde z.B. angenommen in dem Fall, das ein Arzneistoff durch einen fachkundigen Arzt an der betreffenden Stelle im Auge in einem besonderen Verfahren mittels sog. kalter Laserbehandlung aktiviert werden muss<sup>52</sup>. Das besondere Eigengewicht wurde dabei aufgrund der besonderen Handhabung bei der Verabreichung des Arzneimittels angenommen. Dieser Fall ist jedoch mit einer „bloßen“ ungefährlichen vorherigen Diagnostik hinsichtlich der Wirksamkeit eines Arzneimittels, die separat von der eigentlichen Verabreichung und Einnahme des Arzneimittels erfolgt, nicht vergleichbar. Auch ein etwaiges Risiko infolge falscher Diagnostik ist nicht zu erwarten, da die Zuverlässigkeit von LOCs mit der CE-Zertifizierung belegt werden muss und Fehler aufgrund der weitgehenden oder vollständigen Automatisierung, der einfachen Handhabung von LOCs und einer zu erwartenden einfachen Interpretation der Ergebnisse sehr unwahrscheinlich sind.

gilt bei einem Einsatz Personalisierter Arzneimittel ohne zwingende CD (zulassungsüberschreitende Anwendung), vgl. *Behnsen* in Glaeske/Dierks, Off-Label-Use, Weichenstellung nach dem BSG-Urteil 2002, S. 101 (117 ff.).

49 LSG Sachsen-Anhalt, Beschl. v. 15.4.2010 – L 10 KR 5/10 B ER, juris, Rz. 82; so auch *Huster/Gottwald*, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der Gesetzlichen Krankenversicherung, 2013, S. 16.

50 *Deutscher Ethikrat*, Stellungnahme zur Zukunft der genetischen Diagnostik, 2013, S. 177; *VDGH*, vorläufige Stellungnahme des zum Entwurf eines zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, 2012, S. 3.

51 A.A. *Hardenberg/Wilman*, MedR 2013, 77 (80).

52 BSG, Urt. v. 19.10.2004 – B 1 KR 27/02 R, juris, Rz. 22 f. = GesR 2005, 322.

47 Dafür auch *Wezell/Liebold*, Der Kommentar zu EBM und GOÄ, Loseblatt, Teil 9, S. 14/1 [Stand: 1.1.2013].

48 Vgl. BSG, Urt. v. 6.5.2009 – B 6 KA 3/08 R, juris, Rz. 19; anderes



### C. Zusammenfassung und Ergebnis

Aufgrund der Komplexität, der wissenschaftlichen Eigenheit und der Nicht-Abbildung oder jedenfalls nicht sachgerechten Abbildung im EBM ist die Annahme einer neuen Methodik und Bewertung i.S.v. § 135 Abs. 1 SGB V in Bezug auf LOCs wahrscheinlich. Dies gilt auch für den Einsatz von LOCs als CDx. Das Gesamtkonzept der Personalisierten Arzneimitteltherapie bedarf hingegen keiner Bewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V, da Gegenstand der Personalisierten Arzneimitteltherapie zunächst nur zulassungspflichtige Arzneimittel sind und es auch keiner besonderen Verabreichung durch den Arzt bedarf.

Da LOC-Untersuchungen sowohl Labor- als auch Human-genetische Leistungen darstellen, bietet sich eine Abbildung im Kap. 11 Abschn. 11.3 und 11.4 EBM und Kap. 32 Abschn. 3.14 EBM an. Im Abschn. 11.4 EBM wäre dafür jedoch ein Umdenken in Richtung einer direkten Abbildung (ohne vorherige Erfassung durch 11.3 EBM) erforderlich. Bzgl. Laborleistungen im Allgemeinen müsste sich zudem ein Wandel hinsichtlich des Begriffsverständnisses eines Labors vollziehen. Für die Abgrenzung von CDx zu anderen LOC-Untersuchungen könnte beispielsweise eine Formulierung wie in § 3 Nr. 7 GenDG, „genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können“, gewählt werden.

# Companion Diagnostics und „Lab-on-a-chip“-Technologie

## Regulatorische Hürden und Lösungswege im Rahmen der Personalisierten Arzneimitteltherapie

Annelie Brendel, Professor Dr. Claudia Spies und Professor Dr. Dr. Christian Dierks, Berlin

**Portable, komplett- und genanalytische „Lab-on-a-chip“-Systeme eignen sich besonders als Companion Diagnostics (CDx) zur Bestimmung von Arzneimitteltherapien. Für innovative CDx fehlt es jedoch in der Regel an einer Abrechnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM), sodass die entsprechenden – bereits aufgrund der Zulassung erstattungsfähigen – Arzneimittel nicht eingesetzt werden können. Zudem ist anzunehmen, dass innovative CDx einer Bewertung nach § 135 SGB V unterliegen, was zu weiterer Verzögerung führt. Die Hersteller können auf diesen Prozess mangels Antragbefugnis im Sinne von § 135 SGB V und mangels Ableitung entsprechender Rechte aus der Richtlinie 89/105/EWG (Transparenz-RL) keinen Einfluss nehmen. Um einen faktischen Ausschluss oder eine Verzögerung des Einsatzes dieser Arzneimitteltherapien zu vermeiden, bedarf es daher der Schaffung entsprechender Voraussetzungen auf nationaler Ebene, die mit diesem Beitrag vorgestellt werden.**

### I. Einleitung

Im besonderen Fokus der aktuell viel diskutierten Personalisierten oder Individualisierten Medizin<sup>1</sup> steht die Diagnostik genetischer Biomarker, die die Wirkung bestimmter Arzneimittel beeinflussen (indem sie z. B. zu einem fehlenden Therapieerfolg führende) und damit entscheidenden Einfluss auf die Auswahl der für eine Arzneimitteltherapie geeigneten Patientengruppe haben.<sup>2</sup> Dies lässt nicht nur einen besseren Behandlungserfolg und weniger Nebenwirkungen erwarten, sondern es könnte auch zu einer Entlastung des Gesundheitssystems infolge von Kosteneinsparungen durch den Ausschluss wenig oder gar nicht erfolgversprechender Arzneimitteltherapien führen.<sup>3</sup>

Arzneimittel, deren Wirksamkeit zu bestimmen ist oder bestimmt werden kann (aktuell bereits 40 zugelassene Arzneimittel<sup>4</sup>), werden im Folgenden als Personalisierte Arzneimittel und die Therapie (Diagnostik und Arzneimittelinsatz) als Personalisierte Arzneimitteltherapie be-

zeichnet.<sup>5</sup> Für die spezifischen therapiebegleitenden diagnostischen Geräte oder Begleitdiagnostika hat sich international bereits der Begriff Companion Diagnostics (CDx) durchgesetzt.<sup>6</sup> Dementsprechend wird im Folgenden auch die Diagnostik (das Verfahren), der auf nationaler Ebene eine gesonderte Bedeutung für die Erstattung zukommt, als Companion Diagnostic bezeichnet.

Die Companion Diagnostic erfolgt bislang oft noch im klassischen Labor, sodass die Ergebnislieferung allein aufgrund des Probentransportes<sup>7</sup> mehrere Stunden bis Tage in Anspruch nimmt und damit zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führt. Zudem kann es aufgrund des Probentransportes bei instabilen Analyten zu präanalytischen Problemen kommen.<sup>8</sup> Für die Companion Diagnostic interessant ist daher der Einsatz innovativer Lab-on-a-chip-Systeme. Das sind diagnostische Geräte, die ausgewählte Funktionen stationärer apparativer Labortechnologien auf einem Chip in einem portablen und miniaturisierten technologischen System integrieren und die Analyse von Biomarkern ermöglichen. Durch diese Geräte ist die Bestimmung der für den einzelnen Patienten am besten geeigneten Arzneimitteltherapie (insbesondere Wirkstoff und Dosierung) in ca. fünf bis 15 Minuten<sup>9</sup> beim behandelnden Arzt oder am Krankenbett ohne Probenvorbereitung und -transport möglich.

Problematisch für die Personalisierte Arzneimitteltherapie in Deutschland ist vor allem, dass die unterschiedlichen Produktkategorien „Arzneimittel“ und CDx als „In-vitro-Diagnostika (IVD)“ hinsichtlich Marktzugang und Erstattung unterschiedlichen Verfahren unterliegen, insbesondere sind zulassungspflichtige Arzneimittel unmittelbar aufgrund der Zulassung verordnungsfähig („Vorgreiflichkeit der Arzneimittelzulassung in der Gesetzlichen Krankenversicherung“)<sup>10</sup>, während In-vitro-Diagnostika neben einer Konformitätsbewertung und CE-Zertifizierung noch

<sup>1</sup> Zum Begriff und verschiedenen Individualisierungskonzepten vgl. *Hüsing/Harting/Bühlren/Reiß/Gaisser*, TAB Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem, 2008, S. 7 f. u. 129 f.

<sup>2</sup> Näheres: *vfa.de*, Positionspapier „Personalisierte Medizin“, 2013 und „Personalisierte Medizin – das beste Medikament für den Patienten finden“, 2014.

<sup>3</sup> Vgl. *Halim*, Expert Rev. Mol. Diagn. 2014, 27, 28; *Huster*, Frankfurter Forum: Diskurse, Heft 6, 2012, 16.

<sup>4</sup> *Vfa.de*. In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die personalisierte Medizin, 2014.

<sup>5</sup> Bisher wird diese Art der Therapie unter den umfassenderen Begriffen Stratifizierung oder Stratifizierte oder Personalisierte Medizin erfasst, was jedoch aufgrund anderer Stratifizierungs- und Personalisierungskonzepte nicht geeignet erscheint.

<sup>6</sup> Vgl. Art. 2 Abs. 6 Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika, geändert durch das Europäische Parlament am 22. Oktober 2013 (COM(2012)0541 – C7-0317/2012 – 2012/0267(COD)), P7\_TA-PROV(2013)0427, zuletzt geändert durch die Europäische Kommission am 26.9.2012 (COM(2012) 541 final 2012/0267 (COD)).

<sup>7</sup> Zur Bedeutung des Wegfalls von Probenvorbereitung und -transport vgl. auch *Junker/Schlebusch/Luppa*, DÄBl. Int. 2010, 107 (33), 561, 561.

<sup>8</sup> *Luppa/Schlebusch (Hrsg.)*, POCT – Patientennahe Labordiagnostik, 2. Auflage 2012, S. 12 u. 16.

<sup>9</sup> Vgl. *Schlüter/Junker*, DÄBl. 2003, 100 (3), A 87 / B-79 / C-77, m. w. N.

<sup>10</sup> BSG, Urt. v. 3.2.2010 – B 6 KA 37/08 R, juris, Rdnr. 27.

einer sozialversicherungsrechtlichen Bewertung bedürfen. Dies führt dazu, dass Personalisierte Arzneimittel trotz Zulassung dann nicht zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eingesetzt werden können, wenn die erforderliche Companion Diagnostic noch nicht abgerechnet werden kann. Personalisierte Arzneimitteltherapien, die an innovative CDx gekoppelt sind (Pflichttest und keine Alternative durch Standardlabortest), sind in diesem Fall – jedenfalls bei einer Testpflicht – nur möglich, wenn die Patienten die Companion Diagnostic selbst zahlen. Wenn innovative CDx und die entsprechenden Personalisierten Arzneimittel jedoch auch denjenigen zur Verfügung stehen sollen, denen es nicht möglich ist die Companion Diagnostic selbst zu zahlen, muss eine Abrechnungsmöglichkeit für sie zu Lasten der GKV geschaffen werden, und zwar so, dass die Companion Diagnostic zeitgleich oder zumindest zeitnah mit den jeweiligen Personalisierten Arzneimitteln erstattungsfähig ist.

Ziel dieses Beitrags ist es, einen möglichen Weg der Integration innovativer CDx wie Lab-on-a-chip-Systeme in das GKV-System aufzuzeigen. Im Folgenden wird zunächst auf zu erwartende Neuerungen beim Marktzugang von In-vitro-Diagnostika des Vorschlags des Europäischen Parlaments und Rates für eine Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVD-VO)<sup>11</sup> geblickt (II.) und dargestellt, wie In-vitro-Diagnostika aktuell Eingang in das Erstattungssystem der Gesetzlichen Krankenversicherung finden und welche Probleme dabei bestehen (III.). In einem weiteren Schritt wird dann auf die Bedeutung der Richtlinie 89/105/EWG (Transparenz-RL) eingegangen (IV.), bevor ein möglicher Lösungsweg aufgezeigt wird (V.). Der Beitrag endet mit einer Zusammenfassung (VI.).

## II. Ausblick Marktzugang IVD

Während CDx von der aktuellen IVD-RL noch nicht erfasst sind, werden diese in der IVD-VO explizit hervorgehoben. CDx unterfallen nach Anhang VII 2.3. (f) (i) IVD-VO der zweithöchsten Risikoklasse C, sodass es für die Erlangung der Zulassung zwingend einer Qualitäts- und Konzeptionsprüfung durch eine sog. Benannte Stelle bedarf (Anh. VIII 3.1. und 6.2. IVD-VO). Vor Ausstellung einer Konzeptionsprüfbescheinigung muss die Benannte Stelle hinsichtlich der Eignung des Produkts in Bezug auf das betreffende Arzneimittel die von den Mitgliedstaaten benannte zuständige Arzneimittelbehörde oder die Europäischen Arzneimittelagentur konsultieren und grundsätzlich – soweit vorhanden – deren Stellungnahme zur wissenschaftlichen Eignung der CDx gebührend berücksichtigen oder aber Abweichungen gegenüber der zuständigen Arzneimittelbehörde oder der Europäischen Arzneimittelagentur begründen oder, sofern keine Einigung erzielt wird, dies der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte mitteilen (Art. 40 Abs. 2 und 3 Unterabs. 3, Anh. VIII 6.2. c, e IVD-VO). Damit werden die unterschiedlichen Produktkategorien „Arzneimittel“ und

„Therapiebegleitende Diagnostika“ hinsichtlich ihrer wechselseitigen Eignung aufeinander abgestimmt.

Eine zeitnahe Beurteilung der CDx soll dabei dadurch ermöglicht werden, dass die von der jeweiligen Benannten Stelle konsultierte Arzneimittelbehörde oder die Europäische Arzneimittelagentur innerhalb von 60 oder bei wissenschaftlich fundierten Gründen gegebenenfalls weiteren 60 Tagen nach Eingang der vollständigen Unterlagen ihre Stellungnahme an die Benannte Stelle abgeben muss, die dann eine Entscheidung über die Ausstellung einer EU-Konzeptionsprüfbescheinigung trifft (Anh. VIII 6.2 d Satz 1 und 2 IVD-VO). Danach stünden CDx bei Beleg des Wirkzusammenhangs von Testergebnis und Arzneimittel in der Regel ca. zwei (maximal vier) Monate nach Konsultation der Arzneimittelbehörde oder der Europäischen Arzneimittelagentur durch die Benannte Stelle und damit auch relativ zeitnah zum Personalisierten Arzneimittel bereit.

