

Klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen

## Neuregelung des Rechts der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika in Deutschland

Dr. Elke Lehmann, Bonn; Dr. Matthias Neumann, Berlin; Wilfried Reischl, Bonn; Ingrid Tolle, Berlin\*

**Die Europäische Kommission kam in ihrem Erfahrungsbericht über das Funktionieren der Medizinprodukterichtlinien vom 2. Juli 2003 (COM(2003) 386 final)<sup>1</sup> zu dem Ergebnis, dass insbesondere im Bereich der klinischen Bewertung und der klinischen Prüfung von Medizinprodukten die rechtlichen Anforderungen verschärft und konkretisiert werden müssen. Auch die Zusammenarbeit und der Informationsaustausch zwischen den europäischen Behörden musste danach verbessert werden. Mit der 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<sup>2</sup> wurde deshalb klargestellt, dass für jedes Medizinprodukt eine klinische Bewertung durchgeführt werden muss. Für Medizinprodukte der Klasse III und für implantierbare Medizinprodukte müssen grundsätzlich klinische Prüfungen durchgeführt werden. Die Hersteller haben ebenfalls grundsätzlich die Verpflichtung, die klinische Bewertung ihrer Produkte immer auf dem neuesten Stand zu halten und sogar eine klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen der Produkte (Post Market Clinical Follow-up) durchzuführen.**

Bei der klinischen Prüfung von Medizinprodukten steht der optimale Probanden- und Patientenschutz im Vordergrund. Viele Mitgliedstaaten haben deshalb ihre nationalen Regelungen zu klinischen Prüfungen bei Medizinprodukten an die Vorgaben der Verordnung 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln<sup>3</sup> angepasst. Durch eine weitgehende Neufassung des gesamten Vierten Abschnitts des Medizinproduktegesetzes (klinische Bewertung, Lei-

stungsbewertung, klinische Prüfung, Leistungsbewertungsprüfung) durch Artikel 1 des Gesetzes vom 29. Juli 2009<sup>4</sup> erfolgte ein ähnlicher Schritt auch in Deutschland. Das Medizinproduktrecht wurde an die grundsätzlichen und formalen Anforderungen an klinische Prüfungen bei Arzneimitteln angepasst. Allerdings wurden dabei die existierenden speziellen, methodischen Unterschiede zwischen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten beachtet.

Die Änderung des Medizinproduktegesetzes führte zu einer Ablösung des bisherigen Anzeigeverfahrens für klinische Prüfungen und

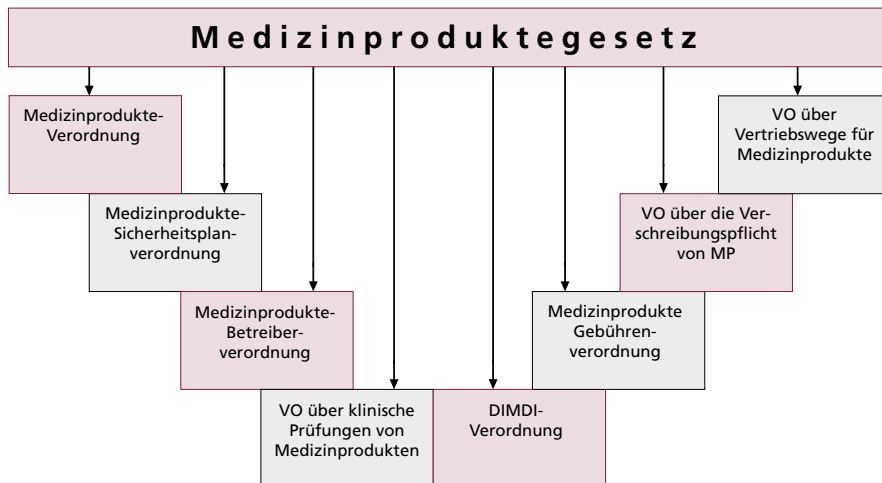
bestimmte Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika bei der zuständigen Landesbehörde durch ein Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde ab dem 21. März 2010. Damit alle Beteiligten auch praktisch diesen Paradigmenwechsel vollziehen konnten, bedurfte es aber zusätzlich zwei weiterer Rechtssetzungsvorhaben. Mit der am 13. Mai 2010 in Kraft getretenen Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten und zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften<sup>5</sup> ist dies erfolgt. Das Bundesministerium für Gesundheit hat dabei in erster Linie von der neuen Ermächtigungsgrundlage des § 37 Abs. 2a des Medizinproduktegesetzes (MPG) Gebrauch gemacht und mit der **Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV)** alle relevanten Gesichtspunkte für ein Genehmigungsverfahren bzw. Ausnahmen davon geregelt. Ergänzt wurde dies durch Änderungen der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) und der Medizinprodukte-Gebührenverordnung. Außerdem wurden mit der Ersten Verordnung zur Änderung der DIMDI-Verordnung<sup>6</sup> die Voraussetzungen für eine elektronische Einreichung aller erforderlicher Anträge geschaffen.<sup>7</sup>

