

Konsequenzen des Wechsels der vorgesehenen
Anwendung von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika
vom Mensch zum Tier in Deutschland/Europa

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit

zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Dr. Birgit Thome-Kromer
aus Losheim am See

Bonn 2015

Betreuer und 1. Referent: Dr. Josef Hofer
Zweiter Referent: Dr. Bernhard Heck

Meinen Töchtern Charlotte und Kristina
und meinem Freund Andreas gewidmet
aus Dankbarkeit
für viel Geduld und Rücksichtnahme

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1. Einleitung.....	1
2. Die Geschichte der Arzneimittel/Medizinprodukte in Deutschland	2
3. Medizinprodukte in Deutschland	3
3.1 Medizinprodukte nach RL 90/385/EWG oder RL 93/42/EWG	4
3.2 In-vitro-Diagnostika entsprechend der Richtlinie 98/79/EG	4
4. Tierarzneimittel in Deutschland und Europa.....	5
5. Klassifizierung von Medizinprodukten im Falle der Zweckbestimmung für Tiere in Deutschland	6
5.1 Sterile/implantierbare Medizinprodukte nach 90/385/EWG und 93/42/EWG.....	7
5.2 Andere Medizinprodukte.....	8
5.3 Elektrische Geräte nach RL 90/385/EWG oder RL 93/42/EWG	9
5.4 In-vitro-Diagnostika für Tiere	10
6. Umsetzung der Anforderungen an fiktive Tierarzneimittel und Tierdiagnostika	13
6.1 Allgemeine Anzeigenpflicht nach § 67 AMG.....	13
6.2 Zulassung.....	14
6.2.1 Fiktive Arzneimittel für Tiere	14
6.2.2 In-vitro-Diagnostika für Tiere	14
6.3 Entwicklung/Klinische Studien.....	15
6.4 Herstellung	15
6.4.1 Good Manufacturing Practice (GMP) – die gute Herstellungspraxis für fiktive Arzneimittel.....	17
6.4.2 Personal (in verantwortlicher Stellung) zur Herstellung fiktiver Arzneimittel nach AMG.....	19
6.4.3 Personal zur Herstellung zulassungspflichtiger Tierdiagnostika nach TierGesG.....	23
6.5 Kennzeichnung/Labeling	23

6.5.1	Fiktive therapeutische Tierarzneimittel nach § 2 Abs. 2 Nr. 1a, 2 oder 3 AMG ²³	
6.5.2	Fiktive diagnostische Tierarzneimittel nach § 2 Abs. 2 Nr. 4 AMG	25
6.5.3	Tierdiagnostika nach TierGesG	25
6.6	Vertrieb	26
6.6.1	Deutschland	26
6.6.2	Europa	26
6.6.3	Weltweit	27
6.7	Marktüberwachung (Vigilanz)	28
6.7.1	Tierarzneimittel	29
6.7.2	Tierseuchendiagnostika nach TierGesG	29
7.	Diskussion	29
7.1	Bewertung der Regelungen nach AMG	31
7.2	Bewertung der Regelungen nach Tiergesundheitsgesetz	33
7.3	Zusammenfassung	35
8.	Summary	37
9.	Referenzen	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Zuordnung von Medizinprodukten bei Anwendung beim Tier.....	7
Abbildung 2. Zuordnung von In-vitro-Diagnostika bei Anwendung beim Tier.....	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Vergleich der Vorgaben zur Herstellung.....	18
Tabelle 2. Gesetzliche Regelungen für „Tier-Medizinprodukte“	31

Abkürzungsverzeichnis

ADME	Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (pharmakokinetische Parameter)
AMG	Arzneimittelgesetz
AMGVwV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift. zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
BVL	Bundesministerium für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
EBV	Epstein Barr Virus
EC	European Commission
EDQM	European Department for the Quality of Medicines
EMA	European Medicines Agency
EG	Europäische Gemeinschaft
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
FI	Fachinformation
GfISalmV	Geflügel-Salmonellen-Verordnung
GHTF	Global Harmonization Task Force
GMP	Good Manufacturing Practice (die gute Herstellungspraxis)
HWG	Heilmittelwerbegesetz
MEDDEV	Leitlinien der EU-Kommission für Medizinprodukte (medical devices)
MPG	Medizinproduktegesetz
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PhEur	Europäische Pharmakopöe
PIL	Product Information Leaflet
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOP	Standard Operating Procedure
TAM	Tierarzneimittel
TierSeuchAnzV	Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen

TierImpfStV	Tierimpfstoffverordnung
TierSG	Tierseuchengesetz
TierGesG	Tiergesundheitsgesetz
TKrMeldpfIV	Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten
UWG	Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb
VDGH	Verband der diagnostischen Industrie
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

1. Einleitung

In Deutschland werden medizinische Produkte vornehmlich über das Arzneimittelgesetz¹ und das Medizinproduktegesetz² geregelt. Mit dem heutigen Stand sind sie darauf ausgelegt die europäischen Arzneimittelrichtlinien und Medizinprodukterichtlinien in nationales Recht umzusetzen. Das Arzneimittelgesetz bezieht sich dabei auf die Richtlinie 2001/83/EG³, die Anforderungen an humane Arzneimittel festlegt, aber auch auf die Richtlinie 2001/82/EG⁴, die die Vorgaben für Tierarzneimittel enthält. Bei den Medizinprodukten transferiert das Medizinproduktegesetz die europäischen Vorgaben für aktive implantierbare Medizinprodukte aus der Richtlinie 90/385/EWG⁵, für „allgemeine“ Medizinprodukte aus der Richtlinie 93/42/EWG⁶ und für In-vitro-Diagnostika aus der Richtlinie 98/79/EG⁷ in deutsches Recht. Die drei Medizinprodukterichtlinien gelten hierbei allerdings ausschließlich für die Anwendung der Produkte beim Menschen.

Sollen Medizinprodukte, die üblicherweise nur eine Zweckbestimmung für menschliche Anwendung haben, für die Verwendung beim Tier bestimmt sein, wird die Rechtslage in Deutschland komplett undurchsichtig, im Gegensatz zu Europa, wo es keine Regelungen gibt. Die betroffenen Medizinproduktehersteller sind kaum in der Lage, Informationen darüber zu erhalten, was Deutschland zu tun ist. Hilfestellung durch Literatur ist praktisch nicht vorhanden. Selbst bei den Behörden, die für die Überwachung dieser Hersteller von „Tier-Medizinprodukten“ zuständig sind, ist das Vorgehen und die Zuständigkeit oft unklar.

Aus diesem Grund versuche ich mit dieser Masterarbeit einen Beitrag zu leisten, etwas detaillierte Informationen bereitzustellen, die es Herstellern ermöglichen, sich rechtzeitig auf die veränderten Anforderungen für „Tier-Medizinprodukte“ einzustellen. Das gilt sowohl für deutsche Hersteller, als auch für Hersteller, die nach Deutschland exportieren wollen. Ich möchte dem Leser zunächst die bestehenden Regelungen für Arzneimittel und Medizinprodukte erläutern, die die Basis für die heutige Regelung darstellen. Ausgehend von Medizinprodukten, die sich entweder von der Richtlinie 90/385/EWG oder der

Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte oder in-vitro-Diagnostika, die sich von In-vitro-Diagnostika gemäß Richtlinie 98/79/EG ableiten, werden die Möglichkeiten der Neuklassifikation beschrieben und anschließend die daraus resultierenden Anforderungen an die Hersteller erläutert und diskutiert.

2. Die Geschichte des Arzneimittel- und Medizinproduktegesetzes in Deutschland

Die heutigen Regelungen für „Tier-Medizinprodukte“ in Deutschland sind durch die Historie des Arzneimittelrechts bedingt. Die Regulierung der Produkte für den medizinischen Bereich beginnt mit der Aufstellung des Arzneimittelgesetzes in Folge des Contergan-Skandals⁸. Das Arzneimittelgesetz umfasste damals sowohl die klassischen Arzneimittel, als auch die heutigen Medizinprodukte. Auf dem folgenden Gesetz zur Neuregulierung des Arzneimittelrechts vom 24.08.1976⁹ basiert das Arzneimittelgesetz bis heute. Es enthielt damals im § 2 alle Definitionen für Arzneimittel und Medizinprodukte, sowohl für Menschen als auch für Tiere

In den 90iger Jahren wurden die Vorgaben für Medizinprodukte europäisch harmonisiert. 1990 wurde die Richtlinie für aktive, implantierbare Medizinprodukte (RL 90/385/EWG), 1993 für die übrigen Medizinprodukte (RL 93/42/EWG) und schließlich 1998 für In-vitro-Diagnostika (RL 98/79/EG) aufgestellt. Die Anwendung beim Tier wurde bei den neuen Richtlinien nicht eingeschlossen und somit wurden keine europäischen Vorgaben für Medizinprodukte bei tierischer Anwendung fixiert. Diese blieben aber in Deutschland über den § 2 Abs. 2 AMG geregelt. Das gilt so bis heute. Dabei sind nicht alle Produkte für Menschen, die jetzt durch die verschiedenen Medizinprodukterichtlinien erfasst sind, auch in den alten Definitionen im Arzneimittelgesetz für Tiere enthalten. Deshalb werden aus manchen Medizinprodukten für menschliche Anwendung Gebrauchsmittel im Fall von tierischer Anwendung und immer wieder müssen in Zweifelsfällen deutsche Gerichte für Klarheit sorgen¹⁰.

Das aktuelle Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz-AMG) wurde zuletzt am 21. Juli 2014 geändert. Es deckt sich weitgehend mit den Regelungen der Richtlinien 2001/82/EG für Tierarzneimittel und der Richtlinie 2001/83/EG für Humanarzneimittel, dem sogenannten Humankodex.

Die Definitionen zu Arzneimitteln im § 2 Abs. 1 AMG sind mittlerweile exakt an die der Richtlinien 2001/83/EG und 2001/82/EG angepasst. Ausnahme: die Definition der Arzneimittel in § 2 Abs. 2 AMG für fiktive Arzneimittel!

3. Medizinprodukte in Deutschland

Wie nach europäischen Recht vorgeschrieben, wurden alle drei der in Kapitel 1 genannten Medizinprodukte-Richtlinien über das Deutsche Medizinproduktegesetz (MPG) in deutsches Recht transferiert und dieses auch den Änderungen der europäischen Richtlinien wie z. B. der RL 2007/47/EG¹¹ angepasst. Zur Einhaltung der Vorgaben dieser Richtlinien entwickeln und produzieren Medizinprodukte-Hersteller ihre Produkte üblicherweise in einem ISO 13485-Umfeld, was durch sogenannte Benannte Stellen¹² zertifiziert und regelmäßig kontrolliert wird.

Entsprechend den europäischen Richtlinien schreibt das deutsche Medizinproduktegesetz vor, dass alle Medizinprodukte oder In-vitro-Diagnostika vor dem Inverkehrbringen innerhalb Europas CE-gekennzeichnet werden müssen, um damit die Konformität d.h. Einhaltung der europäischen Richtlinien zu erklären. Dieses geschieht entweder unter Einbeziehung von Benannten Stellen oder über eine Selbsterklärung im Fall von Niedrigrisiko-Produkten. Die Einbeziehung von Benannten Stellen (z. B. TÜV, DEKRA) hängt von der Klassifizierung der Produkte ab.

In allen Richtlinien sind gleiche Begriffsbestimmungen (incl. 2007/47/EG) nur für die menschliche Anwendung definiert. Medizinprodukte sind hauptsächlich gegenständlicher Natur und werden am menschlichen Körper oder, z. B. in Form von Implantaten, auch im Körper angewendet. Ihre Zweckbestimmung dient ähnlich wie Arzneimittel vor allem dem Erkennen, Verhüten, Lindern, Überwachen und Behandeln von Krankheiten, Verletzungen oder Behinderungen.

Entscheidend ist jedoch, dass die bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Prozesse, noch metabolisch erreicht wird. Medizinprodukte können aber in Ihrer Wirkung, wie im Fall von Kombinationsprodukten mit Arzneimitteln, durch diese unterstützt werden.

Bei In-vitro-Diagnostika (IVD) ist diese Definition enger gefasst. Als IVDs werden ausschließlich Medizinprodukte angesehen, die außerhalb des Körpers (in vitro) dazu eingesetzt werden, um Informationen über den menschlichen Organismus zu liefern. Das bezieht sich auch auf physiologische oder pathologische Zustände, auf Therapiekontrollen, aber auch auf genetische Untersuchungen, siehe Kapitel 3.2.

Für sogenannte Borderline-Produkte, d.h. Produkte, bei denen sowohl Medizinproduktrecht als auch Arzneimittelrecht anwendbar wäre, helfen MEDDEV Leitlinien¹³ bei der Klassifizierung. Ist diese dann dennoch unklar, können Konsultationen beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durch die zuständigen Behörden oder benannten Stellen angefragt werden.

3.1 Medizinprodukte nach RL 90/385/EWG oder RL 93/42/EWG

Die Medizinprodukte, die den Regelungen der Richtlinie 93/42/EWG unterliegen, gelten allgemein als die klassischen Medizinprodukte d.h. es sind keine aktive und implantierbare Medizinprodukte wie Herzschrittmacher nach RL 90/385/EWG und dienen auch nicht diagnostischen Zwecken. Die Anforderungen an diese Medizinprodukte hängen direkt ab von ihrer Klassifizierung. Diese erfolgt nach § 13 Abs. 1 MPG gemäß den 18 Klassifizierungsregeln des Anhangs IX RL 93/42/EWG. Die Einteilung in die (Risiko-) Klassen 1, 2a, 2b oder 3 hängt dabei vornehmlich vom Anwendungsort (invasiv oder nicht invasiv) und der Anwendungsdauer (vorübergehend, kurzzeitig, langfristig) ab. Zusätzliche Regeln gelten für aktive (Geräte) bzw. besondere Produkte.

