

Information zur Stellung eines Antrags auf Genehmigung einer Leistungsbewertungsprüfung gemäß § 22a des Medizinproduktegesetzes beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Die Durchführung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika bedarf nach § 20 Abs. 1 Medizinproduktegesetzes (MPG) in der ab dem 21. März 2010 geltenden Fassung (vgl. Artikel 6 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2326)) der Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde.

Zur Einleitung des Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika (IVD) ist ein Antrag bei der zuständigen Bundesoberbehörde einzureichen. In dieser Veröffentlichung werden weiterführende Angaben zu den einzureichenden Unterlagen gemacht¹. Diese Angaben basieren auf den ab dem 21. März 2010 gültigen gesetzlichen Regelungen, den normativen Vorgaben und den europäischen Richtlinien. Ziel der Veröffentlichung ist es, eine korrekte Antragstellung und damit ein effektives Genehmigungsverfahren zu ermöglichen.

Die nachfolgenden Informationen lassen die Verpflichtung eines Antragstellers unberührt, im Rahmen eines Antrags auf zustimmende Bewertung bei der Ethik-Kommission weitere, hier nicht aufgeführte Unterlagen einzureichen.

Die Anforderungen an den Sponsor sowie der Prüfauftrag für die Bundesoberbehörden im Genehmigungsverfahren werden in § 22a Abs. 1 und Abs. 2 MPG beschrieben.

„§ 22a

Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde

(1) Die nach § 20 Absatz 1 Satz 1 erforderliche Genehmigung ist vom Sponsor bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen. Der Antrag muss, jeweils mit Ausnahme der Stellungnahme der beteiligten Ethik-Kommission, bei aktiven implantierbaren Medizinprodukten die Angaben nach Nummer 2.2 des Anhangs 6 der Richtlinie 90/385/EWG und bei sonstigen Medizinprodukten die Angaben nach Nummer 2.2 des Anhangs VIII der Richtlinie 93/42/EWG enthalten. Zusätzlich hat der Sponsor alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die die zuständige Bundesoberbehörde zur Bewertung benötigt. Die Stellungnahme der Ethik-Kommission ist nachzureichen. Das Nähere zum Verfahren wird in einer Rechtsverordnung nach § 37 Absatz 2a geregelt.

(2) Die zuständige Bundesoberbehörde hat die Aufgabe, den Prüfplan und die erforderlichen Unterlagen, insbesondere nach wissenschaftlichen und technischen Gesichtspunkten zu prüfen, ob die Voraussetzungen nach § 20 Absatz 1 Satz 4 Nummer 1, 5, 6 und 8 erfüllt werden.“

Es besteht die Möglichkeit der Einreichung des Antrags auf elektronischem Weg über das Portal des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

¹ Die Veröffentlichung dient der Erläuterung der gesetzlichen Bestimmungen bis zum Inkrafttreten der nach § 22a Abs. 1 S. 5 i. V. m. § 37 Abs. 2a MPG zu erlassenden Rechtsverordnung.

(DIMDI). Dies dient der elektronischen Verfügbarkeit der Unterlagen und der elektronischen Verwaltung von Ergänzungen und Änderungen. Es wird darauf hingewiesen, dass aus Sicht des PEI nach Inkrafttreten der nach §§ 20 ff. i. V. m. § 37 Abs. 2a MPG zu erlassenden Rechtsverordnung Änderungen von genehmigten Prüfungen gemäß § 22c Absatz 1 MPG nur elektronisch erfolgen können. Insofern wird **nachdrücklich** empfohlen, die Möglichkeit der Einreichung des Antrags auf elektronischem Weg über das Portal des DIMDI zu nutzen. Im vorbereiteten Antragsformular des DIMDI werden die Daten abgefragt, die für eine Bearbeitung des Antrages zwingend erforderlich sind.

Dem Antrag sind neben den in der Erfassungsmaske des DIMDI genannten Angaben folgende Unterlagen, soweit im Einzelfall zutreffend, in deutscher oder englischer Sprache beizufügen, sofern im folgenden nicht ausdrücklich die Vorlage in deutscher Sprache bestimmt ist:

1. Der vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnete Prüfplan oder bei Leistungsbewertungsprüfungen der Evaluierungsplan,
2. das Handbuch des klinischen Prüfers,
3. eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans oder bei Leistungsbewertungsprüfungen des Evaluierungsplans in deutscher Sprache, wenn dieser in englischer Sprache abgefasst ist,
4. die Beschreibung der vorgesehenen medizinischen Prozedur und Untersuchungsmethoden sowie eventueller Abweichungen von medizinischen Standards,
5. die präklinische Bewertung,
6. Informationen zur sicheren Anwendung des Medizinprodukts in deutscher Sprache,
7. eine Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken, Nachteile und Belastungen gegen die voraussichtliche Bedeutung des Medizinproduktes für die Heilkunde und gegen den erwarteten Nutzen für die Probanden,
8. eine Versicherung, dass das betreffende Medizinprodukt mit Ausnahme der Punkte, die Gegenstand der Prüfungen sind, den Grundlegenden Anforderungen gemäß § 7 MPG entspricht und dass hinsichtlich dieser Punkte alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit der Probanden, der Anwender sowie Dritter getroffen wurden,
9. ein Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der Probanden,
10. mit Gründen versehene ablehnende Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum,
11. eine Vollmacht für den vom Sponsor bestellten Vertreter nach § 20 Abs. 1 S. 4 Nr. 1a MPG,
12. die Ergebnisse einer biologischen Sicherheitsprüfung oder sonstiger für die vorgesehene Zweckbestimmung des Medizinproduktes erforderlichen Prüfungen gemäß § 20 Abs. 1 S. 4 Nr. 5 MPG,
13. der Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit gemäß § 20 Abs. 1 S. 4 Nr. 6 MPG,
14. die zum Verständnis der Funktionsweise des Medizinproduktes erforderlichen Beschreibungen und Erläuterungen,