Mit dem vorliegenden Beitrag wird nachfolgend kurz auf die bisherige Rechtslage eingegangen, schwerpunktmäßig werden aber die Kernpunkte der Neuregelung zu klinischen Prüfungen (bzw. Leistungsbewertungsprüfungen) von Medizinprodukten dargestellt.

### I. Bisherige Rechtslage

Nach der bis zum 20. März 2010 geltenden Rechtslage durfte mit der Durchführung einer klinischen Prüfung von Medizinprodukten in Deutschland begonnen werden, wenn sie zuvor der nach § 20 Abs. 6 MPG a.F. zuständigen Landesbehörde durch den Auftraggeber angezeigt

Exkurs: Schaubild zum Medizinprodukte-Rechtsrahmen in Deutschland (Stand: Mai 2010):



und von einer beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) registrierten, unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden war. Registriert werden konnten beim BfArM neben den nach Landesrecht gebildeten öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen auch privatrechtlich organisierte Ethik-Kommissionen. Die Ethik-Kommissionen hatten die Aufgabe, den Prüfplan insbesondere unter ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten zu beraten sowie das Vorliegen der in § 20 Abs. 1 Nr. 1 und 4 bis 9, Abs. 4 Nr. 1 bis 3 und Abs. 5 MPG a.F. aufgeführten gesetzlichen Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung am Menschen zu prüfen. Im Rahmen dieser Prüfung hatten sie auch darüber zu befinden, ob die sicherheitstechnische Unbedenklichkeit für die Anwendung der in Rede stehenden Medizinprodukte gegeben war. Bei multizentrischen Studien genügte das Votum nur einer Ethik-Kommission, die der Sponsor der klinischen Prüfung unter den beim BfArM registrierten Ethik-Kommissionen frei auswählen konnte<sup>8</sup>. Lag eine zustimmende Bewertung einer Ethik-Kommission nicht vor, konnte mit der Prüfung nach Ablauf von 60 Tagen nach der Anzeige begonnen werden, sofern die zuständige Behörde innerhalb dieser Frist dem Auftraggeber

keine gegenteilige Entscheidung mitgeteilt hatte.

Die Vorschriften über die klinische Prüfung von Medizinprodukten waren entsprechend anzuwenden auf die in § 24 Abs. 1 MPG a.F. aufgeführten Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika.

## II. Neue Rechtslage

Die dargestellten Regelungen über die klinische Prüfung von Medizinprodukten wurden durch die o.a. MPG-Novelle aus 2009 wesentlich verändert. Die übrigen in den §§ 20 und 21 MPG normierten allgemeinen und besonderen Voraussetzungen über die klinische Prüfung sind dagegen weitgehend unverändert geblieben. § 20 Abs. 1 Satz 1 MPG n.F. schreibt nunmehr vor, dass die klinische Prüfung von Medizinprodukten nur dann begonnen werden darf, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt und von der zuständige Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist.

### 1. Gemeinschaftsrechtliche Grundlagen der Genehmigungspflicht

Die neu eingeführte behördliche Genehmigungspflicht für klinische Prüfungen von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika steht im Einklang mit dem Gemeinschaftsrecht. Artikel 15 Abs. 4 der Richtlinie

93/42/EWG und Artikel 10 Abs. 2a der Richtlinie 90/385/EWG sehen die Möglichkeit vor, dass die Mitgliedstaaten die Durchführung klinischer Prüfungen von einer behördlichen Genehmigung abhängig machen. Der Gesetzgeber hat sich für diese Option entschieden<sup>9</sup>, obwohl diese vielfach und nicht nur von den Industrieverbänden als „regulatorischer Overkill“<sup>10</sup>, der den Forschungsstandort Deutschland gefährde, kritisiert wurde.

