

Studie

Herausforderungen aus EU-Richtlinien im Bereich Medizinprodukte für Forschung und Entwicklung in Deutschland (S2)

im Rahmen des Nationalen Strategieprozesses
„Innovationen in der Medizintechnik“

Autor:

Forum MedTech Pharma e.V.

Ansprechpartner: Dr. Ilja Hagen, Dr. Matthias Schier, Dr. Thomas Feigl

Februar 2013

Für den Inhalt zeichnen die Autoren verantwortlich. Die in der Studie geäußerten Ansichten und Meinungen müssen nicht mit der Meinung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung übereinstimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis | 3 |
| 1 Einführung | 5 |
| 2 Methodik | 6 |
| 2.1 Experteninterviews Phase I | 6 |
| 2.2 Experteninterviews Phase II | 7 |
| 2.3 Meta-Analyse von Publikationen | 9 |
| 3 Analyse der Branchenstruktur | 11 |
| 4 Ergebnisse | 13 |
| 4.1 Herausforderungen aus der 4. MPG-Novelle | 13 |
| 4.1.1 Gesamtprozess | 14 |
| 4.1.2 Klinische Bewertung | 14 |
| 4.1.3 Klinische Prüfung | 15 |
| 4.1.4 Software als Medizinprodukt | 16 |
| 4.2 Informationsvermittlung | 16 |
| 4.3 Erfahrungen mit prozessbeteiligten Einrichtungen | 17 |
| 4.3.1 Zuständige Bundesoberbehörde (hier: BfArM) | 17 |
| 4.3.2 Ethikkommissionen | 18 |
| 4.3.3 Benannte Stellen | 18 |
| 5 Zusammenfassung | 21 |
| 6 Anhang I: Interviewleitfaden für die Expertenbefragung Phase II | 23 |
| 7 Anhang II: Liste der untersuchten relevanten Publikationen | 27 |

1 Einführung

Die europäischen Medizinprodukte-Richtlinien unterliegen einer kontinuierlichen Anpassung und Verbesserung. Dabei muss das System in erster Linie die Patientensicherheit durch hohe und gleichbleibende Qualität der Produkte, aber auch effiziente Zugänglichkeit zum Markt mit abschätzbarem und zuverlässigem Zeitrahmen gewährleisten. Die Nachhaltigkeit in Forschung und Entwicklung darf nicht gefährdet werden, um auch in Zukunft die bestmögliche Versorgung der Patienten zu ermöglichen. Gerade die klein- und mittelständisch geprägte deutsche Medizintechnikbranche ist auf kurze Innovationszyklen angewiesen, welche effiziente Verfahren zur Inverkehrbringung voraussetzen. Änderungen der regulatorischen Rahmenbedingungen stellen für die gesamte Branche, insbesondere aber für Hersteller und Inverkehrbringer von Medizinprodukten eine große Herausforderung dar. Erfahrungen aus den vergangenen Richtlinienänderungen haben gezeigt, dass die Regulierungsdichte eher zunehmend denn abnehmend ist und der damit einhergehende Aufwand einer Anpassung betrieblicher Prozesse an neue gesetzliche und normative Anforderungen entsprechend damit korreliert.

Neben den eigentlichen Inhalten geänderter Richtlinien bzw. deren Umsetzung in das in Deutschland geltende Medizinprodukterecht ist auch die Transparenz in Form rechtzeitiger und unmissverständlicher Information über deren Anwendung und Auslegung im Konformitätsbewertungsverfahren von entscheidender Bedeutung für die Branche.

Da mit Start des Strategieprozesses die verfügbaren Informationen über die Inhalte des laufenden Recasts bzw. der Revision der europäischen Medizinprodukterichtlinien unsicher bzw. spekulativ waren und sich bereits abgezeichnet hatte, dass mit einer Veröffentlichung erst gegen Ende des Prozesses zu rechnen sei, wurde Ziel und Methodik der Erhebung entsprechend angepasst.

Seit Umsetzung der letzten Änderungsrichtlinie (2007/47/EG) durch Inkrafttreten der 4. MPG-Novelle im März 2010 waren zum Zeitpunkt der Erhebung rund 18 Monate vergangen. Basierend auf den Erfahrungen mit den aktuell geltenden regulatorischen Rahmenbedingungen sollten zukünftige Herausforderungen und deren Einfluss auf die Innovationskraft forschender Unternehmen (insbesondere KMU) und Einrichtungen in Deutschland ermittelt werden. Da sich durch die 4. MPG-Novelle vor allem die Anforderungen im Bereich der klinischen Bewertung bzw. klinische Prüfung erhöht haben, wurde auch bei der Erhebung ein entsprechender inhaltlicher Schwerpunkt gesetzt. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Informationsvermittlung während und nach dem Inkrafttreten der Novelle.

Die Ergebnisse der Studie S2 wurden im Strategieprozess maßgeblich als Hintergrundinformation in den Sitzungen der Arbeitsgruppe 3 und Querschnittsgruppe 6 eingesetzt.

2 Methodik

Als zentrales Element der Studie dienten Expertenbefragungen, die in zwei Stufen durchgeführt wurden. Ergänzend wurde eine Literatur-Meta-Analyse durchgeführt. Die Abfolge und Verknüpfung der einzelnen Module ist in Abbildung 1 dargestellt.



Abbildung 1: Methodischer Aufbau der Studie

2.1 Experteninterviews Phase I

In einer ersten Phase wurden zehn Experten zur Befragung ausgewählt. Ziel war es, relevante Themen und kritische Herausforderungen zu identifizieren und dabei bereits erste Kernaussagen zu erhalten, auf deren Grundlage ein Fragenkatalog für die weiteren Studienphasen erstellt werden sollte. Als Experten wurden Vertreter von Unternehmen (5), Benannte Stellen (1), Dienstleister / CRO (2) und Berater (2) ausgewählt, um verschiedene Kompetenzen und Sichtweisen abzudecken. Die Befragungen wurden in Form von offenen Telefoninterviews durchgeführt. Dabei wurde den Befragten Methodik und Ziel der Befragung sowie die weitere anonymisierte Verwendung der erhaltenen Aussagen im Rahmen des Strategieprozesses erläutert. Inhaltlich wurden soweit möglich in allen Interviews folgende Themenkomplexe angesprochen:

- Unternehmensportfolio: Produkte im Markt und in der Entwicklung
- Aktueller Tätigkeitsschwerpunkt und persönlicher beruflicher Hintergrund im Bereich Medizinprodukte
- Auswirkungen der 4. MPG-Novelle (Kosten, Prozesse etc.)
- Erfahrungen mit an der Inverkehrbringung von Medizinprodukten beteiligten Organisationen
- Wünsche und Befürchtungen einer zukünftigen Regulation nach dem laufenden Recast / Revision

2.2 Experteninterviews Phase II

Auf Grundlage der Interviewergebnisse aus Phase I und den Ergebnissen der Literatur-Meta-Analyse wurde ein Fragebogen in Verbindung mit einem Interviewleitfaden für eine breitere Befragung erstellt. Bereits in Phase I stellte sich heraus, dass die hohe fachliche Spezialisierung insbesondere die Aufteilung in Regulatory und Medical Affairs bei Unternehmen und Benannten Stellen dazu führt, dass nicht alle Fragen von einem Interviewpartner je Organisation beantwortet werden können. Daher wurden Fragebogen und Interviewleitfaden an potentielle Kandidaten im Voraus verschickt. So konnten in den meisten Fällen, fehlende Informationen von dritter Seite eingeholt oder die Interviews in Form einer Konferenz geplant werden.