3.2 In-vitro-Diagnostika entsprechend der Richtlinie 98/79/EG

Als letzte der drei EU Richtlinien für Medizinprodukte wurde die In-vitro-Diagnostik-Richtlinie 1998 eingeführt. Entscheidend für die Klassifizierung als In-vitro-Diagnostikum (IVD) und nicht als Arzneimittel ist hier die äußerliche Anwendung. Zur Diagnose im Körper eingesetzte Produkte, wie beispielsweise Röntgenkontrastmittel, sind Arzneimittel, körperferne Bluttests dagegen In-vitro-Diagnostika. Viele IVDs werden in der medizinischen Forschung eingesetzt. Um diese zu erleichtern, können im Gegensatz zu den klassischen

Medizinprodukten nach RL 93/42/EWG In-vitro-Diagnostika rein zu Forschungszwecken auch ohne CE-Kennzeichnung in Verkehr gebracht werden. Sie müssen allerdings entsprechend gekennzeichnet werden.

Auch für IVDs gelten unterschiedliche Vorgaben an ihre technische Dokumentation. Die Klassifizierung von Risikoprodukten erfolgt über den Anhang II der Richtlinie. Produkte, die nicht im Geltungsbereich des Anhang II der RL 98/79/EG liegen und auch keine IVDs zur Eigenanwendung sind, gelten als „Sonstige“ In-vitro-Diagnostika.

4. Tierarzneimittel in Deutschland und Europa

Die Richtlinie 2001/82/EG beschreibt die Anforderungen an Tierarzneimittel innerhalb der europäischen Gemeinschaft. Die klassischen, d.h. Wirkstoff-Tierarzneimittel sind in Deutschland im AMG über § 2 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 1 abgedeckt. Nach Artikel 1 § 2 der Richtlinie sind Tierarzneimittel lediglich als Stoffe oder Stoffzusammensetzungen beschrieben. Sie dienen wie die Medizinprodukte zur Heilung, zur Verhütung von Krankheiten oder zur Wiederherstellung der physiologischen Funktion. Sie wirken am und besonders im Körper, im Gegensatz zu den Medizinprodukten, aber aufgrund ihrer pharmakologische, immunologische oder metabolische Eigenschaften.

Diese Definition entspricht der für Präsentations- und Funktionsarzneimittel des § 2 Abs. 1 AMG. Zusätzlich werden im Artikel 1 der europäischen Richtlinie 2001/82/EG Fütterungsarzneimittel im § 6, Vakzine im § 7 und homöopathische Arzneimittel im § 8 definiert. Alle Beschreibungen beziehen sich rein auf Stoffe, die wie im Art. 1 § 2 RL 2001/82/EG definiert, sowohl menschlicher, tierischer, pflanzlicher oder chemischer Herkunft sein können. Gegenstände für den Gebrauch am oder im Tier wie im deutschen Arzneimittelgesetz werden in der EU-Richtlinie nicht erwähnt. Das bedeutet, dass Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika zur tierischen Anwendung innerhalb der EU nicht geregelt sind. Das dänische Gesundheitsministerium hat diesen Status für „Tier-Medizinprodukte“ auf der hauseigenen Webseite explizit klargestellt¹⁴.

Tatsächlich können Medizinprodukte für Tiere in Europa – außerhalb von Deutschland – wie Gebrauchsgegenstände in Verkehr gebracht werden, mit

Ausnahme von medizinisch elektrischen Geräten, für die die europäischen Richtlinien für elektrische Geräte gelten, siehe Kapitel 5.3.

Wie in Kapitel 2 in der Geschichtszurie beschrieben, gilt für die klassischen tierischen Arzneimittel seit 1976 das AMG für das Inverkehrbringen in Deutschland. Die Zulassungsanforderungen sind in den Folgejahren über viele europäische Richtlinien und Verordnungen bis hin zur Pharmakovigilanz aktualisiert worden. Im Gegensatz zu den Medizinprodukten müssen die klassischen Arzneimittel einen Zulassungsprozess bei der Bundesoberbehörde durchlaufen, bevor sie vermarktet werden können. Für Tierarzneimittel gelten, zusätzlich zu den Anforderungen für Humanarzneimittel, Vorgaben für die Umweltbelastung durch die Ausscheidungen der Tiere und zu Wartezeiten für Nutztiere nach Arzneimittelgabe. Zur Umsetzung von AMG und EU-Richtlinie ist deshalb in der Tierarzneimittel-Prüfrichtlinienverordnung (TamPV)¹⁵ die Umsetzung des Anhangs I der Richtlinie 2001/82/EG vorgeschrieben. Bei Tierarzneimitteln nach § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 AMG ist das Bundesministerium für Verbraucherschutz (BVL) die zulassende Bundesoberbehörde.

Neben dem Tierarzneimittelgesetz hat sich das Tiergesundheitsgesetz (TierGesG)¹⁶ die Vorbeugung von Tierseuchen und die Gesunderhaltung von Nutztieren zum Ziel gesetzt. Es beschreibt das Inverkehrbringen, die Anwendung und die Herstellung von immunologischen Tierarzneimitteln und In-vitro-Diagnostika. IVDs dienen in diesem Zusammenhang nur der Diagnostik bestehender oder potentieller Infektionen, die behördlich überwacht sind.

5. Klassifizierung von Medizinprodukten im Falle der Zweckbestimmung für Tiere in Deutschland

Wie oben bereits beschrieben gibt es innerhalb von Europa keine Vorgaben für die Entwicklung, Herstellung und den Vertrieb von Medizinprodukten für Tiere. Die möglichen Änderungen der Klassifizierung von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika bei Änderung der Anwendung vom Mensch zum Tier in Deutschland unter Berücksichtigung der Definitionen des § 2 Abs. 2 AMG sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 zusammengefasst.

§ 2 Abs. 2 Nr.1 AMG beschreibt diejenigen Produkte, die vornehmlich stoffliche Arzneimittelfunktion in Kombination mit einem Gegenstand (kann

Medizinprodukt sein) anbieten. Hier sind die größten Überschneidungen zu den bereits oben erwähnten Borderline-Produkten bei menschlicher Anwendung zu finden. Werden Borderline-Medizinprodukte für Tiere verwendet, wird aus diesen Produkten u. U. ein Tierarzneimittel.

Maßgebend für die Zuordnung von Medizinprodukten – analogen Arzneimitteln bei Tieren sind die Begriffsbestimmungen des § 2 Abs. 2 Nr 1a - 4 AMG. Zusätzlich sind aber auch die Ausschlüsse für In-vitro-Diagnostika in §4a AMG, zu beachten.

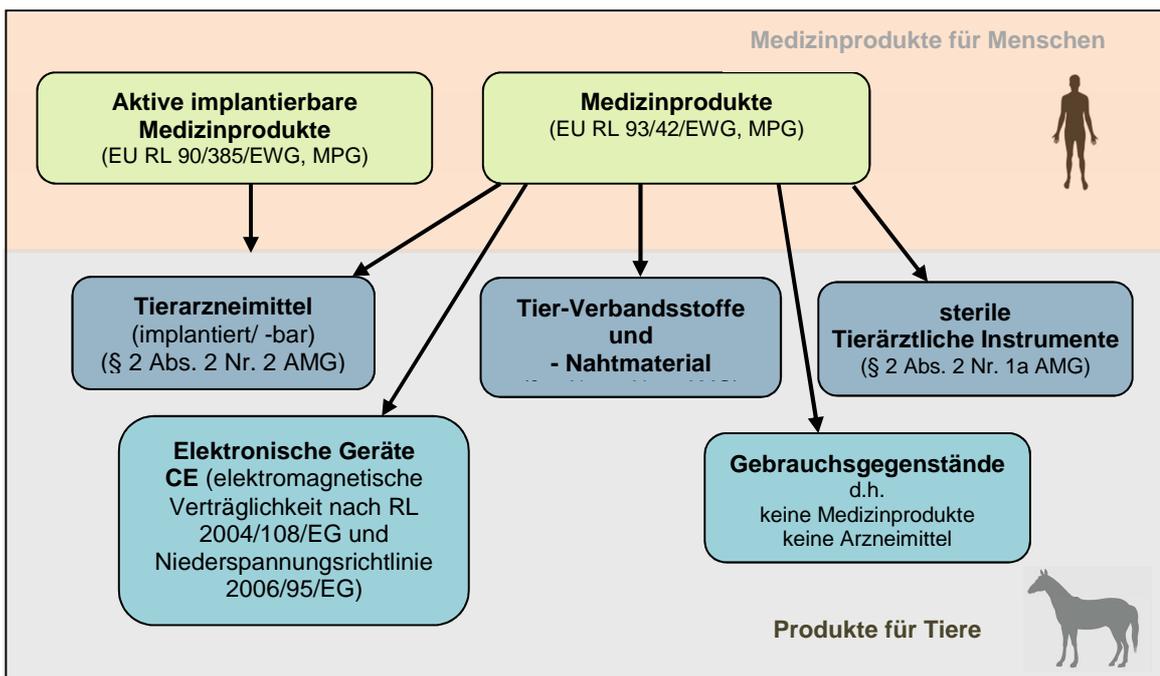


Abbildung 1. Zuordnung von Medizinprodukten bei Anwendung beim Tier

5.1 Sterile/implantierbare Medizinprodukte nach 90/385/EWG und 93/42/EWG

Werden nun Medizinprodukte in Tiere implantiert, als sterile Instrumente eingesetzt oder sie kommen als Verbands- oder Nahtmaterial bei Tieren zum Einsatz, so fallen sie unter die Definitionen der § 2 Abs. 2 Nr. 1a – 3 AMG, wie in Abbildung 1 (dunkelblau) gezeigt. Das heißt, aus dem klassischen Medizinprodukt wird ein Tierarzneimittel. Das bedeutet, dass alle Regeln des Arzneimittelgesetzes, deren Anwendung nicht auf die klassischen Produkte im Sinne des § 2 Abs. 1 und Abs. 2 Nr 1 AMG beschränkt sind, auch für diese neuen Produkte gelten. Diese Arzneimittel werden als fiktive Arzneimittel bezeichnet¹⁷, da sie keine Arzneimittel im klassischen Sinne darstellen, die üblicherweise mit einem Wirkstoff und damit einer pharmakologischen,

immunologischen oder metabolischen Wirkung in Verbindung gebracht werden. Produkte, die den Definitionen nach § 2 Abs. 2 Nr 1a – 3 entsprechen, sind die den klassischen (meist sterilen) Medizinprodukten entsprechenden Produkte bei Anwendungen am bzw. im Tier. Alle Möglichkeiten zur Umklassifizierung von Medizinprodukten nach RL 93/42/EWG und RL 90/385/EWG sind in Abbildung 1 dargestellt.

Im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln gelten für fiktive Arzneimittel nach Arzneimittelgesetz geringere Anforderungen an die Herstellung, den Vertrieb und die Vigilanz. Sind aber vor allem nicht zulassungspflichtig. Das heißt sie werden nicht als vollwertige Arzneimittel angesehen.

Die detaillierten Anforderungen an fiktive Arzneimittel werden in Kapitel 6 beschrieben. Sie gelten so nur in Deutschland, das heißt für Arzneimittel die in Deutschland hergestellt und/oder vertrieben werden sollen. Da sie in ihrem Status als Arzneimittel behördlich kontrolliert werden, sind die zuständigen Behörden damit auch in der Lage, die Qualität der Herstellung und der Sicherheit der Produkte für den Vertrieb ins nicht-europäische Ausland zu bescheinigen.

5.2 Andere Medizinprodukte

Werden nicht-aktive Medizinprodukte nach RL 93/42/EWG weder steril ausgeliefert, noch werden sie in den Körper gebracht, noch zählen sie zu Verbands- oder Nahtmaterial, so werden aus klassischen Medizinprodukten für die Anwendung am Tier einfache Gebrauchsmittel, siehe Abbildung 1. Diese Einteilung trifft auch auf stoffliche d.h. nicht gegenständliche Medizinprodukte zu, die nicht in den Körper eingebracht werden. Das wurde vormals bereits gerichtlich geklärt¹⁰, denn oft fallen die Bewertungen der Hersteller und die der Behörden hierbei unterschiedlich aus, wie z.B. im Fall von ophthalmologischen Hyaluronsäure-Gelen für Tiere. Bei vergleichbarer Anwendung beim Menschen sind diese eindeutig als Medizinprodukte klassifiziert. Laut Beschluss des Verwaltungsgerichtes Potsdam (VG 3 L 197/10) waren bei analoger tierischer Anwendung diese Produkte als einfache Gebrauchsmittel einzustufen, da sie weder Präsentations- nach Funktionsarzneimittel nach §2 Abs. 1 AMG darstellten und eine den Medizinprodukten adäquate Regelung zu stofflichen Produkten in Europa oder in Deutschland nicht existiert. Hier spielt vor allen die

Tatsache eine Rolle, dass § 2 Abs. 2 Nr.1a – 3 AMG nicht anwendbar ist, sie keine pharmakologische, immunologische oder metabolische Zweckbestimmung hatten und auch keine Arzneimittelwirkung deklariert worden war.