Auch die in § 22a Abs. 1 MPG geforderten und durch § 3 MPKPV konkretisierten Unterlagen gehen nach Art und Umfang im Wesentlichen nicht über das hinaus, was der Hersteller nach den europäischen Richtlinien für die zuständigen nationalen Behörden bereitzuhalten und auf Anforderung zur Verfügung zu stellen hat. Erheblicher zusätzlicher Dokumentationsaufwand entsteht deshalb durch das Genehmigungsverfahren nicht, zumal nahezu alle der Bundesoberbehörde vorzulegenden Unterlagen bereits Bestandteile eines normenkonformen Prüfplans<sup>11</sup> sind.

### 2. Vorteile des Genehmigungsverfahrens

Gegenüber dem bisherigen Anzeigeverfahren mit nachgelagerter behördlicher Überwachung durch die Landesbehörden bietet das zentrale Genehmigungsverfahren Vorteile und führt zu mehr Rechtssicherheit. Die Kritik, die in erster Linie einen zusätzlichen bürokratischen Aufwand beklagt, verkennt dies. Ob sich die vorgebrachten Bedenken gegen die Einführung einer Genehmigungspflicht in der Realität bewahrheiten und tatsächlich die von einigen Industrieverbänden angekündigte Verlagerung klinischer Prüfungen z.B. nach Österreich erfolgen wird, wo in etwa zeitgleich neue Regelungen zur klinischen Prüfung von Medizinprodukten geschaffen wurden, ist zu bezweifeln.

Da die Anträge bei der Bundesoberbehörde und bei der Ethikkommission

on zeitgleich gestellt werden können und die maximale Verfahrensdauer gesetzlich vorgegeben ist, ist nicht mit einer zeitlichen Verlängerung der Verfahren im Vergleich zur alten Rechtslage zu rechnen<sup>12</sup>.

Die zuständige Genehmigungsbehörde prüft, ob wesentliche der in § 20 Abs. 1 MPG genannten und bisher auch schon geltenden gesetzlichen Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung vorliegen. Die erteilte Genehmigung entfaltet gegenüber den Überwachungsbehörden der Länder Bindungswirkung.<sup>13</sup> Das ist nicht nur bei multizentrisch durchgeführten Prüfungen von Vorteil, sondern trägt auch zur Vereinheitlichung der rechtlichen und wissenschaftlichen Bewertungsmaßstäbe bei.

Von Vorteil ist ferner, dass die zuständige Bundesoberbehörde im Genehmigungsverfahren auch zu beurteilen hat, ob der Prüfplan dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht und die klinische Prüfung grundsätzlich geeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit, Leistung und Wirkung des Medizinproduktes zu erbringen (vgl. § 22a Abs. 3 Nr. 2 MPG). Der Hersteller kann mithin bei Erteilung der Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und zustimmender Bewertung der Ethik-Kommission davon ausgehen, dass ihm bei der Planung der klinischen Prüfung keine grundlegenden Fehler unterlaufen sind, die die vorgesehene Verwendung der Ergebnisse der Prüfung im Rahmen der Konformitätsbewertung seines Produkts in Frage stellen. Solche nicht rechtzeitig erkannten Planungsfehler könnten die nicht unerheblichen finanziellen Aufwendungen, die mit der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Prüfungen verbunden sind, entwerten. In diesem Zusammenhang bietet sich Herstellern nunmehr auch die Möglichkeit, bereits während der Planung der klinischen Prüfung und zur Vorbereitung des Antrages behördliche Beratung nach § 25 Abs. 2 des Verwaltungsverfah-

rensgesetzes (VwVfG) in Verbindung mit § 32 Abs. 1 Nr. 6 MPG in Anspruch zu nehmen.

Auch die von Industrieverbänden als „vorbildlich“ angeführten Regelungen im österreichischen Medizinproduktegesetz stellen im Grunde ein implizites behördliches Genehmigungsverfahren dar<sup>14</sup>, soweit klinische Prüfungen von aktiven implantierbaren Medizinprodukten und Medizinprodukten der Klasse III und implantierbaren oder zur langzeitigen Anwendung bestimmten invasiven Produkten der Klassen IIa und IIb betroffen sind. Die klinische Prüfung dieser Produkte darf in Österreich erst 60 Tage nach ordnungsgemäßer Anzeige beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen begonnen werden, es sei denn, die Behörde hat innerhalb dieser Frist die Durchführung untersagt oder sie vor Ablauf dieser Frist genehmigt (§ 40 MPG Österreich).