Der Fragebogen enthielt Angaben zu:

- Art der Institution
- Produktportfolio
- Durchgeführten klinischen Studien
- Durchgeführten Leistungsbewertungen

Im Interviewleitfaden wurden folgende Fragen erörtert:

- Erfahrungen seit Inkrafttreten der 4. MPG-Novelle im März 2010
- Kontakt bzw. Zusammenarbeit mit an der CE-Kennzeichnung beteiligten Akteuren
- Zeitlicher Aufwand für die verschiedenen Bestandteile einer klinischen Bewertung, incl. entsprechender Veränderungen in den vergangenen Monaten
- Verbesserungspotentiale

Der ausführliche Interviewleitfaden ist im Anhang zu finden.

Die Zusammensetzung des adressierten Personenkreises wurde zu Phase I nur unwesentlich verändert. Um eine gemeinsame Auswertung zu ermöglichen wurde, soweit nötig, den in Phase I befragten Personen ebenfalls ein Fragebogen zugesandt und fehlende Themen aus den ersten Interviews entsprechend nachgeholt bzw. ergänzt. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der interviewten Akteure. Insgesamt wurden 27 Experten befragt.

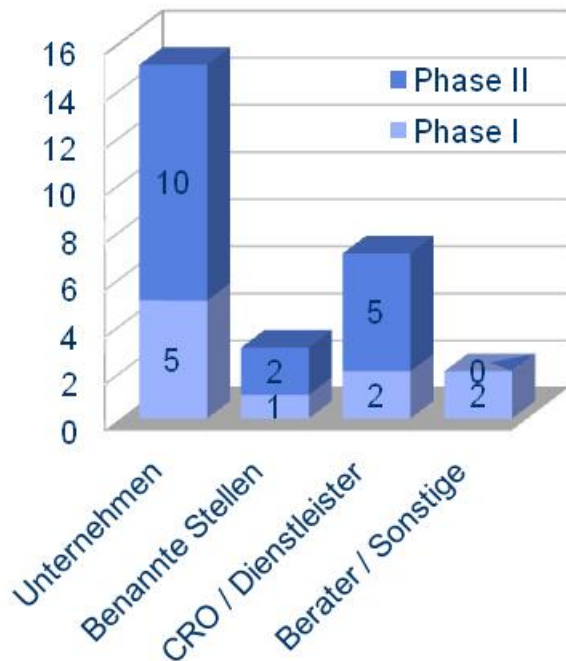


Abbildung 2: Zusammensetzung der Interviewpartner

Bei den interviewten Herstellervertretern handelte es sich, mit wenigen Ausnahmen, um Mitarbeiter kleiner und mittelständischer Unternehmen mit einem Portfolio zwischen 1 und 60 Produkten im Markt oder in der Entwicklung. Angefragte Vertreter größerer Unternehmen zeigten vielfach nur geringe Bereitschaft an der Befragung teilzunehmen. Ähnliches galt, in der Regel mit Verweis auf die angespannte personelle Situation, für die Anfragen an Benannte Stellen. Nur ein Hersteller von In-vitro-Diagnostika (IVD) konnte für die Befragung gewonnen werden. In der Studie enthaltene IVD-spezifischen Angaben, sind daher maßgeblich auf die Aussagen der Dienstleister oder Benannter Stellen zurückzuführen. Aufgrund ihres Kundenkreises ermöglichten die Interviews mit Letzteren Aussagen, welche sonst nur mit einer deutlichen Ausweitung der Herstellerinterviews möglich gewesen wären.

Alle Interviews wurden von den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Geschäftsstelle als Telefoninterviews durchgeführt. Die Gesprächspartner erhielten den Interviewleitfaden vorab per E-Mail, um auf die Fragen vorbereitet zu sein. Für alle Interviews wurden ausführliche Ergebnisprotokolle erstellt.

2.3 Meta-Analyse von Publikationen

In einer systematischen Web-Recherche wurden Publikationen (Studien, Fachartikel, Stellungnahmen, Vorträge, Buchbeiträge) identifiziert, die sich mit den regulatorischen Rahmenbedingungen, insbesondere den Veränderungen in Folge der 4. MPG-Novelle, sowie den Vorbereitungen des Recasts der europäischen Medizinprodukterichtlinien beschäftigen:

- Stellungnahmen der Verbände BVMed, Spectaris, DGBMT, VDE
- Studien im Auftrag der Bundesregierung
- Publierte Vorträge auf Fachtagungen
- Stichwortbasierte Webrecherche

Insgesamt wurden rund 50 Literaturstellen recherchiert und in die Studie - größtenteils - als Hintergrundinformation der Experteninterviews einbezogen, von der Mehrzahl der Publikationen wurden Exzerpte erstellt. Eine ausführliche Literaturliste findet sich im Anhang.

3 Analyse der Branchenstruktur

Um die Auswirkungen regulatorischer Veränderungen auf die deutsche Medizintechnikbranche, insbesondere KMU, besser abschätzen zu können, war geplant, eine Einteilung der ansässigen Unternehmen nach Anzahl in Verkehr befindlicher Medizinprodukte in den jeweiligen Risikoklassen zu ermitteln.

Angaben dazu wären sowohl im Medizinprodukte-Informationssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) aber auch bei den Zertifizierungsstellen durch Auswertung der Technischen Dokumentationen bzw. Design Dossiers verfügbar.

Anfragen wurden entsprechend an vier große Benannte Stellen und das DIMDI gerichtet. Im Medizinprodukte-Informationssystem werden in Verkehr gebrachte Produkte, zur statistischen Auswertung, zwar nach Risikoklassen erfasst, jedoch ohne eine Herstellerzuordnung. Eine Recherche dieser Art ist im dortigen EDV-System nicht abbildbar. Ähnliches galt für die angefragten Benannten Stellen.

Abbildungen 3 und 4 zeigen daher nur die Verteilung der erstmalig in Deutschland in Verkehr gebrachten und nicht widerrufenen Medizinprodukte und aktiven Implantate sowie In-vitro-Diagnostika. Die Beteiligung von KMU speziell an höheren Risikoklassen konnte leider nicht ermittelt werden.

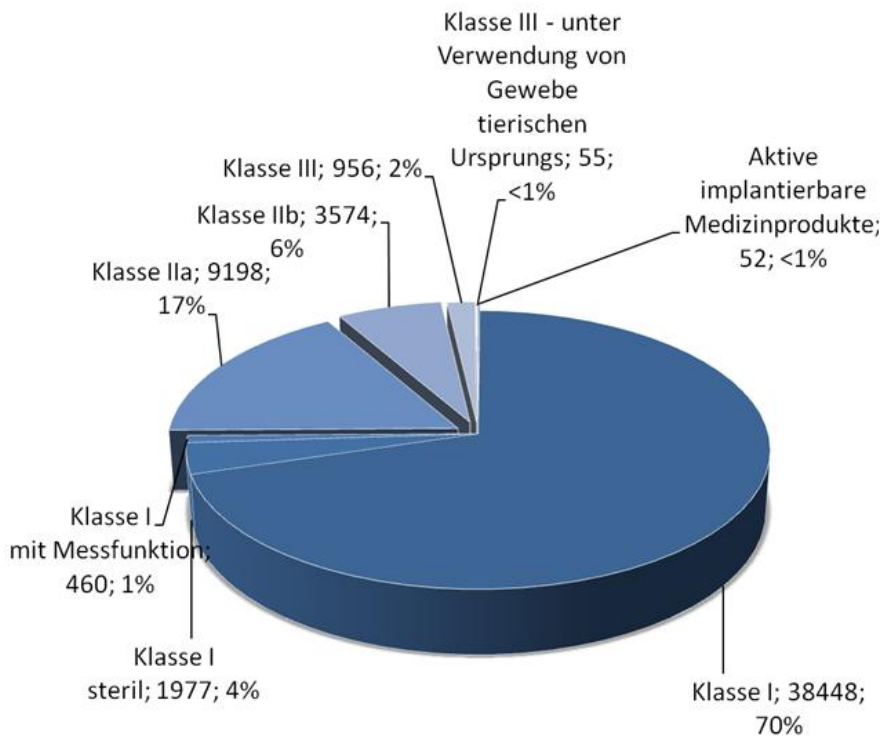


Abbildung 3: Medizinprodukte, in Deutschland in Verkehr gebracht und nicht widerrufen;
 zuzüglich 4700 Produkte der Klassen IIa, IIb oder III vor 2003 (DIMDI, Stand 03.2012)