## III. Erstattung der Companion Diagnostic in der GKV

Eine Abrechnung der Companion Diagnostic zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist nur möglich, wenn eine entsprechende Gebührenordnungsposition (GOP) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) besteht oder durch den Bewertungsausschuss geschaffen wird (vgl. § 87 Abs. 1, 2 SGB V).<sup>12</sup>

Für eine Abrechnung der humangenetischen Companion Diagnostic kommen in erster Linie die (allgemeinen) verfahrensspezifischen Gebührenordnungspositionen 11320 bis 11322 EBM (z.B. Bestimmung des HLA-B\*5701 Allels vor einer Therapie mit Abacavir nach 11321 EBM) oder die indikationsspezifischen Gebührenordnungspositionen des Abschnitts 11.4 EBM in Betracht. Allerdings sind die Gebührenordnungspositionen 11320 bis 11322 EBM bereits seit über 15 Jahren im Einheitlichen Bewertungsmaßstab enthalten und wurden zuletzt auch nur marginal novelliert, sodass sie zur Erfassung innovativer komplexer Hochdurchsatztechnologien neuer Generationen wie Lab-on-a-chip-Systeme, die zudem eine Vor-Ort-Diagnostik ermöglichen, noch nicht geeignet sind und weiterer Novellierung oder Ergänzung bedürfen.<sup>13</sup> Insbesondere der Aspekt der Vor-Ort-Diagnostik (ohne Absicherung durch ein Zentrallabor) steht auch einer Erfassung durch Kap. 32 EBM (Laboratoriumsmedizin, Molekulargenetik und Molekularpathologie) entgegen.

### 1. Bewertungsebene

Sofern es sich bei der Personalisierten Arzneimitteltherapie oder der Companion Diagnostic anhand von Lab-on-a-chip-Systeme um eine „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) im Sinne von § 2 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO-GBA) handelt, ist vor Schaffung einer Abrech-

<sup>11</sup> Sofern in diesem Dokument auf die IVD-VO Bezug genommen wird, liegt der Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika, geändert durch die Europäische Kommission am 26.9.2012 (COM(2012) 541 final 2012/0267 (COD)), zuletzt geändert durch das Europäische Parlament am 22. Oktober 2013 (COM(2013)0541 – C7-0317/2012 – 2012/0267(COD)), P7\_TA-PROV(2013)0427 zugrunde.

<sup>12</sup> Eine Einbeziehung rein diagnostischer CDx in die Arzneimittelversorgung nach §§ 31 Abs. 1 Satz 2, 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V scheidet hingegen aus, da diese nur arzneimittelähnliche Medizinprodukte, die zur Anwendung am oder im menschlichen Körper bestimmt sind und deren Wirkweise durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel unterstützt werden kann, betrifft.

<sup>13</sup> So auch *Huster/Gottwald*, Die Vergütung genetischer Diagnostik in der Gesetzlichen Krankenversicherung, 2013, S. 33.

nungsmöglichkeit durch den Bewertungsausschuss (Umsetzungsebene) zudem eine Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 135 Abs. 1 SGB V<sup>14</sup> (Bewertungsebene) geboten. Dies ist bezüglich CDx künftig zu erwartender Generationen (vierte Generation, „Vor-Ort-Labore“, Lab-on-a-chip-Systeme) aufgrund ihrer Komplexität, der Biomarker- und vor allem aufgrund der kompletten Vor-Ort-Labordiagnostik wahrscheinlich. Die Personalisierte Arzneimitteltherapie im Ganzen unterliegt hingegen keiner Bewertung nach § 135 SGB V, da sich diese derzeit auf zulassungspflichtige Arzneimittel konzentriert, die bereits im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung umfassend überprüft werden, und keine besondere Verabreichung durch einen Arzt erforderlich ist.<sup>15</sup>

Ein Methodenbewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V erfolgt jedoch nur auf Antrag, der nur seitens eines unparteiischen Mitglieds des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 92 Abs. 2 Satz 1 SGB V, einer Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer von 17 Kassenärztlichen Vereinigungen oder des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen gestellt werden kann. Hingegen sind weder Patienten (auch nicht über Patientenorganisationen), noch die Hersteller Personalisierter Arzneimittel und/oder CDx antragsberechtigt. Diese fehlenden Antragsrechte werden auch nicht in anderer Weise ausreichend kompensiert.

Zwar sind die Antragsberechtigten zu einer Antragsstellung bei einer ausreichenden Studienlage (i.d.R. Studien an großen Patientenkollektiven) angehalten. Zudem lässt sich in diesem Fall auch ein Anspruch der Hersteller auf Bewertung aus den Garantien des Art. 12 Abs. 1 GG herleiten.<sup>16</sup> Dies hat jedoch nicht die Wirkung einer unmittelbaren Einflussmöglichkeit oder Fristenregelung. Problematisch bezüglich eines ausreichenden Nachweises ist zudem, dass aufgrund der Stratifizierung überwiegend nur kleine Patientenkollektive verfügbar sind.<sup>17</sup>

Dass auch die Rechte der Patienten entsprechend zu wahren sind, hat man zwar bereits erkannt und hat daher den nach der Patientenbeteiligungsverordnung anerkannten Organisationen in § 4 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 2 lit. d Kap. 2 VerfO-GBA ein Antragsrecht eingeräumt. Wegen der fehlenden Nennung in § 135 Abs. 1 SGB V und § 140 f Abs. 2 Satz 5 SGB V, der die für Patientenorganisationen einschlägigen Antragsrechte ausdrücklich nennt, § 135 SGB V aber anders als dessen Pendant im stationären Bereich (§ 137 c SGB V) nicht erfasst, lässt sich ein

Antragsrecht der Patientenorganisationen nach § 135 SGB V jedoch nicht zuverlässig herleiten.<sup>18</sup>

Des Weiteren gibt es keine Rangfolge nach der der Gemeinsame Bundesausschuss Anträge bearbeiten muss. Auch die Beschlussfrist des § 135 Abs. 1 Satz 4 SGB V von sechs und gegebenenfalls weiteren sechs Monaten wird jedenfalls bezüglich CDx ihrer Eigenschaft als Beschleunigungsregelung<sup>19</sup> nicht gerecht (Anh. VIII 6.2 d IVD-VO sieht bereits nur zwei bis vier Monate vor).

## 2. Umsetzungsebene

Eine positive Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist dann jedoch für den Bewertungsausschuss verbindlich (vgl. § 91 Abs. 6 SGB V), so dass dieser im Folgenden zur Schaffung einer entsprechenden Gebührenordnungsposition verpflichtet ist.<sup>20</sup> Diese Pflicht des Bewertungsausschusses besteht zudem auch für Leistungen (auch sofern keine NUB vorliegt), ohne die eine umfassende ambulante Versorgung der Versicherten nicht denkbar ist.<sup>21</sup> Danach ließe eine Pflicht des Bewertungsausschusses zur Schaffung einer Abrechnungsmöglichkeit auch für nicht als NUB eingestufte CDx herleiten, da diese für den Einsatz Personalisierter Arzneimittel erforderlich sind.

Allerdings verbleibt dem Bewertungsausschuss ein zeitlicher Umsetzungsspielraum im Hinblick auf die nur von ihm zu beurteilende Frage der Finanzierbarkeit bestimmter Leistungen im Gesamtvergütungssystem (d.h. Prüfung eines ausreichenden Verfügungsrahmens und Festlegung der Höhe einer angemessenen Punktzahl).<sup>22</sup>

Zudem besteht auch hier keine Möglichkeit von Patienten und Herstellern, eine Beschleunigung herbeizuführen oder überhaupt Einfluss zu nehmen. Eine Ausnahme gilt nach § 2 Abs. 2 Anlage 22 Bundesmantelvertrag-Ärzte, BMV-Ä (Verfahrensordnung zur Beurteilung innovativer Laborleistungen), wonach Verbände von Medizinprodukte- und Diagnostikaherstellern ein Vorschlagsrecht für die Aufnahme neuer Leistungen in Kap. 32 EBM haben.

## 3. Sonstige Erstattungsmöglichkeit

Eine zumindest vorübergehende Erstattungsmöglichkeit bietet die Erprobungsregelung des § 137 e Abs. 7 Satz 1 SGB V, die jedenfalls den betroffenen Herstellern auch ein Antragsrecht gewährt. Voraussetzung ist, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bereits ein Potenzial der Methode festgestellt hat. Ein solches kann sich etwa daraus ergeben, dass die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.<sup>23</sup> All dies ist Ziel der CDx.

Eine weitere Möglichkeit der Leistungserbringung zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung bietet – wegen

<sup>14</sup> Im stationären Bereich gilt hingegen eine Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt (§ 137 c SGB V), wobei die Bewertungskriterien denen des § 135 SGB V entsprechen. Da es vorliegend um die generelle Etablierung der Personalisierten Arzneimitteltherapie oder CDx im GKV-System geht, konzentriert sich die vorliegende Prüfung auf § 135 SGB V.

<sup>15</sup> Vgl. BSG, Urt. v. 19.10.2004 – B 1 KR 27/02 R, juris, Rdnr. 22 f.; v. 6.5.2009 – B 6 KA 3/08 R, juris, Rdnr. 19.

<sup>16</sup> Klarstellend für Arzneimittelhersteller bzgl. Festbetragsregelungen: BSG, Urt. v. 31.8.2000 – B 3 KR 11/98 R, juris, Rdnr. 16 f.; bzgl. der Nichtaufnahme von Hilfs- und Heilmitteln in die entsprechenden Verzeichnisse vgl. BSG, Urt. v. 12.8.2009 – B 3 KR 10/07 R, Rdnr. 24 ff.; v. 31.8.2000 – B 3 KR 21/99 R; v. 28.6.2000 – B 6 KA 26/99 R; vgl. auch Buchner/Krane, NZS 2002, 65, 68 ff., m. w. N.; Schütze, MPR 2010, 5, 12 f.

<sup>17</sup> Gefordert wird daher für die Personalisierte Medizin im Allgemeinen eine Änderung der Studienanforderungen, vgl. Hüsing/Harting/Bührlen/Reiß/Gaisser (Fn. 1), S. 278 f.

<sup>18</sup> A. A. Huster, Gutachten über die Kostenübernahme genetischer Untersuchungen zur genetischen Diagnostik von Krankheiten und zur Therapieplanung (sog. Companion Diagnostics) durch die GKV, 2012, S. 7.

<sup>19</sup> Ihle, in: Schlegel/Voelzke, SGB V, 2. Auflage 2012, § 135, Rdnr. 52.

<sup>20</sup> Vgl. LSG Sachsen Anhalt, Beschl. v. 15.4.2010 – L 10 KR 5/10 B ER, juris, Rdnr. 55; Flint in: Hauck/Noftz, SGB V, § 135 (Stand: 8/2010), Rdnr. 95.

<sup>21</sup> Vgl. BSG, Urt. v. 13.11.1996 – 6 RKa 31/95, juris, Rdnr. 20.

<sup>22</sup> BSG, Urt. v. 13.11.1996 – 6 RKa 31/95, juris, Rdnr. 24.

<sup>23</sup> BT-Drs. 17/6906, S. 87 f.

der Konzentration der Personalisierten Arzneimitteltherapie auf onkologische Erkrankungen und HIV – die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V. Der Einschluss von Arzneimitteln ergibt sich dabei aus Absatz 7. Leistungen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung unterliegen – wie die Leistungen der stationären Versorgung – einem Verbotsvorbehalt, sodass sie, solange keine ablehnende Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 137c SGB V vorliegt, ohne Vorabwertung des Gemeinsamen Bundesausschusses unmittelbar zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen (vgl. § 116b Abs.1 Satz 3, Abs. 6 Satz 1 1. Halbsatz SGB V).

Nach § 13 Abs. 3 Satz 1 1. Alternative SGB V besteht für Patienten zudem die Möglichkeit auf Kostenerstattung wegen Systemversagens, wenn das Verfahren vor dem Gemeinsamen Bundesausschuss oder Bewertungsausschuss trotz Erfüllung der notwendigen formalen und inhaltlichen Voraussetzungen willkürlich oder aus sachfremden Erwägungen nicht oder nicht zeitgerecht durchgeführt wurde<sup>24</sup> bzw. die NUB-RL bereits zum Zeitpunkt der Ablehnung der Leistung, jedenfalls aber zum Zeitpunkt der tatsächlich durchgeführten Behandlung fehlerhaft waren.<sup>25</sup> Ein Systemversagen kann jedoch dann nicht angenommen werden, wenn es an einem Wirksamkeitsnachweis, in der Regel in Form wissenschaftlich geführter Studien, mindestens jedoch im Sinne einer Verbreitung der Methode, fehlt<sup>26</sup> und die durch den Systemmangel hervorgerufene Versorgungslücke durch die Gerichte noch nicht festgestellt worden ist.<sup>27</sup>

#### IV. Ableitung von Beteiligungsrechten der Hersteller aus der Transparenz-Richtlinie?

Ziel der Transparenz-Richtlinie (Transparenz-RL) ist es, dass einzelstaatliche Entscheidungen zur Preisfestsetzung von Arzneimitteln und alle diesen zugrunde liegenden Kriterien allen Teilnehmern am Arzneimittelmarkt – und damit wegen der engen Bindung von Personalisierten Arzneimitteln und CDx gegebenenfalls auch den Herstellern von CDx – zugänglich gemacht werden, damit diese die Möglichkeit haben die Maßnahmen hinsichtlich mengenmäßiger Beschränkungen für die Ein- oder Ausfuhr oder Maßnahmen gleicher Wirkung zu überprüfen (Erwägungsgründe 5 und 6), entsprechende Anträge zu stellen und gegebenenfalls Rechtsmittel einzulegen.

Da die Frist für die Umsetzung der Regelungen der Transparenz-RL nach Art. 11 Abs. 1 bereits am 31. Dezember 1989 abgelaufen ist, entfaltet die Transparenz-RL auch unmittelbare Wirkung in den EU-Mitgliedstaaten, soweit eine Regelung nicht umgesetzt wurde.<sup>28</sup> Die Transparenz-

RL unterliegt aktuell einem Novellierungsprozess<sup>29</sup>, sodass im Folgenden sowohl die aktuelle als auch die neue Transparenz-RL betrachtet wird.