Damit ist für solche Produkte die Überwachung durch die mit Medizinprodukten oder Arzneimitteln betrauten Behörden ausgeschlossen. Die betroffenen Hersteller werden allerdings, falls die gleichen Produkte für Menschen bei ihnen hergestellt werden, aus eigenem Interesse auch für die Tierprodukte die entsprechende Sorgfalt anwenden. Dies ist nicht nur aus Produkthaftungsgründen der Fall, sondern auch aus Verantwortung den Anwendern gegenüber. Ihre Bemühungen sind aber von keiner deutschen Behörde bestätigbar, so dass im Fall von Exporten ins nicht-europäische Ausland ein entsprechender Nachweis über die Qualität der Herstellung oder die Unbedenklichkeit der Produkte nicht erbracht werden kann. Dennoch stellt diese Situation die gesamteuropäische Situation dar, im Hinblick auf das Verfahren mit für Tiere vorgesehenen Medizinprodukten. Das heißt, hier haben deutsche Hersteller zunächst keinen Nachteil gegenüber in anderen EU-Mitgliedsstaaten herstellenden Unternehmern. Die Ausnahme stellt Dänemark dar. Die dänische Veterinärbehörde, stellt Exportbescheinigungen für dänische Medizinproduktehersteller aus, wenn die Produkte für Tiere vorgesehen sind (siehe Kapitel 6.6.3).

5.3 Elektrische Geräte nach RL 90/385/EWG oder RL 93/42/EWG

Für elektrische medizinische Geräte für Menschen, d.h. aktive Medizinprodukte gelten neben den Vorgaben der jeweils zutreffenden Medizinprodukterichtlinien ebenfalls die Vorgaben der Richtlinien für elektrische Geräte und Maschinen. Aktive Medizinprodukte beim Menschen werden bei Verwendung beim Tier als nicht-medizinische elektrische Geräte bzw. Maschinen behandelt, siehe Abbildung 1. Da diese durch die allgemeinen Anforderungen des Anhangs I der Medizinprodukterichtlinien bzw. das MPG mit abgedeckt sind, reicht eine Konformitätserklärung nur zur 98/79/EG oder 93/42/EWG zur Abdeckung aller Richtlinien aus. Die Konformität nach der RL 90/385/EWG bezieht sich direkt auf aktive Medizinprodukte, sprich Geräte und schließt die Vorgaben übrigen Richtlinien ebenfalls direkt mit ein.

Zunächst wurden die in der Humanmedizin und der Veterinärmedizin eingesetzten elektrischen medizinischen Geräte über die Richtlinie 84/539/EWG¹⁸ geregelt, in der auch einige Geräte zur Untersuchung von Tieren gelistet waren. Diese wurde jedoch durch die Richtlinie 2008/13/EG¹⁹ wieder aufgehoben, da sie als nicht mehr erforderlich angesehen wurde. Der Schutz der Tiere wurde durch andere Rechtsvorschriften innerhalb der europäischen Union als genügend gewährleistet angesehen.

Diese Vorgaben werden aktuell durch die europäischen Richtlinie zur elektromagnetischen Verträglichkeit 2014/30/EU²⁰, für elektrische Geräte die der Niederspannungsrichtlinie 2014/35/EU²¹ sowie die Maschinenrichtlinie 2006/42/EG²² beschrieben. Die Einhaltung der dortigen Regelungen werden z. B. durch Sicherheitsprüfungen an Geräten oder Maschinen und Prüfungen zur elektromagnetischen Sicherheit belegt, die von qualifizierten/ akkreditierten Prüfzentren durchgeführt werden müssen. Danach kann durch Aufbringen des CE-Kennzeichens auf das Gerät/die Maschine und die Ausstellung einer Konformitätserklärung die Einhaltung der Anforderungen zur jeweils angewandten Richtlinie nach außen sichtbar gemacht werden. Die Einhaltung dieser Vorgaben d.h. die CE-Kennzeichnung von Geräten/Maschinen ist innerhalb der europäischen Union verpflichtend.

Die für Tiere angewandten Geräte sind deshalb als sicher in der Anwendung anzusehen. Ob ihre medizinische Zweckbestimmung erfüllt ist wird allerdings nicht überprüft und ist EU-weit somit auch nicht mit Zertifikaten belegbar.

Bei der Umwandlung von Medizinprodukte-Geräten zur Anwendung beim Tier werden damit lediglich die Konformitätserklärungen von 93/42/EWG auf die jeweils zutreffenden Richtlinien (EM, Niederspannung, Maschinen) umgeschrieben. Die CE-Kennzeichnung bleibt bestehen.

5.4 In-vitro-Diagnostika für Tiere

§2 Abs. 2 Nr 4 AMG definiert: *Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im tierischen Körper angewendet zu werden, die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des tierischen Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern bei Tieren zu dienen.*

Wird also ein in vitro Diagnostikum für die Diagnose von Tieren angewendet, sollte man annehmen, diese Produkte gelten laut §2 Abs 2 Nr 4 AMG als Tierarzneimittel. Damit gelten zunächst die Bedingungen für fiktive Tierarzneimittel. Dies ist aber nur für Diagnostika wie z. B die der klinischen Chemie zur Hämatologie, Enzymbestimmung und Elektrolytanalyse oder das Blutbild von Tieren der Fall, d.h. Diagnostika, die für die Untersuchung des physiologischen Zustand bzw. für Diagnosen am gesunden Tier verwendet werden.

Wie bei Meier, et al.²³ 2014 beschrieben, findet das Arzneimittelrecht laut § 4a AMG keine Anwendung auf Arzneimittel, die unter Verwendung von Krankheitserregern oder auf biotechnologischen Weg hergestellt wurden, um Tierseuchen zu verhüten, zu erkennen oder aber auch zu heilen. Diese In-vitro-Diagnostika fielen (inklusive Übergangsfrist) bis zum Mai 2014 unter das Tierseuchengesetz (TierSG)²⁴. In Bezug auf In-vitro-Diagnostika schloss diese Regelung zunächst alle Zielantigene ein, d.h. sie galt für alle Tierkrankheiten nachweisende In-vitro-Diagnostika. Am 1. Mai 2014 trat das neue Tiergesundheitsgesetz (TierGesG) in Kraft, das den Marktzugang für diese In-vitro-Diagnostika neu regelt. Der gesamte neue Abschnitt 4 beschäftigt sich mit der Herstellung, dem Inverkehrbringen und der Anwendung immunologischer Tierarzneimittel und In-vitro-Diagnostika für Tiere. §11 Abs. 2 TierGesG grenzt aber die Verpflichtung zur Zulassung jetzt ein auf:

1. anzeigepflichtige Tierseuchen oder
2. meldepflichtige oder mitteilungspflichtige Tierkrankheiten

In der Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen (TierSeuchAnzV²⁵) sind anzuzeigende Tierseuchen bzw. in der Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten (TKrMeldpflV²⁶) die zu meldenden Tierkrankheiten gelistet. Mitteilungspflichtige Tierkrankheiten werden in § 4 der Geflügel-Salmonellen-Verordnung (GfISalmV²⁷) vom 17. Januar 2014 aufgeführt.

Seit beginnt diesen Jahres können nun für die gleiche Anwendung gleichzeitig zugelassene und zulassungsfreie Produkte im Verkehr sein, wie z. B. für den Nachweis der Infektion mit Borrelia oder Parvovirus²⁸.

Das bedeutet, dass ein Borreliosestest für Menschen ein als „sonstiges“ IVD klassifiziertes Medizinprodukt ist, d.h. unter Selbsterklärung CE-gekennzeichnet auf den Markt gebracht wird, der gleiche Test unter Verwendung von

Tierproben aber sowohl zugelassen oder auch ohne Zulassung auf den Markt gebracht werden kann. Damit ist die gleiche nicht-regulierte Situation geschaffen wie für Medizinprodukte für Tiere, die nicht in den Bereich des AMG fallen. Das heißt, sie sind nicht mehr auf ihre medizinische Sicherheit hin behördlich überwacht.

Für alle unter die Definition des §11, Abs. 2, Satz 1 TierGesG fallenden Tier-IvDs ist eine Herstellerlaubnis mit allen weiteren Anforderungen an das verantwortliche Personal ist zu beantragen (siehe unten Kapitel 6.).

Im Gegensatz dazu führt beispielsweise ein Test auf Salmonelleninfektion beim Menschen, umgewandelt für den Nachweis von Salmonellenerregern bei Hühnern, zur Zulassungspflicht dieses Tests und der Notwendigkeit einer Herstellerlaubnis, da diese Infektion gemäß Geflügel-Salmonellen-Verordnung mitteilungsspflichtig ist und somit unter die Regelungen des TierGesG fällt.

Ausnahmen von der Zulassungspflicht nach § 11 Abs. 2 Satz 2 TierGesG betreffen Nachweismethoden entsprechend der amtlichen Methodensammlung, wenn ein Test nicht oder nicht in ausreichendem Maße zu Verfügung steht oder früher schon wissenschaftlich validiert worden sind. Befristete Ausnahmen betreffen Tierdiagnostika während Zulassungsstudien (§11, Abs. 5, TierGesG).

Für die Zulassung der Tierseuchen-IVDs ist das Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit (Friedrich-Loeffler-Institut, FLI), in Greifswald zuständig.

Die zulassungsfreie Anwendung von „in-house-Methoden“ durch das FLI wurde vom Bundesrat am 18.3.2015 durch eine Stellungnahme bekräftigt²⁹. Vormalig hatte es bereits Kritik durch den VDGH wegen der Bevorzugung von staatlichen Instituten gegenüber Privatlaboren gegeben, da diese grundsätzlich der Zulassungspflicht unterliegen³⁰.

Wie in Abbildung 2 zu sehen gibt es also 3 verschiedene Möglichkeiten, wie zunächst für den menschlichen Gebrauch entwickelte in vitro Diagnostika nach Veränderungen der Anwendung für Tiere klassifiziert werden. D.h. die entsprechenden Produkte für Tiere sind entweder hochregulierte fiktive Tierarzneimittel nach AMG, Tierseuchen-IVDs nach Tierseuchengesetz oder sie fallen nicht unter die behördliche Kontrolle medizinisch angewandter Produkte.

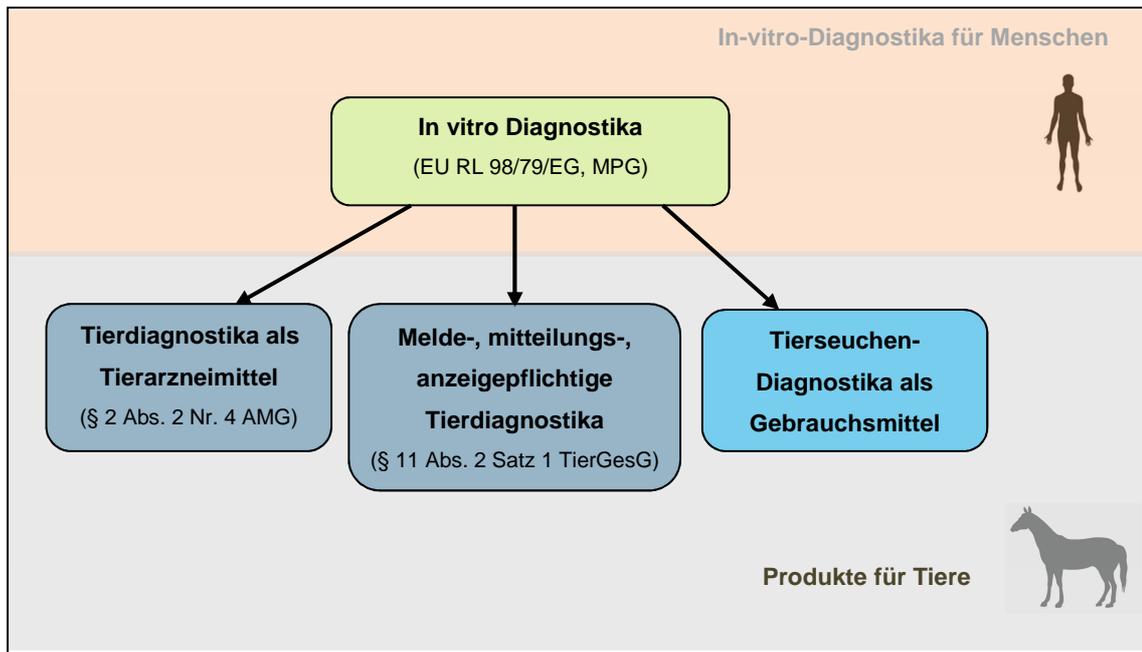


Abbildung 2. Zuordnung von In-vitro-Diagnostika bei Anwendung beim Tier

6. Umsetzung der Anforderungen an fiktive Tierarzneimittel und Tierdiagnostika

6.1 Allgemeine Anzeigenpflicht nach § 67 AMG

Grundsätzlich gilt für alle Arzneimittel die allgemeine Anzeigenpflicht nach § 67 AMG. Diese Vorgabe ist in § 67 Abs. 2 AMG genauer spezifiziert für die Arzneimittel, für die es keiner Herstellerlaubnis nach § 13 AMG bedarf. Die Herstellung von fiktiven Tierarzneimitteln oder -in-vitro-Diagnostika, muss demnach den zuständigen Landesbehörden vor Inverkehrbringen angezeigt werden. In Deutschland dürfen auch fiktive Arzneimittel nur vertrieben werden, wenn die Meldung von der zuständigen Behörde angenommen wurde und die Abnahmeinspektion, d.h. die Überprüfung der Herstellung nach Vorschrift positiv erfolgt ist, auch wenn keine Herstellerlaubnis gefordert ist.

Da nach §4a AMG die Vorgaben des AMG für IVDs, die zur Diagnose von Tierseuchen verwendet werden, nicht gelten, findet hier das Tiergesundheitsgesetz Anwendung. Dort ist die Meldepflicht in § 12 Abs. 2 TierGesG geregelt. Die Herstellung von In-vitro-Diagnostika für Tiere muss auch hier bei der zuständigen Behörde angezeigt werden. Diese prüft die Notwendigkeit für die Ausstellung einer Herstellerlaubnis nach §3 TierimpfStV

und die Pflicht zur Zulassung und gibt die Daten dann an die zuständige Bundesbehörde, das FLI, weiter. Diese Abnahmeinspektionen für Tier IVDs werden von Bundesland zu Bundesland unterschiedlich gehandhabt und reichen von Kontrolle der Herstellung nach GMP bis zur Herstellungskontrolle nach aktuellem wissenschaftlichen und technischen Stand, was in etwa einem ISO 13485 Audit entspricht. Laut §12 Abs.6 Nr 2. i) TierGesG sollten zwar GMP-Vorschriften erlassen werden, dies ist aber bislang noch nicht erfolgt.