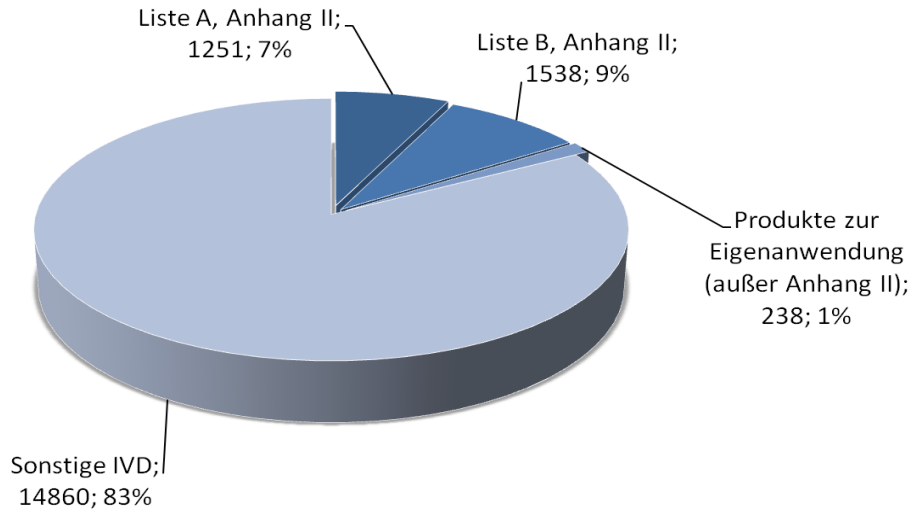


Abbildung 4: In-vitro-Diagnostika, in Deutschland in Verkehr gebracht und nicht widerrufen (DIMDI, Stand 03.2012)

4 Ergebnisse

4.1 Herausforderungen aus der 4. MPG-Novelle

Die 4. MPG-Novelle diente in erster Linie der Umsetzung der Richtlinie 2007/47/EG vom 5. September 2007. Mit ihrem Inkrafttreten am 21.03.2010 erhöhten sich insbesondere die Anforderungen an Konformitätsbewertung, technische Dokumentation, klinische Prüfung und Bewertung sowie an die Nachmarktbeobachtung (*Post Market Surveillance* und *Post Market Clinical Follow-Up*). Diese wirken sich direkt und indirekt in Zeit- und Kostensteigerungen verschiedener, zur CE-Kennzeichnung notwendiger Prozesse aus (siehe Abbildung 5). Diese Prozesskosten haben jeweils zwar nur einen vergleichsweise geringen Anteil an den Entwicklungskosten von Medizinprodukten, werden sich aber in der Summe langfristig auch in der Preisgestaltung am Markt auswirken und zu einer Verteuerung von Medizinprodukten führen.

Daneben gab es Veränderungen bei der Klassifizierung durch die zahlreiche Medizinprodukte in höhere Risikoklassen eingestuft werden mussten [2, 19, 30, 31, 34, 41, 42]. Dies betrifft auch bereits in Verkehr gebrachte Produkte, welche spätestens bei ihrer Rezertifizierung an die neue Risikoklassifizierung angepasst werden müssen. Eine zusätzliche Sonderstellung nimmt die neu eingeführte Definition von Software als Medizinprodukt ein. Hier kamen nicht nur auf die Software-Hersteller neue Anforderungen zu, sondern auch auf die Betreiber in den Versorgungseinrichtungen [25, 41].

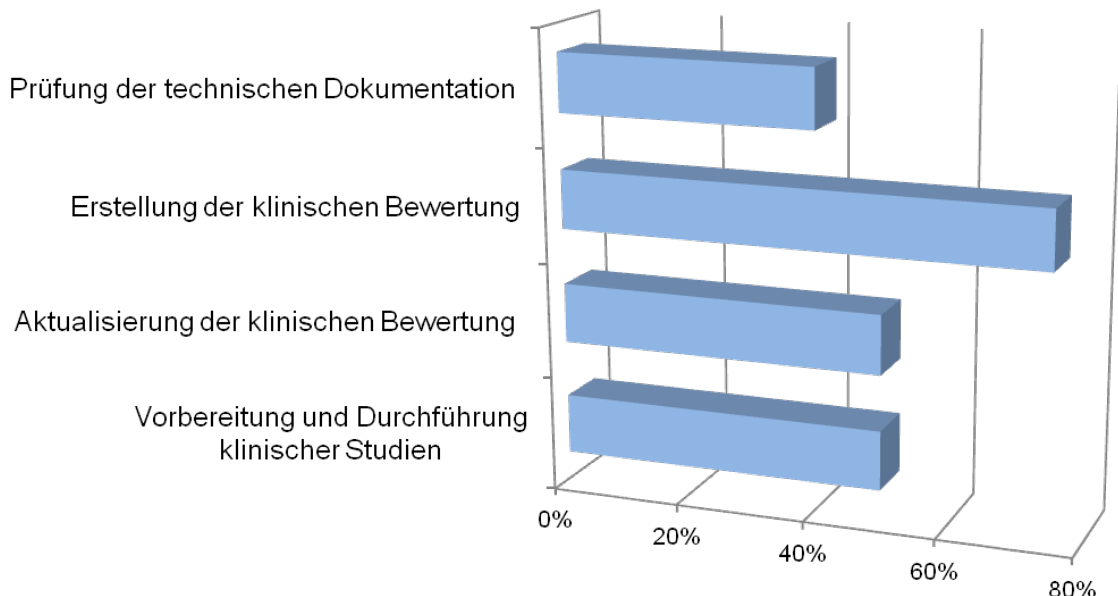


Abbildung 5: Kostenzunahmen zur CE-Kennzeichnung nach der 4. MPG-Novelle.
 (Mittelwerte der Angaben der befragten Experten)

4.1.1 Gesamtprozess

Als Auswirkungen auf den Gesamtprozess zur Entwicklung und Inverkehrbringung von Medizinprodukten, gaben befragte Hersteller an, dass die Unternehmensbereiche Regulatory bzw. Medical Affairs sowie Qualitätsmanagement (QM) personell ausgebaut wurden und innerhalb der QM neue Schwerpunkte im Bereich der klinischen Bewertung und Post Market Surveillance geschaffen wurden. Neben der Tatsache, dass Rekrutierung und / oder Qualifizierung von Fachkräften in der Branche bereits seit mehreren Jahren - vor allem für KMU - eine Herausforderung darstellt, wurde insbesondere die notwendige Kombination eines technischen und medizinischen Hintergrunds als problematisch angegeben, da diese in der Ausbildung von Fachkräften nur selten ausreichend berücksichtigt wird.

Als weitere unmittelbare Konsequenz gaben sowohl befragte Hersteller als auch Benannte Stellen übereinstimmend an, dass Vorbereitung sowie Durchführung von Audits im Rahmen der Zertifizierung im herstellenden Betrieb erheblich mehr Zeit benötigen und somit auch höhere Kosten verursachen (hierzu wurden keine Prozentangaben gemacht).