#### 1. Aktueller Stand (Transparenz-RL vom 21. Dezember 1988)

Von der Transparenz-RL sind nach Art. 1 Abs. 1<sup>30</sup> einzelstaatliche Maßnahmen in Form von Rechts- oder Verwaltungsvorschriften zur Einschränkung von unter die staatlichen Krankenversicherungssysteme fallenden Arzneimitteln erfasst.

##### a) Maßnahme in Form einer Rechts- oder Verwaltungsvorschrift

Eine Maßnahme im Sinne von Art. 7 (Ausschluss durch Negativlisten) kommt nicht in Betracht, da sich ein Ausschluss vorliegend nicht aufgrund ausdrücklicher Nennung Personalisierter Arzneimittel oder der Companion Diagnostic in einer Negativliste ergibt. Vielmehr beruht der Ausschluss auf einer fehlenden Bewertung und positiven Nennung der Companion Diagnostic. Dies könnte eine Maßnahme im Sinne des Art. 6 (Ausschluss durch Nichtaufnahme in Positivliste) sein. Für die Companion Diagnostic einschlägige Positivlisten stellen sowohl der Einheitliche Beurteilungsmaßstab (EBM) als auch die NUB-RL dar.<sup>31</sup> Art. 6 betrifft jedoch nur die Aufnahme bzw. Nichtaufnahme von Arzneimitteln selbst, nicht hingegen etwaig erforderlicher Diagnostik.

##### b) Erstreckung der Transparenz-RL auch auf faktische/mittelbare Ausschlüsse?

Hinsichtlich der Transparenz-RL lässt sich feststellen, dass der Europäische Gerichtshof deren Anwendungsbereich generell weit auslegt. Erfasst sind auch solche Instrumente und Regelungen, die nur faktisch einen der Transparenz-RL vergleichbaren Regelungseffekt herbeiführen.<sup>32</sup> Diese Sichtweise hat mit dem Begriff der „Maßnahmen gleicher Wirkung“ auch ausdrücklich Eingang in die Transparenz-RL (Erwägungsgrund 6) gefunden. „Maßnahmen gleicher Wirkung“ sind jegliche Handelsregelungen der Mitgliedstaaten, die geeignet sind, den innergemeinschaftlichen Handel unmittelbar oder mittelbar, tatsächlich oder potenziell zu behindern.<sup>33</sup> Entscheidend ist daher, ob die Verordnungssperre, die sich für Personalisierte Arzneimittel ergibt, für die es an abrechenbarer Companion Diagnostic fehlt, einen mit Art. 6 vergleichbaren Regelungseffekt darstellt.

Nach *Millarg* ist die Verordnung von Arzneimitteln – unabhängig vom Zulassungsstatus – auch dann durch die NUB-RL eingeschränkt, wenn die Arzneimittel aus-

<sup>24</sup> BSG, Urt. v. 2.9.2014 – B 1 KR 11/13 R – Lucentis, juris, Rdnr. 16, 20 ff.; v. 7.5.2013 – B 1 KR 44/12 R, juris, Rdnr. 17 f.; v. 28.3.2000 – B 1 KR 11/98 R, juris, Rdnr. 25.

<sup>25</sup> Vgl. BSG, Beschl. v. 8.2.2000 – B 1 KR 18/99 B, juris, Rdnr. 9.

<sup>26</sup> BSG, Urt. v. 28.3.2000 – B 1 KR 11/98 R, juris, Rdnr. 25 f.; v. 4.4.2006 – B 1 KR 12/05 R, juris, Rdnr. 28; Soweit es nur noch einer Bewertung des GBA bedarf, liegt der Wirksamkeitsnachweis hingegen aufgrund der positiven Entscheidung des GBA vor, vgl. auch *Zimmermann*, Der Gemeinsame Bundesausschuss, S. 235.

<sup>27</sup> Vgl. BSG, Urt. v. 28.3.2000 – B 1 KR 11/98 R, juris, Rdnr. 20.

<sup>28</sup> Klarstellend EuGH, Urt. v. 26.10.2006 – Rs. C317/05 – Pohl-Boskamp, Rdnr. 37 ff.

<sup>29</sup> Vgl. Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Humanarzneimitteln und ihrer Aufnahme in die staatlichen Krankenversicherungssysteme v. 1.3.2012, COM(2012)84 – 2012/0035(COD), geändert durch die Kommission am 18.3.2013, COM(2013) 168 final – 2012/0035 (COD) [Folgend Transparenz-RL (neu)].

<sup>30</sup> Art. ohne Gesetzesangabe sind im Folgenden solche der Transparenz-RL; bei solchen der Transparenz-RL (neu) erfolgt der Zusatz (neu).

<sup>31</sup> Bzgl. NUB-RL vgl. *Millarg*, PharmR 2001, 49, 52; *Buchner/Krane*, NZS 2002, 65, 66.

<sup>32</sup> Bezugnehmend auf einschlägige Rechtsprechung des EuGH *Reese/Stallberg*, in: *Diener/Reese*, Handbuch des Pharmarechts, 2010 § 17, Rdnr. 59.

<sup>33</sup> EuGH, Urt. v. 11.7.1974 – C-8/74 – *Dassonville*.

schließlich oder überwiegend im Rahmen einer Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode eingesetzt werden.<sup>34</sup> Folgt man der obigen Auffassung, dann können innovative CDx wie Lab-on-a-chip-Systeme eine neue Untersuchungsmethode darstellen. Allerdings erfolgt der Einsatz Personalisierter Arzneimittel eher *nach* als *im Rahmen* der Companion Diagnostic. Ein zu strenges Wortverständnis erscheint hier aber wegen der gegenseitigen Abhängigkeit von CDx und Personalisierten Arzneimitteln verfehlt. Zudem sieht *Millarg* wohl auch den Fall erfasst, dass Arzneimittel im Rahmen einer neuen Untersuchungsmethode erbracht werden. Da dies jedoch technisch nicht geht, ist wohl nur ein Arzneimitteleinsatz im Anschluss an die neue Untersuchungsmethode gemeint.

Problematisch ist jedoch vorliegend, dass Gegenstand des Antragsrechts nach Art. 6 dann CDx und damit Medizinprodukte sind. Diese sind jedoch nicht vom Schutzbereich der Transparenz-RL erfasst<sup>35</sup>, was wiederum gegen die Ableitung eines entsprechenden Antragsrechts spricht.

Ob wegen der Neuartigkeit der Personalisierten Arzneimitteltherapie und CDx und der engen Verknüpfung von Companion Diagnostic und Personalisierten Arzneimitteln (ohne Companion Diagnostic faktisch kein Einsatz und damit auch kein Absatz Personalisierter Arzneimittel und ohne Personalisierte Arzneimittel keine Existenzgrundlage für Companion Diagnostic) eine Regelungslücke anzunehmen ist, kann hier wegen der anstehenden Novellierung der Transparenz-RL dahinstehen.

## 2. Ausblick (Transparenz-RL [neu])

Aufgrund umfangreicher Änderungen werden mit der Annahme des Vorschlags Transparenz-RL (neu) die aktuell geltenden Rechtsvorschriften – bis auf Art. 10 – aufgehoben.<sup>36</sup>

### a) Positivlistenregelung (neu)

Die Positivlistenregelung des Art. 6 wird ersetzt durch die Positivlistenregelung des Art. 7 (neu), bleibt aber inhaltlich weitestgehend erhalten und bringt für die vorliegende Problematik keine Neuerungen.

### b) Novellierungserwägungen, Novellierungen und Ergebnis der Folgenabschätzung

Zu den Novellierungserwägungen der Kommission gehörten ursprünglich auch die Einbeziehung von Medizinprodukten sowie die Schaffung einer Sonderregelung für Personalisierte Arzneimittel bzw. eine Anpassung der Transparenz-RL an die Besonderheiten der Personalisierten Medizin (insbesondere wegen der engen Verknüpfung der unterschiedlichen Produktkategorien und zwecks Vermeidung von Verzögerungen bei den Preisfestsetzungs- und Erstattungsverfahren Personalisierter Arzneimittel).<sup>37</sup> Ei-

ne Einbeziehung von Medizinprodukten wurde jedoch wegen der Besonderheiten des Medizinproduktmarktes und eine Sonderregelung für die Personalisierte Medizin wegen möglichen Subsidiaritätsproblemen und der öffentliche Ablehnung verworfen.<sup>38</sup> Hinsichtlich Letzterem ist jedoch anzumerken, dass sich die pharmazeutische Industrie und damit die Hauptbetroffenen, wenn auch sehr knapp (12:11) für eine entsprechende Sonderregulierung durch die Transparenz-RL aussprachen und die Medizinprodukteunternehmen, die im Besonderen mit der Entwicklung von CDx befasst sind, die besondere Kategorie der Personalisierten Medizin noch gar nicht einschätzen konnten.<sup>39</sup> Festgestellt werden kann, dass die Transparenz-RL einer Berücksichtigung von Diagnostik und medizinischen Geräten im Preisbildungs- und Erstattungsverfahren der Arzneimittel zwar nicht entgegensteht<sup>40</sup> und dieser Aspekt durch die Neuregelung der Gesundheitstechnologie-Bewertung (GTB) bzw. des Health Technology Assessment (HTA) weiter gestärkt wird.<sup>41</sup> Eine Beschleunigung der Versorgung mit Arzneimitteln durch eine Angleichung der Erstattungsregelungen für Companion Diagnostic wird dadurch jedoch nicht herbeigeführt.

## 3. Fazit

Weder aus den aktuellen noch aus den zu erwartenden Regelungen der Transparenz-RL lässt sich eine Beteiligung der Hersteller Personalisierter Arzneimittel und CDx in Bezug auf eine Bewertung und Erstattungsregelung für CDx herleiten. Da im Rahmen des Vorschlags der neuen Richtlinie insbesondere auch das Problem der Verzögerungen bei den Preisfestsetzungs- und Erstattungsverfahren aufgrund der unterschiedlichen Produktkategorien betrachtet wurde, lässt sich auch keine Regelungslücke annehmen. Die Argumente gegen eine Sonderregelung für die Personalisierte Medizin und die Einbeziehung von CDx sind jedoch – insbesondere auch vor dem Hintergrund der einschlägigen Abstimmung – nicht vollends überzeugend. CDx sind integraler und unverzichtbarer Bestandteil der Personalisierten Arzneimitteltherapie und damit Teil des Arzneimittelmarktes. Sofern es bei dem aktuellen Vorschlag verbleibt, sind in jedem Fall die Mitgliedstaaten für eine entsprechende Regulierung verantwortlich.

## V. Lösungsweg und Regulierungsbedarf

Im Folgenden wird ein möglicher Weg der Regulierung von CDx aufgezeigt.

### Schritt 1: Sicherung einer zeitnahen Bewertung und der Beteiligungsrechte Betroffener sowie Abbildung der Companion Diagnostic/CDx im Einheitlichen Bewertungsmaßstab

Im Falle der Verneinung eines Methodencharakters könnte eine zeitnahe Befassung des Bewertungsausschusses mit Lab-on-a-chip-Systemen und damit die Vermeidung eines

<sup>34</sup> *Millarg*, PharmR 2001, 49, 52; so im Ergebnis auch BSG, Urt. v. 28.3.2000 – B 1 KR 11/98 R, juris, Rdnr. 18.

<sup>35</sup> Vgl. auch *Buchner/Krane*, NZS 2002, 65, 67.

<sup>36</sup> Transparenz-RL (neu), 2013, S. 7.

<sup>37</sup> Vgl. Zusammenfassung der Folgenabschätzung – Begleitunterlage zum Vorschlag der Transparenz-RL, SWD/2012/0029 – COD 2012/0035, S. 3 und Commission staff working document impact assessment, Part 2, SWD/2012/0030 – COD 2012/0035, S. 8; vgl. auch *Seyfried*, Soziale Sicherheit 5/2011, 244, 247 f.

<sup>38</sup> Transparenz-RL (neu), 2013, S. 5; zur näheren Begründung vgl. Zsfg. der Folgenabschätzung – Begleitunterlage zum Vorschlag der Transparenz-RL, SWD/2012/0029 – COD 2012/0035, S. 11 f. und 3 ff.

<sup>39</sup> Commission staff working document impact assessment, Part 2, SWD/2012/0030 – COD 2012/0035, S. 8.

<sup>40</sup> Vgl. auch *Seyfried*, 5/2011, 244, 247 f.

<sup>41</sup> Vgl. Transparenz-RL (neu), 2013, Erwägungsgrund 11.

faktischen Ausschlusses Personalisierter Arzneimittel aus dem GKV-System mit einer Frist – ähnlich wie für telemedizinische Leistungen gemäß § 87 Abs. 2 a Satz 8 SGB V – herbeigeführt werden.

Für den Fall der Annahme eines Methodencharakters sollte zur Sicherstellung einer zügigen Befassung des Gemeinsamen Bundesausschusses und wegen des Gebots des effektiven Rechtsschutzes (Art. 19 Abs. 4 GG) den Herstellern Personalisierter Arzneimittel und CDx (entsprechend Art. 6 Abs. 1 Satz 1 Transparenz-RL für die Aufnahme von Arzneimitteln in eine Positivliste oder analog § 34 Abs. 6 SGB V für die Aufnahme von Arzneimitteln in die OTC-Ausnahmeliste) sowohl ein Antragsrecht auf Bewertung eingeräumt als auch eine angemessene Frist für die Mitteilung der Entscheidung gesetzt und eine umfassende Belehrung über Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen erteilt werden.<sup>42</sup> Das den Patientenorganisationen bereits in § 4 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 2 lit. d Kap. 2 VerFO-GBA zugestandene Antragsrecht sollte durch entsprechende Ergänzung des § 135 SGB V und § 140 f Abs. 2 Satz 5 SGB V klargestellt werden.

### Schritt 2: Abstimmung hinsichtlich Kosten und Nutzen

Sofern eine Abstimmung der unterschiedlichen Produkte hinsichtlich der Beurteilung der Kosten und des Nutzens zu gewährleisten ist, kommt eine Einbeziehung der CDx in die Nutzenbewertung der Arzneimittel nach § 35 a SGB V in Betracht.<sup>43</sup>

Allerdings stellt sich eine Einbeziehung von CDx in den Regelungsmechanismus des § 35 a SGB V als nicht praktikabel dar, da dieser auf Fertigarzneimittel zugeschnitten ist. § 35 a SGB V müsste daher entsprechend ergänzt werden, wobei wegen der Besonderheit der Personalisierten Arzneimitteltherapie eigene zusätzliche Regelungen erforderlich erscheinen. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass sich § 35 a SGB V bislang nur auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bezieht, d. h. Wirkstoffe, deren Wirkung der medizinischen Wissenschaft *bei erstmaliger Zulassung* nicht allgemein bekannt sind, wobei Arzneimittel als solche mit einem neuen Wirkstoff gelten, solange Unterlagenschutz besteht oder wenn es sich um fixe Kombinationen von Wirkstoffen mit mindestens einem neuen Wirkstoff handelt (§ 2 Abs. 1 AM-NutzenV; Kap. 5 § 2 Abs. 1 Satz 1 bis 3 VerFO-GBA).

