

David Reinhardt

Inverkehrbringen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Vergleichende Evaluation der
Verfahren und Schwachstellenanalyse
in Deutschland

Inverkehrbringen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

David Reinhardt

Inverkehrbringen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Vergleichende Evaluation der
Verfahren und Schwachstellenanalyse
in Deutschland

 Springer

Dr. David Reinhardt
München, Deutschland

Zugl.: Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München, 2016

ISBN 978-3-658-16366-2 ISBN 978-3-658-16367-9 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-658-16367-9

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 2017

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil von Springer Nature
Die eingetragene Gesellschaft ist Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Abraham-Lincoln-Str. 46, 65189 Wiesbaden, Germany

Geleitwort

Die Dissertation von David Reinhardt zum Thema „Inverkehrbringen von Arzneimitteln und Medizinprodukten“ behandelt ein hochaktuelles und bisher wenig wissenschaftlich bearbeitetes Themengebiet. Sowohl bei Arzneimitteln als auch bei Medizinprodukten gibt es auf deutscher und europäischer Ebene immer wieder Vorstöße, diese Systeme zu verbessern.

Wie die verschiedenen Systeme zum Inverkehrbringen aus gesamtgesellschaftlicher Sicht durch Elemente des jeweils anderen Systems verbessert werden können, ist jedoch bisher kaum wissenschaftlich erforscht. Eine solche Untersuchung ist jedoch wichtig, da sie die Versorgung der Gesellschaft mit qualitativ hochwertigen und sicheren Arzneimittel und Medizinprodukten verbessern kann.

Die in dieser Arbeit vorgenommene vergleichende Beschreibung der momentan geltenden Verfahren bildet eine wichtige Basis für eine solche Diskussion und zeigt macht Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Arzneimittelzulassung und des Inverkehrbringens von Medizinprodukten auf. In den durchgeführten Interviews wird deutlich, wie groß die Diskrepanz der verschiedenen Interessengruppen bei Medizinprodukten ist und wie verglichen damit homogen die Meinungen zur Arzneimittelzulassung sind.

Die erarbeiteten Empfehlungen knüpfen an die wissenschaftlichen Ausarbeitungen zur Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten an und greifen wichtige Impulse sowie praktischen Erfahrungen der interviewten Interessengruppen auf. Daher können sie sowohl helfen den wissenschaftlichen Diskurs um Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten anzuregen als auch die politischen Diskussionen zu diesen Themen bereichern.

Es wäre wünschenswert, wenn es David Reinhardt mit seiner Arbeit gelänge, in der laufenden Diskussion wegweisende Impulse zur weiteren Verbesserung der Arzneimittelzulassung und des Inverkehrbringens von Medizinprodukten zu geben.

Professor Manfred Wildner

Vorwort

Ganz herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Manfred Wildner für seine umfassende Betreuung und hilfreichen Ratschläge sowie bei Prof. Dr. Ulrich Mansmann für seine umfangreiche Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Sie beide haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Nicholas Schramek und Dr. Anton Obermayer für ihre Einführung und die hilfreichen Kommentare. Sie haben mir den Einstieg in die Materie sehr erleichtert, den Grundstein für eine tiefgehende Auseinandersetzung mit der Zulassung von Arzneimitteln und dem Inverkehrbringen von Medizinprodukten und damit für diese Arbeit gelegt.

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei den zahlreichen Interviewpartnern für ihre Offenheit, das mir entgegengebrachte Vertrauen und für die interessanten Interviews bedanken. Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit für die Interviews genommen haben und Ihr Wissen mit mir geteilt haben.

Ein besonderer Dank geht auch an Dorothea Schmidt, Nora Karara und Thomas Heisser für die interessanten fachlichen Auseinandersetzungen und die umfangreiche Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich auch allen Freunden, Bekannten und Verwandten, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben. Ohne Euch hätte ich diese Arbeit nie so zielstrebig abschließen können.