Für Benannte Stellen ergaben sich auch bei der Prüfung der technischen Dokumentation von Produkten der Risikoklassen IIa und IIb zusätzliche Anforderungen. Die geforderten stichprobenartigen Routineprüfungen ^[41, 42] bedeuten einen erheblichen zeitlichen Mehraufwand, welcher sich, nach eigenen Angaben der Benannten Stellen, nicht nur in personellen Kapazitätsproblemen intern, sondern für die Hersteller in 30 % – 50 % höheren Verfahrenskosten auswirkt.

4.1.2 Klinische Bewertung

Erstmals wurde mit der 4. MPG-Novelle der Begriff „Klinische Daten“ im Gesetz verankert und definiert. Bei Produkten niedriger Risikoklassen ist eine Literaturrecherche durchzuführen. Dabei sind anhand klinischer Daten aus publizierten Studien mit ähnlichen oder vergleichbaren Produkten die technische und biologische Äquivalenz des eigenen Produkts sowie dessen positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachzuweisen ^[31, 34]. Dabei verursachen die gestiegenen Anforderungen an ein systematisch und methodisch einwandfreies Verfahren bereits in niedrigen Risikoklassen einen erheblichen Dokumentationsaufwand. Von den befragten Dienstleistern wurde eine stark produktabhängige Steigerung von Zeit und Kosten zwischen 50 % und 100 % angegeben. Trotz vorhandener MEDDEV *Guidance*-Dokumente, ist insbesondere bei kleineren Herstellern ein Trend zum Outsourcing der Literaturbewertung an professionelle Dienstleister festzustellen.

Bei der geforderten steten Aktualisierung der klinischen Bewertung wurden - neben einem Vigilanzsystem - weitere systematische interne Prozesse eingeführt, welche jährlich die Literaturdaten und Vorkommnisse von Vergleichsprodukten überwachen. Was eigene klinische Daten betrifft, werden neben Produktregistern zunehmend auch *Post Market Clinical Follow-Up* Studien eingesetzt. Nach Aussage befragter Dienstleister fehlen diesbezüglich eindeutige Vorgaben, was gefordert ist. Daher unterscheiden sich gewählte Methoden stark hinsichtlich

ihres Aufwands für die Hersteller. Je nach Produkt wurden Zunahmen in Zeit und Kosten von bis zu 100% angegeben.

4.1.3 Klinische Prüfung

Eine zusätzliche klinische Prüfung bzw. Leistungsbewertungsprüfung ist durchzuführen, wenn die mit Hilfe der Risikoanalyse und aus der vorhandenen Literatur gewonnenen Daten nicht ausreichen, um die klinischen Risiken ausreichend zu bewerten. Entgegen der vorher üblichen Regelung, klinische Prüfungen mit einem positiven Votum einer Ethikkommission, bei der zuständigen Landesbehörde anzuzeigen, wurde durch die 4. MPG-Novelle eine Doppelprüfung durch die Bundesoberbehörde (BfArM) und Ethikkommission eingeführt. Bereits bei Inkrafttreten der Novelle sorgte dieses vermeintlich redundante Verfahren aufgrund des zusätzlichen Aufwands bei fraglichem Nutzen für breite Kritik ^[27, 28]. Diese konnte im Rahmen der Expertenbefragung nicht bestätigt werden. Anfängliche Probleme und zeitliche Verzögerungen während der Antragsstellung, vor allem durch Seiten des BfArM, wurden durch eine Verbesserung der personellen Situation Großteils behoben. Ausführliche Angaben im Umgang mit Behörden und Ethikkommissionen siehe Kapitel 4.3 und 4.4.

Das parallele und elektronische Antragsverfahren über das Medizinprodukte-Informationssystem des DIMDI wurde von den Befragten ebenfalls überwiegend positiv bewertet. Verbesserungspotential bestehe lediglich bei der Kommunikation bzw. Abstimmung zwischen Sponsor, BfArM und Ethikkommission im Fall geforderter Änderungen.

Was die Vorbereitung und Durchführung klinischer Studien mit Medizinprodukten betrifft, sind die Kosten seit der 4. MPG-Novelle, nach Angaben der befragten Dienstleistern bzw. CRO, um ca. 50% gestiegen, was überwiegend mit einem höheren Dokumentationsaufwand begründet wurde. Generell sind Schulungen und Monitoring in den Prüfeinrichtungen deutlich aufwändiger als bei Arzneimittelstudien. Zurückzuführen sei dies u.a. auf eine oft fehlende Ausbildung und Erfahrung der Ärzte mit Medizinproduktstudien. Dabei seien Erfahrungen mit GCP (*Good Clinical Practice*)-Regeln vergleichsweise häufiger vorhanden als mit der für Studien mit Medizinprodukten geltenden Norm ISO14155.

Ähnlich verhält sich die Situation auf Seiten der Sponsoren. Mangelnde Kenntnisse regulatorischer Anforderungen führten in der Vergangenheit häufig zu fehlerhaften oder unvollständigen Anträgen bei der Bundesoberbehörde ^[38].

In der Befragung haben bis auf wenige Ausnahmen alle Experten angeben, in ihren Institutionen Erfahrungen mit klinischen Studien gemacht zu haben. Allerdings wurde der Großteil nicht im Rahmen einer klinischen Prüfung, sondern mit bereits CE-gekennzeichneten Produkten nach §23b MPG durchgeführt. Anzeige und Genehmigung bei bzw. durch eine Behörde entfallen hier.

Insbesondere für KMU stellen klinische Studien eine erhebliche zeitliche wie finanzielle Belastung im Innovationsprozess dar und beeinflussen daher - nach übereinstimmender Aussage befragter Hersteller - auch unmittelbar die Entscheidung zur Entwicklung neuer Medi-

zinprodukte. Sprunginnovationen, für die in der Regel keine ausreichenden Literaturdaten vorhanden sind, könnten so in Zukunft seltener zur Marktreife gebracht werden.

4.1.4 Software als Medizinprodukt

In Folge der 4. MPG-Novelle wird medizinische Software in der Begriffsbestimmung mit anderen Medizinprodukten gleichgesetzt. Die rechtliche Trennung von Hard- und Software bedeutet für Hersteller einen erheblichen Aufwand, welcher im Extremfall extern zwei komplette Zertifizierungsverfahren einer gemeinsamen Anpassung der Entwicklung, des Qualitätsmanagements und der technischen Dokumentation gegenüberstellt ^[25].

Außerdem ist der Übergang zwischen Software als Nichtmedizinprodukt und faktischer Nutzung als Medizinprodukt durch den Anwender in der Versorgungseinrichtung fließend. Durch unklare Formulierungen entstanden auf Seiten der Hersteller vor allem bei der Abgrenzung und der Definition der Zweckbestimmung vermeidbare Unsicherheiten. Auf Seiten der Anwender lagen diese vor allem bei den neuen, in der Betreiberverordnung (MPBetreibV) festgelegten, jedoch und nur schwer abschätzbaren Zuständigkeiten und Pflichten vor allem in Folge regelmäßiger Software-Updates ^[41].

4.2 Informationsvermittlung

Insbesondere KMU sind mit regulatorischen Grundlagen weniger vertraut als größere Unternehmen. Besonders bei veränderten rechtlichen und normativen Rahmenbedingungen sorgen daher unklare oder schwer verständliche Formulierungen für zusätzliche Herausforderungen. Ein Schwerpunkt der Expertenbefragung wurde daher auf der Informationsvermittlung allgemein, sowie vor, während und nach der 4. MPG-Novelle gesetzt.

Übereinstimmend wurden Eigenrecherche, verbunden mit Seminaren und Webinaren der Branchenverbände oder vergleichbarer Institutionen als Informationsquelle genannt.