Bei Personalisierten Arzneimitteln kann es jedoch auch sein, dass diese zunächst uneingeschränkt anwendbar sind („one fits all“) und erst im Laufe ihres Produktlebens durch notwendige Diagnostik „personalisiert“ werden. Die Personalisierung führt in diesem Fall (Arzneimittel bereits im Markt) zu einer neuen Wirkweise, geht jedoch nicht mit einem neuen Wirkstoff einher und erfordert keine neue Zulassung (vgl. § 29 Abs. 3 AMG). Insbesondere fin-

det keine Erweiterung des Anwendungsgebiets statt (vgl. § 29 Abs. 3 Satz 1 Nr. 3 AMG). Nachträglich personalisierte Arzneimittel sind daher nicht von § 35 a SGB V erfasst. Will man diese dennoch mit einbeziehen, ist eine Erweiterung des § 35 a SGB V auf „Arzneimittel mit neuem Wirkprinzip“ erforderlich.

Die Wege der kombiniert eingesetzten Produkte trennen sich dann zudem bei der Preisfestsetzung. Für Arzneimittel gilt für das erste Jahr ab Marktzugang ein vom Hersteller festgelegter Preis. Nach Ablauf des ersten Jahres nach Marktzugang gilt dann entweder – bei Feststellung eines Zusatznutzens des Arzneimittels durch den Gemeinsamen Bundesausschuss – ein zwischen dem Hersteller und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen ausgehandelter Preis oder – sofern kein Zusatznutzen festgestellt werden kann – ein vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegter Preis (Festbetrag). Die erstattungsfähigen Kosten für CDx richten sich hingegen nach dem Gebührensatz einer einschlägigen Gebührenordnungsposition (vgl. Schritt 3).

### Schritt 3: Abrechenbarkeit von CDx

Um faktische Ausschlüsse Personalisierter Arzneimittel aufgrund der Prüfung neuer CDx zu vermeiden, kann eine „generelle“ oder pauschale verfahrens- oder indikations-spezifische Gebührenordnungsposition, vorzugsweise im Kap. 11 EBM (Humangenetische Gebührenordnungspositionen) geschaffen werden.<sup>44</sup> Hinsichtlich der Ausgestaltung kommt dabei – da die an CDx gebundene Arzneimittelverordnung jedenfalls im Vergleich zur unspezifischen Verschreibung eines Arzneimittels einen behandlungs- oder krankheitsfallbezogenen besonderen Aufwand darstellt – neben einer Abbildung als Einzelleistung oder Zusatzpauschale insbesondere eine Abbildung als Leistungskomplex in Betracht (vgl. § 87 Abs. 2 c SGB V, Kap. I Abschn. 4.2 EBM).

Erfahrungsgemäß ist nicht von einer kurzfristigen Abbildung innovativer CDx im Einheitlichen Bewertungsmaßstab auszugehen. Wenn zudem noch eine Bewertung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss durchgeführt wird, können durchaus Jahre zwischen dem Markteintritt des Medikaments und der Integration der Companion Diagnostic vergehen. In dieser Zeit ist die tatsächliche Verordnungsfähigkeit Personalisierter Arzneimittel nicht gegeben. Angesichts bereits 40 zugelassener Personalisierter Arzneimittel, aber nur vereinzelt abrechenbarer entsprechender CDx, bietet es sich an, zur Sicherung einer zeitnahen und gegebenenfalls vorübergehenden Abrechenbarkeit innovativer Companion Diagnostic eine Pauschalziffer zu schaffen.

### Schritt 4: Anspruchsgrundlage

Der Anspruch der Patienten auf (Personalisierte) Arzneimittel ergibt sich aus § 31 Abs. 1 Satz 1 in Verbindung mit § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V. Diesem Anspruch folgt auch der Anspruch auf die Companion Diagnostic, soweit das zugelassene Anwendungsgebiet des Arzneimittels eine Companion Diagnostic erfordert, da anderenfalls eine

<sup>42</sup> So auch *Buchner/Krane*, NZS 2002, 65, 71.

<sup>43</sup> Zur kompletten Zurechnung der Kosten eines Vortests zu den Kosten des entsprechenden Arzneimittels vgl. *GBA*, Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V - Vemurafenib, S. 9 f., online-Verbindung: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06\\_AM-RL-XII\\_Vemurafenib\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf).

<sup>44</sup> Vgl. unter III.

Verordnung des Arzneimittels nicht das Gebot der Zweckmäßigkeit nach § 12 SGB V erfüllen kann.

Für Patienten, bei denen durch die Companion Diagnostic festgestellt wurde, dass die Voraussetzungen für die Wirksamkeit eines Arzneimittels nicht vorliegen, kann sich ein Anspruch auf Behandlung mit dem einschlägigen Arzneimittel aus § 2 Abs. 1 a SGB V ergeben, wenn das Arzneimittel der Behandlung einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden Erkrankung dient (was bei Personalisierten Arzneimitteln überwiegend der Fall ist), eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht und es an einer Behandlungsalternative fehlt.

#### Schritt 5: Verschreibungs-/Apothekenpflicht?

Da der Anspruch auf CDx dem Anspruch auf apotheken- und verschreibungspflichtige Arzneimittel aus § 31 Abs. 1 Satz 1 in Verbindung mit § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V folgt, fragt sich, ob auch die CDx der Apotheken- und Verschreibungspflicht unterliegen.

Welche Medizinprodukte der Apotheken- und/oder Verschreibungspflicht unterliegen, ergibt sich aus §§ 1 und 2 der Verordnung zur Regelung der Abgabe von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Abgabeverordnung, MPAV). Apothekenpflichtig sind nach § 2 MPAV Medizinprodukte, die zur Anwendung durch Laien vorgesehen sind und die Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen enthalten oder auf die solche aufgetragen sind, die der Verschreibungspflicht nach der Arzneimittelverschreibungsverordnung (§ 2 Nr. 1 in Verbindung mit § 1 Abs. 1 Nr.1 MPAV) oder der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (Nr. 2) unterliegen oder Medizinprodukte der Anlage 2 MPAV (Nr. 3). Verschreibungspflichtig sind neben Produkten nach § 1 Abs. 1 Nr. 2 MPAV zudem solche der Anlage 1 MPAV. Dies sind jedoch bislang nur oral zu applizierende Sättigungspräparate.

Medizinprodukte der Anlage 2 sind lediglich Hämodialysekonzentrate, sodass § 2 Nr. 3 MPAV keine Apothekenpflicht für CDx begründet. Aber auch aus § 2 Nr. 1 und 2 MPAV lässt sich für die hier zu betrachtenden CDx keine Apothekenpflicht ableiten. Unabhängig davon, ob Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen im Sinne von § 2 Nr. 1 und 2 MPAV in CDx enthalten sind oder aufgetragen werden, fehlt es bereits an einer für Laien vorgesehenen Anwendung. Dies gilt grundsätzlich für die Auswahl einer Arzneitherapie, insbesondere aber, wenn es um die Behandlung schwerwiegender Krankheiten wie Krebs geht und Analysen auf molekulargenetischer Ebene durchgeführt werden, die nur von entsprechenden Fachärzten interpretiert werden können.

Eine solche auf Ärzte oder gegebenenfalls Apotheker beschränkte und in der Gebrauchsinformation anzugebende Anwenderdefinition ist vom Hersteller vorzunehmen. Dies ergibt sich künftig aus Anhang I Abschn. 1 Nr. 1 Abs. 2 und Abschn. 3, 17.3.1 iv IVD-VO. Die danach auch erforderliche Berücksichtigung technischer Kenntnisse sowie ergonomischer Merkmale und der Umgebung des Produkts ermöglichen zudem eine Abgrenzung innovativer, portabler und von jedem Arzt zu handhabender CD wie

Lab-on-a-chip-Systeme von (größeren) nur von Experten oder Laborärzten zu bedienenden Geräten (z.B. Sanger Sequenziermaschine).

Abzuwarten bleibt, wie sich mit Inkrafttreten der IVD-VO die Regelung des Art. 1 Abs. 6 Unterabs. 2 Nr. 2 b IVD-VO in Deutschland auswirkt oder wie diese zu interpretieren ist. Unklar ist, ob die dort geregelte generelle Verschreibungspflicht im internationalen Kontext nicht vielmehr als Arztvorbehalt zu deuten ist.

#### VI. Zusammenfassung

Eine Regulierung von CDx über die Transparenz-RL ist nicht möglich. Um den Weg für eine noch effektivere Versorgung mit Personalisierten Arzneimitteln anhand innovativer CDx national rechtzeitig zu ebnet, bedarf es der Schaffung einer einschlägigen Gebührenordnungsposition, wobei sich – unter Berücksichtigung eines neuen Laborverständnisses – eine Pauschal- oder Leistungskomplexziffer im Kap. 11 oder 32 EBM anbietet. Zur Beschleunigung dieses Verfahrens empfiehlt sich bei direkter Zuständigkeit des Bewertungsausschusses eine Fristenregelung wie für telemedizinische Leistungen in § 87 Abs. 2 a Satz 8 SGB V. Bei Annahme eines Methodencharakters und erforderlicher Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 135 Abs. 1 SGB V sollte Herstellern und Patientenorganisationen ein Antragsrecht eingeräumt werden, vorzugsweise in einem eigenen, der Personalisierten Arzneimitteltherapie geltenden Absatz. Dort können dann auch die Frist für die Mitteilung der Entscheidung und die Rechtsmittelbelehrung geregelt werden. Patientenorganisationen könnten wegen der allgemeinen Bedeutung und dem bereits vorgesehenen Antragsrecht in § 4 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 2 lit. d Kap. 2 Verfo-GBA (und der damit einhergehenden Diskrepanz zu § 135 Abs. 1 und § 140 f Abs. 2 Satz 5 SGB V) aber auch direkt in den Kreis der Antragsberechtigten des § 135 Abs. 1 SGB V aufgenommen werden. Sofern ein Antragsrecht von Herstellern und Patientenorganisationen nicht für erforderlich gehalten wird, könnte zumindest eine Erweiterung des Vorschlagsrechts des § 2 Abs. 2 Anl. 22 BMV-Ä für die Aufnahme neuer Leistungen in Kap. 32 EBM auf Arzneimittelhersteller, Patientenorganisationen und Leistungen des Kap. 11 EBM erweitert werden.

#### *Anschriften der Verfasser:*

Professor Dr. med. Claudia Spies,  
Annelie Brendel

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1

10117 Berlin und  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Professor Dr. iur. Dr. med. Christian Dierks  
Rechtsanwalt und Partner Dierks + Bohle Rechtsanwälte  
Partnerschaft mbB  
Kurfürstendamm 195  
10707 Berlin



Annelie Brendel/Prof. Dr. Claudia Spies/Prof. Dr. Dr. Christian Dierks, Berlin

## Direct-to-consumer Gen- und HIV-Tests: Aktuelle & künftige Anforderungen an Inverkehrbringen, Inbetriebnahme & Testdurchführung

mit besonderem Blick auf ausländische Angebote und die Möglichkeit des Einsatzes sog. Lab-on-a-chip-Systeme

Das zunehmende (Internet-)Angebot meist amerikanischer Unternehmen von direkt an den Verbraucher gerichteten „Lifestyle“-Gentests sowie der erste in den USA zugelassene HIV-Selbsttest und die mit solchen Tests verbundenen Gefahren lassen die Betrachtung einschlägiger Regelungen erforderlich erscheinen. Dabei eröffnen einfach zu handhabende komplettanalytische Lab-on-a-chip-Systeme neben neuen Möglichkeiten weitere Gefahren. In Deutschland ist die Durchführung von Gen- und HIV-Tests aufgrund bestehender gesetzlicher Regelungen, die auch für ausländische Anbieter gelten, bislang nicht möglich. Einschlägige Neuerungen bringt die Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVD-VO). Neben Regelungen für Gentestprodukte und patientennahe Tests werden auch die Qualitätsanforderungen erhöht. Bzgl. des Vertriebswegs von Direct-to-consumer-Tests (DTCTs) erscheinen jedoch eingehendere Regelungen i.S.v. § 6 GenDG erforderlich.

### A. Einleitung

Direct-to-consumer-Tests (DTCTs) sind diagnostische Tests, die zur Anwendung durch die Patienten<sup>1</sup> (ohne ärztliche Hilfe oder Überwachung) bestimmt sind. Das DTC-Modell ist grundsätzlich nichts Neues und, soweit keine Gefahren für die Patienten bestehen, auch unproblematisch; so z.B. bei Schwangerschaftstests. Etwas anderes gilt jedoch bei Tests in höheren Risikokategorien (z.B. auf humanes Immundefizienz Virus, HIV und Gentests), da hier mit einer Fehl- oder Überinterpretation weitaus größere Konsequenzen verbunden sein können oder jedenfalls befürchtet werden (z.B. Kurzschlussreaktionen bis hin zum Suizid).<sup>2</sup> Gentests unterliegen daher in

Deutschland in der Regel dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) und damit einem Arztvorbehalt inklusive Aufklärung, Einwilligung, Durchführung und Beratung. HIV-Tests dürfen nach § 11 Abs. 3a Medizinproduktegesetz (MPG) nur an Ärzte, Apotheken und medizinische Einrichtungen abgegeben werden und nach § 24 Infektionsschutzgesetz (IfSG) nur von Ärzten durchgeführt werden.

Insbesondere Gentests werden jedoch, vor allem von Firmen aus den USA,<sup>3</sup> auch bereits zu erschwinglichen Preisen,<sup>4</sup> als DTC-(Lifestyle-)Tests im Internet angeboten. Nachdem die Food and Drug Administration (FDA) auf die Problematik von DTC-Gentests (DTC-GTs) aufmerksam geworden ist und entsprechende verbraucher-schützende Vorgaben gemacht hat, bieten *Navigenics* und *PathwayGenomics* die Tests nur noch über Ärzte an,<sup>5</sup> während sich *23andme* derzeit auf Abstammungsinformationen und uninterpretierte Rohdaten beschränkt. Zudem bieten mittlerweile alle drei Unternehmen eine genetische Beratung oder die Vermittlung einer solchen an.