Die Notwendigkeit einer solchen strikten Regelung für Tier-IVDs scheint mittlerweile auch von den zuständigen Bundesministerien nicht mehr als angemessen angesehen zu werden.

Die Ansprechpartner sind für jedes Bundesland über die Website der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimittel und Medizinprodukte (ZLG) einsehbar³¹. Zuständig sind zumeist die Stellen, die für GMP-Kontrolle bei Tierarzneimittelherstellern bzw. Tierarzneimittelüberwachung verantwortlich sind.

6.2 Zulassung

6.2.1 Fiktive Arzneimittel für Tiere

Nach § 21 Abs. 1 AMG dürfen Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 AMG, nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind. Zulassungsanträge für Tierarzneimittel müssen beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) eingereicht werden.

Das bedeutet im Umkehrschluss, dass alle Arzneimittel, die nicht Präsentations- oder Funktionsarzneimittel nach § 2 Abs. 1 AMG und keine Kombinationen von stofflichen und gegenständlichen Arzneimitteln nach Abs. 2 Nr. 1 AMG darstellen, keiner Zulassung bedürfen.

6.2.2 In-vitro-Diagnostika für Tiere

In-vitro-Diagnostika, die in den Geltungsbereich des § 11 Abs. 2 Satz 1 TierGesG fallen, d.h. Tests für die Diagnose von anzeigepflichtigen, meldungspflichtigen und mitteilungspflichtigen Tierkrankheiten, sind zulassungspflichtig. Die Bedingungen der Zulassung von Antragstellung bis Rücknahme sind in Abschnitt 3 d.h. in §21 - § 31 der Tierimpfstoffverordnung geregelt. Die Zulassungsunterlagen sind über die Zulassungsstelle des FLI in

Greifswald einzureichen³². Dort sind ausführliche Anleitungen und Informationsmaterial zur Zulassung erhältlich. Zusätzliche Informationen sind formlos direkt bei der Zulassungsstelle erfragbar.

6.3 Entwicklung/Klinische Studien

Die Vorgaben an die Entwicklung betreffen bei Arzneimitteln vornehmlich die präklinische und klinische Testung von stofflichen Arzneimitteln im Zuge der Zulassung. Für die meisten fiktiven Tierarzneimittel sind diese Vorgaben nicht anwendbar, da sie die Qualität und Reinheit chemischer Komponenten betreffen, sowie deren Wirkung und Umsetzung im Körper (z.B. ADME). Vorgaben zur Verifizierung und Validierung betreffen vornehmlich Produktions- und Testschritte. Die unter Medizinprodukte-Bedingungen erstellten Entwicklungsakten nach Kap 7.3 der ISO 13485:20012, sind also nicht gefragt und klinische Studien für fiktive Tierarzneimittel nicht gefordert.

Klinische Studien zum Nachweis der Sicherheit und Effektivität von Tier-IVDs nach §11 Abs. 2 Satz 1 TierGesG sind laut Aussage des FLI auch für die Zulassung nicht notwendig. Allerdings müssen die Sensitivität und die Spezifität über Validierungsstudien nachgewiesen werden.

6.4 Herstellung

Während Hersteller von Medizinprodukten sich nach Anforderungen der DIN EN ISO 13485 richten, müssen sie zur Herstellung der gleichen Produkte, allerdings für die Anwendung am Tier, die sehr viel komplexeren Vorgaben der guten Herstellungspraxis einhalten. Die Herstellung aller Arzneimittel wird in Deutschland, wie in §54 AMG gefordert, über eine Betriebsverordnung, die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)³³ geregelt³⁴. Sie erhält damit Gesetzeskraft. In § 2 Nr. 3 verweist die AMWHV auf den EU-GMP Leitfaden³⁵ als Regelwerk der Herstellung europäischer Arzneimittel und dient damit der Umsetzung der europäischen Richtlinien 2003/94/EG³⁶ für Humanarzneimittel und 91/412/EWG³⁷, für Tierarzneimittel in deutsches Recht. Die Regelungen der EU-Leitlinie sind die Grundlage für Inspektionen zur Kontrolle der Herstellung von Arzneimitteln durch die zuständigen deutschen Behörden.

Dabei beschreibt der Teil I der GMP-Leitfadens die Vorgaben zur Herstellung von Human- und Tierarzneimittel, der Teil 2 die Anforderungen an die Herstellung von als Ausgangsstoffe eingesetzten Wirkstoffe. Zusätzlich wird über mittlerweile 19 Anhänge speziell auf die verschiedenen Arzneimitteltypen eingegangen. Der Anhang 5 beschreibt z. B. die Herstellung von Tierimpfstoffen, Anhang 4 die Herstellung von nicht-immunologischen Tierarzneimittel, den Produkten, die den Medizinprodukten für Tiere am nächsten kommen.

Wie in der deutschen Einleitung zum GMP-Leitfaden³⁸ beschrieben wird jedoch beim Verweis zur Herstellung nach EU-Vorgaben fälschlicherweise davon ausgegangen dass, *Herstellungserlaubnisse für alle Arzneimittelhersteller in der Europäischen Union vorgeschrieben sind, gleichgültig, ob die Produkte innerhalb oder außerhalb der Union verkauft werden.* Dabei wird übersehen, dass es in Deutschland geregelte Produkte gibt, die nicht mit den europäischen Vorgaben übereinstimmen. Der EU-GMP Leitfaden bezieht sich als EU-Regelung nur auf die klassischen herstellerlaubnis-pflichtigen Arzneimittel!

Dennoch beschreibt die AMWHV im Abschnitt 3 ab § 12 die Herstellungsverpflichtungen nach GMP für Arzneimittel in Deutschland – ohne Ausnahme und ohne auf die Ausnahmen des AMG selbst einzugehen (siehe Kapitel 7.3.2 ff).

Herstellung, Chargenprüfung, Kennzeichnung und Abgabe von Tierdiagnostika sind in der Tierimpfstoffverordnung (TierImpfStV)³⁹ geregelt, vergleichbar der AMWHV für Tierarzneimittel. Nach § 12 Abs. 6 Nr. 2i soll die Herstellung von Tierdiagnostika nach §11 Abs. 2 Satz 1 TierGesG, gleich der von Tierimpfstoffen, nach GMP neu geregelt werden. Die bestehende Situation für Tierseuchen-IVDs wird jedoch als so akzeptabel angesehen, dass die Notwendigkeit der Regelung einer GMP-Herstellung in den Hintergrund gerückt ist. Lediglich für Tierimpfstoff, also Mitteln, die zur Anwendung am Tier vorgesehen sind, wird die Einhaltung von GMP-Regeln zur Herstellung in §8 TierImpfStV gefordert. Für Tierdiagnostika nach §11 Abs. 2 Satz 1 TierGesG gelten die Regeln des §8 Abs. 2ff TierImpfStV, dabei besagt der Absatz 5, dass *Herstellung und Prüfung der Mittel nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik validiert* sein müssen. Dies entspricht in etwa den

Vorgaben der Herstellung nach den Regeln der ISO 13485 und wird durch eine Abnahmeinspektion vor Ausstellung einer Herstellerlaubnis überprüft.

6.4.1 Good Manufacturing Practice (GMP) – die gute Herstellungspraxis für fiktive Arzneimittel

6.4.1.1 Praktische Umsetzung von GMP für „Tier-Medizinproduktehersteller“

Die größte Herausforderung für Medizinproduktehersteller, stellt die Anforderung zur Herstellung fiktiver Arzneimittel nach GMP dar. Das bedeutet einen enormen zeitlichen, finanziellen und personellen Mehraufwand gegenüber den Herstellvorschriften für normale Medizinprodukte. Der Hauptunterschied der Systeme lässt sich grob als Ersatz des 2-Augen-Prinzips bei ISO13485 basierten Systemen durch ein 4-Augen-Prinzip zusammenfassen. Nach ISO 13485 ist lediglich ein kontrolliertes Inverkehrbringen durch den Hersteller gefordert, sprich die Prüfung der Produkte und Freigabe bei Übereinstimmung mit den Anforderungen/Spezifikationen. Dies geschieht üblicherweise innerhalb der Produktion durch Personal, das in den Produktionsprozess eingeschlossen ist. Diese Selbstkontrolle ist dagegen nach GMP Richtlinien nicht erlaubt. Die Produktion muss wie unter ISO 13485 unter kontrollierten Bedingungen stattfinden, das heißt nach schriftlich vorgegebenen Herstellenweisungen. Qualifikation oder Schulung des Personals muss für alle Prozesse der Produktion nachweisbar sein, die Produktionsgeräte müssen gewartet und kontrolliert sein.

Die Validierung eines jeden Produktionsschrittes und die Qualifikation eines jeden Produktionsgerätes müssen aber viel detaillierter belegt sein. Das bedeutet, die Validierungspflicht ist unabhängig davon, ob das Endprodukt in seinen Spezifikationen genau kontrolliert werden kann, wie es die ISO 13485 vorgibt. Für die „Tier-Medizinproduktehersteller“ bedeutet das oft einen kaum machbaren Mehraufwand an Räumlichkeiten, Personal, Ausrüstung und Aufrechterhaltung.

In Tabelle 1 sind ist ein grober Vergleich der Vorgaben der ISO 13485 für Medizinproduktehersteller mit denen der AMWHV und dem Europäischen GMP-Leitfaden für Arzneimittelhersteller zusammengefasst.

Tabelle 1. Vergleich der Vorgaben zur Herstellung

Anforderung	Qualitätsmanagementsystem für Medizinproduktehersteller	Gute Herstellpraxis für Hersteller fiktiver Arzneimittel
Grundlage	EN ISO 13485:2012	AMWHV (EU-GMP Leitfaden)
	Freiwillige Norm	Gesetzliche Vorgaben
Globale Verbreitung	International harmonisierte Norm	Verschiedene Versionen (EU-GMP, bGMP [Brasilien] , FDA, 21 CFR Part 820 [USA] etc.)
Fokus	System-orientiert	Herstellungs- (Produkt) orientiert
Überprüfung...	Audit	Inspektion
...durch	Zertifizierung über privat-rechtliche, über die DAKKS akkreditierte Organisationen (TÜV, DEKRA etc.)	Ausstellung von GMP-Bescheinigungen nur durch staatliche Behörden (LaGeSo/Berlin, MSDF/Korea, FDA/USA)
Räumlichkeiten	Keine detaillierten Vorgaben. Lediglich Überwachung produkt-konformer Umgebungsbedingung	Strikte Trennung von Produktion und Qualitätskontrolle, Qualifizierung der Räumlichkeiten
Personal	Unabhängiger QMB, keine Vorgaben für Leitung Herstellung. QC innerhalb der Herstellung üblich.	Strikte Trennung Herstellungsleiter, Leiter QC, Chargenfreigabe durch Sachkundige Person plus weitere Funktionen
Chargenfreigabe	Nachweis der Chargenrückverfolgbarkeit incl. Freigabe – keine personelle Festlegung. Für IVD nach Anhang IIa, Chargenfreigabe durch das Paul-Ehrlich Institut.	Sachkundige Person(en) nach § 14 AMG bzw. § 16 AMWHV Sachkunde ist nach § 15 AMG nachzuweisen und praktisch nur durch Abschluss eines Pharmaziestudiums erfüllbar
Vigilanz	Sicherheitsbeauftragter für Medizinprodukte - (Fach)Akademiker plus Produktkenntnis/ Schulung oder - Berufserfahrung plus Produktkenntnis/ Schulung	Sachkundige Person für Pharmakovigilanz (Stufenplanbeauftragter nach § 63a Abs. 1 AMG bzw. für fiktive TAM Beauftragte Person gem. § 19 Abs. 7 AMWHV)
Validierung	Nur wenn das Endergebnis nicht überprüfbar ist. Ausnahme: Sterilisation	Grundsätzlich Validierung aller verwendeten Methoden und Geräte (Ausnahme: Pharm. Eur. Methoden werden nur verifiziert)
Geräte	Kalibration/Wartung	Installationsqualifizierung (IQ), Operationsqualifizierung (OQ), Leistungsqualifizierung (PQ)

6.4.1.2 Räumlichkeiten

Erster wesentlicher Unterschied zwischen einem ISO 13485-basierten System und der Produktion unter GMP-Bedingungen ist der Fokus der Guten Herstellpraxis auf Einhaltung der Vorgaben zum räumlichen Umfeld der Produktion. Spricht die ISO 13485 in Kap 6.4. lediglich von geeigneter Arbeitsumgebung, legt die AMWHV in § 5 genauer Regeln fest. Die Betriebsräume müssen so angeordnet sein, dass sie dem Produktionsablauf,

d.h. der Reihenfolge der Arbeitsschritte entsprechen und gesichert sind gegen unbefugten Zutritt. Entscheidend ist weiter eine Qualifizierung der Produktionsräume für Tierarzneimittel vor Produktionsbeginn. Sehr detaillierte Vorgaben für die Qualifikation der Sterilproduktion, die für die Herstellung von fiktiven Arzneimitteln relevant sind, werden Anhang 1 zum GMP-Leitfaden gemacht⁴⁰. Funktionseinheiten wie Produktion und Qualitätskontrolle sind komplett räumlich zu trennen. Zur Überprüfung der Konformität der Produktion mit GMP-Bedingungen sind den überwachenden Behörden deshalb im Vorfeld einer Inspektion Raumpläne vorzulegen, die sowohl den Personalfluss, den Materialfluss, als auch kontrollierte Lagerräume darstellen.

