

Anforderungen an die Zulassungsunterlagen nach dem AMG bzw. dem MPG^{*)}

Sind die Unterschiede tatsächlich so groß wie oft angenommen wird?

Dr. rer. nat. Andrea B. Gall und Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

Lehrstuhl für „Drug Regulatory Affairs“ der RFW-Universität Bonn, Bonn

Einleitung

In der vorliegenden Arbeit sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Sind die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln und an das Konformitätsbewertungsverfahren von Medizinprodukten so unterschiedlich wie oft angenommen wird?
- Ist eine einheitliche Zulassung sinnvoll bzw. möglich?
- Sind Änderungen bei den Verfahren notwendig?
- Was resultiert aus den Unterschieden und Gemeinsamkeiten?

Rechtliche Grundlagen

Die Zulassungsunterlagen für Arzneimittel werden auf europäischer Ebene im Anhang der Richtlinie 2001/83/EG [1] und durch verschiedene ICH-Leitlinien (M4, M4E, M4Q, M4S) beschrieben. Die nationale Veranke-

rung der Zulassungsunterlagen erfolgt allgemein in § 22 und § 24 AMG (spezielle Anforderungen in § 21 a Abs. 2 und 3 AMG für Gewebezubereitungen bzw. in § 23 AMG für Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren).

Für Medizinprodukte hingegen gibt es keine genauen Beschreibungen der „Zulassungs“-Unterlagen. Die einzigen Hinweise sind in den Grundlegenden Anforderungen (siehe jeweils den ersten Anhang der Richtlinien 90/385/EWG, 93/42/EWG bzw. 98/79/EG in der jeweils aktuellen Fassung) vorhanden, die eine mehr oder weniger genaue Auflistung der Vorgaben an Medizinprodukte darstellen [2–5].

Über diese Anforderungen hinaus bestehen aufgrund der im Folgenden genannten Werke weitere nationale und internationale Anforderungen für

- a) Arzneimittel: z. B. GMP/GAP/GLP/GCP, PIC-Richtlinien, Deklaration von Helsinki, Arzneibücher, Tierschutzgesetz, EMA-Leitlinien, WHO-Richtlinien und EG-Richtlinien/Verordnungen oder Empfehlungen [6, 7].
- b) Medizinprodukte: z. B. GHTF-Dokumente (Global Harmonization Task Force), Deklaration von Helsinki, Europäisches Arzneibuch, Gemeinsame Technische Spezifikationen, Harmoni-

sierte Normen, EG-Richtlinien/Verordnungen und MEDDEV-Dokumente.

Bereits an den gelisteten weiteren nationalen und internationalen Anforderungen ist eine teilweise Überschneidung der Anforderungen an Arzneimittel und Medizinprodukte zu sehen (z. B. Deklaration von Helsinki oder Europäisches Arzneibuch). Doch bestehen ebenso produktspezifische Unterschiede (z. B. MEDDEV-Dokumente für Medizinprodukte oder PIC-Richtlinien für Arzneimittel).

Inhalte der Dokumentation

Sowohl für Arzneimittel als auch für Medizinprodukte müssen die Nachweise zum Beleg der Qualität, der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit des Produktes in der jeweiligen Dokumentation zusammengefasst werden. Dies wird anhand der Übersicht in Tab. 1 vergleichend dargestellt (für Medizinprodukte werden die Inhalte stellvertretend anhand der Richtlinie 93/42/EWG beschrieben, da diese die sonstigen Medizinprodukte enthält, die den Arzneimitteln am ähnlichsten sind).

Auch ein Vergleich der Kennzeichnung und der Gebrauchsinformation ergibt eine hohe Übereinstimmung der Anforderungen an Arzneimittel und Medizinprodukte.

^{*)} Vorliegender Beitrag ist eine auszugsweise Zusammenfassung der Promotionsschrift der Autorin, die im Jahr 2010 unter dem Titel „Vergleich von Medizinproduktegesetz und Arzneimittelgesetz unter besonderer Berücksichtigung des Inverkehrbringens und der klinischen Prüfung“ vom Südwestdeutschen Verlag für Hochschulschriften, Saarbrücken, als Taschenbuch veröffentlicht wurde (ISBN 978-3-8381-2069-0).