Der Hersteller muss auch dort der Behörde für jede Prüfung so zentrale Dokumente wie den Prüfplan und das Handbuch des klinischen Prüfers vorlegen (§ 44 MPG Österreich). Diese Dokumente decken, wenn sie unter Beachtung der Norm EN ISO 14155-1 und -2: 2003 erstellt werden, im Kern den gesamten Umfang der in § 3 MPKPV genannten Unterlagen<sup>15</sup> ab.

### 3. Anwendungsbereich der §§ 20 ff MPG

Die Vorschriften über klinische Prüfungen von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika in den §§ 20 bis 24 MPG gelten für Prüfungen, die durchgeführt werden, um klinische Daten zu generieren, die für die Konformitätsbewertung des untersuchten Medizinproduktes genutzt werden sollen. Entsprechend den Europäischen Richtlinien sollen mit der klinischen Prüfung unter normalen Einsatzbedingungen die vom Hersteller angegebenen Leistungen des Produkts bestätigt bzw. nachgewie-

sen sowie unerwünschte Nebenwirkungen ermittelt und beurteilt werden, ob diese unter Berücksichtigung der Leistungen vertretbar sind.

Diese Beschränkung des Anwendungsbereichs der §§ 20 ff MPG lässt sich zwar dem Gesetz nicht ausdrücklich entnehmen, da dort weder der Begriff der klinischen Prüfung legal definiert noch der Anwendungsbereich der Vorschriften über die klinische Prüfung ausdrücklich festgelegt werden. Sie ergibt sich jedoch aus der Entstehungsgeschichte des Medizinproduktegesetzes und dem systematischen Zusammenhang, in dem die Vorschriften der §§ 20 ff MPG stehen. Mit dem Medizinproduktegesetz werden, von wenigen Ausnahmen – wie etwa den Vorschriften über das Anwenden und Betreiben – abgesehen, die europäischen Medizinprodukterichtlinien in deutsches Recht umgesetzt.<sup>16</sup> Diese dienen der Harmonisierung der mitgliedstaatlichen Rechtsvorschriften bezüglich des Gesundheitsschutzes, der Sicherheit und der Leistungen von Medizinprodukten, um ihren freien Verkehr auf dem Binnenmarkt zu gewährleisten<sup>17</sup>. Die Richtlinien stellen grundlegende Anforderungen auf, deren Einhaltung der Hersteller unter anderem durch eine klinische Bewertung anhand klinischer Daten zu bestätigen hat. Klinische Daten können in erster Linie durch klinische Prüfungen, die unter der Verantwortung des Herstellers durchzuführen sind, gewonnen werden. Da es für die Durchführung dieser Art von klinischen Prüfungen notwendig ist, Medizinprodukte in Betrieb zu nehmen, die noch nicht CE-gekennzeichnet sind und deren Konformitätsbewertungsverfahren noch nicht abgeschlossen ist, sah sich der europäische Gesetzgeber veranlasst, für die Durchführung solcher klinischen Prüfungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und der öffentlichen Ordnung auch Regelungen vorzusehen<sup>18</sup>. Die Vorgaben der Richtlinien zur klinischen Prüfung von Medizinprodukten bezie-

hen sich daher grundlegend nur auf solche Prüfungen, die vom Hersteller oder seinem in der Gemeinschaft niedergelassenen Bevollmächtigten veranlasst werden, um klinische Daten für die Konformitätsbewertung zu gewinnen. Sie beanspruchen dagegen keine Geltung für andere systematische Prüfungen mit Medizinprodukten am Menschen, die zu anderen Zwecken durchgeführt werden.<sup>19</sup>

Dies ergibt sich zum Einen aus Artikel 15 der Richtlinie 93/42/EWG und Artikel 10 der Richtlinie 90/385/EWG, die sich nur an den Hersteller richten. Zum Anderen folgt dies aber auch aus Anhang X der Richtlinie 93/42/EWG bzw. Anhang 6 der Richtlinie 90/385/EWG. Die genannten Anhänge beschreiben den Prozess der klinischen Bewertung und definieren den Zweck klinischer Prüfungen von Medizinprodukten im Sinne der Richtlinien. Der dort beschriebene Zweck besteht darin, unter normalen Einsatzbedingungen die vom Hersteller angegebenen Leistungen des Produkts zu bestätigen bzw. nachzuweisen sowie unerwünschte Nebenwirkungen zu ermitteln und zu beurteilen, ob diese unter Berücksichtigung der Leistungen vertretbar sind.