6.4.2 Personal (in verantwortlicher Stellung) zur Herstellung fiktiver Arzneimittel nach AMG

Für alle Personen in verantwortlicher Stellung müssen in beiden Systemen d.h. sowohl bei Medizinprodukteherstellern nach Kapitel 5, EN ISO 13485:2012 als auch bei Arzneimittelherstellern nach § 4 Abs. 2 AMWHV Arbeitsplatzbeschreibungen und Organigramme vorliegen. Laut § 12 Abs. 1 Satz 5 AMWHV müssen die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle voneinander unabhängig sein. Zusätzlich wird die Funktion einer persönlich haftenden Sachkundige Person gefordert, die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist und so bei Medizinprodukteherstellern nicht gefordert ist.

Dadurch bedingen sich zusätzliche Stellen innerhalb der Organisation im Vergleich zu Medizinprodukteherstellern.

Alle verantwortlichen Funktionen sind im Vergleich zwischen ISO13485-Systemen und einer GMP-Umgebung in Tabelle 1 aufgeführt.

6.4.2.1 Leitung der Herstellung

Für alle Tätigkeiten der Herstellung, außer der endgültigen Chargenfreigabe, ist der Herstellungsleiter verantwortlich. Seine Aufgaben müssen laut §12 AMWHV genau beschrieben sein, die einzelne Herstellschritte müssen entsprechend dem §13 AMWHV über schriftliche, geprüfte und freigegebene Herstellenweisungen (SOPs, Verfahrensanweisungen oder ähnliches) sowie deren Prüfungen festgelegt sein.

6.4.2.2 Leitung der Qualitätskontrolle

Diese Funktion ist im Medizinproduktegesetz nicht als separate Position vorgesehen, sondern kann hier innerhalb der Produktion bzw. in deren Bereich ausgeübt werden. Nach AMWHV und AMG ist auch für fiktive Arzneimittel ein von der Produktion unabhängiger Leiter der Qualitätskontrolle einzusetzen. Seine Aufgabe laut §14 AMWHV bestehen in der Kontrolle des Wareneingang bis zur Freigabe der Chargenprüfung der Fertigarzneimittel und deren Kennzeichnung mit einem Haltbarkeitsdatum.

6.4.2.3 Die Sachkundige Person

Die Verpflichtung, eine Sachkundige Person nach § 14 AMG zu benennen, ist dort direkt mit dem Antrag auf Erteilung der Herstellerlaubnis nach §13 AMG gekoppelt. Die Sachkundige Person haftet mit ihrem privaten Vermögen für eigene Fehler und Fehler von Mitarbeitern, die in ihren Verantwortungsbereich fallen. Es solche Mitarbeiterfunktion gibt es bei Medizinprodukteherstellern nicht. Dementsprechend wird diese Funktion dort besonders kritisch betrachtet.

Hersteller fiktiver Tierarzneimittel scheinen nach §14 AMG zunächst nicht dazu verpflichtet zu sein, eine Sachkundige Person für die Herstellung und das Inverkehrbringen zu benennen, da die Forderung nach einer Herstellerlaubnis in §13 AMG und damit die nach einer Sachkundige Person nach §14 AMG fiktive Arzneimittel nicht einbezieht. Seit 2006 gilt aber die AMWHV. Sie dient der Umsetzung des § 54 AMG, wonach eine Betriebsverordnung die Umsetzung des AMGs regeln soll. Dies wird vor allem über die Umwandlung der EU-GMP-Richtlinien in deutsches Recht umgesetzt. §12 AMWHV regelt die Anforderungen an Personal in verantwortlicher Stellung und damit die Funktion der Sachkundigen Person. Sie darf laut Kapitel 2 des EU-GMP-Leitfadens personenidentisch sein mit dem Leiter der Herstellung oder dem Qualitätskontrollleiter sein und ist nach § 16 AMWHV für die Freigabe der Arzneimittelchargen zuständig. Im §12 Abs.1 AMWHV wird gefordert, dass der Verantwortungsbereich der Sachkundigen Person nach Maßgabe von § 19 AMG schriftlich festzulegen ist. In § 19 AMG allerdings wird die Freigabe jeder Charge eines Arzneimittels durch die Sachkundige Person nach § 14 AMG gefordert. Mit diesem Bezug auf den §14 AMG ist die Funktion der

sachkundigen Person dann wieder an die Herstellerlaubnis gekoppelt, was im Fall der fiktiven d.h. gegenständlichen Arzneimittel siehe oben nicht gefordert ist. Damit wäre die Funktion eigentlich obsolet. Die AMWHV gilt aber uneingeschränkt für alle Arzneimittel, das heißt, sie hat gegenüber den europäischen Richtlinien einen erweiterten und gegenüber dem deutschen Arzneimittelgesetz einen angepassten Geltungsbereich. Ob wie oben bereits beschrieben, die Forderungen der AMWHV bindend sind, auch wenn sie im Widerspruch zum AMG stehen, ist eine Frage die nur gerichtlich klärbar ist. Zur Zeit müssen sie befolgt werden.

Hauptproblem der Forderungen nach einer Sachkundige Person stellt für „Tier-Medizinproduktehersteller“ die in § 15 AMG geforderte Qualifikation der Sachkundigen Person dar. Neben dem Nachweis der Zuverlässigkeit durch ein polizeiliches Führungszeugnis zur Vorlage bei der lokalen Behörde sind in § 15 AMG ganz konkrete Vorgaben an die Ausbildung gefordert. Zwar wird nach § 14 AMG statt einer *Approbation als Apotheker* auch *das Zeugnis über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie, der Human- oder der Veterinärmedizin abgelegte Prüfung sowie eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln* als ausreichend anerkannt. Allerdings müssen dann zusätzlich Nachweise vorgelegt werden über alle innerhalb eines Pharmaziestudiums absolvierten Fächer, deren theoretischer und praktischer Unterricht mit Zeugnis durch eine Hochschule belegt werden muss. Das heißt, auch Nacharbeit der einzelnen Fächer in einem Unternehmen oder durch Fortbildung außerhalb einer Hochschule werden nicht anerkannt.

Praktisch ist dadurch die für die Sachkundige Person geforderte Qualifikation in Gänze nur durch ein Studium der Pharmazie möglich. Andere naturwissenschaftliche Studiengänge bzw. Studiengänge in Human- oder Veterinärmedizin decken jeweils nur Teilaspekte ab. Da die fehlenden Fächer nicht modular angeboten werden, ist damit die Funktion der Sachkundigen Person durch Nicht-Pharmazeuten seit Einführung der AMWHV 2006 praktisch nicht mehr erfüllbar. Für Personen, die ohne diese Kenntnisse die Funktion der Sachkundigen Person bis 2006 erfüllten, gelten Ausnahmeregelungen.

Leider ist damit nicht berücksichtigt, dass für fiktive Arzneimittel die Freigabe und Kontrolle der gelieferten Chargen oft ganz konkrete Vorgaben aus Molekularbiologie, Ingenieurwissenschaften oder Physik erfordern, für die wiederum die Qualifikation von Pharmazeuten nicht ausreicht bzw. ungeeignet ist.

Das heißt, dass die in der AMWHV geforderte Sachkundige Person bei der Kontrolle von Chargen fiktiver Arzneimittel ihre Funktion nicht sachkundig durchführen kann, weil die tatsächlich benötigte Sachkunde fehlt. Hier bedarf es einer Überarbeitung/Aktualisierung der bestehenden Gesetzeslage.

6.4.2.4 Stufenplanbeauftragter nach Maßgabe des § 63a AMG

Als weitere wichtige Funktion gilt der Stufenplanbeauftragte nach § 63a AMG, in Europa gleichbedeutend mit der Sachkundigen Person für Pharmakovigilanz. Sie ist verantwortlich für die Pharmakovigilanz und den Kontakt zu Behörden, wobei hier personelle Überschneidungen mit der Sachkundigen Person (nach GMP) erlaubt sind. Die Anforderung nach Benennung eines Stufenplanbeauftragten durch einen pharmazeutischen Unternehmer ist laut § 63a Abs. 1 AMG aber nur für Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 AMG also nicht für fiktive Arzneimittel nach § 2 Abs. 2 Nr. 2 – 4 AMG vorgesehen. Insgesamt sind die hohen Anforderungen des AMG zu Aufbau und Aufrechterhaltung eines Pharmakovigilanzsystems für Firmen, die nur fiktive Arzneimittel in Verkehr bringen nicht gefordert.

Allerdings ist laut § 19 Abs. 7 AMWHV eine Beauftragte Person zu benennen, die die Verpflichtungen nach § 19 Abs. 1 – 5 AMWHV erfüllt. Anforderungen an die Sachkunde einer solchen Beauftragten Person sind in der AMWHV nicht enthalten. In der Praxis heißt das, dass der bisherige Sicherheitsbeauftragte für Medizinprodukte diese Aufgabe auch bei Änderung der Medizinprodukte in fiktive Arzneimittel für Tiere übernehmen kann.

6.4.2.5 Informationsbeauftragter nach Maßgabe des § 74a AMG

Für klassische Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 AMG ist zur Überprüfung der Einhaltung der Vorgaben an die gesamte Kennzeichnung nach § 74a AMG die Funktion des Informationsbeauftragten vorgeschrieben. Dies entfällt damit im Umkehrschluss für fiktive Arzneimittel. Eine analoge Stelle bei Medizinproduktfirmen gibt es ebenfalls nicht.

6.4.3 Personal zur Herstellung zulassungspflichtiger Tierdiagnostika nach TierGesG

Um solche nicht-passenden Vorgaben wie im Abschnitt 6.4.2 zu vermeiden, sind beispielsweise die Anforderungen für eine Sachkundige Person, die für die Herstellung und den Vertrieb von Tierdiagnostika nach §12 Satz 2 TierGesG verantwortlich ist, in § 5 Abs. 1 Satz 2 der Tierimpfstoffverordnung (TierImpfStV) genauer geregelt. Dieser besagt, dass eine Sachkundige Person mit einem abgeschlossenen, fachlich passenden medizinischen oder wissenschaftlichen Hochschulstudium, eine ausreichende Erfahrung im Umgang mit den relevanten Tierseuchenerregern haben muss, auf die sich die Herstellerlaubnis beziehen soll. Die detaillierte Auflistung der Fachkenntnisse eines Pharmazeuten wie im AMG in § 15 aufgeführt, ist hier nicht enthalten.

Zusätzlich sind die Anforderungen an die Qualifikation der Sachkundigen Person in § 5 TierImpfStV den neuesten universitären Ausbildungsgängen angepasst. Das bedeutet in der Praxis, dass nur ein abgeschlossener Masterstudiengang oder ein Staatsexamen der Definition eines Hochschulstudiums entspricht. Ein Bachelorabschluss wird nicht anerkannt.

Die in § 5 TierImpfStV geforderte Qualifikation gilt gleich für Herstellungsleiter, Kontrollleiter und die sachkundige Person.

6.5 Kennzeichnung/Labeling

Die Kennzeichnung von Produkten für Tiere ist im Arzneimittelgesetz im §10 Abs. 5 geregelt. Allen Vorgaben für den Inhalt der für Arzneimittel üblichen Fachinformation oder zur Etikettierung ist der Geltungsbereich für Arzneimittel nach § 1 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 AMG vorangestellt, was die fiktiven Tierarzneimittel zunächst ausschließt.

6.5.1 Fiktive therapeutische Tierarzneimittel nach § 2 Abs. 2 Nr. 1a, 2 oder 3 AMG

Im § 15 Abs. 2 AMWHV gibt es klare Vorschriften für die Kennzeichnung speziell von Arzneimitteln nach § 2 Abs. 2 Nr. 1a, 2 oder 3 AMG. Danach müssen die Verpackungen für diese Produkte nach § 10 AMG gekennzeichnet

werden. Die nicht anwendbaren Angaben zu Darreichungsform, Wirkstoffen und Wartezeit können jedoch entfallen.

Damit müssen sinngemäß folgende Angaben des § 10 Abs. 5 AMG für die Kennzeichnung verwendet werden:

1. Bezeichnung des Arzneimittels, gefolgt von der Angabe der Stärke, und der Tierart,
2. die Chargenbezeichnung,
3. der Name / Firma / Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers
4. die Tierarten, bei denen das Arzneimittel angewendet werden soll,
5. die Art der Anwendung,
6. das Verfallsdatum ist mit Monat und Jahr anzugeben.

(Anmerkung: Allerdings kann das Verfallsdatum nicht wie bei Medizinprodukten als „haltbar bis“ unter Verwendungen des Symbols „Eieruhr“ angegeben werden, sondern der ausgeschriebene Wortlaut: „verwendbar bis“ ist zu benutzen.)

7. soweit erforderlich, besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln,
8. der Hinweis, dass Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahrt werden sollen, (sowie weitere Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung),
9. der Hinweis „Für Tiere“,
10. der Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl,
11. bei Mustern der Hinweis „Unverkäufliches Muster“.

Die Bezeichnung der Bestandteile muss laut § 10 Abs. 6 AMG nach WHO Standard erfolgen. Da diese Kurzbezeichnungen zumeist nicht passend sind, sind gebräuchliche wissenschaftliche Bezeichnungen zu wählen und diese mit den Bundesoberbehörden abzustimmen. In einer Datenbank nach § 67a AMG sollen akzeptierte Begriffe veröffentlicht werden. Zur Bezeichnung der Menge sind die in der EG akzeptierten Maßeinheiten, biologische Einheiten oder andere wissenschaftlich gebräuchliche Angaben zur Wertigkeit zu verwenden. Abkürzungen sind erlaubt, insofern sie allgemein erkennbar sind.

Wenn nicht bereits auf dem Behältnis oder der Verpackung angegeben sind, müssen in der Packungsbeilage laut §15 Abs. 2, Satz 3, AMVHV folgende Inhalte zusätzlich anzugeben werden:

1. die Anwendungsgebiete,
2. die Gegenanzeigen,
3. die Nebenwirkungen,
4. die Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.