■ **Tabelle 1**

„Zulassungsunterlagen“ für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Kriterium	Unterlagen für	
	Medizinprodukte (Richtlinie 93/42/EWG)	Arzneimittel (Richtlinie 2001/83/EG)
Qualität	Anhang I, II. Anforderungen an die Auslegung und die Konstruktion 7. Chemische, physikalische und biologische Eigenschaften und 8. Infektion und mikrobielle Kontamination	Anhang I, Teil I, Modul 3: Chemische, pharmazeutische und biologische Informationen zu Arzneimitteln, die chemische und/oder biologische Wirkstoffe enthalten
Leistung/Wirksamkeit	Anhang I, I. Allgemeine Anforderungen, Unterpunkt 3 Anhang I, II. Anforderungen an die Auslegung und die Konstruktion 10. Produkte mit Messfunktion und 12. Anforderungen an Produkte mit externer oder interner Energiequelle	Anhang I, Teil I, Modul 5: Berichte über klinische Studien
Sicherheit/Unbedenklichkeit	Anhang I, I. Allgemeine Anforderungen, Unterpunkte 1, 2 und 6 Anhang I, II. Anforderungen an die Auslegung und die Konstruktion 9. Eigenschaften im Hinblick auf die Konstruktion und die Umgebungsbedingungen, 11. Schutz vor Strahlungen, 12.6. Schutz vor Risiken durch elektrischen Strom und 12.7. Schutz vor mechanischen und thermischen Risiken	Anhang I, Teil I, Modul 4: Präklinische Berichte
Patienteninformation	Anhang I, II. Anforderungen an die Auslegung und die Konstruktion 13. Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller	Anhang I, Teil I, Modul 1.3: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Beschriftung und Packungsbeilage

So enthält die Kennzeichnung zahlenmäßig gleich viele Punkte für Arzneimittel und für Medizinprodukte. Lediglich die Bezeichnungen der einzelnen Punkte unterscheiden sich je nach Produktart. In der Gebrauchsanweisung von Medizinprodukten sind zahlenmäßig sogar mehr Angaben vorgeschrieben als für Arzneimittel. Doch auch hinsichtlich der Gebrauchsinformation unterscheiden sich die Begrifflichkeiten produktspezifisch.

Struktureller Aufbau der Dokumentation

Bei Arzneimitteln ist zusätzlich jeweils noch eine Übersicht und Bewertung der pharmazeutischen, klinischen und nicht-klinischen Daten in Form von Sachverständigengutachten notwendig (§ 24 AMG). Für eine strukturierte Übermittlung an die Behörde wird dazu für Arzneimittel die CTD-Struktur verwendet.

Diese Struktur ist in Abb. 1 vereinfacht dargestellt.

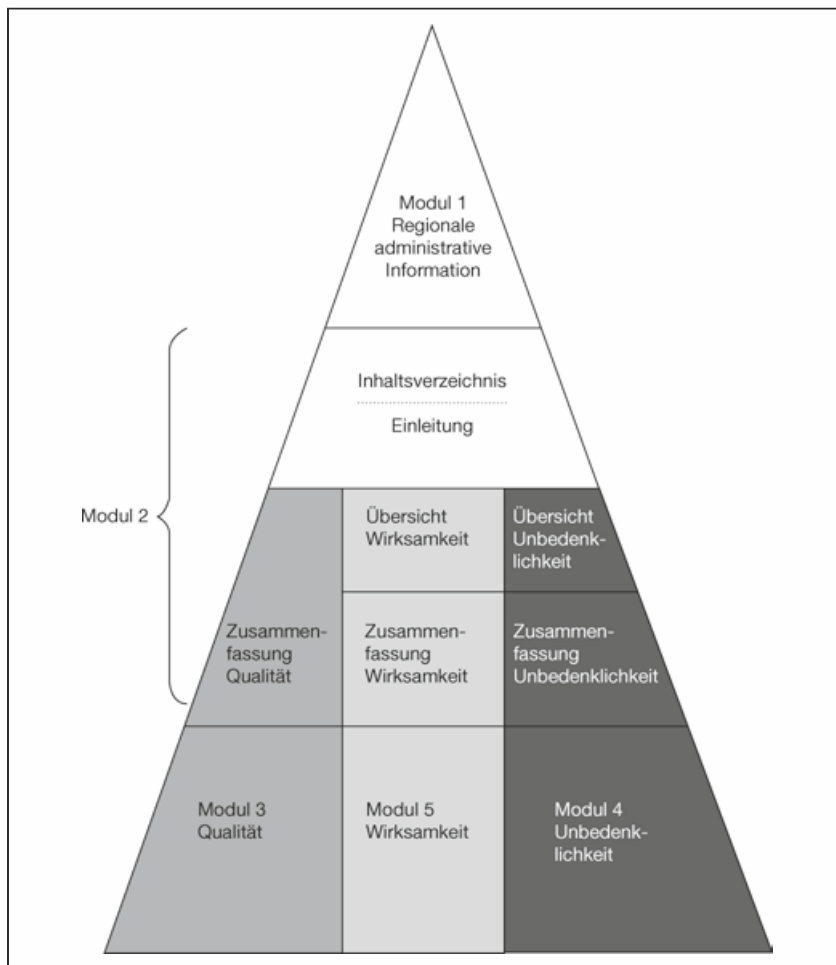
Enthalten Medizinprodukte einen arzneilich wirksamen Bestandteil, so muss die Dokumentation zu diesem Arzneistoff ebenfalls die CTD-Struktur aufweisen [8, 9]. Weitere formelle Anforderungen an die „Zulassungs“-Dokumentation von Medizinprodukten bestehen darüber hinaus nicht. Doch ist in der Literatur [10] eine Puzzle-Struktur (Abb. 2) für die Grundlegenden Anforderungen beschrieben, die einen Vergleich mit der CTD-Struktur ermöglicht.