Um bereits frühzeitig Kenntnisse von sich verändernden Rahmenbedingungen zu erhalten, engagieren sich einige Befragte in Verbänden oder Gremien, idealerweise auf europäischer Ebene. Da diese Tätigkeit mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden ist, bleiben diese Quellen vornehmlich größeren, international tätigen Unternehmen vorbehalten.

Eine Beauftragung externer Dienstleister wäre - speziell für KMU - im Bereich Regulatory Affairs hilfreich, wird von diesen aufgrund zusätzlicher Kosten jedoch nur vereinzelt genutzt. In diesen Fällen werden in der Regel langfristige Beziehungen zu branchenspezifischen Serviceunternehmen bevorzugt, da initial eine intensive Einarbeitung in produktspezifische unternehmensinterne Prozessabläufe notwendig ist, um möglichst proaktiv Informationen über relevante Neuerungen zu vermitteln.

Als Herausforderung wurde übereinstimmend die schwierige Interpretation von Richtlinien und Gesetzen und deren Auswirkung auf interne Prozesse genannt. Zwar werden sowohl

national als auch international *Guidance*-Dokumente zur Verfügung gestellt. Meistens sind diese jedoch erst Monate nach Inkrafttreten neuer Gesetze verfügbar.

Auch bei der 4. MPG-Novelle war wenige Wochen vor Inkrafttreten, beispielsweise das geplante *Procedere* einer Anmeldung klinischer Prüfungen im Medizinprodukte-Informationssystem des DIMDI noch nicht geklärt bzw. veröffentlicht.

Für die laufende Revision der Medizinprodukterichtlinien wünscht sich die Mehrheit der Befragten daher eine proaktive Informationspolitik bereits auf europäischer Ebene, verbunden mit einer Synopse, die bisherige und zukünftige Regelung gegenüberstellt. *Guidance*-Dokumente sollten idealerweise parallel zu neuen Richtlinien / Verordnungen entstehen und bereits bei Veröffentlichung zugänglich sein. Generell wurde die Schaffung eines zentralen Informationspools, welcher die verschiedenen, oft sehr verstreuten Quellen bündelt, als eine wesentliche Verbesserungsmöglichkeit angeführt. Im diesem Zusammenhang wurde mehrfach die Informationspolitik von *Health Canada* als *Best-Practice-Beispiel* genannt.

4.3 Erfahrungen mit prozessbeteiligten Einrichtungen

4.3.1 Zuständige Bundesoberbehörde (hier: BfArM)

Die Zusammenarbeit mit dem BfArM wurde von der überwiegenden Mehrheit der befragten Experten als konstruktiv beschrieben. Der in der Literatur vielfach als schwierig beschriebene persönliche Kontakt, hat sich in den vergangenen Monaten maßgeblich durch die Einrichtung telefonischer Sprechzeiten mit thematisch zugeordneten Ansprechpartnern deutlich verbessert.

Was speziell das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen betrifft, wurden die veranschlagte Frist von 30 Tagen als angemessen, die Abstimmung vor Beginn des Verfahrens jedoch als deutlich zeitintensiver und schwer abschätzbar beschrieben. Nach Angabe des BfArM sind die häufigsten Gründe für Verzögerungen im Antragsverfahren formeller und nur selten inhaltlicher Natur. Um Missverständnissen und unvollständigen Anträgen vorzubeugen, hat die Behörde u.a. mit der Bereitstellung von Checklisten reagiert ^[38].

Bei der Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) im Rahmen klinischer Studien wurden die über den europäischen Vorgaben angesetzten nationalen Anforderungen kritisiert. Neben der SAE-Doppelmeldung durch Sponsor und Prüfarzt wurden in diesem Zusammenhang insbesondere die zusätzlichen Belastungen für klinisches Prüfpersonal durch BfArM-eigene Formulare angeführt. Durch die fehlende Differenzierung zwischen erwarteten und unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen entsteht insbesondere bei sogenannten *Proof of Concept* Studien ein unverhältnismäßiger Dokumentationsaufwand durch unverzügliche SAE-Doppelmeldung durch Sponsor und Prüfer. Im europäischen Ausland oder auch bei Arzneimittelstudien ist dies effizienter geregelt. Die Klärung des Produktbezugs sowie die nötige Stellungnahmen bzw. Bewertungen durch BfArM und Ethikkommission sind in der Regel sehr zeitintensiv.

Angeregt wurden in diesem Zusammenhang, einheitliche europäische Vorgaben und Formulare, ein *Annual Safety Report* wie bei Arzneimittel-Studien sowie im Fall von Multicenter-Studien eine zentrale in allen beteiligten Ländern gültige Antragsstellung.

4.3.2 Ethikkommissionen

Die mit der 4. MPG-Novelle eingeführte ortsabhängige Zuständigkeit der federführenden Ethikkommission wurde von der Mehrheit der Befragten kritisiert. Federführend ist die für den Leiter der klinischen Prüfung nach Landesrecht zuständige Ethikkommission. Produktspezifisches Spezialwissen, welches teilweise in langjähriger Zusammenarbeit mit bestimmten Herstellern aufgebaut worden ist, konnte so oft nicht mehr genutzt werden. Im Gegenzug wurden Sponsoren häufig mit mangelnder Kenntnis über spezifische Besonderheiten von Studien mit Medizinprodukten sowie deren zugrundeliegender harmonisierter Norm ISO14155 konfrontiert.

Generell wurde eine fehlende Harmonisierung der rund 50 nationalen Ethikkommissionen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und fachlichen Kompetenz bemängelt. Das betrifft auch die Bewertungskriterien für Qualifikationen für Prüfärzte. Im Falle von Multicenter-Studien müssen diese zudem aufwändig mit allen beteiligten Ethikkommissionen abgestimmt werden. Einige Befragte gaben an, ihre Studien aus diesem Grund vermehrt im Ausland durchführen zu wollen, da hier die Prüferqualifikation eindeutiger und praktikabler geregelt sei.

Eine fehlende Harmonisierung wurde auch im Bezug auf die Gebührensätze nationaler Ethikkommissionen als Kritikpunkt angeführt. Generell wurde von den befragten Experten angegeben, dass sich die Kosten für das aktuelle Genehmigungsverfahren seitens der Ethikkommissionen im Vergleich zur vorherigen Regelung erhöht haben. Da diese in den verschiedenen Bundesländern sehr unterschiedlich ausgefallen sind, wurden hierzu keine Prozentangaben abgefragt.

4.3.3 Benannte Stellen

Die Zusammenarbeit mit Benannten Stellen in Deutschland wurde von der überwiegenden Mehrheit der befragten Hersteller als gut und konstruktiv beschrieben. Gerade bei Herstellern von Produkten höherer Risikoklassen besteht in der Regel eine Zusammenarbeit mit einer bestimmten Benannten Stelle über viele Jahre. Als Auswahlkriterium wurde am häufigsten die fachliche Kompetenz und Erfahrung mit vergleichbaren Medizinprodukten angegeben. Räumliche Nähe und guter Zugang zu den zuständigen Mitarbeitern war ein weiteres oft genanntes Kriterium. Von Seiten der Hersteller wird die höchste fachliche Kompetenz - im Vergleich zu allen am Prozess beteiligten Einrichtungen - bei den Mitarbeitern der zuständigen Benannten Stellen gesehen. Entsprechend kritisch wurde ein - in der Fachpresse kolportierter - vorgeschriebener Wechsel der zuständigen Benannten Stelle in einem mehrjährigen Turnus kommentiert. Gerade bei Produkt-Weiterentwicklungen (Schrittinnovationen) sorgen

die bestehenden Produkt- und Prozess-Kenntnisse der zuständigen Benannten Stelle für ein effizientes Konformitätsbewertungsverfahren.