Die Vorgaben für die Packungsbeilage nach § 11 AMG gelten nicht für fiktive Arzneimittel.

6.5.2 Fiktive diagnostische Tierarzneimittel nach § 2 Abs. 2 Nr. 4 AMG

Für Tierdiagnostika im Sinne des AMG gilt nach § 15 Abs. 3 AMWHV, dass sie nur in den Verkehr gebracht werden dürfen, wenn ihre Behälter und Verpackungen (falls vorhanden) mit den in § 10 Abs. 1, 2, 6, 8 und 9 AMG geforderten Angaben gekennzeichnet sind. Die Angaben über die Darreichungsform können entfallen. Weiter wird in der AMWHV gefordert, dass Wirkstoffe für Tierdiagnostika in Art und Menge anzugeben sind, soweit sie für die Funktion des Diagnostikums charakteristisch sind. Besteht das Tier-IVD aus mehreren Teilen, so sind auf den einzelnen Behältern und, soweit verwendet, auf der Verpackung die Chargenbezeichnungen der einzelnen Teile anzugeben. Aus Platzmangel kann die Angabe der Wirkstoffe nach Art und Menge auch auf der Verpackung oder in einem beigefügten Informationsblatt d.h. der Packungsbeilage angegeben werden.

6.5.3 Tierdiagnostika nach TierGesG

Die Kennzeichnung der Verpackung von IVDs zum Nachweis von melde-, mitteilungs-, oder anzeigepflichtigen Tierkrankheiten nach §11 Abs. 2 TierGesG ist im Abschnitt 5 der TierImpfStV geregelt. Dort sind in § 35 Abs. 1 alle Anforderungen an die Kennzeichnung der Verpackung von IVDs gelistet. Zusätzlich muss bei Zugabe einer Positiv/Negativkontrolle laut §35 Abs. 2 TierImpfStV die Spezies angegeben werden, aus der das Serum gewonnen wurde.

Der genaue Inhalt und die Reihenfolge der Angaben der Packungsbeilage, die nur die Bezeichnung „Gebrauchsinformation“ tragen darf, ist im § 36 Abs. 2 TierImpfStV beschrieben, da diese Mittel im Gegensatz zu Impfstoffen nicht am Tier angewendet werden. Interessanterweise wird in § 36 Abs. 2 TierImpfStV Nr.2 die Erstellung einer Arbeitsanweisung gefordert, die so in keiner anderen Vorgabe für „Tier-Medizinprodukte“ enthalten ist. Arbeitsanweisungen sind bei

allen Medizinprodukten und IVDs von besonderer Bedeutung, da sie die Verwendung bzw. die Folge der Arbeitsschritte erklären. Weitere Informationen sind auf der Webseite des FLI zu finden.⁴¹

Damit wird, wie auch schon bei der Qualifikation des Personals, deutlich, dass sich die TierimpfStV mehr als die auf Produkte nach §2 Abs.2 Nr 1a – 4 AMG bezogenen Regelungen der AMWHV aktuell auf die speziellen Anforderungen von Medizinprodukten eingeht, das heißt viel praxisnaher und anwenderorientiert ist.

6.6 Vertrieb

6.6.1 Deutschland

Für den Vertrieb in Deutschland ist entscheidend, ob es für die Herstellung einer Herstellerlaubnis und für den Vertrieb der Meldung an und Zustimmung durch eine deutsche Behörde bedarf. Nur nach erfolgter Annahme der Meldung nach § 67 Abs. 2 AMG oder § 11 Abs. 2 eventuell verknüpft mit einer Abnahmeinspektion ist der Vertrieb von Tierarzneimitteln und Tier-IVDs in Deutschland gestattet. Nicht geregelte „Tier-Medizinprodukte“ (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2) werden als Gebrauchsmittel für Tiere oder als Geräte/Maschinen vertrieben.

6.6.2 Europa

In Europa gibt es keine Anforderungen an „Tier-Medizinprodukte“ inklusive Tier-IVDs. Deshalb gibt es auch keine Anforderungen an den Vertrieb dieser Produkte innerhalb von Europa.

Da die Regelungen für Tierarzneimittel in Deutschland nicht europäisch harmonisiert sind, werden in Deutschland fiktive Tierarzneimittel unter Bedingungen hergestellt, die so in Europa nicht gefordert sind. Das bedeutet einen Wettbewerbsnachteil für in Deutschland ansässigen Firmen, bedingt durch einen Mehraufwand für Produktion nach GMP, Zulassungs- und Chargenkontrollkosten. Zusätzlich besteht ein Problem für nach Deutschland zu importierende Produkte, die hier als Tierarzneimittel oder Tier-IVD gelten, außerhalb von Deutschland aber keiner besonderen Herstellkontrolle unterliegen.

Das heißt, dass sich Firmen, die solche Produkte in Deutschland in Verkehr bringen wollen, einer Abnahmeinspektion unterziehen müssten. Praktisch ist dies aber nicht der Fall, da deutsche Behörden GMP-Herstellung von fiktiven Arzneimitteln im Ausland nicht überprüfen und die landeseigenen Behörden dafür nicht zuständig sind.

Da im Gegensatz zu den AMG-Vorschriften für fiktiven Tierarzneimittel gelten die Regelungen für Tierseuchen-IVDs innerhalb Europas als Qualitätsmerkmal. Deshalb werden regelmäßig Zulassungen für Tierseuchen-IVDs aus dem europäischen Ausland für den Vertrieb in Deutschland über das FLI beantragt. Die Zulassung von Tierseuchen-IVDs über das FLI ist für deutsche Hersteller ein Verkaufsvorteil in ganz Europa und weltweit. Andere Staaten Europas arbeiten deshalb am Aufbau ähnlicher Systeme.

6.6.3 Weltweit

Die Definitionen für Medizinprodukte für Tiere sind erwartungsgemäß weltweit sehr unterschiedlich. Sollten Vorgaben für Tiermedizinprodukte bestehen ist vor allem eines wichtig: Die Möglichkeit Exportzertifikate für diese Produkte bei den ausländischen Behörden einreichen zu können! Für alle unregulierten Produkte sind diese in Deutschland uns zumeist in Europas nicht verfügbar.

In vielen Ländern wie z. B. der Türkei sind „Tier-Medizinprodukte“ nicht geregelt, ähnlich wie in Europa. In USA sind Produkte für Tiere in die Definition der Medizinprodukte eingeschlossen. Das bedeutet, dass z.B. Medizinprodukte für Tiere dort vergleichbar zu menschlichen Medizinprodukten gelistet oder zugelassen werden müssen.

In vielen asiatischen Ländern wie z. B. in Thailand sind ebenfalls tierische Medizinprodukte definiert. Zur Einfuhr muss dort ein deutsches „Free Sales Certificate (Freihandelszertifikat)“ vorgelegt werden, über das der Vorkommnisfreie Vertrieb behördlich bestätigt wird. Da es in Europa und auch in Deutschland allerdings keine „Tier-Medizinprodukte“ gibt, stellt in Deutschland keine Behörde ein entsprechendes Zertifikat aus. Alternativ kann ein CPP, d.h. ein „Certificate of Pharmaceutical Products“ bei der lokalen Behörde angefordert werden, jedoch nur dann, wenn das Produkt als Tierarzneimittel klassifiziert wurde, und nach GMP-Inspektion die einwandfreie Herstellung bestätigt wurde. Für Veterinär-IVD können Qualitätsbescheinigungen nur bei Klassifizierung nach §2 Abs. 2 Nr. AMG für GMP-Produktion ausgestellt werden

oder es wird die Herstellerlaubnis bzw. die Zulassung als Qualitätsnachweis für IVDs nach §12 Satz 2 TierGesG verwendet.

Wie dieses Problem für unregelmäßig „Tier-Medizinprodukte“, außerhalb von Deutschland, aber innerhalb von Europa, gelöst werden kann, wird am Beispiel Dänemarks demonstriert.

Mit Stand vom 13. Dezember 2011 war auf der Website der dänischen Medizinproduktebehörde eine Erklärung zur Verwendung von Medizinprodukten für Tiere zu lesen⁴². Darin wird zunächst klargestellt, dass es keine Anforderungen an die CE-Kennzeichnung für Medizinprodukte für Tiere in Europa gibt, da innerhalb der EG nur Medizinprodukte für Menschen in die Richtlinien eingeschlossen sind. Darin heißt es weiter, dass die Verwendung von den Richtlinien-entsprechend, CE-gekennzeichneten, „humanen“ Medizinprodukten für Tiere durchaus richtlinienkonform ist und Medizinproduktehersteller, denen Korrekturmaßnahmen nach Sicherheitsproblemen bei CE-markierten Medizinprodukten bekannt werden, diese auch für die Tieranwendung berücksichtigen müssen. Seit Januar 2015 ist die Erklärung um einen entscheidenden Satz erweitert worden. Die dänische Medizinproduktebehörde (Danish Health and Medicines Authority) stellt für CE-gekennzeichnete Medizinprodukte für Tieranwendung keine Freihandelszertifikate aus. Diese können aber ab sofort von der dänischen Veterinärbehörde angefordert werden (Danish Veterinary and Food Administration - www.foedevarestyrelsen.dk). Das bedeutet, dass in Dänemark de facto Medizinprodukte für Tiere analog denen für Menschen gehandhabt werden und sogar die Ausstellung von für den Export enorm wichtigen Dokumenten „geregelt“ ist.

Auf Nachfrage bei der entsprechenden Behörde z. B. in Österreich (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen -BASG) wurde dieser Weg dort nicht als Möglichkeit offengelegt. In Deutschland ist ein solches Vorgehen bislang ebenfalls nicht machbar.

6.7 Marktüberwachung (Vigilanz)

Die Anforderungen an die Marktüberwachung wurden in den letzten Jahren sowohl für Arzneimittelhersteller als auch für Hersteller von Medizinprodukten

sehr verschärft, bedingt für letztere besonders durch den PIP Skandal in Frankreich⁴³.

6.7.1 Tierarzneimittel

Für Arzneimittel ist die Pharmakovigilanz ausschließlich für die klassischen Arzneimittel nach § 2 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 1a vorgesehen. Regelmäßige Pharmakovigilanzmeldungen oder aber auch Inspektionen des Pharmakovigilanzsystems sind daher für Hersteller von fiktiven Tierarzneimitteln obsolet. Nach § 19 Abs. 7 AMWHV muss aber ein Unternehmer, der andere Produkte als die klassischen zulassungspflichtigen Arzneimittel in Verkehr bringt, eine Beauftragte Person mit erforderlicher Sachkenntnis benennen, die die Prüfung von Meldungen und gegebenenfalls die Meldung von Arzneimittelrisiken an Behörden gemäß § 19 Abs. 1-5 AMWHV übernimmt. Damit ist das Verfahren mit dem Vigilanzverfahren bei Medizinproduktehersteller vergleichbar. Der Sicherheitsbeauftragte für Medizinprodukte darf die Aufgaben der Beauftragten Person nach § 19 AMWHV erfüllen.

6.7.2 Tierseuchendiagnostika nach TierGesG

Für das Monitoring der Tierseuchen inklusive Annahme von Meldungen von den Tierseuchen-IVD-Herstellern oder auch sonstigen Meldung über Fehlfunktionen von Tierseuchen-IVDs ist laut § 30 Abs. 1 TierImpfStV das FLI zuständig. So ist laut §30 Abs. 5 TierImpfStV eine verantwortliche Person für die Erfassung, Sammlung und Auswertung und u.U. Meldung von Risiken nur für Mittel zu Verwendung am Tier gefordert. Das heißt es gibt keine gesetzlichen Anforderungen an eine verantwortliche Person für Meldungen von Risiken von Tierseuchen-IVDs gegenüber Behörden.

7. Diskussion

Die historisch bedingte Definition von fiktiven Tierarzneimitteln im deutschen Arzneimittelgesetz bedeutet für Medizinprodukte für Tiere in Deutschland, dass sie einer breiten Spannweite von Regelungen unterliegen. Entweder sind diese Produkte, wie alle „Tier-Medizinprodukte“ in anderen Ländern Europas, nicht reguliert oder aber die Vorschriften gehen so weit, dass die Anforderungen an Produkte für Tiere, die Anforderungen an Produkte für Menschen übersteigen.

Einen Mittelweg zeigt bislang nur das Tiergesundheitsgesetz auf, wonach IVD zur Diagnose wichtiger Tierseuchen nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik überprüft und zugelassen werden. Für Medizinproduktehersteller, die Entwicklung, Herstellung und Vertrieb nach den europäischen Richtlinien bzw. nach ISO 13485 gewohnt sind, sind die Anforderungen aus dem AMG kaum realisierbar. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die jeweils gültigen Regelungen für TAM und Tierseuchen-IVDs. Da diese Produkte als Nischenprodukte gelten, wird leider kein großer Bedarf an einer Vereinfachung gesehen.

Seit September 2014 ist ein Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Tierarzneimittel veröffentlicht⁴⁴. Dadurch soll auch den speziellen Anforderungen von Tierarzneimitteln, gegenüber denen humaner Arzneimittel, stärker Rechnung getragen werden. Hierbei stehen die besonderen Anforderungen verschiedener Tierarten und die notwendige Vereinfachung von Zulassungen in Vordergrund. Bereits im September 2013 wurden neue Verordnungsvorschläge sowohl für Medizinprodukte⁴⁵ als auch für In-vitro-Diagnostika⁴⁶ vorgelegt.

Alle drei Vorschläge für neue Verordnungen lassen aber die Definitionen von Tierarzneimitteln, Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika unberührt.

Das heißt, die bisherigen Regelungen für den-Medizinprodukten-analoge-Produkte für Tiere in Deutschland und auch in Europa bleiben bis auf weiteres bestehen. Das stellt sowohl für Behörden, als auch für Unternehmer eine unbefriedigende Situation dar.