Mit gleichen Grautönen sind in der CTD- und der Puzzle-Struktur die vergleichbaren Bestandteile markiert. So wird der vergleichbare Inhalt (Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) deutlich. Dabei wird ersichtlich, dass der Qualitätsteil für Medizinprodukte im Hinblick auf die Dokumentation im Vergleich zu den Arzneimitteln ein größeres Volumen einnimmt.

Zulassungsverfahren

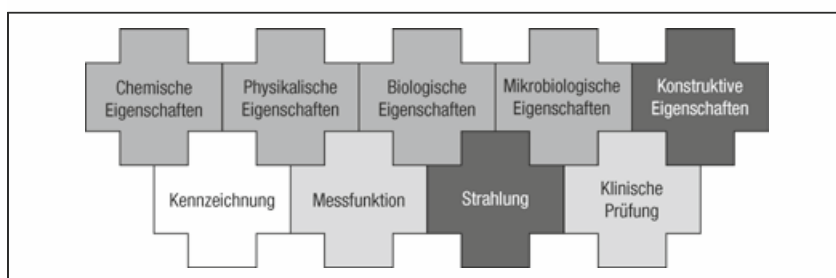
Während für Arzneimittel normalerweise ein staatliches Zulassungsverfahren vorgeschrieben ist, genügt bei den Medizinprodukten meist die Einschaltung einer Benannten Stelle. Sowohl bei Arzneimitteln als auch bei Medizinprodukten sind jedoch Ausnahmen davon möglich. Denn alle Medizinprodukte demselben Verfahren zu unterwerfen, wurde als nicht wirtschaftlich angesehen [10, 11], so dass eine Abstufung der Verfahren je nach Risiko der Medizinprodukte erfolgte. Auch bei Arzneimitteln wurden vereinfachte, risikoabhängige Verfahren eingeführt, um in Apotheken, Drogerien, in der pharmazeutischen Industrie und bei der Zulassungsbehörde Kosten einzusparen [6, 12, 13] sowie um die Anzahl der Tierversuche und der klinischen Studien zu reduzieren [6] (und damit die Risiken für Mensch und Tier).

■ **Abbildung 1**



CTD-Struktur für Arzneimittel (Modul 1 ist nicht Bestandteil des CTD).

■ **Abbildung 2**



Puzzle-Struktur für Medizinprodukte.

Abb. 3 gibt eine vergleichende graphische Darstellung der verschiedenen „Zulassungsverfahren“ bei Arzneimitteln und Medizinprodukten wieder (eine Darstellung der Zulassungs- bzw. Konformitätsbewertungsverfahren für Arzneimittel

findet sich in [14] bzw. [15] und für Medizinprodukte in [4, 10, 16–18]).

Trotz der unterschiedlichen Verfahren der beiden Produktarten wird deutlich, dass sie sich bezüglich des Inhaltes und der verschiedenen Mög-

lichkeiten viel ähnlicher sind, als oft angenommen wird.

Der Unterschied zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten besteht bei der Risikoabstufung darin, dass die Zulassungsart bei Arzneimitteln die Indikationsangabe bestimmt (z. B. keine Indikation für homöopathische Arzneimittel nach § 10 Abs. 4 Nr. 9 AMG [6, 12, 20], für registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel ist nach § 10 Abs. 4 a Nr. 1 AMG die Angabe „Arzneimittel ist ein traditionelles Arzneimittel, das ausschließlich auf Grund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert ist“ notwendig [6]). Dagegen ist es bei den Medizinprodukten genau anders herum: Die Klasse und damit das mögliche Konformitätsverfahren leitet sich von der Zweckbestimmung und somit vom Risiko des Produktes ab [4, 10]. Hierbei zeigt sich eine höhere Flexibilität bei Arzneimitteln, da der pharmazeutische Unternehmer frei zwischen den möglichen Zulassungsverfahren wählen kann – im Gegensatz zu dem Medizinproduktehersteller, der sich an die Klassifizierungsregeln in Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG halten muss.