15. die Risikoanalyse und -bewertung einschließlich Beschreibung der bekannten Restrisiken,
16. eine Liste über die Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen der einschlägigen Richtlinien, einschließlich Angabe der ganz oder teilweise angewandten Normen und Gemeinsamen Technischen Spezifikationen sowie eine Beschreibung der Lösungen zur Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen, sofern diese Normen nicht eingehalten wurden oder fehlen,
17. bei wieder zu verwendenden Produkten sowie bei Produkten, die vor der Anwendung zu sterilisieren sind, Angaben über geeignete Aufbereitungs- oder Sterilisationsverfahren,
18. die Beschreibung der Verfahren zur Dokumentation, Bewertung und Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen an die zuständige Bundesoberbehörde,

Soweit Unterlagen Bestandteil des Prüfplans oder des Handbuchs des Prüfers sind, reichen Querverweise aus.

Der Prüfplan sollte Besonderheiten der Prüfung, wie z. B. den Einschluss besonders schutzwürdiger Probandenpopulationen, wie Minderjährige, nicht-einwilligungsfähige Erwachsene oder Schwangere und Stillende, die gleichzeitige Durchführung der Prüfung auf Grund weiterer Rechtsvorschriften, wie bei Untersuchung eines Medizinproduktes und eines Arzneimittels in einer Prüfung, enthalten. Es wird darauf hingewiesen, dass zusätzliche Genehmigungsanträge nach den einschlägigen Regelungen des Arzneimittelgesetzes, der Röntgen- oder Strahlenschutzverordnung notwendig sein können. Eine ausführliche Erörterung der statistischen Auslegung und Aussagekraft, die Gegenstand des Prüfungsdesigns sind, ist notwendig.

Die Bewertung und Rechtfertigung der Risiken, die mit der klinischen Prüfung für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinproduktes für die Heilkunde, sollte begründet dargestellt werden. Die alternativen Möglichkeiten des Erkenntnisgewinns, risikoärmere Alternativen und der zum Vergleich herangezogene aktuelle Stand der Heilkunde sollten ausführlich beschrieben werden.

Das Verfahren der Nachsorge muss auch in den Fällen des Ruhens oder der vorzeitigen Beendigung der Prüfung eine angemessene medizinische Versorgung und Betreuung der Probanden gewährleisten. Dies ist insbesondere bei Prüfungen von Implantaten von Bedeutung. Das Verfahren der Nachsorge von Probanden in der Prüfung kann die Notwendigkeit einer umgehenden Entblindung und Dekodierung von Teilen der Probandenpopulation erfordern. Dabei ist die Möglichkeit der Fortführung der Prüfung für die von einer korrektiven Maßnahme betroffenen oder nicht betroffenen Prüfungsteile zu bedenken.

Das Verfahren der Meldung und eigenverantwortlichen Untersuchung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) muss die Umsetzung der regulatorischen Vorgaben auf europäischer und nationaler Ebene (siehe Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung) beschreiben und sicherstellen. Die Verwendung des vom PEI veröffentlichten Meldeformulars für SAE durch den Sponsor und durch die zur Meldung verpflichteten Prüfzentren ist zu gewährleisten. Das System der Meldung muss eine eindeutige Zuordnung der SAE-Meldung zur

Prüfung und zum Prüfzentrum sicherstellen. Dies wird durch eine Kodierung nach folgendem Muster erreicht: *Kode1/Kode2/Kode3*.

Dabei entspricht Kode 1 der eindeutig zugeteilten Kennnummer der Prüfung (Studiencode), Kode 2 einer eindeutigen Kodierung des Prüfzentrums durch den Sponsor und Kode 3 einer fortlaufenden Nummerierung der Meldungen.

Die Risikoanalyse und -bewertung sollten die Verfahren der einschlägigen harmonisierten Norm berücksichtigen und ist im Verlauf der klinischen Prüfung auf dem aktuellen Stand zu halten. Dies ist insbesondere bei den Bewertungen von SAE und der Umsetzung korrekativer Maßnahmen nach der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung zu beachten.

Das PEI bestätigt dem Antragssteller den Eingang des Antrags. Es wird darauf hingewiesen, dass die in § 22a Abs. 4 S. 1 MPG genannte Frist von 30 Tagen erst mit Vorliegen aller erforderlichen Antragsunterlagen zu laufen beginnt.

Im Vorfeld der Antragstellung besteht die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme mit dem PEI unter der E-Mail-Adresse: pharmakovigilanz2@pei.de .

Langen, im März 2010