Der Ablauf von DTC-GTs sieht bislang noch so aus, dass der Laie sich einen solchen Test bestellt, seine (Speichel-)Probe abgibt und diese zum Anbieter zurückschickt, der die Probe im Labor analysiert und dem Laien die interpretierten Ergebnisse dann meist über einen Internet-Account zur Verfügung stellt. Durch den Einsatz innovativer komplettanalytischer „Lab-on-a-chip-Systeme“, LOCs (z.B. in Form eines Analysegeräts mit integriertem oder externem kreditkartengroßen Chip als Probenträger) könnten ein Einsenden der Probe überflüssig und Probenverwechslungen oder -verluste sowie Probenver-

▷ Prof. Dr. med. Claudia Spies, juristisch-wiss. MA Annelie Brendel, beide Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte (Charitéplatz 1, 10117 Berlin) und Campus Virchow-Klinikum (Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin); Prof. Dr. iur. Dr. med. Christian Dierks, Rechtsanwalt und Partner Dierks + Bohle Rechtsanwälte Partnerschaft mbB, Kurfürstendamm 195, 10707 Berlin.

1 Sofern von Patienten gesprochen wird, sind auch Patientinnen und potentielle Patient(inn)en gemeint; letztere insbesondere, da die Besteller von DTCTs i.d.R. (noch) nicht zwingend krank oder sich dessen nicht bewusst sind.

2 So jedenfalls bzgl. Gentests auch die *Deutsche Gesellschaft für Hu-*

*mangenetik e.V. (gfb)*, Stellungnahme zu „Direct-to-Consumer“- (DTC-)Gentests, 2011, S. 1; umfassend zu Vor- und Nachteilen von DTCT-Gentests: *Berth*, DÄBl. 2002, 99(40): A-2599/B-2218/C-2082.

3 Z.B. *Navigenics*, *Pathway Genomics*, *23andme*.

4 *23andme* bietet einen Gen-Test bereits für 99\$ an.

5 Zum Wunsch der Einbindung eines Arztes sowie zu einer allgemein positiven Bewertung von Gentest seitens der Bevölkerung vgl. bzgl. USA *Harris Interactive* 2002, If Genetic Tests Were Available for Diseases Which Could be Treated or Prevented, Many People Would Pay to Have Them; bzgl. EU und Deutschland *European Commission* 2006, Europeans and Biotechnology in 2005 Patterns and Trends, 52 f.; *Berth/Dinkel/Balck*, DÄBl. 15/2002, 1030-1032; *Levitt*, *Journal of Medical Ethics* 2001, 398 (401).

fälschungen vermieden werden.<sup>6</sup> Allerdings bringt ein Einsatz von LOCs auch weitere Bedenken mit sich; so etwa bzgl. der Interpretation der Ergebnisse durch den Laien oder der Leistungsfähigkeit und Genauigkeit der Tests.

In den USA gibt es zudem bereits einen DTC-HIV-Test.<sup>7</sup> Die Zulassung durch die FDA beruht dabei insbesondere auf der Überlegung, dass aufgrund der mittlerweile guten Behandlungsmöglichkeiten von HIV keine Suizidgefahr mehr besteht, hingegen das Wissen um die Krankheit ein wichtiger Faktor zu ihrer weiteren Eindämmung ist. Diese Priorisierung erscheint auch für Deutschland sinnvoll, wo die Zahl der Personen mit bisher nicht diagnostizierter HIV-Infektion 2012 geschätzt bei 14.000, die Zahl entdeckter bereits fortgeschrittener HIV-Infektionen bei 820 Fällen lag.<sup>8</sup> Als einer der Gründe nicht diagnostizierter HIV-Infektionen kann dabei insbesondere auch die Angst vor Stigmatisierung ausgemacht werden.<sup>9</sup> Dieser Angst könnte durch den Einsatz von DTCTs begegnet werden. Dabei bietet sich auch hier der Einsatz von LOCs (z.B. in Form von Einmalteststreifen mit integriertem Chip) an.

Die Vorreiterrolle der USA, die bestehenden Angebote und technologischen Möglichkeiten, das Selbstbestimmungsrecht der Bürgerinnen und Bürger sowie die Chance, HIV und multifaktorielle Krankheiten weiter einzudämmen, zeigen dass DTC Gen- und HIV-Tests, auch in Form von LOCs, durchaus zu erwägen oder zumindest zu diskutieren sind. Die gegenständliche Betrachtung geht jedoch davon aus, dass es in Deutschland vorerst bei den bereits angesprochenen strengen Regelungen hinsichtlich der Abgabe und Durchführung von Gen- und HIV-Tests, von denen generell auch DTCTs erfasst sind,<sup>10</sup> bleibt und widmet sich der Frage, ob diese Regelungen auch für ausländische Anbieter gelten und welche Anforderungen an Inverkehrbringen, Inbetriebnahme und Durchführung von Gen- und HIV-Tests gestellt werden. Dafür werden zunächst die aktuellen Anforderungen betrachtet (B), bevor auf künftig zu erwartende Regelungen eingegangen wird (C). Zudem wird jeweils aufgezeigt, welche Konsequenzen etwaige Verstöße nach sich ziehen und an welcher Stelle möglicherweise Regelungsbedarf besteht. Der Beitrag endet mit einer Zusammenfassung und einem Ausblick (D).

## B. Aktuelle Anforderungen

### I. Inverkehrbringen, Inbetriebnahme und Anwenden von Gen- und HIV-Tests

Gen- und HIV-Diagnostika, einschließlich entsprechender Test-Kits, sind – vorbehaltlich der Zweckbestimmung des Herstellers – als In-vitro-Diagnostik (IVD) und damit als Medizinprodukte i.S.v. § 3 Nr. 4 MPG einzuordnen und fallen als solche unter das MPG und dieses ergänzende Bestimmungen, insbesondere die Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27.10.1998 über In-vitro-Diagnostika (IVD-RL).

#### 1. Anwendbarkeit des MPG auch auf ausländische Anbieter?

Der Anwendungsbereich des MPG folgt aus der Zusammenschau der Generalklausel des § 2 Abs. 1 MPG und den in § 3 MPG enthaltenen Medizinproduktbegriffen.<sup>11</sup>

Nach § 2 Abs. 1 MPG unterfallen uneingeschränkt alle Medizinprodukte und deren Zubehör der Anwendung des MPG. Dabei regelt § 2 Abs. 1 MPG jedoch nur den sachlichen und zeitlichen, nicht hingegen auch den persönlichen oder räumlichen Anwendungsbereich, letztere ergeben sich vielmehr erst mittelbar aus den Regelungen in den einzelnen Abschnitten.<sup>12</sup> Damit ist es zunächst unerheblich, von wo aus ein Medizinprodukt in den Verkehr gebracht wird.

#### 2. Verantwortlicher für das erstmalige Inverkehrbringen

Erstmaliges Inverkehrbringen von Medizinprodukten ist nach § 3 Nr. 11 MPG die erste entgeltliche oder unentgeltliche Abgabe neuer Medizinprodukte an andere im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR)<sup>13</sup>. Die Verantwortung dafür trägt nach § 5 S. 1 MPG der Hersteller oder sein Bevollmächtigter. Letzterem kommt dabei insbesondere für Medizinproduktehersteller mit Sitz außerhalb des EWR Bedeutung zu. Diese sind verpflichtet, einen Bevollmächtigten mit Sitz innerhalb des EWR zu benennen, wobei die vorrangige Verantwortung jedoch beim Hersteller bleibt, da der Bevollmächtigte nur in dessen Namen handelt.<sup>14</sup> Sofern Produkte nicht unter der Verantwortung des Bevollmächtigten oder ohne Wissen des Herstellers in den EWR verbracht werden, liegt die Verantwortung beim Importeur (§ 5 S. 2 MPG).<sup>15</sup> Letzteres kommt vorliegend jedoch grundsätzlich nicht in Betracht, da DTCTs regelmäßig von den (Biotechnologie- und Labortechnik-)Herstellern selbst in den Verkehr gebracht werden. Eine andere Beurteilung ergibt sich auch nicht durch die Übergabe der DTCTs an ein Versandunternehmen. Denn das erstmalige Inverkehrbringen von Medizinprodukten erfordert eine Abgabe und diese wiederum einen Wechsel der tatsächlichen Verfügungsgewalt durch *dauerhafte* Überlassung des Medizinprodukts bzw. Einräumung des zivilrechtlichen Besitzes i.S.v. § 854 BGB.<sup>16</sup> Die Abgabe an einen Besitzdiener i.S.v. § 855 BGB reicht hingegen nicht aus. Mithin kommt es

6 Näheres zu diagnostischen Chips: *Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)*, Stellungnahme Prädiktive genetische Diagnostik, 2003, S. 19; Zum Potential der Mikrofluidik für die molekular (genetische) Diagnostik: *Kotschote/Wagner/Marschall/Mayer/Hirv/Klein*, LABORWELT 5/2010, 12 ff.; *Schracke/Kränzle/Stähler/Beier/Summerer*, Pharmacogenomics 2008, 5 ff.

7 <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/premarketapprovalspmas/ucm311895.htm#moinfo>; vgl. auch <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/oraquick-usa-genehmigen-aids-test-fuer-zu-hause-a-842447.html>; beide Zugriff am 28.11.2014.

8 *Robert-Koch-Institut (RKI)*, HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts, 2012.

9 So auch *Hoffmann/Rockstroh*, HIV 2013/2014, www.hivbuch.de, S. 173.

10 Umfassend zur Erfassung genetischer DTCTs von bestehenden Regelungen in Belgien, den Niederlande, der Schweiz, Portugal, Frankreich, England und Deutschland: *Borry et al.*, European Journal of Human Genetics 2012, 715 (719).

11 So auch *Rehmann* in *Rehmann/Wagner*, Medizinproduktegesetz, 2. Aufl. 2010, § 2 Rz. 1.

12 *Lücker* in *Spickhoff*, Medizinrecht, 2. Aufl. 2014, § 2 MPG, Rz. 1.

13 EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Lichtenstein und Norwegen.

14 *Ambis* in *Erbs/Kohlhaas*, Strafrechtliche Nebengesetze, 195. Erg.-Lfg. 2013, § 5 MPG, Rz. 1.

15 Vgl. auch *Ambis* in *Erbs/Kohlhaas*, Strafrechtliche Nebengesetze, 195. Erg.-Lfg. 2013, § 5 MPG, Rz. 1.

16 *Schorn*, Medizinprodukterecht, § 3 Rz. 49 [3/2013]; *Rehmann* in *Rehmann/Wagner*, MPG, 2. Aufl. 2010, § 3 Rz. 14; vgl. auch BGH, Urt. v. 18.9.2013 – 2 StR 535/12, MedR 2014, 655 f.

auf den Erhalt des Produkts beim „Besteller“ bzw. Verbraucher an, nicht hingegen auf die Abgabe an den Boten oder Versandunternehmer.

Folglich sind für das erstmalige Inverkehrbringen bzw. die erstmalige Abgabe von DTCTs in Deutschland nach § 5 MPG grundsätzlich die Hersteller verantwortlich, unabhängig davon, ob diese innerhalb oder außerhalb der EU bzw. des EWR ihren Sitz haben.

### 3. Voraussetzungen für Inverkehrbringen, Inbetriebnahme und Anwendung

#### a) Anforderungen der §§ 6 ff. MPG

IVD dürfen in Deutschland nur in den Verkehr gebracht und in Betrieb genommen werden, wenn sie die grundlegenden Anforderungen des Anhang I und der entsprechenden Konformitätsbewertung der IVD-RL erfüllen und mit einer CE-Kennzeichnung versehen sind (§ 6 Abs. 1 und 2, § 7 Abs. 1 MPG). Gentestprodukte und auch HIV-Tests zum direkten Virusnachweis<sup>17</sup> werden jedoch bislang nicht explizit von der IVD-RL erfasst, so dass diese als sonstige IVDs lediglich einer Selbstzertifizierung durch den Hersteller unterliegen. Da die Tests vorliegend im DTC-Kontext zur Anwendung kommen, ist zwar eine benannte Stelle zu beteiligen, jedoch nur im Sinne einer Auslegungsprüfung (vgl. Anh. III Nr. 6 IVD-RL). Ein vollständiges Qualitätssicherungsverfahren wie es für Hochrisikoprodukte in Anhang IV IVD-RL vorgesehen ist, wird nicht sichergestellt. Ein solches wäre jedoch bei Gen- und HIV-Tests erforderlich, da diese entsprechend der Vorgaben bzw. Kategorisierung des Anhang II IVD-RL ebenfalls als Hochrisikoprodukte eingeordnet werden können.

Zudem wird nach bisheriger Zulassungspraxis nur der Nachweis der analytischen Validität (technische Leistungsfähigkeit/Messgenauigkeit) nach Anhang 1 Teil A Nr. 3 IVD-RL, nicht hingegen zwingend auch der Nachweis der klinischen Validität (d.h. insbesondere die zuverlässige Identifizierung einer Krankheit) verlangt.<sup>18</sup> Letzterer erscheint jedoch zumindest für Tests in höheren Risikokategorien, von denen eine besondere Gefahr oder eine Therapieentscheidung ausgeht, zweckmäßig und erforderlich.<sup>19</sup> Dazu gehören aufgrund der Diagnostik schwerwiegender Krankheiten und Infektionen auch Gen- und HIV-Tests, erst recht im DTC-Kontext.

Nach alledem unterliegen Gen- und HIV-Tests bezüglich des Inverkehrbringens und der Inbetriebnahme bislang geringen Anforderungen. Wer dennoch gegen diese verstößt, dem drohen Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe (§ 41 Nrn. 2 und 3 MPG) oder im Falle von Fahrlässigkeit sowie bei einer Abgabe ohne deutsche Produktinformation ein Bußgeld bis zu 25.000 € (§ 42 Abs. 1 und 3, Abs. 2 Nr. 5 MPG).

#### b) Sondervorschriften für das Inverkehrbringen von HIV-Tests

Nach der eingangs erwähnten Sonderregelung des § 11 Abs. 3a MPG dürfen IVD für HIV-Tests nur an Ärzte, ambulante und stationäre medizinische Einrichtungen,

Großhandel, Apotheken, Gesundheitsbehörden, Gemeinden und Gemeindeverbände abgegeben werden. Dies gilt auch für die Bezugsberechtigten selbst.<sup>20</sup> Folglich verstößt das Unternehmen (auch das ausländische), das einen entsprechenden Test an einen Verbraucher in Deutschland abgibt, gegen § 11 Abs. 3a MPG. Dieser Verstoß kann mit einer Geldbuße bis zu 25.000 Euro geahndet werden (§ 42 Abs. 3, Abs. 2 Nr. 5 MPG).