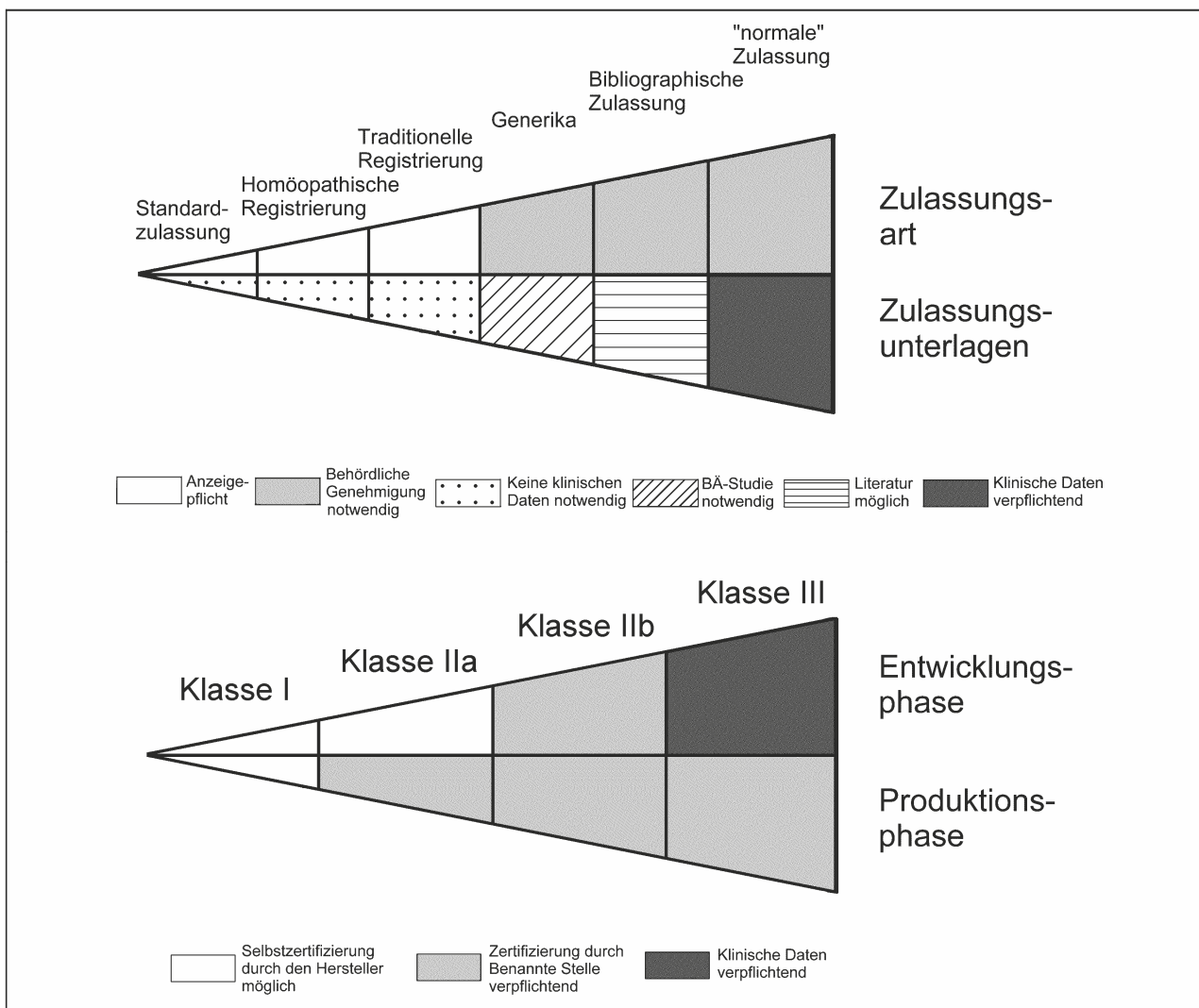
Utopie der einheitlichen Zulassung?