Im Medizinproduktegesetz wird dementsprechend auch die Vorschrift über die klinische Bewertung und Leistungsbewertung mit den Vorschriften über die klinische Prüfung und Leistungsbewertungsprüfung im vierten Abschnitt zusammengefasst. Dieser systematische Zusammenhang zeigt, dass unter die §§ 20 ff MPG nur solche klinische Prüfungen fallen, die die Hersteller zur klinischen Bewertung und damit auch zur Konformitätsbewertung ihrer Produkte durchführen.

Andere Untersuchungen oder systematische Studien, wie zum Beispiel nichtkommerzielle Studien<sup>20</sup>, die industrieunabhängig und eigenverantwortlich von Wissenschaftlern, Universitäten, Krankenhäusern oder sonstigen Forschungseinrichtungen mit rein wissenschaftlichen

Fragestellungen oder mit dem Ziel der Gewinnung von Erkenntnissen zur Verbesserung der medizinischen Behandlung durchgeführt werden<sup>21</sup>, sind nicht von den Bestimmungen der §§ 20 ff MPG erfasst. Dies kommt nunmehr auch durch § 22a Abs. 1 Satz 2 MPG zum Ausdruck, der unter Bezugnahme auf die einschlägigen Anhänge der europäischen Medizinprodukterichtlinien vorgibt, welche Unterlagen dem Antrag auf Erteilung der behördlichen Genehmigung mindestens beizufügen sind. Die in Bezug genommenen Anhänge der Richtlinien richten sich an den Hersteller bzw. seinen europäischen Bevollmächtigten.

Vor diesem Hintergrund erklärt sich die in § 1 Abs. 1 MPKPV vorgenommene Festlegung des Anwendungsbereichs dieser Verordnung, der insoweit insbesondere eine klarstellende Funktion zukommt.<sup>22</sup>

### III. Genehmigung

#### 1. Genehmigungspflicht – neue Aufgaben der Bundesoberbehörden

Das beim BfArM bzw. dem Paul Ehrlich-Institut (PEI) zentral durchzuführende Genehmigungsverfahren ersetzt das bisherige Verfahren der Anzeige der klinischen Prüfung bei den zuständigen Landesbehörden. Zuständig für die Erteilung der Genehmigung für klinische Prüfungen von Medizinprodukten und bestimmten Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika ist gemäß § 32 Abs. 1 Nr. 3 MPG das BfArM. Das PEI ist zuständig, soweit Leistungsbewertungsprüfungen mit In-vitro-Diagnostika durchgeführt werden sollen, die gemäß § 32 Abs. 2 MPG in seinen Zuständigkeitsbereich fallen.

Für die genannten Bundesoberbehörden führen die neuen rechtlichen Vorschriften über die klinische Prüfung und Leistungsbewertungsprüfung zu einem Zuwachs an Aufgaben, der zugleich mit hoheitlichen Entscheidungsbefugnissen im Bereich des Medizinprodukterechts verbun-

den ist. Sie haben nunmehr verbindlich darüber zu entscheiden, ob die in § 20 Abs. 1 Satz 4 Nr. 1, 5, 6 und 8 MPG genannten Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung vorliegen. Die Entscheidung der Bundesoberbehörde über den Genehmigungsantrag ist ein Verwaltungsakt, der mit den Rechtsbehelfen des Verwaltungsrechts angreifbar ist. Dabei ist zu beachten, dass § 22a Abs. 5 MPG eine Präklusionsregelung enthält, nach der es ausgeschlossen ist, im Rechtsbehelfsverfahren Unterlagen zur Beseitigung von Mängeln, die einer Genehmigung entgegenstanden, einzureichen. Die Genehmigung kann nur aus den in § 22a Abs. 3 MPG abschließend genannten Gründen versagt werden.

### 2. Verfahren der Genehmigung

#### a) Antragssteller

Die Antragstellung erfolgt gemäß § 22a MPG durch den Sponsor. Der Begriff des Sponsors ist in § 3 Nr. 23 MPG definiert als „eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen oder einer Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika übernimmt“. Der Begriff „juristische Person“ wiederum ist hier weit auszulegen. Im Sinne der Definition des § 3 Nr. 23 MPG sind darunter auch die rechtsfähigen Personengesellschaften gemäß § 14 Abs. 2 BGB zu verstehen.<sup>23</sup> Sponsor ist in der Regel der Hersteller des zu prüfenden Medizinproduktes. In Ausnahmefällen kann jedoch auch eine andere Person, die nicht der Herstellerdefinition gemäß § 3 Nr. 15 MPG entspricht, für die Initiierung einer klinischen Prüfung im Sinne des MPG verantwortlich sein.