Die qualitativen Unterschiede verschiedener Benannter Stellen sind sowohl auf nationaler und besonders auf europäischer Ebene vorhanden und in der Branche Großteils bekannt. Keiner der befragten Hersteller arbeitet mit einer Benannten Stelle aus dem Ausland zusammen.

Als Defizite wurden – auch von den Vertretern befragter Benannter Stellen – Kapazitätsprobleme durch zeitaufwändigere Prozesse nach der 4. MPG-Novelle angeführt. Bearbeitungszeiten wurden daher oft nicht bzw. nur unpräzise definiert oder im Extremfall nicht eingehalten. Gerade für kleine Hersteller mit nur wenigen Produkten am Markt oder in der Entwicklung können Verzögerungen eine existentielle Bedrohung darstellen.

5 Zusammenfassung

Herausforderungen aus der 4. MPG-Novelle

- Mit dem Inkrafttreten der 4. MPG-Novelle erhöhten sich insbesondere die Anforderungen an Konformitätsbewertung, technische Dokumentation, klinische Prüfung und Bewertung sowie an die Nachmarktbeobachtung.
- Die Folge sind teilweise dramatisch gestiegene Kosten an diesen Prozessschritten. Diese entstehen bei den Herstellern direkt durch höhere Personal- oder Weiterbildungskosten und indirekt bei beauftragten Dienstleistern und Benannten Stellen und wirken sich final auf die Marktpreise von Medizinprodukten aus.
- Klinische Prüfungen stellen vor allem aus zeitlichen und finanziellen Gründen für viele, insbesondere kleinere Hersteller eine Innovationshürde dar. Strukturell wurden die im Vergleich zu Studien mit Arzneimitteln mangelnde Erfahrung bei Kliniken und CRO angeführt. Das bei Einführung überwiegend kritisierte doppelte Antragsverfahren bei BfArM und Ethikkommission hat sich in den vergangenen Monaten deutlich verbessert; Verzögerungen bei Genehmigungen wurden meistens durch fehlerhafte oder unvollständige Anträge verursacht.

Informationsvermittlung

- Veränderungen der regulatorischen Rahmenbedingungen wurden in der Vergangenheit häufig kurzfristig und erklärungsbedürftig angekündigt. Zur korrekten Interpretation fehlt insbesondere KMU häufig die unternehmensinterne Kompetenz. Erläuterungen zu Auslegung und effektiver Umsetzung in Form von Guidance-Dokumente werden in der Regel mit deutlichem zeitlichen Verzug veröffentlicht.
- Beratung durch externe Experten wird meist aufgrund zusätzlicher Kosten nur selten genutzt.
- Als Informationsquelle wurden überwiegend Eigenrecherche und Branchenverbände genannt. Größere Unternehmen „leisten sich“ Tätigkeiten in Verbänden oder Ausschüssen als direkte und frühzeitige Informationen.
- Für die laufenden und zukünftigen Änderungen der regulatorischen Rahmenbedingungen wird eine zentrale Informationsquelle favorisiert, welche die Hersteller mit ausreichendem Vorlauf über sich ändernde Anforderungen informiert und diese der bisherigen Regulation gegenüberstellt.

Erfahrungen mit prozessbeteiligten Einrichtungen

BfArM

- Die Zusammenarbeit ebenso wie der persönliche Kontakt wurde überwiegend als gut und konstruktiv beschrieben.
- Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen ist effizient, benötigt aber häufig eine schwer abzuschätzende Vorbereitung.

- Kritisiert wurden die in Deutschland notwendige SAE-Doppelmeldung durch Sponsor und Prüfarzt, insbesondere die dabei anfallenden zusätzlichen Belastungen für klinisches Prüfpersonal durch BfArM-eigene Formulare.
- Die Differenzierung erwarteter und unerwarteter SAE würde in Verbindung mit der Einführung von *Annual Safety Reports* wie bei Arzneimittel-Studien den unverhältnismäßigen Dokumentationsaufwand speziell bei *Proof of Concept* Studien mit Medizinprodukten beseitigen.

Ethikkommissionen

- Die ortsabhängige Zuständigkeit der federführenden Ethikkommission wurde von der Mehrheit der Befragten kritisiert. Das Verfahren ist vor allem bei Multicenter-Studien aufwendiger und kostenintensiver als vorher.
- Die fehlende Harmonisierung der rund 50 nationalen Ethikkommissionen wurde nicht nur hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und fachlichen Kompetenz bemängelt sondern auch im Bezug auf die Bewertungskriterien für Qualifikationen von Prüfarzten.

Benannte Stellen

- In der Regel besteht eine gute und langjährige Zusammenarbeit zwischen Herstellern und Benannten Stellen in Deutschland.
- Durch ihren Einblick in unternehmensinterne Prozesse wird den Mitarbeitern Benannter Stellen mehrheitlich die höchste fachliche Kompetenz im Vergleich zu allen am Prozess beteiligten Einrichtungen zugeschrieben.
- Dementsprechend werden Benannte Stellen von befragten Herstellern in erster Linie auf Grund ihrer fachlichen Kompetenz und Erfahrung mit vergleichbaren Medizinprodukten ausgewählt.
- Kritisiert wurde die hohe Auslastung der nationalen Benannten Stellen vor allem nach der 4. MPG-Novelle was vielfach zu Verzögerungen während der Zertifizierung bzw. des Konformitätsbewertungsverfahrens führt.

6 Anhang I: Interviewleitfaden für die Expertenbefragung Phase II

S2 – Herausforderungen aus EU-Richtlinien im Bereich Medizinprodukte für Forschung und Entwicklung in Deutschland

Vielen Dank, dass Sie als Interviewpartner im Rahmen des Strategieprozesses „Innovationen in der Medizintechnik“ zur Verfügung stehen.

Teil 1: (Fragebogen bitte ausgefüllt zurückschicken)

1. Welcher dieser Institutionen würden Sie sich zuordnen?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Unternehmen / Hersteller mit weniger als 250 Mitarbeitern (KMU) | <input type="checkbox"/> Unternehmen / Hersteller mit mehr als 250 Mitarbeitern |
| <input type="checkbox"/> Benannte Stelle (CRO) | <input type="checkbox"/> Clinical Research Organization |
| <input type="checkbox"/> Studienarzt / Study Nurse | <input type="checkbox"/> Dienstleister / Sonstige: |

2. Produktportfolio

a. Wie viele Medizinprodukte welcher Klassen haben Sie im Portfolio bzw. in der Entwicklung?

| | | | |
|----------------|-----|-----|-----|
| Risikoklasse I | IIa | IIb | III |
|----------------|-----|-----|-----|

b. Wie viele In-vitro-Diagnostika haben Sie im Portfolio bzw. in Entwicklung?

| | | | |
|---------|---------|-----------------------------|-------------------|
| Liste A | Liste B | Produkte zur Eigenanwendung | Allgemeine Klasse |
|---------|---------|-----------------------------|-------------------|

c. Für wie viele wurde eine Konformitätsbewertung nach dem 21.03.2010 durchgeführt?

| | | | |
|----------------|---------|-----------------------------|-------------------|
| Risikoklasse I | IIa | IIb | III |
| Liste A | Liste B | Produkte zur Eigenanwendung | Allgemeine Klasse |

3. Klinische Studien

a. An wie vielen Studien mit Medizinprodukten waren Sie oder Ihre Institution bisher beteiligt?

b. Welcher Klasse gehörten die Medizinprodukte in den Studien an?

| | | | |
|----------------|-----|-----|-----|
| Risikoklasse I | IIa | IIb | III |
|----------------|-----|-----|-----|

c. Wie viele waren vor dem 21.03.2010 abgeschlossen?