Oft ergibt sich die Frage, ob eine einheitliche Zulassung für Arzneimittel und Medizinprodukte eingeführt werden sollte. Einige Tendenzen, die nachfolgend dargestellt werden, belegen die Annäherung der beiden Rechtsgebiete aneinander. So bestehen Anzeichen dafür, dass die staatlichen Kontrollen bei den Arzneimitteln aufgeweicht werden sollen, da

- das BfArM in eine Körperschaft des öffentlichen Rechtes umgewandelt werden sollte [21],
- die alleinige Finanzierung der Zulassungsbehörde über Gebühren sichergestellt werden sollte [21] und
- die „Abnutzungsstrategie“ der Pharmaindustrie die staatliche Sicherheit reduziert [22].

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

■ **Abbildung 3**



Darstellung der verschiedenen „Zulassungsverfahren“ bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Oben: abgestufte Zulassungsverfahren für Arzneimittel. Unten: abgestufte Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte [18, 19].

Andererseits wird bei Medizinprodukten die staatliche Kontrolle durch die folgenden Tatsachen immer weiter intensiviert:

- Mit der Entstehung des MPG begann der staatliche Einfluss auf die Medizinprodukte.
- Er besteht seither mit der staatlichen Entscheidung zur Veröffentlichung von harmonisierten Normen und von Gemeinsamen Technischen Spezifikationen
- sowie der Erfassung von Risiken und Nebenwirkungen durch die Bundesoberbehörde.

- Der Einfluss wird mit der Revision auf europäischer Ebene fortgeführt und
- wurde durch das letzte MPG-Änderungsgesetz [23] nochmals verstärkt (Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörde, Entscheidungen zur Klassifizierung und Abgrenzung durch die Bundesoberbehörde).

Trotzdem sind einheitliche Verfahren für Arzneimittel und Medizinprodukte schon aufgrund der europäischen Vorschriften nicht realisierbar und

werden z. B. bei der klinischen Prüfung auch als nicht notwendig und als nicht sinnvoll erachtet [24]. Eine Zulassung für Medizinprodukte gemäß den aktuellen Anforderungen an Arzneimittel wird aufgrund der Vielfalt an Medizinprodukten nicht möglich sein, da die Arzneimittelzulassung zu viele Detailvorgaben enthält und auf die pharmakologische Wirkung einschließlich der Nebenwirkungen abzielt. Hingegen wäre eine Zulassung der Arzneimittel mithilfe der sehr allgemeinen Konformitätsbewertungsverfahren der Me-

dizinprodukte durchaus möglich. Besonders geeignete Konformitätsbewertungsverfahren für Arzneimittel wären die EG-Baumusterprüfung zusammen mit der EG-Prüfung (stichprobenartig) oder die EG-Konformitätserklärung (vollständiges Qualitätssicherungssystem).

Doch zumindest hinsichtlich der Struktur wäre eine Vereinheitlichung im Arzneimittel- und im Medizinproduktebereich durchaus wünschenswert. Eine einheitliche Struktur, die sich an der im Arzneimittelsektor bereits durchgesetzten CTD-Struktur orientieren könnte, wäre meines Erachtens auch für Medizinprodukte hilfreich.

Konsequenzen

Die Inhalte des Zulassungs- bzw. Konformitätsbewertungsverfahrens stimmen wie dargestellt in vielen Punkten überein, aber die Verfahren für Arzneimittel und Medizinprodukte unterscheiden sich. Daraus ergeben sich unterschiedliche Verantwortlichkeiten, unterschiedliche Anfechtungsmöglichkeiten und eine unterschiedliche Art der Prüfung. Die verschiedenartigen Verfahren sind für den Inverkehrbringer meist mit unterschiedlich hohen Kosten und einer unterschiedlichen Zeitdauer der Verfahren verbunden.

Für die Patientensicherheit hat das Konformitätsbewertungsverfahren der Medizinprodukte die folgenden Konsequenzen:

- Die Behörde wird nur bei kritischen Produkten beteiligt und kann somit ihre Kapazitäten vermehrt für die Marktüberwachung einsetzen.
- Nach § 26 ff. MPG können Gefahren bereits im Voraus entschärft werden [25].
- Die meist schnelleren Verfahren sind für den Hersteller kostengünstiger, so dass Innovationen und Produktverbesserungen gefördert werden.
- Die hohe Flexibilität und Vielfalt an Kombinationsmöglichkeiten bei den Konformitätsverfahren er-

möglicht ein produktspezifisches Verfahren, wodurch eine „Dynamik [entsteht], die sich fördernd auf den Gesundheitsschutz auswirkt“ [25].

- Europaweite einheitliche Standards und eine europaweite Verkehrsfähigkeit führen zu einer europaweiten Verfügbarkeit wichtiger Produkte mit einer einheitlichen Qualität.