#### c) Sondervorschrift für das Inverkehrbringen von Gentests

Mit § 6 GenDG existiert bereits die Möglichkeit der Schaffung einer Vertriebswegregelung für Gentests. Danach kann das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates regeln, dass bestimmte, in der Rechtsverordnung zu bezeichnende genetische Untersuchungsmittel zur Endanwendung nur an Personen und Einrichtungen abgegeben werden dürfen, die zu diesen Untersuchungen oder zu genetischen Analysen im Rahmen dieser Untersuchungen nach Maßgabe dieses Gesetzes berechtigt sind. Das BMG hat jedoch von dieser Möglichkeit bislang keinen Gebrauch gemacht, mit der Begründung, dass genetische Untersuchungen unter Verwendung genetischer Untersuchungsmittel – insbesondere Genchips – nicht ohne aufwendige Aufbereitung der genetischen Probe und nur unter Hinzuziehung verschiedener Apparaturen durchführbar und damit nicht für den Laien auswertbar sind.<sup>21</sup> Dieses Argument lässt sich aufgrund der technologischen Entwicklung einfach zu handhabender und interpretierbarer Tests (wie LOCs) jedoch nicht länger aufrechterhalten. Im Übrigen führt das Fehlen der Vertriebswegregelung jedoch nicht – wie teilweise angenommen<sup>22</sup> – zur Bedeutungslosigkeit des GenDG für ausländische Anbieter von Gentests, denn in der Rechtsverordnung soll „nur“ geregelt werden, *an wem* genetische Untersuchungsmittel abgegeben werden dürfen, nicht hingegen von wem oder von wo aus.<sup>23</sup>

Für Verstöße gegen eine etwaige künftige Vertriebsweg- oder Abgaberegelung sieht § 26 Abs. 1 Nr. 10, Abs. 2 GenDG bereits eine Bußgeldregelung mit einer Geldbuße bis zu 50.000 Euro vor.

#### d) Anwenden/Betreiben

Anwenden bzw. Betreiben ist die im Anschluss an die Inbetriebnahme weitere zweckentsprechende Nutzung.<sup>24</sup> Regelungen dazu finden sich in der Medizinproduktebetriebsverordnung, MPBetreibV (§§ 14, 37 Abs. 5 MPG, 1 MPBetreibV). Die MPBetreibV gilt jedoch nicht für Medizinprodukte, die weder gewerblichen noch wirtschaftlichen Zwecken dienen und in deren Gefahrenbereich keine Arbeitnehmer beschäftigt sind (§ 1 Abs. 2 MPBetreibV). Danach unterfallen DTCTs nicht der MPBetreibV, da es diesen wegen der privaten Nutzung und häuslichen Selbstanwendung sowohl an einem gewerblichen oder wirtschaftlichen Zweck als auch an der Involvierung von Arbeitnehmern bzw. medizinischem Personal fehlt.<sup>25</sup> Da HIV- und Gen-Tests jedoch nach ak-

17 Anhang II Liste A Gedankenstrich 2 erfasst nur HIV-Tests zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern von HIV-Infektionen (HIV 1 und 2).

18 Hüsing/Harting/Bührlen/Reiß/Gaïsser, TAB Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem (Folgend TAB), 2008, S. 194 u. 210.

19 So auch Hüsing/Harting/Bührlen/Reiß/Gaïsser, TAB 2008, S. 29.

20 Vgl. *Ambis* in Erbs/Kohlhaas, Strafrechtliche Nebengesetze, 195. Erg.-Lfg. 2013, § 11 MPG, Rz. 5.

21 BT-Drucks. 16/10532, 25.

22 So jedenfalls *Vossenkuhl*, Der Schutz genetischer Daten, S. 131.

23 So i.E. auch *GfH*, Stellungnahme zu „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Gentests, 2011, S. 3.

24 *Ambis* in Erbs/Kohlhaas, Strafrechtliche Nebengesetze, 195. Erg.-Lfg. 2013, § 2 MPBetreibV, Rz. 1.

25 Vgl. auch *Kamps*, RDG 2014, 94 (94).

tueller Gesetzeslage in Deutschland ohnehin nicht als DTCTs, sondern nur unter ärztlicher Verantwortung im ambulanten oder stationären Bereich, und damit unter Beteiligung von Arbeitnehmern, möglich sind, greift die Ausnahme des § 1 Abs. 2 MPBetreibV für diesen besonderen Einsatz von DTCTs nicht. Vielmehr dürfen die entsprechenden Medizinprodukte nach § 2 Abs. 2 MPBetreibV nur von Personen betrieben, angewendet und in Stand gehalten werden, die dafür die erforderliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzen. Dies werden in der Regel Ärzte oder medizinisch-technisch geschultes Personal sein.<sup>26</sup>

Dem Einsatz „genetischer Heimlabore“ wie LOCs stehen zudem die Qualitätsanforderungen für medizinische Laboratorien nach § 4a Abs. 1 MPBetreibV i.V.m. den Teilen A und B1 der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen vom 11.4.2014 und 20.6.2014 (RiLi-BÄK) entgegen. Diesen liegt grundsätzlich das Verständnis eines klassischen Labors in Form einer Räumlichkeit oder eines festgelegten Bereichs zugrunde (vgl. Abschn. A-3 und A-5.3 RiLi-BÄK). Zwar werden auch bereits patientennahe Tests erfasst. Diese beschränken sich jedoch bislang auf Basislaborleistungen (vgl. Teil B1, 2.1.5 Abs. 3, Tab. B1 RiLi-BÄK) und bedürfen in der Regel der Absicherung durch ein Zentrallabor.<sup>27</sup>

## II. Spezifische Regelungen bezüglich der Durchführung genetischer Tests

Eine für die vorliegende Problematik wesentliche Regelung ist der Arztvorbehalt des § 7 Abs. 1 GenDG. Danach dürfen diagnostische genetische Untersuchungen nur durch Ärztinnen oder Ärzte und prädiktive genetische Untersuchungen nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden. Zudem ist nach §§ 8 und 9 GenDG vor genetischen Untersuchungen eine umfassende ärztliche Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung und eine schriftliche Einwilligung der betroffenen Person *gegenüber dem Arzt* erforderlich.

Des Weiteren *soll* oder – im Fall der Feststellung von Eigenschaften, die mit einer nicht behandelbaren gesundheitlichen Störung in Verbindung stehen – *hat* der behandelnde Arzt bei diagnostischen genetischen Untersuchungen nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses eine genetische Beratung durch entsprechend qualifizierte Ärzte *anzubieten* (§ 10 Abs. 1 GenDG). Bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung ist die Beratung hingegen obligatorisch, und zwar vor und nach der Untersuchung (§ 10 Abs. 2 GenDG).

### 1. Anwendbarkeit des GenDG auf (ausländische) DTC-Angebote?

Um festzustellen, ob die Regelungen des GenDG auch für ausländische DTC-Angebote gelten und welche

DTC-Angebote dem GenDG unterfallen,<sup>28</sup> ist zunächst der Anwendungsbereich des GenDG zu betrachten.

Dem GenDG unterliegen nach § 2 Abs. 1 i.V.m. § 3 Nr. 1, 2 und 4 GenDG nur genetische Untersuchungen und Analysen zur Feststellung genetischer Eigenschaften im Sinne ererbter oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbener, vom Menschen stammender Erbinformationen (ererbte genetische Eigenschaften). Nicht erfasst werden hingegen Untersuchungen, die der Feststellung erst im Laufe des Lebens erworbener oder nicht die Keimbahn, sondern lediglich die Körperzellen betreffender „genetischer“ Veränderungen (somatische Mutationen) dienen, die dem Individuum nicht ein Leben lang anhaften und/oder denen es – insbesondere wegen der Erforderlichkeit des Hinzutretens weiterer Faktoren (z.B. Umweltfaktoren) – an einer schutzwürdigen Vorhersagekraft fehlt.<sup>29</sup>

Zudem ist die Anwendung des GenDG in Bezug auf die für die vorliegende Betrachtung einschlägigen Regelungen, insbesondere §§ 7 und 8 GenDG, auf genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken beschränkt. Dies sind nach § 3 Nrn. 6 bis 8 GenDG diagnostische oder prädiktive genetische Untersuchungen mit dem Ziel der Abklärung einer bereits bestehenden oder künftig eintretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung (auch bei Nachkommen) sowie genetischer Eigenschaften, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren oder Fremdstoffe eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung auslösen, die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen oder den Eintritt einer möglichen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ganz oder teilweise verhindern können.

Eine Beschränkung der Regelungen des GenDG auf inländische Anbieter lässt sich dem Gesetz nicht entnehmen. DTCTs unterfallen dem GenDG, wenn sie die Feststellung ererbter genetischer Eigenschaften zum Gegenstand haben und einem medizinischen Zweck dienen. Um dies beurteilen zu können ist eine nähere Betrachtung der DTCT-Angebote erforderlich. Ob es sich um einen in- oder ausländischen Anbieter handelt, ist hingegen unbeachtlich.

Angeboten werden zumeist Allround-Genests, die neben reinen Lifestyle-Parametern ohne Krankheitswert (wie Reaktion auf Alkohol und Koffein, Augenfarbe und Sommersprossen) auch solche mit diagnostischem oder prädiktivem medizinischem Wert (z.B. Medikamentenverträglichkeit/-verstoffwechslung, Risiko für Rheumatoide Arthritis, Herzinfarkt, Alzheimer oder verschiedene Krebsformen) umfassen.<sup>30</sup> Daneben gibt es aber i.d.R. auch spezifische Einzeltests oder Pakete (z.B. Medikamentenverträglichkeit(en), allgemeine Gesundheit,

<sup>26</sup> *Amb* in Erbs/Kohlhaas, Strafrechtliche Nebengesetze, 195. Erg.-Lfg. 2013, § 2 MPBetreibV, Rz. 3.

<sup>27</sup> Zu den Anforderungen an Qualität und Kompetenz sowie der Erforderlichkeit eines Zentrallabors bei POCT vgl. *Spitzenberger/Weidmann/Hafner*, J Lab Med 2006, 264-271; *Spitzenberger/Hafner* in Lippa/Schlebusch, Patientennahe Labordiagnostik, 2. Aufl. 2012, S. 402 ff.

<sup>28</sup> Dafür *Stockter* in Prütting, Fachanwaltskommentar Medizinrecht, 2. Aufl. 2012, § 2 GenDG, Rz. 14, § 3 Rz. 9, 40, 64; a.A.: *gfh*, Stellungnahme zum Novellierungsbedarf des GenDG, S. 1, zu § 2; *Deutscher Ethikrat*, Stellungnahme zur Zukunft der genetischen Diagnostik 2013, S. 78; *Kern*, GenDG, § 2 Rz. 3, m.w.N.

<sup>29</sup> BT-Drucks. 16/10532, 21.

<sup>30</sup> Vgl. *Biologis*, Gentest, 23andme und PathwayGenomics, wobei aufgrund der Vorgaben der FDA 23andme das Angebot aktuell eingeschränkt hat und PathwayGenomics nur noch über Ärzte vertreibt; zur umfangreichen Produktpalette vgl. auch *Lemke*, Gen-Ethisches Netzwerk (GeN), Gentests als Lifestyle-Phänomen, S. 2, <http://www.gen-ethisches-netzwerk.de/gid/189/lemke/gentests-lifestyle-phenomen>, Zugriff am 9.9.2014; Zur Vermischung von Lifestyle- und Gesundheitsinformationen vgl. auch *FDA – Council for responsible genetics*, FDA Public Meeting „Direct-to-Consumer Genetic Testing“ 2011.

Krebs, Lebensmittelverträglichkeiten, Träger-/Risikostatus).

Test-Angebote, die sich auf reine Lifestyle-Parameter konzentrieren (Lifestyle-Tests im engeren Sinne) stellen keine Untersuchungen zu medizinischen Zwecken dar, so dass für diese Tests die vorliegend relevanten Regelungen, insbesondere §§ 7 und 10 GenDG, nicht einschlägig sind. Zu beachten ist jedoch, dass diese Tests den allgemeinen (§§ 1 bis 6), abstammungs- oder bereichsspezifischen Regelungen (§§ 17 ff.) des GenDG unterfallen können, sofern sie dem Begriff der genetischen Untersuchung und Analyse nach § 3 Nrn. 1 und 2 GenDG entsprechen,<sup>31</sup> insbesondere der Feststellung ererbter genetischer Eigenschaften dienen.

Für Allround-Genests oder spezifische diagnostisch oder prädiktiv ausgerichtete Einzelangebote (Lifestyle-Tests im weiteren Sinne) ist hingegen – entgegen der Ansicht der Anbieter<sup>32</sup> – ein medizinischer Zweck anzunehmen.<sup>33</sup>

Um dem GenDG zu unterfallen, muss Gegenstand der Tests aber immer auch die Feststellung ererbter genetischer Eigenschaften sein. Dies lässt sich für spezifische Angebote (z.B. Test auf Mutation im BRCA1/2 Gen) relativ einfach feststellen. Schwieriger ist dies hingegen bei Allround-Tests. Zwar wird auch bei diesen aufgrund der Vielzahl der Parameter und der Erfassung multifaktorieller erblich mitbedingter Krankheiten<sup>34</sup> meist nicht auszuschließen sein, dass auch ererbte genetische Eigenschaften Gegenstand der Analyse sind. Sicher feststellen lässt sich dies jedoch nicht. Die Beschränkung des GenDG auf ererbte genetische Eigenschaften steht daher einer exakten Grenzziehung entgegen. Der Begriff der genetischen Eigenschaften oder der Anwendungsbereich des GenDG sollte daher überdacht werden. Zudem könnte eine Differenzierung nach der klinischen oder gesundheitlichen Relevanz eines Gentests erfolgen.<sup>35</sup>

Nach alledem unterfallen auch ausländische DTC-Angebote dem GenDG, sofern diese der Feststellung ererbter genetischer Eigenschaften dienen und einen medizinischen Zweck verfolgen.

## 2. Sanktionen

Bei einem Verstoß gegen § 8 GenDG (fehlende Einwilligung) droht nach § 25 Abs. 1 Nr. 1 GenDG Freiheitsstrafe von bis zu einem Jahr oder Geldstrafe. Da die ge-

genständlichen DTC-GTs zudem in die Eigenverantwortung der Patienten fallen und damit nur gegen Entgelt erhältlich sind, ist auch eine Freiheitsstrafe von zwei Jahren möglich (§ 25 Abs. 2 GenDG). Die Vornahme einer genetischen Untersuchung oder Analyse entgegen § 7 GenDG wird nach § 26 Abs. 1 Nr. 1, Abs. 2 GenDG hingegen nur als Ordnungswidrigkeit und nur mit einer Geldbuße bis zu 50.000 € geahndet. Verstöße gegen die Anforderungen an die Aufklärung finden hingegen gar keine Erwähnung. Die Sanktionsregelungen sollten im Hinblick auf die Missbrauchsgefahr durch DTCTs überdacht werden.