Dr. David Reinhardt

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort.....	V
Vorwort.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Tabellenverzeichnis.....	XIII
Abkürzungsverzeichnis.....	XV
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Forschungsfragen.....	2
2 Methodik.....	3
2.1 Qualitative Forschungsmethoden.....	3
2.1.1 Experteninterviews.....	4
2.1.2 Identifikation und Anzahl der Interviewpartner.....	4
2.1.3 Entwicklung der Interviewfragen für die Leitfadenterviews...	5
2.1.4 Transkription.....	9
2.1.5 Auswertungsmethodik.....	10
2.1.6 Ethische und juristische Aspekte.....	15
2.2 Deskription der derzeitigen Verfahren.....	15
2.3 Experteninterviews und Schwachstellenanalyse.....	16
2.4 Literaturvergleich.....	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Deskription der derzeitigen Verfahren.....	21
3.1.1 Arzneimittel.....	21
3.1.2 Medizinprodukte.....	36
3.1.3 Zusammenfassung und Vergleich.....	51
3.2 Experteninterviews und Schwachstellenanalyse.....	56
3.2.1 Perspektiven der Anwender.....	63
3.2.2 Perspektiven der Finanziers.....	75

3.2.3	Perspektiven der Überwacher	86
3.2.4	Perspektiven der Hersteller	100
4	Diskussion	107
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	107
4.1.1	Deskription der derzeitigen Verfahren.....	107
4.1.2	Experteninterviews und Schwachstellenanalyse	110
4.2	Kritische Einordnung in den aktuellen Forschungsstand.....	114
4.3	Stärken und Limitationen der Studie	119
4.3.1	Deskription der derzeitigen Verfahren.....	128
4.3.2	Experteninterviews und Schwachstellenanalyse	128
4.4	Abgeleitete vorrangige Empfehlungen	131
4.4.1	Arzneimittel	131
4.4.2	Medizinprodukte	133
5	Schlussfolgerungen	135
6	Literaturverzeichnis	137
7	Rechtsquellenverzeichnis	145
8	Anhang.....	147
8.1	Beispielanschreiben.....	147
8.2	Datenschutzerklärung.....	148
8.3	Gliederungskategorien und Bewertungskriterien	149

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ablaufmodell inhaltlicher Strukturierung nach Mayring (2010, S.98 f.)	14
Abbildung 2:	Flussdiagramm Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (mutual recognition procedure (MRP)) nach Fischer (2013, S. 155).....	31
Abbildung 3:	Verkehrsfähige MP und IVD nach Klassen (Anzeige des Inverkehrbringens in Deutschland, Widerruf ausgeschlossen) 2012 (BVmed, 2013).....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Stakeholder	17
Tabelle 2:	Analyseeinheiten nach Mayring (2010, S. 59)	18
Tabelle 3:	Übersicht der Suchbegriffe pro Datenbank	19
Tabelle 4:	Zweck der Medizinprodukte nach § 3 Nr. 1 MPG und Beispiele	38
Tabelle 5:	Übersicht über die für das Konformitätsverfahren relevanten Anhänge.....	46
Tabelle 6:	Präsenz der Themen nach Interessengruppen.....	57
Tabelle 7:	Involvierte Interessengruppen	59
Tabelle 8:	Übersicht über persönliche und Telefoninterviews.....	60
Tabelle 9:	Gliederungskategorien	61
Tabelle 10:	Bewertungskriterien.....	63
Tabelle 11:	Präsenz der Themenfelder in den Bewertungen bei den Anwendern.....	65
Tabelle 12:	Präsenz der Themenfelder in den Bewertungen bei den Finanziers.....	76
Tabelle 13:	Präsenz der Themenfelder in den Bewertungen bei den Überwachern	88
Tabelle 14:	Präsenz der Themenfelder in den Bewertungen bei den Herstellern.....	101
Tabelle 15:	Gliederungskategorien	149
Tabelle 16:	Bewertungskriterien.....	152

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIMD	Aktive Implantate Direktive (90/385/EWG)
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
ASMF	Active Substance Master File
BDS	Berufsverband Deutscher Soziologinnen und Soziologen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDU	Christlich Demokratische Union Deutschlands
CE-Kennzeichnung	Conformité Européenne: Europäische Konformitätskennzeichnung
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human: Koordinierungsgruppe der Länderbehörden
CMS	Concerned Member State
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CP	Zentralisiertes Zulassungsverfahren
CSU	Christlich-Soziale Union in Bayern
CTD	Common Technical Document
DCP	Dezentralisiertes Zulassungsverfahren
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGS	Gesellschaft für Soziologie

DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EC	European Commission: Europäische Kommission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency: Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln
EMBASE	Excerpta Medica Database
Erw.	Erwägung
EU	Europäische Union
Eudamed	European Databank on Medical Devices: Europäische Datenbank für Medizinprodukte
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IP	Interview Partner
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISO-Norm	International Organization for Standardization-Norm
IVD	In-vitro-Diagnostikum
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München