Hinsichtlich der Patientensicherheit weist dagegen das staatliche Zulassungsverfahren die folgenden Vorteile auf:

- Es erfolgt eine unabhängige, staatliche Nutzen-Risiko-Bewertung zum Wohle des Patienten.
- Alle wichtigen Daten liegen der Bundesoberbehörde vor, welche kontinuierlich über Nebenwirkungen informiert wird und einen vollständigen Überblick über alle im Verkehr befindlichen Arzneimittel besitzt.
- Ein Rückruf ist aufgrund des Überblickes über die im Markt befindlichen Arzneimittel, der eindeutigen Identifizierbarkeit und der bewährten Informationswege effektiv möglich.
- Mit Hilfe des Stufenplans wird die Reaktion auf Nebenwirkungen weiter optimiert [26].
- Aufgrund des Sitzes des pharmazeutischen Unternehmers im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) ist die Grundlage für eine gute Zusammenarbeit mit der Behörde gegeben.

Folgende Nachteile für die Patientensicherheit ergeben sich aus den Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte:

- Hat der Medizinproduktehersteller seinen Sitz außerhalb des EWR [27], ist eine staatliche Kontrolle des Herstellers schwierig [28].
- Da meist keine staatliche Kontrolle vor dem Inverkehrbringen erfolgt und Medizinprodukte aus anderen europäischen Ländern nach Deutschland gelangen können, besteht auf staatlicher Seite kein vollständiger Überblick über die im Verkehr befindlichen Me-

dizinprodukte, so dass ein Rückruf nur mit Hilfe des Herstellers möglich ist.

- Somit ergibt sich eine hohe Eigenverantwortung des Herstellers.

Aus dem staatlichen Zulassungsverfahren für Arzneimittel ergeben sich die folgenden Nachteile hinsichtlich der Patientensicherheit:

- Bevor staatliche Maßnahmen erfolgen können, muss ein begründeter Verdacht vorliegen, so dass es zu Verzögerungen beim staatlichen Einschreiten kommen kann [22, 29].
- Langwierige Gerichtsverfahren können ebenfalls die Umsetzung notwendiger Maßnahmen hinauszögern [22].
- Hohe Kosten und langwierige Verfahren wirken innovationshemmend und konnten leider trotzdem nicht alle Arzneimittelvorfälle verhindern [30].
- Probleme im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung [31] verzögern die Patientenversorgung mit neuen Medikamenten.
- Aufgrund der weltweiten Verflechtung der Wirtschaft (z. B. bei der Rohstoffbeschaffung und durch das Internet) besteht die Gefahr, dass Regelungslücken bei nationalen Zulassungsverfahren entstehen.

Forderungen aus der Praxis und Verbesserungsvorschläge

Aus der Sicht einer Regulatory-Affairs-Abteilung eines Medizinprodukte-Herstellers wäre manchmal eine stärkere Konkretisierung der Anforderungen an Medizinprodukte wünschenswert, um gegenüber anderen Stellen innerhalb der Firma über eine Argumentationsgrundlage für bestimmte Prüfungen zu verfügen, da die Auslegungen selbst innerhalb eines Herstellers unterschiedlich ausfallen können [32]. Dagegen bestehen für die pharmazeutische Industrie bereits größtenteils ausreichende Vorgaben und Hilfestellungen, die ggf. durch Nach-

forderungen der Behörde weiter konkretisiert werden und somit als ausreichend angesehen werden.

Darüber hinaus wird die Einführung von Standard-„Zulassungen“ (neben den bereits vorhandenen Normen) für Medizinprodukte auf europäischer Ebene vorgeschlagen, um Medizinprodukte einheitlicher Qualität kostengünstig in den Verkehr zu bringen. Dies hätte den Vorteil eines einfachen Verfahrens, während gleichzeitig die Qualität sichergestellt ist, da die Qualitätsvorgaben durch eine staatliche Instanz erfolgen.

Eine entscheidende Ursache für die manchmal fehlende einheitliche Qualität von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist die bislang unlogische und historisch begründete Zuordnung von Tierarzneimitteln zum AMG. Mit der Unterstellung aller Medizinprodukte (gleich ob für Mensch oder Tier) unter das MPG könnten neben dem Erreichen eines gehobenen Qualitätsstandards unnötige Kosten für eine doppelte „Zulassung“ eingespart werden.

Für die staatliche Zulassung von Medizinprodukten nach § 11 Abs. 1 MPG wird ein Verfahren vorgeschlagen, das sich an § 28 Abs. 3 AMG anlehnt und weniger Kosten, einen schnelleren Marktzugang und weniger Arbeit für den Medizinproduktehersteller mit sich bringt. Außerdem erhält der Anwender und Benutzer wie gewohnt ein CE-gekennzeichnetes Produkt, das europaweit auch nach dem Erfüllen der Auflagen verkehrsfähig ist. Es entfällt jedoch die staatliche Kontrolle, da ein beschleunigtes, vorläufiges Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle durchgeführt wird.