Wie viele haben nach dem 21.03.2010 begonnen?

d. Wie viele Studien dienten der Klinischen Bewertung?

- e. Wie viele der Studien, die nach dem 21.03.2010 begonnen haben, waren Studien mit bereits CE-gekennzeichneten Medizinprodukten im Rahmen der Marktbeobachtung?**

4. Leistungsbewertung von In vitro Diagnostika

- a. Wie viele Leistungsbewertungsprüfungen wurden durchgeführt?**
- b. Wie viele davon bedurften einer Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde und der zustimmenden Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission?**

Teil 2: (Interview-Leitfaden)

5. Welche Erfahrungen haben Sie seit der Umsetzung der 4. MPG-Novelle in den vergangenen 18 Monaten gemacht?

a. Mit welcher der folgenden Stellen hatten Sie seither Kontakt?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Bundesoberbehörden (BfArM, PEI) | <input type="checkbox"/> Ethik-Kommission(en) |
| <input type="checkbox"/> Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) | <input type="checkbox"/> Landes-/ Bezirksbehörden |

Welche Erfahrungen haben Sie dabei gemacht?

b. Welche Erfahrungen haben Sie seither mit den Benannten Stellen gemacht?

c. Wie wurden Sie im Vorfeld der Einführung auf die Änderungen in der Zulassungsnovelle aufmerksam gemacht?

d. Was hat sich seit der letzten Novelle des MPG vor 18 Monaten in Bezug auf den Gesamtprozess der Inverkehrbringung Ihrer Medizinprodukte konkret geändert?

(Personell, QMS, Herstellung, Auswirkungen auf Entwicklungsvorhaben oder Produkte etc.)

e. Wie hoch ist Ihrer Erfahrung nach der zeitliche Aufwand in Monaten für die folgenden Abschnitte der klinischen Bewertung? Hat sich dieser gegenüber dem Stand vor der Novelle verändert?

- Dokumentation vor Beginn der klinischen Bewertung (Ergebnisse der Risikoanalyse, -bewertung, Benennung der Grundlegenden Anforderungen etc.)
- Literaturbewertung
- Klinische Prüfung (Genehmigung der Bundesoberbehörde, zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission)
- Studienvorbereitung und -durchführung (Monitoring, Meldewesen, Audits, Dokumentation)
- Änderungen und korrektive Maßnahmen nach Genehmigung der Prüfung
- Aktualisierung der klinischen Bewertung (Post market surveillance Daten, Post market clinical follow-up Daten)

6. Was sollte bei einer kommenden Novelle / Revision des regulatorischen Rahmens aus Ihrer Sicht berücksichtigt werden?

7 Anhang II: Liste der untersuchten relevanten Publikationen

1. High-Level Conference: Exploring Innovative Healthcare - The role of Medical Technology Innovation and Regulation. Conclusions of the Chair. 22 March 2011, Brussels. Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/exploratory_process/hlc_en.pdf, zuletzt geprüft am 13.03.2012.
2. Technische Dokumentation nach der 4. Novelle des Medizinproduktegesetzes (2010). In: *ABZ* 23 (6), S. 6–7.
3. Bundesverband Medizintechnologie e.V. (25.06.2010): MedInform-Konferenz zu Klinischen Prüfungen von Medizinprodukten: Unternehmen wünschen sich mehr Transparenz des Genehmigungsverfahrens.
4. Bourguignon, Céline (2010): Further development of the regulatory framework for Medical Devices. 5th TOPRA Annual Medical Devices Symposium. The Organisation for Professionals in Regulatory Affairs. London, 05.10.2010. Online verfügbar unter http://whatsnew.eucomed.org/wp-content/uploads/2010/10/101006_1_celine_bourguignon_presentation.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
5. Bundesverband Medizintechnologie e.V. (28.11.2008): Schreiben der MedTech-Verbände an EU-Kommissar Verheugen: Erneute Überarbeitung der Medizinprodukte-Gesetzgebung verschieben. info@bvmed.de.
6. Cobbaert, Koen (2011): When Does Software Become a Medical Device? In: *European Medical Device Technology* 2 (9). Online verfügbar unter <http://www.emdt.co.uk/article/when-does-software-become-medical-device>, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
7. Davis, Scott; Gilbertson, Erik; Goodall, Simon: EU Medical Device Approval Safety Assessment. A comparative analysis of medical device recalls 2005-2009. Online verfügbar unter http://www.commerce.gov/sites/default/files/documents/2011/july/report_european_us_medical_device_safety_0.pdf.
8. Deutscher Bundestag: Entwurf eines Gesetzes zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften. Referentenentwurf. Online verfügbar unter http://www.jura.uni-augsburg.de/de/forschung/fmpr/download_gesetze/2008_12_18_Referentenentwurf_end.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
9. Deutscher Bundestag: Entwurf für eine Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinproduktegesetzes - Medizinprodukte-Durchführungsvorschrift. MPG VwV. Online verfügbar unter http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/Laufende_Verfahren/M/Entwurf_MPGVwV.pdf, zuletzt geprüft am 14.03.2012.
10. Deutscher Bundestag: Gebührenverordnung zum Medizinproduktegesetz und den zu seiner Ausführung ergangenen Rechtsverordnungen (Medizinprodukte- Gebührenverordnung - BKostV-MPG). BKostV-MPG. Online verfügbar unter <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/bkostv-mpg/gesamt.pdf>, zuletzt geprüft am 27.02.2012.
11. Deutscher Bundestag: Medizinprodukte-Betreiberverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3396), die zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2326) geändert worden ist. MPBetreibV. Online verfügbar unter <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpbetreibv/gesamt.pdf>, zuletzt geprüft am 27.02.2012.
12. Deutscher Bundestag: Medizinproduktegesetz. MPG, vom 08.11.2011.

13. Deutscher Bundestag: Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung vom 24. Juni 2002 (BGBl. I S. 2131), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555) geändert worden ist. MPSV. Online verfügbar unter <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpsv/gesamt.pdf>, zuletzt geprüft am 27.02.2012.
14. Deutscher Bundestag: Medizinprodukte-Verordnung vom 20. Dezember 2001 (BGBl. I S. 3854), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 542) geändert worden ist. MPV. Online verfügbar unter http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpv_2002/gesamt.pdf, zuletzt geprüft am 27.02.2012.
15. Deutscher Bundestag: Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555). MPKPV. Online verfügbar unter <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpkp/gesamt.pdf>, zuletzt geprüft am 27.02.2012.
16. Dewitz, Christian von (2011): Das Verfahren der Ethik-Kommissionen nach der 4. MPG-Novelle. Workshop Klinische Studien nach dem Medizinproduktegesetz. Technische Universität Berlin. Innovationszentrum Technologien für Gesundheit und Ernährung IGE. Berlin, 27.01.2011. Online verfügbar unter http://www.ige.tu-berlin.de/fileadmin/fg176/Veranstaltungen/Workshop_Medizinprodukte/4_von_Dewitz_28_1_11_Ethikkommission.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
17. Edelhäuser, Rainer (2011): Regulatorische Anforderungen an die Medizinprodukteindustrie - Umsetzungsfragen und zukünftiges regelwerk. 4. medical.device.forum. TÜV Süd Akademie GmbH. München, 15.02.2011.
18. Europäische Kommission (2010): Bericht der Kommission an das Europäische Parlament und den Rat Bericht über die Wiederaufbereitung von Medizinprodukten in der Europäischen Union gemäß Artikel 12a der Richtlinie 93/42/EWG. COM(2010)443, 27.08.2010.
19. Europäisches Parlament, Rat: Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinien 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten (Text von Bedeutung für den EWR). Fundstelle: ABl. L 247 vom 21.9.2007,, S. 21–55. Online verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:DE:PDF>, zuletzt geprüft am 27.02.2012.
20. European Commission: Annex to the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC and Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council as regards the review of the medical device directives. Impact Assessment. COM(2005) 681. Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/entr_pe_dts_ia_md_en.pdf, zuletzt geprüft am 13.03.2012.
21. European Commission: Revision of Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro Diagnostic Medical Devices Summary of Responses to the Public Consultation. Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast_docs_2008/ivd_pc_outcome_en.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
22. European Commission (Hg.) (2008): Exploratory Process on the Future of the Medical Devices. Potential themes for further reflection at the European level and Issues identified by the Members. Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/exploratory_process/final_report_en.pdf, zuletzt geprüft am 19.03.2012.