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die aktuell geltenden Vorgaben zu den gesetzlich geregelten Produkten, die sich aus der Umwandlung von Medizinprodukten für Tiere ergeben.

Tabelle 2. Gesetzliche Regelungen für „Tier-Medizinprodukte“

Klassifizierung Veterinär	Anforderung	Gesetzliche Grundlage	Forderung/ Nachweis
<p>TAM §2 Abs. 2 Nr.1a-3 AMG (sterile Instrumente, Sterile Produkte, Implantate und Nahtmaterial)</p> <p>ODER</p> <p>TAM §2 Abs. 2 Nr. 4 AMG (Erkennung physiologischer Zustände, nicht infektiöser Krankheiten, Hämatologie und klinische Chemie)</p>	Herstellung	AMWHV	GMP
	Herstellerlaubnis	§13, AMG	- (nicht erforderlich)
	Personal	AMWHV/ EU-GMP-Leitlinie	
	- Sachkundige Person	§14/§15 AMG	Qualifikation als Pharmazeut/in
	- Herstellungsleiter	§12/§13 AMWHV	keine Qualifikationsvorgaben
	- -QK- Leiter	§14 AMWHV	keine Qualifikationsvorgaben
	Meldung an Behörde	§67, Abs. 2 AMG	Vor Inverkehrbringen / Änderungen
	Kennzeichnung/ Packungsbeilage	§15 AMWHV	Nr 1a-3 und Nr. 4 getrennt geregelt
	Vigilanz	§ 19, Abs. 7 AMWHV	Beauftragte Person (vglb. Medizinprodukte)
	Zulassung	§21 AMG	- (nicht erforderlich)
	Abnahmeinspektion	§63a AMG	GMP Kontrolle
	Zertifikate	EU-GMP Leitfaden Art.51 RL 2001/82/EG	- GMP Bescheinigung - CPP
<p>Tier-IVD §11 Abs. 2 TierGesG (Melde-, mitteilungs-, anzeigepflichtige Tierkrankheit)</p>	Herstellung	§12 TierGesG (§9 TierImpfStV für exotische Erreger)	Nach aktuellem wiss./techn. Stand oder GMP
	Herstellerlaubnis	§ 3, §4 TierImpfStV	Ja, nach Inspektion
	Personal	§ 5 TierImpfStV	Wissenschaftler/ Mediziner mit Produktsachkunde
	- Sachkundige Person		
	- Herstellungsleiter		
	- QK-Leiter		
	Meldung an Behörde	§6 TierImpfStV	Vor Inverkehrbringen / Änderungen
	Kennzeichnung/ Packungsbeilage	§35 TierImpfStV/ §36 TierImpfStV	Gebrauchsinformation
	Zulassung	§11 Abs. 2 TierGesG §21-31 TierImpfStV	Über FLI, 210 Tage
	Abnahmeinspektion	§3 Abs.2 TierImpfStV	s.o. Bedingungen der Herstellerlaubnis
	Vigilanz	§30 TierImpfStV	Keine gesetzl. Vorgabe für Firmen-Vigilanz
Zertifikate	§12 Abs.2 TierGesG §3 Abs. 2 TierimpfStV	Bescheinigung der lokalen Behörde	

7.1 Bewertung der Regelungen nach AMG

Der Zwang nach AMG und AMWHV, fiktive Tierarzneimittel/-diagnostika nach GMP herzustellen, verbunden mit den Anforderungen an Räumlichkeiten und vor allen die Qualifikation des Personals gehen an den tatsächlichen

Bedürfnissen dieser Produkte vorbei. Diese Überregulierung bedeutet für deutsche Unternehmer einen echten Wettbewerbsnachteil und sollte so in der gesetzlich harmonisierten Umgebung der Europäischen Union nicht mehr vorkommen. Besonders die gegensätzliche Forderung nach einer Sachkundigen Person in AMG und AMWHV und deren Qualifikation ist für „Tier-Medizinprodukte“ nicht zweckgemäß. Die Forderung an die Qualifikation einer Sachkundigen Person, sieht man diese als erforderlich an für fiktive Arzneimittel, müsste den Anforderungen an die Herstellung, Prüfung und Freigabe solcher Produkte angepasst werden. Es ist zweckfremd, auf einer pharmazeutischen Ausbildung zu bestehen, wenn es um Prüfung und Freigabe beispielsweise von Prothesen für Tiere geht. Eine dem Stufenplanbeauftragten-analoge-Person, wie in §19 Abs.7 AMWHV beschrieben, die mit Sachkenntnis Aufgaben übernimmt, wäre sinnvoller, als auf die spezifische, nicht-relevante Sachkenntnis nach §15 AMG zu bestehen.

Dass CE-gekennzeichnete Medizinprodukte, die in den letzten Jahrzehnten ihre Sicherheit bewiesen haben, werden sie analog für Tiere angewendet, nach GMP hergestellt werden müssen, ist unverhältnismäßig. Das wurde längst erkannt und ist sicher auch Grund dafür, dass die Inspektionen bei Unternehmern von Bundesland zu Bundesland unterschiedlich streng durchgeführt werden.

In der Folge führen diese Regelungen dazu, statt passender aber hochregulierter Tierarzneimittel, erprobte CE-gekennzeichnete Produkte wo irgend möglich auch für Tiere „off-label“-mäßig zu verwenden. Erste Hilfe Sets für Hunde enthalten nur einzelne Bestandteile aus CE-gekennzeichneten Verbandsprodukten für Menschen. Eine Herstellung wie nach AMG vorgeschrieben, würde diese „Low-Cost Produkte“ nicht mehr bezahlbar machen. Bei meinen Recherchen hatte ich Kontakt mit einigen Herstellern fiktiver Arzneimittel, die ihre Produkte seit Jahrzehnten verkaufen, ohne auch nur eine Ahnung davon zu haben, dass es sich um fiktive Arzneimittel handelt. Es gibt allerdings zur Zeit kein Bestreben der zuständigen Behörden, daran etwas zu ändern, da es sich um Nischenprodukte handelt und ein Neu-regulierungsbedarf noch nicht erkannt worden ist. Die konsequente Umsetzung der Überregulierung würde jedoch für viele Firmen das Aus bedeuten. Die Produkte könnten den Tieren nicht mehr zur Verfügung gestellt werden.

Die Umsetzung der AMG Vorschriften bedeutet praktisch, dass in akkreditierten Veterinärlaboratorien Tests für die bekannten klinischen Parameter in-house mit Hilfe von CE-gekennzeichneten Human IVD Test und zugehörigen Geräten namhafter Hersteller, z. T. unter Mithilfe der Hersteller, für Tieranwendung validiert werden, da keine tierspezifischen Tests zu marktfähigen Preisen angeboten werden können. Die Tests und Geräte bleiben quasi unverändert. Es werden eigene Parameter entwickelt⁴⁷ oder Referenzwertwerte aus Lehrbüchern⁴⁸ und Tabellen⁴⁹ verwendet, um die Normwerte aus Hämatologie und klinischer Chemie zwischen den einzelnen Spezies vergleichen zu können. Die Forderung, aufgrund der Klassifizierung dieser Tests nach § 2 Abs.2 Nr. 4 AMG nach GMP-Richtlinien herzustellen, steht in keinem Verhältnis zu dem zu erwartenden Nutzen in Punkto Effektivität und Sicherheit im Vergleich zu den entstehenden Kosten. Die AMG-Anforderungen werden deshalb in der Praxis nicht umgesetzt.

Bei Medizinprodukten ist es aber oft nicht möglich, Produkte nur durch Neu-Validierung vom Menschen auf das Tier zu übertragen. Als Beispiele sind hier Intraokularlinsen aufzuführen, die in Größe und Dioptrien sehr speziell auf die einzelnen Tierarten angepasst werden müssen. Die Produktion dieser Produkte darf in Deutschland, nur unter GMP-Bedingungen erfolgen. Damit werden die Kosten erhöht, die Wettbewerbsfähigkeit gefährdet, aber die Sicherheit im Vergleich zur Produktion unter Reinraumbedingungen in ISO 13485 Umgebung nicht wirklich verbessert.

Andere Hersteller (persönliche Mitteilung aus Verbänden) haben deshalb ihre Produktion in die Niederlande verlegt. Das kann nicht im Sinn der deutschen Regelung sein!

7.2 Bewertung der Regelungen nach Tiergesundheitsgesetz

Die bisherigen Regelungen zur Herstellung von Tierdiagnostika nach der Tierimpfstoffverordnung (TierImpfStV) dagegen schließen die Sicherheit der Produkte, aber auch die technischen und personellen Möglichkeiten der Unternehmer mit ein. Sie haben sich Qualitätsmerkmal für die geprüften Produkte bewährt und stellen einen Wettbewerbsvorteil für die betroffenen Firmen innerhalb Europas dar.

Für viele Tierseuchen ist ein Zugriff auf die Methodensammlungen des FLI gegeben, so dass diese Tests nach validierten Verfahren in den Prüflaboren zulassungsfrei angewendet werden dürfen. Vor Inverkehrbringen neuer IVD-Kits nach §11 Abs. 2 Satz 1 oder §11 Abs. 5. Satz 1 Nr. 1 TierGesG werden Unternehmen durch die örtlichen Behörden zur Erteilung der Herstellerlaubnis begutachtet und vorwiegend der aktuelle Stand der Technik und die korrekte Validierung der neuen Methoden untersucht. Die in § 12 Abs. 6 Nr 2.i) TierGesG geforderte Regelung, wonach die Grundsätze der guten Herstellpraxis für IVD eingeführt werden sollen, ist zumindest für IVDs noch nicht endgültig geregelt, meiner Meinung nach auch völlig überzogen. Die Erfahrungen mit den Anforderungen der Landesbehörden zur Erteilung der Herstellerlaubnis sind deshalb sehr unterschiedlich. Es werden entweder Inspektionen unter Beteiligung von pharmaerfahrenen Inspektoren auf Pharniveau (GMP) durchgeführt oder der Status von ISO 13485 zertifizierten Systemen für die Herstellung von menschlichen IVD einwandfrei für die Herstellung von Veterinärdiagnostika anerkannt. Die Bescheinigungen für die Betriebsstätte werden jedoch nicht als GMP-Bescheinigung, sondern nach § 12 TierGesG und §3 Abs. 2 TierImpfStV ausgestellt, entweder nur für die speziellen Tests oder im Falle von Test nach §11 Abs.2 Nr 5 TierGesG allgemein gehalten für die wissenschaftliche Einrichtung. Für alle obigen IVD nach §11 Abs. 2 Satz 1 TierGesG sind Zulassungen und nachfolgend Chargenprüfungen durch das FLI notwendig. Der Aufwand ist mit der CE Kennzeichnung von Hochrisiko IVD für menschliche Anwendung (Liste IIa) vergleichbar und daher machbar. Auch die Anforderungen an die Qualifikation des Personals nach § 5 TierGesG bewegen sich fachlich im nachvollziehbaren Rahmen, so dass die Regelungen für anzeige-, melde-, oder mitteilungspflichtige IVDs als angemessen und innerhalb Europas als qualitativ hochwertig anerkannt werden. Laut Aussage des FLI werden ähnliche Regelungen in Spanien und Belgien angestrebt. In Frankreich ist die Chargenprüfung, jedoch keine Zulassung, für vergleichbare Tests bereits eingeführt.

Tests, die nicht in den Geltungsbereich des §11 TierGesG oder des §2 Abs.2 Nr. 4 AMG fallen, unterliegen keiner Zulassung, und auch keiner Prüfung der Herstellungsstätte. Besonders seit In-Kraft-treten der neuen Zulassungsregeln

des TierGesG am 1.1.2015 sind damit einige Tests nicht mehr reguliert. Das ist für akkreditierte veterinärlabordiagnostische Labors eine schwierige Situation, wird doch von Ihnen gefordert, im Fall einer Inspektion durch die DAKKS zu belegen, dass die durchgeführten Tests validiert sind. Dies war für alle Parameter zum Nachweis von Infektionen bislang durch die Zulassung der Fall. Allgemein fehlen, vergleichbar für die menschlichen IVDs, Ringversuche, aufgrund derer wiederum die Qualität belegbar wäre. Wünschenswert für Hersteller und Anwender wäre also eigentlich, die Qualität, d.h. Validierung und/oder Herstellung dieser Tests nach wie vor durch Behörden zu kontrollieren und zu „zertifizieren“, analog den „sonstigen“ IVD, auch wenn nachvollziehbar ist, dass keine Anforderungen an die Zulassung und Chargenkontrolle solcher Niedrigrisikotest gestellt werden sollten.

7.3 Zusammenfassung

Insgesamt sehe ich die Regelungen nach TierGesG und TierImpfStv als sehr gelungen an. Sie garantieren die Qualität von Hochrisikoprodukten für Tiere, ohne die überzogenen Regelungen des AMG zu fordern. Die Zulassungsanforderungen sind eher vergleichbar mit denen der Richtlinien 98/79/EG als mit denen des AMG bzw. der Richtlinie 2001/82/EG und sind damit dem Zweck angemessen. International sind diese Regelungen anerkannt und es ist möglich, die Qualität der Produkte für Exportzwecke amtlich zu bestätigen. Das Fehlen AMG-vergleichbarer Regelungen innerhalb Europas deutet bereits darauf hin, dass kein Bedarf an Regulierung außerhalb Deutschlands gesehen wird.