Fazit

Wie man an der beispielhaften Ausführung sieht, haben sowohl die Arzneimittelzulassung als auch die Medizinprodukte-„Zulassung“ ihre Vor- und Nachteile. Aufgrund des zunehmenden weltweiten Austausches an Waren, Daten und Kapital, der stei-

genden Gewinnmaximierungssucht und den daraus resultierenden kriminellen Machenschaften entstehen für beide Produktbereiche neue Risiken, so dass die Anforderungen an Arzneimittel und Medizinprodukte vor ihrem Inverkehrbringen auch in Zukunft steigen müssen, um die Produktsicherheit so gut es geht zu gewährleisten. Dazu ist die entsprechende Sachkompetenz und Unabhängigkeit der Gutachter und der (externen) Sachverständigen zwingend erforderlich. Außerdem ist zur Gewährleistung der Patientensicherheit eine möglichst fehlerfreie und zeitnahe Bewertung der Produkte und ihrer Risiken notwendig. Diese Anforderungen sind nach der Meinung der Autorin unabhängig davon, ob das Verfahren von einer staatlichen oder privatrechtlichen Institution durchgeführt wird, und gelten sowohl für Arzneimittel als auch für Medizinprodukte gleichermaßen.

■ Danksagung

Frau Dr. Andrea B. Gall bedankt sich bei ihrem Arbeitgeber, der Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH in Bamberg, sehr herzlich für die Genehmigung ihrer Arbeit und für die großzügige Bereitstellung der Literatur.

■ LITERATUR

- [1] Richtlinie 2001/83/EG vom 06. 11. 2001. In der Fassung vom 11. 03. 2008.
- [2] Anhalt E. Einführung in den Regelungsbereich für Medizinprodukte einschließlich wichtiger Definitionen. *Pharm Ind.* 1995;57:729–733.
- [3] Rehmann WA, Wagner S. *MPG Medizinproduktegesetz Kommentar*. München: Verlag C. H. Beck; 2005.
- [4] Böckmann R-D, Frankenberger H. *Durchführungshilfen zum Medizinproduktegesetz*. Köln: TÜV Media GmbH; 2010. Stand: Mai 2010.
- [5] Hill R, Schmitt JM, Meyer-Lüerßen D. *WiKo Medizinprodukterecht Kommentar*. Kapitel II 1. Köln: Verlag Dr. Otto Schmidt KG; 2010. Stand: August 2010.
- [6] Deutsch E, Lippert H-D. *Kommentar zum Arzneimittelgesetz*. 2. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 2007.
- [7] Feiden K. *Arzneimittelprüfrichtlinien. Sammlung nationaler und internationaler Richtlinien*. Band 1. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2010.
- [8] Weiland-Waibel A. Persönliches Gespräch mit Weiland-Waibel A am 10. 07. 2007. Nürnberg. Seminar „Kombination Medizinprodukt-Arzneimittel“ des TÜV Rheinland/LGA.
- [9] BfArM (Hrsg.): Hinweise zur Durchführung von Konsultationsverfahren und Einreichung von Unterlagen für Medizinprodukte mit die Wirkung des Produktes ergänzendem Arzneimittelanteil. 2005. <https://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/zul/index.php?pv=&more=konsult.php> (11. 03. 2005).
- [10] Anhalt E, Dieners P. (Hrsg.): *Handbuch des Medizinprodukterechts. Grundlagen und Praxis*. München: Verlag C. H. Beck; 2003.
- [11] MEDDEV 2.4/1 Rev. 8. Guidelines for the classification of medical devices. In der Fassung vom Juli 2001.
- [12] Rehmann WA. *AMG Arzneimittelgesetz*. München: Verlag C. H. Beck; 2008.
- [13] Kloesel A, Cyran W. *Arzneimittelrecht Kommentar*. 115. Ergänzungslieferung, 3. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2010. Stand: November 2010.
- [14] Friese B, Jentges B, Muazzam U. *Guide to Drug Regulatory Affairs*. Aulendorf: ECV · Editio-Cantor-Verlag; 2007.
- [15] http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm (13. 09. 2010).
- [16] Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis „Europäische Normung und Qualitätssicherung“ (Hrsg.). *Medizinprodukte Merkblatt zur EU-Richtlinie 93/42/EWG*. 2005. <http://www.stmwvt.bayern.de/pdf/europa/Medizinprodukte.pdf> (06. 04. 2008).
- [17] Unruh PS, Zeller H-W. *CE-Kennzeichnung von Medizinprodukten. EG-Richtlinie 93/42/EWG, Medizinproduktegesetz, DIN EN 60601 ... (VDE 0750 ...). Grundlegende Anforderungen, Risikoanalyse, Klassifizierungs-Kriterien, Konformitätsbewertung*. VDE-Schriftenreihe 76. Berlin: VDE-Verlag GmbH; 1996.
- [18] Kammerhoff U. *Medizinprodukte-Recht. Die Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte. Das Medizinproduktegesetz und seine Verordnungen*. Melsungen: Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH; 1999.
- [19] BVMed (Hrsg.): *Medizinprodukterecht. Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte. Auf einen Blick*. Berlin: Bundesverband Medizintechnologie e.V.; 2003.
- [20] Sander A. *Arzneimittelrecht Kommentar*. Teil C, AMG-Kommentar. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer GmbH; 2010. Stand: Januar 2010 (47. Lieferung).
- [21] Schweim HG. Die Abwärtsspirale in der Arzneimittelzulassung? *Versicherungsmedizin*. 2006;58:144–146.
- [22] Wille H, Schönhofer PS. Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. Entwicklungen seit der Reform des Arzneimittelgesetzes im Jahr 1978. *Der Internist*. 2002;4:469–481.