23. European Commission (2008): Recast of the Medical Device Directive. Public Consultation. Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast_docs_2008/public_consultation_en.pdf, zuletzt aktualisiert am 08.03.2012.
24. European Commission (19.04.2010): Beschluss der Kommission über die Europäische Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed). (2010/227/EU).
25. Gärtner, Armin: MDD 2007/47/EG: Software als Medizinprodukt. Online verfügbar unter http://www.e-health-com.eu/fileadmin/user_upload/dateien/Downloads/Gaertner-Medizinprodukte-Gesetz.pdf, zuletzt geprüft am Stand: 05.03.2012.
26. Gärtner, Armin (2011): Das Europäische Harmonisierungskonzept mit EG/EU-Richtlinien. Online verfügbar unter http://www.e-health-com.eu/fileadmin/user_upload/dateien/Downloads/Gaertner_EG_Richtlinienkonzept_2011_11_09.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
27. Gassner, Ulrich M. (2009): Klinische Prüfung von Medizinprodukten - von der Differenzierung zur Uniformierung. In: *Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung* (11/12), S. 63–71.
28. Haindl, Hans (2011): Anmerkungen zur klinischen Prüfung. In: *Medizinprodukte Journal* 18 (3), S. 168–173.
29. Johmann, Andrea (2010): Konsequenzen aus der 4. MPG-Novelle und dem Akkreditierungsstellen-gesetz sowie Hilfestellung bei der Suche nach anerkannten/akkreditierten Stellen. DGSV-Kongress. Deutsche Gesellschaft für Sterilgutversorgung e. V., 07.10.2010.
30. Klümper, Mathias; Vollebregt, Erik (2009): Ein Überblick über die geänderten Anforderung für die CE-Kennzeichnung und Konformitätsbewertung auf Grund der Richtlinie 2007/47/EG. In: *Medizinprodukte Journal* 16 (2), S. 111–117, zuletzt geprüft am 14.03.2012.
31. Kori-Lindner, Claus (2009): 4. MPG-Novelle. Zusammenfassung. Online verfügbar unter http://www.studynurseonline.de/doku/4_mpg_novelle.pdf, zuletzt geprüft am 27.02.2012.
32. Kori-Lindner, Claus (2011): Medizinprodukte in klinischen Prüfungen - Parallelen zu Arzneimittelstudien. Online verfügbar unter http://www.kori-lindner.de/koli-originalbeitraege/fachartikel/doc_download/847-medizinprodukte-in-der-klinischer-pruefung-parallelen-zu-arzneimittelstudien-originalbeitrag-dr-, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
33. Lehmann, Elke; Neumann, Matthias; Reischl, Wilfried; Tolle, Ingrid (2010): Neuregelung des Rechts der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika in Deutschland. In: *Medizinprodukte Journal* 17 (3), S. 172–183.
34. Listl, Susanne: Inkrafttreten der 4. MPG-Novelle zum 31.02.2010. Hg. v. Ratajczak & Partner. Online verfügbar unter <http://www.rpmed.de/pdf/newsletter/100455-Newsletter-01-Beitrag-4.pdf>, zuletzt geprüft am 05.03.2012.
35. Listl, Susanne: Inkrafttreten der MPKPV zum 13.05.2010. Hg. v. Ratajczak & Partner. Online verfügbar unter <http://www.rpmed.de/pdf/newsletter/100455-Newsletter-03-Beitrag-7.pdf>, zuletzt geprüft am 05.03.2012.
36. Neumann, Matthias (2010): EU Re-cast MDD, IVD and AIMD – a Competent Authority view. 5th TOPRA Annual Medical Devices Symposium. The Organisation for Professionals in Regulatory Affairs. London, 05.10.2010. Online verfügbar unter http://whatsnew.eucomed.org/wp-content/uploads/2010/10/101006_2_matthiasneumann_presentation.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.

37. Neumann, Matthias (2011): Zukünftige Entwicklungen in der Europäischen Medizinproduktegesetzgebung. Zukunftskonferenz Medizintechnik 2011. BMWI; BMBF, B. M.G.; BVMed; Spectaris; VDGH; ZVEI et al. Berlin, 21.06.2011.
38. Oppermann, Birgit (2011): Direktes Telefongespräch nützt mehr als Mängelschreiben (1), S. 110. Online verfügbar unter <http://www.medizin-und-technik.de/home/-/article/27544623/30679300?returnToFullPageURL=back;>, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
39. Philippe Juvin, Thomas Ulmer Linda McAvan Gilles Pargneaux Corinne Lepage Antonyia Parvanova Margrete Auken Michèle Rivasi Marina Yannakoudakis Marisa Matias Oreste Rossi (2012): Entscheidung des Europäischen Parlaments zu mangelhaften mit Silikongel gefüllten Brustimplantaten der französischen Firma PIP.
40. Rat der Europäischen Union: Schlussfolgerungen des Rates zur Innovation im Sektor der Medizinprodukte. 2011/C 202/03. Online verfügbar unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2011:202:0007:0009:DE:PDF>, zuletzt geprüft am 13.03.2012.
41. Riesterer, Ramona (2010): Gesetzeshürden sicher nehmen. In: *meditec* 3, S. 36–37.
42. Rinck, Michael (2009): Neuerungen im Medizinprodukterecht - Konsequenzen für Hersteller. Zentrale für Produktivität und Technologie Saar e. V. St. Ingbert, 04.07.2009.
43. SANCO (2010): Roadmap. 1. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council concerning medical devices and repealing Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (recast); 2. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council concerning in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC (recast). Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/governance/impact/planned_ia/docs/2011_sanco_036_medical_devices_en.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
44. SANCO (2011): Roadmap. 1. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council concerning medical devices and repealing Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC; 2. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council concerning in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC; 3. Communication regarding the innovation in medical devices for the benefit of patients, consumers and healthcare professionals. Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/governance/impact/planned_ia/docs/2008_sanco_081_proposal_medical_devices_en.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2012.
45. Schmitz-Rode, Thomas (Hg.) (2009): Wege zur beschleunigten Zulassung und Erstattung innovativer Medizinprodukte // Runder Tisch Medizintechnik. Wege zur beschleunigten Zulassung und Erstattung innovativer Medizinprodukte. Runder Tisch Medizintechnik. Berlin; Heidelberg: Springer.
46. Schorn, Gert H. (2009): Vorsicht: Augenmerk auf das verdeckte EG-Recht legen. In: *Medizinprodukte Journal* 16 (3), S. 163–175.
47. Schorn, Gert H. (2012): Medizinprodukterecht: Gestern - heute - morgen. In: *Medizinprodukte Journal* 19 (1), S. 36–41.
48. Schweim, Harald G. (2009): Novelle des MPG - wird eine Chance vertan? In: *Deutsche Apotheker Zeitung* 149 (23), S. 62–65.
49. Soltau, Undine (2010): Anerkannte Laboratorien nach MPG - aktuelle Ergebnisse des Sektorkomitees Medizinische Laboratorien für akkreditierte und anerkannte Laboratorien. Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien. Stuttgart, 24.09.2010.