## III. Sondervorschrift für die Durchführung von HIV-Tests

Neben der Abgabe ist für HIV-Tests auch die Durchführung ausdrücklich geregelt. Gemäß § 24 S. 1 und 2 IfSG ist die Behandlung von Personen, die an HIV erkrankt sind oder bei denen ein entsprechender Verdacht auf die Erkrankung besteht, Ärztinnen bzw. Ärzten vorbehalten. Satz 3 stellt zudem klar, dass als Behandlung im Sinne der Sätze 1 und 2 auch der direkte und indirekte Nachweis des Krankheitserregers für die Feststellung der Infektion gilt. Bei einem Verstoß gegen § 24 IfSG droht Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe (§ 75 Abs. 5 IfSG). Auch diese Regelungen können auf ausländische Anbieter angewendet werden.

## C. Künftige Anforderungen

Die Vorschriften des Medizinprodukterechts unterliegen aktuell einem Novellierungsprozess auf europäischer Ebene, mit dessen Abschluss alsbald zu rechnen ist.<sup>36</sup> Den neuen EU-Rechtsrahmen für IVD bildet dann – spätestens 3 Jahre nach Inkrafttreten – die Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika, IVD-VO (Art. 90 Abs. 2).<sup>37</sup> Die IVD-VO hat unmittelbare Geltung für alle EU-Mitgliedstaaten und dort ansässige Hersteller, aber auch für nicht in der EU niedergelassene Hersteller, die entsprechende Produkte in der EU in den Verkehr bringen. Letztere haben die erforderliche Konformität der Produkte jedenfalls durch einen bevollmächtigten Vertreter sicherzustellen (Erwägungsgrund 23 IVD-VO). Anders als nach der IVD-RL ist Bezugspunkt für das Inverkehrbringen nun die EU und nicht mehr der EWR.<sup>38</sup>

## I. „Gentestprodukte“

### 1. Neuklassifizierung und Konformitätsbewertung

Gentests werden künftig mit dem Begriff der Gentestprodukte ausdrücklich erfasst. Nach Art. 2 Nr. 12 b IVD-VO sind Gentestprodukte IVD, deren Zweck darin besteht, ein genetisches Merkmal einer Person zu identifizieren, *das ererbt oder während der pränatalen Entwicklung erworben wurde*. Damit bleibt es (wie beim

31 So auch *Stockter* in Prütting, Fachanwalt Kommentar Medizinrecht, 2. Aufl. 2012, § 2 GenDG, Rz. 22, § 3 Rz. 64.

32 Diese verstehen sich i.d.R. als lediglich „informationelle Dienstleister“, vgl. z.B. [https://www.navigenics.com/visitor/policies/our\\_policies/terms\\_conditions/\(informational\\_purposes\\_only\)](https://www.navigenics.com/visitor/policies/our_policies/terms_conditions/(informational_purposes_only)); <https://www.23andme.com/about/tos/> („informational, and educational use only“); beide Zugriff am 15.9.2014.

33 Vgl. auch *European Commission (HGC)*, die unter Lifestyle-Genests im Allgemeinen IVD mit präventiver oder prädiktiver Zweckrichtung versteht: EuroGentest response to EC consultation on recast of Medical Devices Directive; Näheres sowie zum Begriff „Allround-Genests“ und einem umfassenden Verständnis von Life Style Tests vgl. auch *Lemke*, gen-ethisches-netzwerk.de, Gentests als Lifestyle-Phänomen, S. 1, Zugriff am 9.9.2014.

34 So auch *Hüsing/Harting/Bührten/Reiß/Gaisser*, TAB 2008, S. 171; *Schulte in den Bäumen*, Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch., Gesundheitsschutz, 2/2007, 200 (201 f.); *DFG*, Stellungnahme Prädiktive genetische Diagnostik, 2003, S. 11 ff.; *Schaaf/Zschocke*, Basiswissen Humangenetik, 2. Aufl. 2013, S. 4, 81 u. 85; *Forsberg/Absher/Dumanski*, J Med Gen 2013, 1-10.

35 Zum Vorschlag einer Differenzierung nach der klinischen Relevanz: *GfH*, Stellungnahme zu „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Gentests, 2011, S. 3, f., m.w.N.; i.E. auch *DFG*, Stellungnahme Prädiktive genetische Diagnostik, 2003, S. 19.

36 Näheres vgl. EU-Parlament, Pressemitteilung v. 3.4.2014, Europäisches Parlament stimmt für verstärkte Kontrollen von Medizinprodukten, online-Verbindung: [http://ec.europa.eu/deutschland/press/pr\\_releases/12255\\_de.htm](http://ec.europa.eu/deutschland/press/pr_releases/12255_de.htm), Zugriff am 6.8.2014.

37 Sofern in diesem Dokument auf die IVD-VO Bezug genommen wird, liegt der Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika, geändert durch die Europäische Kommission am 26.9.2012 (COM(2012) 541 final 2012/0267 (COD)), zuletzt geändert durch das Europäische Parlament am 22.10.2013 (COM(2012)0541 – C7-0317/2012 – 2012/0267(COD)), P7\_TA-PROV(2013)0427, zugrunde.

38 Vgl. unter B.I.2.

GenDG) bei einer Beschränkung auf ererbte Eigenschaften.

Gentestprodukte werden nach der Neuklassifizierung der IVD-VO der zweithöchsten Risikoklasse C zugeordnet (Anhang VII 2.3 (g) IVD-VO) und unterliegen damit einer vollständigen Überprüfung der Qualitätssicherung sowie einer Bewertung der Unterlagen zur Konzeption durch eine benannte Stelle (Art. 40 Abs. 3 Unterabs. 1, Anhang VIII IVD-VO). Zudem sind bezüglich DTCTs die besonderen Regelungen für Produkte zur Eigenanwendung und patientennahe Tests nach Anhang VIII Abschnitt 6.1 IVD-VO zu erfüllen.

Mit dem neuen Instrumentarium der *klinischen Nachweise* und den damit einhergehenden Nachweisen der *wissenschaftlichen Validität des Analyten bzw. des nachweisenden Stoffes*<sup>39</sup> und der *klinischen Leistung des Produkts* (Art. 47 Abs. 3 i.V.m. Anhang XII Teil A Abschn. 1 IVD-VO) geht die IVD-VO auch auf die Forderung hinsichtlich des Nachweises der klinischen Validität ein.

## 2. Abgabe und Verwendung

Nach Art. 1 Abs. 6 §. 3 Nr. 2a IVD-VO dürfen Gentestprodukte künftig nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben und nach Art. 4a Abs. 1 IVD-VO nur nach ärztlichem Hinweis sowie nach persönlicher ärztlicher Konsultation, Aufklärung und ausdrücklichem schriftlichen Einverständnis des Patienten verwendet werden. In beiden Fällen findet jedoch keine Bestimmung des Adressatenkreises statt, so dass eine Abgabe an und Durchführung durch Laien möglich erscheint.

Eine ärztliche Verschreibung kann dabei nur dann erfolgen, wenn der in Rede stehende Test dem medizinischen Standard im Zeitpunkt der Behandlung entspricht.<sup>40</sup> Neben den insbesondere durch die IVD-VO (bzw. aktuell durch MPG und IVD-RL) vorgegebenen technischen Anforderungen, kann der Stand der Wissenschaft für genetische Untersuchungen aus dem GenDG und den entsprechenden Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) nach § 23 Abs. 2 GenDG abgeleitet werden. Danach gilt für diagnostische und prädiktive genetische Untersuchungen jedoch der Arztvorbehalt des § 7 GenDG, so dass sich die Verschreibung eines Selbsttests verbietet. Allerdings sind das GenDG und die einschlägigen Richtlinien noch nicht an die Möglichkeiten heutiger Gentests bzw. genetischer Diagnostika angepasst. Zudem wird mit Inkrafttreten der IVD-VO gerade die Möglichkeit einer ärztlichen Verschreibung vorgesehen. Abzuwarten bleibt, ob tatsächlich entsprechend dem Wortlaut des Art. 1 Abs. 6 IVD-VO eine ärztliche Verschreibung oder nicht ein Arztvorbehalt gemeint ist und wie der nationale Gesetzgeber auf die Möglichkeiten neuer Technologien reagiert.

Solange es jedoch für neuartige, für Laien bestimmte genetische Tests wie LOCs noch keine zuverlässigen Studien oder einen positiven Erprobungsnachweis gibt, stellt eine Verschreibung und das damit einhergehende Alleinlassen mit der Diagnose einen Verstoß gegen die Regeln

der ärztlichen Kunst dar.<sup>41</sup> Soweit entsprechende Tests den technischen Anforderungen genügen, was aufgrund des technischen Fortschritts zunehmend zu erwarten ist, und diese auch bereits von einigen Medizinerinnen anerkannt sind und angewandt werden, geht eine Verschreibung jedenfalls mit besonders hohen Anforderungen an Aufklärung und Beratung einher. Zusätzlich sollten auf der Internetseite der Anbieter einfach zu findende, klare Informationen veröffentlicht werden, über die Evidenz des Tests, die Grenzen der Risikointerpretation und die Verfügbarkeit weitergehender umfassender Informationen und Bewertungen der Tests beispielsweise bei Gesundheitsinstitutionen.<sup>42</sup> Letztere sollten daher ebenfalls verpflichtet sein, Informationen über kommerzielle Gentests im Internet zu veröffentlichen, insbesondere Informationen über potentielle Vor- und Nachteile solcher Tests, Probleme der Daten- und Evidenzlage und der klinischen Validität sowie eventuelle Einflüsse auf Versicherungsverhältnisse.<sup>43</sup>

## 3. Beratung, Aufklärung und Einwilligung bei DTCTs

Die Regelungen zu Aufklärung und Einwilligung (Art. 4a Abs. 3 und 5 IVD-VO) entsprechen §§ 8 und 9 GenDG. Dabei hat die Aufklärung nach § 8 S. 2 MBO-Ä im persönlichen Gespräch zu erfolgen. Bezüglich der genetischen Beratung sind jedoch künftig strengere Regelungen zu erwarten, jedenfalls hinsichtlich des „Ob“. Nach § 10 GenDG ist vor und nach prädiktiven Tests eine genetische Beratung *durchzuführen* (Abs. 2), nach diagnostischen genetischen Untersuchung soll eine Beratung *angeboten* werden oder – bei genetischen Eigenschaften mit Bedeutung für eine nicht behandelbare Erkrankung oder gesundheitliche Störung – ist eine solche Beratung (lediglich) *anzubieten* (Abs. 1). Nach Art. 4a Abs. 4 IVD-VO ist künftig nicht nur vor und nach prädiktiven und pränatalen Tests, sondern generell nach jeder Diagnose einer genetischen Veranlagung eine angemessene genetische Beratung *durchzuführen*. Angemessen ist eine Beratung in Deutschland dabei aktuell lediglich dann, wenn diese nicht ausschließlich über Kommunikationsmedien erfolgt (vgl. § 7 Abs. 4 MBO-Ä sowie die entsprechenden landesrechtlichen Regelungen), sondern wenigstens eine unmittelbare Behandlung oder ein persönlicher Kontakt stattfindet.<sup>44</sup> Hinsichtlich nachträglicher genetischer Beratungen, die eine telefonische Beratung ausreichen, da der erforderliche persönliche Kontakt mit dem Arzt bereits im Rahmen der ärztlichen Behandlung bzw. genetischen Untersuchung gem. § 7 GenDG stattfindet. Etwas anderes gilt bei prädiktiven und pränatalen Tests, wo eine Beratung bereits vor der persönlichen ärztlichen Untersuchung und ggf. zusammen mit der Aufklärung zu erfolgen hat. Die der persönlichen ärztlichen Behandlung bei prädiktiven und pränatalen Tests gesondert vorausgehende Beratung muss im persönlichen Arztgespräch stattfinden. Auch eine der vorherigen prädiktiven oder pränatalen Beratung etwaig vorausgehende Aufklärung ist nicht ausreichend, da § 7 Abs. IV MBO-Ä die Aufklärung – anders als die Beratung – nicht zur Behandlung zählt.

39 Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch, 266. Aufl. 2014, S. 92, Analyt.

40 BGH, Urt. v. 18.3.2003 – VI ZR 266/02 – Hysterektomie, juris, Rz. 11 = GesR 2003, 206; vgl. auch Laufs in Laufs/Kern, Handbuch des Arztrechts, 4. Aufl. 2010, § 3 Rz. 17; zum medizinischen, berufsfachlich festgelegten Standard als allgemeinen haftungsrechtlichen Standard: BGH, Urt. v. 29.11.1994 – VI ZR 189/93, juris, Rz. 13 ff. = MDR 1995, 482.

41 Vgl. OLG Köln, Urt. v. 26.11.1987 – 7 U 108/87, NJW 1988, 2306 (2306), beck-online.

42 Buyx/Strech/Schmidt, ZEFQ 2012, 29 (35), Tab.2.

43 Buyx/Strech/Schmidt, ZEFQ 2012, 29 (35), Tab.2.

44 VG Frankfurt, Urt. v. 19.10.2004 – 21 BG 1748/04, juris, Rz. 98 = GesR 2005, 223; vgl. auch Initiative-Gesundheitswirtschaft, Rechtsgutachten Telemedizin, 2010, S. 10 f., m.w.N., online, Zugriff am 26.9.2014.

Eine Entwicklung hin zu einer ausschließlich telefonischen Beratung erscheint aufgrund der technologischen Möglichkeiten, dem Interesse der vorzugsweisen Nutzung der mit diesen Möglichkeiten aufgewachsenen Generation und zunehmender Prozessoptimierung nicht abwegig. Zudem bietet eine solche telefonische Beratung auch Vorteile. So können sich entsprechend qualifizierte Ärzte, die beispielsweise in einem Call-Center sitzen, viel besser und ausschließlich auf die Beratung konzentrieren.<sup>45</sup> Von einigen Genetikern wird eine telefonische genetische Beratung hingegen gänzlich abgelehnt.<sup>46</sup>

Da die Anbieter von DTC-GTs – jedenfalls nach aktueller Praxis – auch die Analyse vornehmen und diesen das Ergebnis somit zuerst bekannt ist, könnte die nachträgliche genetische Beratung – neben obligatorischen entsprechenden Hinweisen in der Produktinformation und auf der Internetseite des Anbieters – durch eine Freischaltung der Ergebnisse ausschließlich für den (telefonisch) beratenden Arzt sichergestellt werden. Bei komplettanalytischen LOCs bleibt nur die Möglichkeit des Hinweises in der Produktinformation und auf der Internetseite des Anbieters, was jedoch mit den aktuellen Regelungen nicht vereinbar ist, da eine Beratung so nicht sichergestellt ist.