MDD	Medical Device Directive: Medizinprodukterichtlinie (93/42/EWG)
MP	Medizinprodukte
MPG	Medizinproduktegesetz
MPGVwV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinproduktegesetzes (Medizinprodukte-Durchführungsvorschrift – MPGVwV)
MPSV	Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung
MPV	Medizinprodukteverordnung
MRP	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung
OP	Operation
OPAC	Online Public Access Catalogue: öffentlich zugänglicher Online-Katalog
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Poly Implant Prothèse
PKV	Private Krankenversicherung
PR	Public Relations: Öffentlichkeitsarbeit
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
QM	Qualitätsmanagement
QM-Beauftragter	Qualitätsmanagement-Beauftragter
QM-System	Qualitätsmanagementsystem
RCT	Randomized controlled trial: Randomisierte kontrollierte Studie
RiLi	Richtlinie
RMP	Risk Management Plan
RMS	Reference Member State

SGB	Deutsches Sozialgesetzbuch
SPD	Sozialdemokratische Partei Deutschlands
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TÜV	Technischer Überwachungsverein
UAWs	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UDI	Unique-Device-Identification: eindeutigen Kennzeichnung von Medizinprodukten
USA	United States of America: Vereinigte Staaten von Amerika
vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
VO	Verordnung
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Sie ist die deutsche Koordinierungsstelle für Arzneimittel und benennt und überwacht die Benannten Stellen für Medizinprodukte (ZLG, 2015).

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Verbesserungen durch Innovationen sowie die Sicherstellung von Qualität und Wirksamkeit nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts sind treibende Kräfte für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Das wichtigste Regulierungsziel beim Inverkehrbringen von Arzneimitteln und Medizinprodukten in Deutschland ist die Gewährleistung der Patientensicherheit sowie bei Medizinprodukten zusätzlich die Sicherstellung des freien Warenverkehrs innerhalb der Europäischen Union (§ 1 AMG; § 1 MPG). Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) wurde für Arzneimittel ein Anreizsystem geschaffen, das Innovationen fördert und gleichzeitig die steigenden Arzneimittelausgaben eindämmt (Bundesministerium für Gesundheit, 2013). Ähnliche Entwicklungen fehlen bei Medizinprodukten.

Die Prozesse, die Arzneimittel und Medizinprodukte vor dem Inverkehrbringen durchlaufen müssen, und die Anforderungen an die Produkte sind grundsätzlich verschieden (Parvizi & Woods, 2014): Während für die Zulassung von neuen Arzneimitteln pharmazeutische, präklinische und klinische Studien unter anderem die Sicherheit und Wirksamkeit der Wirkstoffe nachweisen müssen (Art. 8 der RiLi 2001/83/EG), müssen klinische Daten bei Medizinprodukten nicht unbedingt vorgelegt werden (RiLi 93/42/EWG; 90/385/EWG; 98/79/EG).

Auch wenn der Zugang zu innovativen Produkten bei Arzneimitteln und Medizinprodukten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland verglichen mit anderen Gesundheitssystemen vergleichsweise gut geregelt ist (Gibis & Steiner, 2014), gibt es besonders bei Medizinprodukten Verbesserungsbedarf. Zum Beispiel lassen die gesetzlichen Rahmenbedingungen auf europäischer wie auf nationaler Ebene ein effektives Risikomanagement bei Medizinprodukten nur eingeschränkt zu und ermöglichen dadurch grundsätzlich vermeidbare Schäden (Hölscher, 2014). Das Verbesserungspotential wurde von der Europäischen Kommission erkannt, die 2012 die fehlerhaften Brustimplantate der Firma Poly Implant Prothèse (PIP) zum Anlass nahm, die Mechanismen, die die Sicherheit von Medizinprodukten garantieren sollen, zu überprüfen (Hibbeler, 2012). Die Generaldirektion „Gesundheit und Lebensmittelsicherheit“ der Europäischen Kommission beschloss daraufhin, aktuelle Gesetzestexte zu überarbeiten. Auf europäischer Ebene werden aktuell (Stand: Dezember 2014) Änderungen des Medizinprodukterechts diskutiert, die die Sicherheit der Medi-

zinprodukte weiter verbessern sollen. Wann die Diskussionen abgeschlossen sein werden und wie die Überarbeitungen aussehen werden, ist noch offen (Bundesministerium für Gesundheit, 2013; European Commission, 2013).