Eine behördlich überwachte ISO 13485 Umgebung, vergleichbar mit der jetzigen Überwachung der Tierseuchen-IVDs, wäre für Hersteller von „Tier-Medizinprodukten“, aber für Behörden die sicherste Situation zwischen den Extremen: unregelter Bereich und Tierarzneimittel. Es bedürfte einer einfachen Regelung, die die Gültigkeit der Medizinprodukterichtlinien bzw. des Medizinproduktegesetzes für Tiere zulässt und damit den beteiligten Behörden die Möglichkeit der Kontrolle eröffnet, ihnen aber gleichzeitig auch die Legitimation zur Ausstellung von Zertifikaten oder generellen Erlaubnissen für die Herstellung und den Vertrieb (FSC) geben würde. Bestehende Zertifikate

von Zertifizieren bzw. benannten Stellen für analoge Medizinprodukte könnten seitens der Behörde ohne großen Aufwand übernommen werden. Damit wäre mehr Sicherheit für die betroffenen Tiere, gleichzeitig aber auch mehr Rechtssicherheit für die betroffenen Unternehmer und Behörden geschaffen.

Die einfachste Lösung wäre, das Vorgehen der dänischen Regierung zu übernehmen, Exportzertifikate für den-Medizinprodukten-analoge-Produkte für Tiere durch die Veterinärbehörde auszustellen. Dieses Verfahren ist praxisnah und verschafft den dänischen Firmen einen Wettbewerbsvorteil gegenüber deutschen Herstellern, die für Medizinprodukte bei veterinärer Zweckbestimmung nicht reguliert sind, keinerlei amtliches Qualitäts- bzw. Exportzertifikat erhalten können. Es wäre also wünschenswert diese Regelung zu übernehmen.

Als dritte Option sehe ich die Aufnahme der Medizinprodukte für veterinäre Zweckbestimmung ins TierGesG. Am jetzigen Geltungsbereich für Zulassungspflicht und Pflicht zur Beantragung einer Herstellerlaubnis für das Unternehmen analog §12 Abs.2 TierGesG sollte allerdings nicht gerührt werden. Dagegen sollte eine Meldepflicht für alle Tiermedizinprodukte bestehen, so dass die Produkte staatlich kontrollierbar wären, aber nach Risiko abgestuft und Inspektionen nur auf dem Niveau nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden sollten. Dies wäre sogar kostengünstiger als die Auditierung durch benannte Stellen. Die Qualität der Herstellung wäre aber bescheinigbar für den weltweiten Verkauf.

Insgesamt habe ich bei der Anfertigung dieser Arbeit festgestellt, dass die Umwandlung der Zweckbestimmung von Medizinprodukten und IVDs vom Menschen zum Tier in Deutschland zu wenig transparent in Forderung und Umsetzung ist. Informationen und Leitlinien sind, außer denen für Tierseuchen-IVDs, nicht vorhanden. Dadurch entstehen uneinheitliche Bewertungen, falsche Durchführungen und unnötige gerichtliche Verfahren. Tierprodukte stärker zu regulieren als vergleichbare menschliche Produkte ist nicht nachvollziehbar. Dieser Alleingang Deutschlands steht zusätzlich im Widerspruch zum Harmonisierungsgedanken Europas.

Eine Vereinfachung bzw. Vergleichbarkeit mit den Regularien für Medizinprodukte bzw. IVDs sollte deshalb angestrebt werden.

8. Summary

For human applications, medical devices, including in vitro diagnostics, are regulated by the European directives 90/432/EEC, 93/42/EEC and 98/79/EC.

Medical devices which are not intended for human use, are not regulated by European provisions. Due to the history of the German Medicinal Products Act the classifications and therefore the regulations are different in Germany. Various provisions cover “medical devices for veterinary use” which is not transparent for manufacturers and difficult to surveil for authorities.

In the case where the application of active medical devices i.e. electronic devices changes for use in animals, the devices become regulated only by European provisions: Electromagnetic Compatibility Directive (2014/30/EU), the Low Voltage Directive (2014/35/EU) and/or the machinery directive (2006/42/EC). No additional German requirements for medical use have to be fulfilled.

When the intended use of non-sterile medical devices according to directive 93/42/EEC is changed for application in animals, they are no longer regulated by medical or medicinal provisions and are classified as consumer products.

On the other hand, medical implantable devices, sterile instruments, sutures or dressings made for humans are classified as medicinal products according to Section 2 sub-section 2 numbers 1a - 3 Medicinal Products Act (AMG) when used for animals. Although many regulations of the Medicinal Products Act are not applicable for these products, the relevant provisions are much stricter for the products for veterinary use than for those for human use. In addition, the required qualification of personnel is not suitable for guarantying the quality of the products. Standards like Good Manufacturing Practice are to be fulfilled for the production of all veterinary medicinal products regulated according to the Medicinal Products Act. Pharmacovigilance, labelling (SmPC) and marketing approval are not requested for veterinary medical devices.

The requirements for selling veterinary in vitro diagnostics in Germany are depended up on the disease type they intend to diagnose. They might either fall under the provisions of the Medicinal Products Act (Section 2 sub-section 2 number 4, AMG) or the Animal Health Law (Section 12, TierGesG) including requirements for marketing approval or they are not regulated at all.

This diversity of regulations and the wide range of provisions from non-regulated to drug like approval and production requirements is unique in Europe.

It does not seem appropriate not to control medical devices for animals at all or to have higher standards for animals than for humans. Overregulation leads to off label use of medical devices made for humans which might not be perfectly suitable for animals.

Due to the lack of provisions, German authorities do not issue certifications or documents of manufacturing quality for non-regulated products. In contrast to this, the Ministry of Food, Agriculture and Fisheries of Denmark issues export certificates for CE marked medical devices also used for veterinary purposes. Although veterinary medical devices do not exist in Europe the Denmark procedure is an easy to apply method to expand the control of “CE-marked” medical devices to those for veterinary use. This allows Danish manufacturers to export their products worldwide. Per example, in the US and Thailand veterinary medical devices are included in the medical device regulations and therefore require the same import documents, which are required for human medical devices.

In summary I recommend to either include veterinary medical devices in the European provisions made for human medical devices, use the Danish model or to control the products in a risk based way comparable to the control of IVDs for the detections of epizootic diseases by the Animal Health Law. The German Animal Health Law includes requirements suitable for medical device manufacturers and leads to control of the quality and safety of the products that is appreciated by customers worldwide and guarantees animal welfare.

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

9. Referenzen

¹ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) - Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 17. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2222) geändert worden ist

² Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) - Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 16 des Gesetzes vom 21. Juli 2014 (BGBl. I S. 1133) geändert worden ist

³ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1428503873280&from=DE> (08.04.2015)

⁴ Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0082&qid=1428503734399&from=DE> (08.04.2015)

⁵ Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990L0385&qid=1428503585493&from=DE> (08.04.2015)

⁶ Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&qid=1428503210663&from=DE> (08.04.2015)

⁷ Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27 October 1998 über In-vitro-Diagnostika (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:31998L0079&from=DE>) (08.04.2015)

⁸ Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 369).

⁹ Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrecht 24.08.1976 (BGBl.I S. 2445)

¹⁰ Beschluss des Verwaltungsgerichtes Potsdam (VG 3 L 197/10) vom 30.07.2010

¹¹ 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 (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007L0047&qid=1428502489703&from=DE>) (08.04.2015)

¹² Liste der Benannten Stellen in Deutschland
<https://www.zlg.de/medizinprodukte/dokumente/stellenlaboratorien/benannte-stellen.html> (23.03.2015)

¹³ MEDDEV 2.1/3 rev.3: Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1_3_rev_3-12_2009_en.pdf (19.10.14)

¹⁴ <https://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/medical-devices/legislation-and-guidance/other-regulation/medical-devices-used-for-animals> (31 May 2011, Updated 21 January 2015) (30.01.2015)

¹⁵ Tierarzneimittel-Prüfrichtlinienverordnung vom 18. Februar 2010 (BGBl. I S. 130)

¹⁶ Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz - TierGesG) vom 22. Mai 2013, (BGBl. I S. 1324)"

¹⁷ Müller, R.- G., Kügel, W. J., und Hofmann, H.-P. (Hrsg.) Arzneimittelgesetz: AMG – Kommentar, 2012 C.H.BECK –Verlag (ISBN 978-3-406-61457-6), §2 Rd-Nr.128

¹⁸ Richtlinie 84/539/EWG des Rates vom 17. September 1984 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die in der Humanmedizin und der Veterinärmedizin eingesetzten elektrischen Geräte (EG 1984/ 539/ EWG - L 300/84: 1984 11 19)

¹⁹ Richtlinie 2008/13/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. März 2008 zur Aufhebung der Richtlinie 84/539/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die in der Veterinärmedizin eingesetzten elektrischen Geräte

²⁰ Richtlinie 2014/30/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 26. Februar 2014 zur Harmonisierung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die elektromagnetische Verträglichkeit

²¹ Richtlinie 2014/35/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 1 vom 26. Februar 2014 zur Harmonisierung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Bereitstellung elektrischer Betriebsmittel zur Verwendung innerhalb bestimmter Spannungsgrenzen auf dem Markt

²² Richtlinie 2006/42/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. Mai 2006 über Maschinen und zur Änderung der Richtlinie 95/16/EG (Letzte konsolidierte Fassung: 02006L0042-20091215)

²³ Meier, A., von Czettritz, P., Gabriel, M., Kaufmann, M., (2014): Pharmarecht. 1. Auflage. München Verlag C.H.BECK. (ISBN 978-3-406-62993-8), S 27

²⁴ Tierseuchengesetz (TierSG) vom 26.06.1909 - "Tierseuchengesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 22. Juni 2004 (BGBl. I S.1260, 3588), das zuletzt durch Artikel 1 § 5 Absatz 3 des Gesetzes vom 13. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2930) geändert worden ist"

²⁵ Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Juli 2011 (BGBl. I S. 1404), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 12. Juni 2013 (BGBl. I S. 1576) geändert worden ist

²⁶ Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Februar 2011 (BGBl. I S. 252), die zuletzt durch Artikel 5 der Verordnung vom 17. April 2014 (BGBl. I S. 388) geändert worden ist

²⁷ Verordnung zum Schutz gegen bestimmte Salmonelleninfektionen beim Haushuhn und bei Puten (Geflügel-Salmonellen-Verordnung - GfISalmV) In der Fassung der Bekanntmachung vom 17. Januar 2014 (BGBl. I S. 58), zuletzt berichtigt am 13. Mai 2014 (BGBl. I S. 576)

²⁸ DER LABLOEFFLER - NEWS für das LABOR, Heft 1 2014, Nr. 8, S 4-5

²⁹ Stellungnahme der Bundesregierung zu der Entschließung des Bundesrates zu dem Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz-TierGesG) https://www.umwelt-online.de/PDFBR/2015/0116_2D15.pdf (4.04.2015)

³⁰ Positionspapier des VdGH vom Okt. 2010: Die Zulassungspflicht für Diagnostika nach dem Tierseuchengesetz, www.vdgh.de/media/file/238.1_vdgh-positions-papier-17c-tiersg-okt-2010.pdf (04.04.2015)

³¹ <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/laenderbehoerden.html> (01.03.2015)

³² <http://www.fli.bund.de/de/startseite/service/zulassungsstelle-des-fli.html>
(01.03.2015)

³³ Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten Fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (AMWHV) vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. Oktober 2014 (BGBl. I S. 1655) geändert worden ist

³⁴ Anhalt, E. und Lützeler, C, § 8 Die Herstellung von Arzneimitteln - in Dieners, P. und Reese, U. (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 2010, C.H.BECK-Verlag, ISBN 978-3-406-58471-8

³⁵ Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Oktober 2006 (Banz. S. 6887) - Leitfaden der Guten Herstellungspraxis - Teil I

³⁶ Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate

³⁷ Richtlinie 91/412/EWG der Kommission vom 23. Juli 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel

³⁸ Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 16. April 2012 (BAnz. Nummer 78 vom 10. Mai 2012)

³⁹ Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tiergesundheitsgesetz (Tierimpfstoff-Verordnung) TierImpfStV , Tierimpfstoff-Verordnung vom 24. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2355), die zuletzt durch Artikel 19 der Verordnung vom 17. April 2014 (BGBl. I S. 388) geändert worden ist, zuletzt geändert durch Art. 19 V vom 17.4.2014 I 388

⁴⁰ Anhang 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis: Herstellung steriler Arzneimittel

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_gesetze/bekanntmachungen/Anhang-1-GMP-Leitfaden.pdf) (01.03.2015)

⁴¹ Informationsblatt „Kennzeichnungsvorschriften“ des Friedrich-Loeffler-Instituts
https://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/zulassungsstelle/deutsch/07_d_Kennzeichnung.pdf (7.4.2015)

⁴² <https://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/medical-devices/legislation-and-guidance/other-regulation/medical-devices-used-for-animals> (20.10.2014, 27.1.2015)

⁴³ <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/57667/Skandal-um-PIP-Brustimplantate-erreicht-Bundesgerichtshof> (01.03.2015)

⁴⁴ Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Tierarzneimittel - 2014/0257 (COD)
http://ec.europa.eu/health/files/veterinary/vet_2014-09/regulation/reg_part1_de.pdf
(01.03.2015)

⁴⁵ Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/MD-Verordnung_542_de_neu.pdf (01.03.2015)

⁴⁶ Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über in vitro Diagnostika
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/IVD-Verordnung_541_de_neu.pdf (01.03.2015)

⁴⁷ Validierung und Vergleich zweier Bestimmungsmethoden von Schilddrüsenhormonen, Kortisol und Insulin der Katze, Denise Rudolph, Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 2004

⁴⁸ Moritz, A. (Hrsg): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 7., vollst. aktualis. u. erwe. Aufl. 2013 Schattauer Verlag ISBN 978-3-7945-2737-3

⁴⁹ Laborwerte-Karte für Hunde, Katzen, Pferde, Schweine & Rinder,
http://www.amazon.de/Laborwerte-Karte-Katzen-Pferde-Schweine-Rinder/dp/3939378003/ref=pd_sim_b_6?ie=UTF8&refRID=15F8F024MVQWXPMTARQ (4.4.2015)