#### 4. „Sicherung des Wohls der Patienten“

Art. 4a Abs. 2 IVD-VO regelt, dass Gentestprodukte nur in einer Weise verwendet werden dürfen, bei der die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Probanden geschützt werden und davon auszugehen ist, dass die während des Gentests gewonnenen klinischen Daten zuverlässig und solide sind.

Auch wenn die weite Formulierung der „Sicherung des Wohls der Patienten“ grundsätzlich für eine Einschränkung von DTC-GTs spricht, so geht aus ihr andererseits jedoch nicht eindeutig hervor, ob davon auch die für DTC-GTs befürchteten nicht vorab kalkulierbaren gesundheitsgefährdenden Reaktionen auf ein etwaiges ungünstiges Ergebnis erfasst sein sollen, was der Abgabe von DTC-GTs entgegensteht. Die Nennung des Wohls im Zusammenhang mit der Verwendung, Sicherheit und Zuverlässigkeit des Produkts spricht jedenfalls eher für eine bloße sicherheitstechnische Gewährleistung.

#### 5. Vorbehalt strengerer Regelungen durch die Mitgliedstaaten

Nach Art. 4a Abs. 8 IVD-VO bleibt es den Mitgliedstaaten vorbehalten, aus Gründen des Gesundheitsschutzes oder der öffentlichen Ordnung abweichend von den Regelungen der IVD-VO auch strengere nationale Regelungen zu treffen. Nach Art. 20 IVD-VO darf die Bereitstellung oder Inbetriebnahme von Produkten, die den Anforderungen dieser Verordnung entsprechen, zwar nicht untersagt werden. Da die IVD-VO jedoch bislang keine eindeutige Regelung hinsichtlich des Adressatenkreises der Abgabe und Inbetriebnahme von Gentests trifft, steht Art. 20 IVD-VO einer strengeren oder konkretisierenden nationalen Regelung nicht entgegen. Hier hat der Gesetzgeber mit § 6 GenDG auch bereits Vorkehrungen getroffen.<sup>47</sup>

#### 6. Werbeverbot

Mit Art. 1 Abs. 6 S. 2 IVD-VO existiert künftig zudem ein ausdrückliches Verbot für direkt an den Verbraucher gerichtete Werbung sowie mit Art. 5 Abs. 2 b IVD-VO ein Verbot der Irreführung über die Eigenschaften eines Produkts, wonach insbesondere auch der Eindruck zu verhindern ist, dass die Diagnose oder die – infolge der Diagnose veranlasste – Behandlung mithilfe des Produkts mit Sicherheit erfolgreich ist.

Da Art. 1 Abs. 6 S. 4 IVD-VO nur eine Aufweichung durch die Mitgliedstaaten in Bezug auf die Abgabe von Produkten, und auch nur solchen der Klasse D (Gentestprodukte sind solche der Klasse C), erlaubt, ist das uneingeschränkte Werbeverbot als abschließende Regelung zu verstehen.<sup>48</sup>

Durch das Werbeverbot wird der Absatz von DTC-GTs zwar erheblich erschwert, da damit bereits jegliche Informationen oder Anreize in Bezug auf den Verkauf oder die Abgabe von Gentests untersagt sind. Es bleibt jedoch bei der Möglichkeit, dass sich Patienten von selbst an einschlägige Unternehmen wenden und einen DTCT anfordern oder nachfragen.

#### 7. Zwischenfazit

Mit dem Erfordernis der ärztlichen Verschreibung und dem ärztlichen Hinweis, der weiten Formulierung der „Sicherung des Wohls der Patienten“, der obligatorischen Beratung vor prädiktiven Tests und nach Diagnose einer genetischen Veranlagung sowie dem allgemeinen Werbeverbot werden künftig auf europäischer Ebene höhere Anforderungen an das Inverkehrbringen (Abgabe) und Verwenden von Gentestprodukten gestellt und ein Einsatz von DTC-Produkten erheblich eingeschränkt. Vollständig ausgeschlossen wird dieser jedoch nicht. Dies gilt in jedem Fall für nicht von der IVD-VO erfasste DTC-GTs, d.h. solche, die sich auf die Feststellung nicht erblicher Eigenschaften beschränken. Aber auch für die von der IVD-VO erfassten Gentests wäre aus Gründen der Rechtssicherheit ein ausdrückliches Verbot der direkten Abgabe an Patienten und der Anwendung durch die Patienten wünschenswert. Will man auf nationaler Ebene abschließende Rechtssicherheit schaffen, dann sollte insbesondere von der Vertriebswegregelung des § 6 GenDG Gebrauch gemacht werden. Hinsichtlich der genetischen Beratung empfiehlt es sich auf nationaler Ebene nähere Regelungen zur Ausgestaltung (z.B. telefonisch, via E-Mail) zu treffen.

## II. HIV-Tests

HIV-Tests werden nach der Neuklassifizierung der IVD-VO ohne Einschränkung (Erfassung aller Produkte, die dem *Erregernachweis* dienen) der höchsten Risikoklasse D zugeordnet (Anhang VII 2.1 IVD-VO) und unterliegen damit ebenfalls einer vollständigen Überprüfung des Qualitätssicherungs- und Konzeptionsdossiers sowie einer Chargenuntersuchung durch eine benannte Stelle (Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 1, Anhang VIII IVD-VO). Damit bestehen hinsichtlich einer ausreichenden produktsicherheitstechnischen Qualitätssicherung keine Bedenken.

45 Näheres: *Schwartz et al.*, J of clinicol2014, 618 ff.; zur Bevorzugung einer telefonischen Beratung seitens potentieller Nutzer vgl. auch *Levitt*, Journal of Medical Ethics 2001, 398 (402).

46 *Howard/Borry*, Genome Medicine 2013, 1 ff.

47 Vgl. unter B.I.3.c.

48 Zur entsprechenden Kompetenz des europäischen Gesetzgebers vgl. auch den ähnlich gelagerten, aber umgekehrten Fall (Ausschluss einer strengeren Regelung) in Bezug auf Arzneimittelwerbung: Anm. zu EuGH, Urt. v. 8.11.2007 – Rs. C-374/05 – *Gentec/Verband sozialer Wettbewerb*, GRUR 2008, Heft 3, 267 (268).

Im Übrigen erfolgen jedoch keine spezifischen Regelungen hinsichtlich der Abgabe oder Verwendung von HIV-Tests, auch nicht unter dem Aspekt der Eigenanwendung.

### III. Sanktionen

Für Sanktionen wegen Verstößen gegen die Regelungen der IVD-VO sind nach Art. 83 Abs. 1 S. 1 IVD-VO die Mitgliedstaaten zuständig. Für Deutschland kommen dabei als Regelungsstandorte das MPG und das GenDG in Betracht. Dabei ist der Grad der Abschreckung der Sanktion künftig nach Art. 83 S. 2 und 3 IVD-VO in Abhängigkeit vom Gewinn, der durch den begangenen Verstoß erzielt wird, zu bestimmen. Angesichts der strengen Regelungen für Gentestprodukte und bereits verfügbarer DTC-Angebote zum Preis von 99 US-Dollar zzgl. Versandkosten (z.B. 23andme) erscheint diese Bemessungsregelung jedoch nicht sachgerecht.

### D. Zusammenfassung und Ausblick

Durch die Zuweisung der Verantwortung für das erstmalige Inverkehrbringen von Medizinprodukten an den Hersteller oder seinen Bevollmächtigten unterliegen auch ausländische Anbieter von DTCTs den Anforderungen des MPG, der IVD-RL und der IVD-VO. Durch die neue IVD-VO werden zudem aktuell bestehende Defizite (keine spezifischen Regelungen bezüglich Gentests, keine Erfassung von HIV-Tests zum Erreger- bzw. Virusnachweis, kein vollständiges Qualitätssicherheitsystem, kein Nachweis der klinischen Validität, kein Werbeverbot)

weitestgehend beseitigt. Vermissten lässt die IVD-VO bislang jedoch spezifische Regelungen für DTCTs, insbesondere ein ausdrückliches Verbot der Abgabe oder des direkten Bezugs und der Selbstanwendung von Gen- und HIV-Tests durch die Verbraucher. Diese Lücke kann auch durch das GenDG und sonstige einschlägige nationale Regelungen aktuell nicht geschlossen werden. Bezüglich HIV-Tests sind die für DTCTs einschlägigen Belange der Abgabe und Durchführung durch die Regelungen des § 11 Abs. 3a MPG und des § 24 IfSG ausreichend geregelt. Hinsichtlich Gentests stellt § 7 GenDG die Durchführung genetischer Untersuchungen und Analysen zwar unter einen Arztvorbehalt. Allerdings besteht mangels einer Vertriebswegeregelung keine Abgabebeschränkung. Will Deutschland hier ein höheres Gesundheitsschutzniveau hinsichtlich DTC-GTs sichern oder jedenfalls klarstellen, erscheint eine nationale Regulierung nunmehr unumgänglich. Dies gilt erst recht hinsichtlich zu erwartender neuer Technologien wie LOCs, die eine einfache Handhabung der Gentests ermöglichen und verständliche Ergebnisse liefern. Um mehr Rechtssicherheit hinsichtlich des Anwendungsbereichs des GenDG zu gewährleisten, ist eine Ausweitung des Anwendungsbereichs des GenDG bzw. des Begriffs der genetischen Eigenschaften auf nicht lediglich ererbte genetische Eigenschaften sowie ggf. eine Differenzierung nach der klinischen oder gesundheitlichen Relevanz eines Gentests denkbar. Zudem erscheinen weitergehende Regelungen hinsichtlich der Ausgestaltung der Aufklärung, Einwilligung und Beratung (z.B. telefonisch, Mail-Kontakt) sinnvoll. Letztlich könnten auch die Sanktionsregelungen ergänzt (z.B. bezüglich des Werbeverbotes) oder verschärft (z.B. bezüglich des Arztvorbehaltes) werden.



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

### **Publikation 1**

- 1) Titel: Rechtlicher Anpassungsbedarf für diagnostische Lab-on-a-chip-Systeme
- 2) Autoren: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks
- 3) Zeitschrift: Medizinrecht (MedR) 5/2015 [juristische Fachzeitschrift, jährliche Erscheinungsweise: 12 Hefte]
- 4) Anteil der Autoren
  - a) Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks
  - b) Betreuung: Claudia Spies, Christian Dierks
  - c) Ethik/Datenschutzvotum: Nicht erforderlich.
  - d) Datensammlung: Annelie Brendel
  - e) Statistik: Rechtliche Beurteilung ist keiner empirischen Datenerhebung zugänglich.
  - f) Manuskript: Annelie Brendel, Christian Dierks, Claudia Spies
- 5) Förderkennzeichen BMBF: 01GP1005C

### **Publikation 2**

- 1) Titel: Personalisierte Medizin: Lab-on-a-chip-Systeme und ihr Weg in das System der GKV – Methodenbewertung nach § 135 Abs. 1 SGB V?
- 2) Autoren: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks
- 3) Zeitschrift: Gesundheitsrecht (GesR) 3/2015 [juristische Fachzeitschrift, jährliche Erscheinungsweise: 12 Hefte]
- 4) Anteil der Autoren
  - a) Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks
  - b) Betreuung und Konzeption: Claudia Spies, Christian Dierks
  - c) Ethik/Datenschutzvotum: Nicht erforderlich.
  - d) Datensammlung: Annelie Brendel
  - e) Statistik: Rechtliche Beurteilung ist keiner empirischen Datenerhebung zugänglich.
  - f) Manuskript: Annelie Brendel, Christian Dierks, Claudia Spies
- 5) Förderkennzeichen BMBF: 01GP1005C

### **Publikation 3**

- 1) Titel: Companion Diagnostics und „Lab-on-a-chip“-Technologie – Regulatorische Hürden und Lösungswege im Rahmen der Personalisierten Arzneimitteltherapie
- 2) Autoren: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks
- 3) Zeitschrift: Arzneimittel & Recht (A&R) 2/2015 [juristische Fachzeitschrift, jährliche Erscheinungsweise: 6 Hefte]
- 4) Anteil der Autoren
  - a) Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks
  - b) Betreuung und Konzeption: Claudia Spies, Christian Dierks
  - c) Ethik/Datenschutzvotum: Nicht erforderlich.
  - d) Datensammlung: Annelie Brendel
  - e) Statistik: Rechtliche Beurteilung ist keiner empirischen Datenerhebung zugänglich.
  - f) Manuskript: Annelie Brendel, Christian Dierks, Claudia Spies
- 5) Förderkennzeichen BMBF: 01GP1005C

### **Publikation 4**

- 1) Titel: Direct-to-consumer Gen- und HIV-Tests – Aktuelle und künftige Anforderungen an Inverkehrbringen, Inbetriebnahme und Testdurchführung – mit besonderem Blick auf ausländische Angebote und die Möglichkeit des Einsatzes sog. Lab-on-a-chip-Systeme
- 2) Autoren: Annelie Brendel, Claudia Spies, Christian Dierks
- 3) Zeitschrift: Gesundheitsrecht (GesR) 7/2015 [juristische Fachzeitschrift, jährliche Erscheinungsweise: 12 Hefte]
- 4) Anteil der Autoren
  - a) Idee: Annelie Brendel, Christian Dierks
  - b) Betreuung und Konzeption: Claudia Spies, Christian Dierks
  - c) Ethik/Datenschutzvotum: Nicht erforderlich
  - d) Datensammlung: Annelie Brendel
  - e) Statistik: Rechtliche Beurteilung ist keiner empirischen Datenerhebung zugänglich.
  - f) Manuskript: Annelie Brendel, Christian Dierks, Claudia Spies
- 5) Förderkennzeichen BMBF: 01GP1005C

## **Danksagung**

In erster Linie möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Dierks danken, der mir das nötige Vertrauen geschenkt und diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat.

Zudem danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Spies, meiner Mentorin Frau Prof. Dr. Jakob sowie Herrn Dr. Mühlhan, die mir stets beratend zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt auch meiner Mutter und meinem Bruder, die mir immer Mut zugesprochen und mich in meiner Arbeit bestärkt haben.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.