- [23] Gesetz zur Änderung medizinprodukte-rechtlicher Vorschriften vom 29. 07. 2009. BGBl. I Nr. 48 S. 2326 vom 31. 07. 2009. In der Fassung vom 31. 07. 2009.
- [24] Eucomed (Hrsg.): Position Paper on Clinical Regulation applicable to Medical Devices 15 January 2007. <http://www.eucomed.be/press/~media/C01A57AB01B2482A8EA295090EC7B942.ashx> (12. 12. 2010).
- [25] Kage U. *Das Medizinproduktegesetz. Staatliche Risikosteuerung unter dem Einfluß europäischer Harmonisierung*. Berlin: Springer Verlag; 2005.
- [26] Deutscher Bundestag, Drucksache 7/5091. Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit (13. Ausschuß), zu dem Antrag der Abgeordneten Prinz zu Sayn-Wittgenstein-Hohenstein, Frau Dr. Neumeister, Frau Schleicher, Bürger, Dr. Hammans, Braun und der Fraktion CDU/CSU betr. der Weiterentwicklung des Arzneimittelwesens – Drucksache 7/1066 – zu dem von den Abgeordneten Prinz zu Sayn-Wittgenstein-Hohenstein, Frau Dr. Neumeister, Frau Schleicher, Bürger, Dr. Hammans, Braun und der Fraktion der CDU/CSU eingebrachten Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (Arzneimittelsicherheit) – Drucksache 7/1067 – zu dem von der Bundesregierung eingebrachten Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts – Drucksache 7/3060 – Bericht der Abgeordneten Prinz zu Sayn-Wittgenstein-Hohenstein und Egert vom 28. 04. 1976.
- [27] Nöthlich M, Schmatz H. *Sicherheitstechnik digital*. Modul Medizinprodukte. Erläuterungen zum Medizinproduktegesetz. Berlin: Erich Schmidt Verlag; 2008. Stand: Oktober 2008.
- [28] Kindler M. Sinkendes Sicherheitsniveau in der Medizintechnik zu befürchten. *Klinik Management Aktuell*. 1999; September: 60–61.
- [29] Burkhardt R, Kienle G. *Die Zulassung von Arzneimitteln und der Widerruf von Zulassungen nach dem Arzneimittelgesetz von 1976*. Aus der Schriftreihe der Arzneimittelzulassungs- und Aufbereitungskommission C am Bundesgesundheitsamt. Band 1. Stuttgart: Verlag Urachhaus Johannes M. Mayer GmbH & Co. KG; 1982.
- [30] Schorn GH. Mängel im Medizinproduktewesen. Der Spiegel bringt es an den Tag und noch mehr. *Medizinprodukte Journal*. 2008;15:146–148.
- [31] Wilken M, Sickmüller B. Forderungen der Pharmaindustrie gegenüber der EU-Kommission zum Abbau bürokratischer Hemmnisse und zur Überarbeitung der Variations Regulations. *Pharm Ind*. 2006; 68:567–574.
- [32] Bauer M. Persönliche Korrespondenz mit Bauer M. Email vom 08. 09. 2010.

Korrespondenz:

Dr. rer. nat. Andrea B. Gall,
Am Weidenufer 67,
96047 Bamberg (Germany),
e-mail: andrea-gall@web.de