Da für Arzneimittel und Medizinprodukte unterschiedliche Herangehensweisen gewählt wurden, um z. B. die Sicherheit zu gewährleisten, bietet sich ein Vergleich der beiden Ansätze an, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten zu erkennen, zu bewerten und gegebenenfalls Verbesserungen zu empfehlen.

1.2 Forschungsfragen

Ziel der Studie ist eine Beschreibung und Evaluation der Zulassung von Arzneimitteln bzw. des Prozesses zum Inverkehrbringen von Medizinprodukten in Deutschland, gefolgt von einer Schwachstellenanalyse der beiden Verfahren. Letztendlich sollen Handlungsempfehlungen aus dieser Analyse abgeleitet werden.

Daraus ergeben sich folgende Forschungsfragen:

- 1) Welche Verfahren gelten derzeit für die Zulassung bzw. das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und Medizinprodukten in Deutschland?
- 2) Wie können die Prozesse des Inverkehrbringens von Medizinprodukten z. B. durch Vorgehensweisen aus der Arzneimittelzulassung verbessert werden und umgekehrt?

Zur differenzierten Beantwortung der zweiten Forschungsfrage werden die folgenden drei Unterfragestellungen formuliert:

- a) Wo sind Ähnlichkeiten und wo sind Unterschiede zwischen der Zulassung von Arzneimitteln und dem Inverkehrbringen von Medizinprodukten in den momentan geltenden Verfahren?
- b) Wie werden die beiden Verfahren von beteiligten Interessengruppen bewertet?
- c) Was könnte bei beiden Verfahren aus gesellschaftlicher Sicht verbessert werden?

2 Methodik

In einem ersten Schritt werden die vom Gesetzgeber vorgeschriebenen Verfahren, die ein Arzneimittel und ein Medizinprodukt durchlaufen müssen, bevor sie Patienten oder Konsumenten zur Verfügung stehen, beschrieben. Auf dieser Basis werden relevante Indikatoren für den Vergleich der beiden Prozesse identifiziert sowie Gemeinsamkeiten und Unterschiede beschrieben. Daraufhin werden verschiedene Experten befragt, um ein besseres Verständnis über die tatsächlichen Abläufe zu gewinnen und Schwachstellen zu identifizieren.

Die verwendeten Methoden entstammen der qualitativen empirischen Sozialforschung. Im Speziellen kommen Dokumentenanalysen, Experteninterviews und die Inhaltsanalyse nach Mayring zum Einsatz. In Kapitel 2.1. wird zuerst die Basis der qualitativen Forschung beschrieben und auf die Besonderheiten von Experteninterviews eingegangen. Kapitel 2.2. schildert die Deskription der derzeitigen Verfahren durch eine Dokumentenanalyse. Abschließend beschreibt Kapitel 2.3. die Umsetzung der Experteninterviews sowie der Schwachstellenanalyse. Dafür kommt die qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring zur Anwendung (Mayring, 2010). In der Diskussion werden die Ergebnisse in Kapitel 4.2. in Relation zum aktuellen Forschungsstand diskutiert.

2.1 Qualitative Forschungsmethoden

Die methodischen Grundlagen für die Bearbeitung der Forschungsfragen sind, wie bereits oben dargestellt, der empirischen gesundheitswissenschaftlichen Forschung entlehnt. „Als empirische [...] [Forschung] bezeichnen wir Untersuchungen, die einen bestimmten Ausschnitt der [...] Welt beobachten, um mit diesen Beobachtungen zur Weiterentwicklung von Theorien beizutragen“ (Gläser & Laudel, 2010, S. 24). Innerhalb der Gesundheitswissenschaft können prinzipiell zwei Arten unterschieden werden: Die quantitative („theorietestende“) und die qualitative („theoriegenerierende“) Forschung (Gläser & Laudel, 2010, S. 24). In der qualitativen Forschung gibt es wiederum verschiedene Ansätze. Grob zu unterscheiden sind die sogenannte teilnehmende Beobachtung und verschiedene Formen der Interviews, unter die auch die Experteninterviews fallen (Gläser & Laudel, 2010, S. 39 f.).