Die Vorschriften des MPG und der MPKPV betreffen in Deutschland durchgeführte klinische Prüfungen/Leistungsbewertungsprüfungen, unabhängig davon, ob diese Prüfungen als Teil internationaler multizen-

trischer Prüfungen oder nur allein in Deutschland stattfinden sollen. Voraussetzung für die Antragstellung und die Durchführung einer Prüfung ist, dass der Sponsor oder sein Vertreter in einem Mitgliedsstaat der EU oder in einem anderen EWR-Staat ihren Sitz haben (siehe § 20 Abs. 1 Nr. 1a MPG). Bei klinischen Prüfungen in anderen europäischen Ländern sind nach den in diesen Ländern geltenden Rechtsvorschriften die dort zuständigen Behörden zu informieren.

## **b) Form und Inhalt des Antrages**

### **aa) Elektronischer Antrag**

Gemäß § 3a Abs. 1 der DIMDI-Verordnung muss der Sponsor den Genehmigungsantrag über das internetbasierte Erfassungssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) stellen. Zum 21. März 2010 wurde das komplette Medizinprodukte-Informationssystem des DIMDI auf eine neue, barrierefreie grafische Benutzeroberfläche umgestellt (SmartSearch). Ab diesem Zeitpunkt ist auch die elektronische Einreichung eines Genehmigungsantrags möglich, die bis zum Inkrafttreten der Änderung der DIMDI-Verordnung auf freiwilliger Basis erfolgte.<sup>24</sup>

### **bb) Einzureichende Unterlagen**

Zur Stellung eines Genehmigungsantrags sind im Medizinprodukte-Informationssystem die entsprechenden Daten in die Erfassungsmaske einzugeben. Systemseitig ist sichergestellt, dass Daten im Rahmen einer Plausibilitätsprüfung auf Vollständigkeit und formale Richtigkeit geprüft werden, bevor der Antrag vom Sponsor gespeichert oder weitergeleitet werden kann. Die gemäß § 3 Abs. 2 und 4 MPKPV einzureichenden Unterlagen basieren größtenteils auf den Anforderungen des § 20 MPG und der jeweiligen Abschnitte 2.2 und 3.2 des Anhangs 6 der Richtlinie 90/385/EWG bzw. des Anhangs VIII der Richtlinie 93/42/EWG sowie des Abschnitts 2 des An-

hangs VIII der Richtlinie 98/79/EG. Sie sind in dem Erfassungssystem an den entsprechenden Stellen als Datei zu hinterlegen. Die wichtigsten Unterlagen sind dabei der Prüfplan (bzw. bei Leistungsbewertungsprüfungen der Evaluierungsplan) sowie das Handbuch des klinischen Prüfers. Sofern diese Unterlagen nach Maßgabe der einschlägigen Normen EN ISO 14155 und EN 13612 (für Leistungsbewertungsprüfungen) erstellt wurden, enthalten sie bereits einen Großteil der sonstigen geforderten Anlagen. Dann genügt es, an der vorgesehenen Stelle einen Verweis auf das entsprechende Kapitel oder eine Begründung, warum die Forderung auf die beantragte Prüfung nicht anwendbar ist, zu hinterlegen.

Nach Erfassung und Datenweiterleitung durch den Sponsor werden die zuständige Bundesoberbehörde und die Ethik-Kommission vom System automatisch per E-Mail über den betreffenden Antrag informiert. Der Sponsor erhält ebenfalls eine automatisierte Rückmeldung des DIMDI über die erfolgte Einreichung seines Antrags. Dies ersetzt jedoch nicht die für den Lauf der Bearbeitungsfristen maßgebliche Eingangsbestätigung durch die zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen, die im Geltungsbereich des MPG in mehr als einer Prüfstellung durchgeführt werden, benachrichtigt das DIMDI jede weitere für die Prüfung der Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen zu beteiligende Ethik-Kommission über die erfolgte Einreichung des Antrags.

### **cc) Sprache der Unterlagen**

Die Unterlagen sind in deutscher oder, sofern nichts anderes bestimmt ist, in englischer Sprache beizufügen. Die Abfassung in deutscher Sprache wird dann vorgeschrieben, wenn es sich um Unterlagen handelt, die für Probanden oder Laienmitglieder von Ethik-Kommissionen wichtig sind,

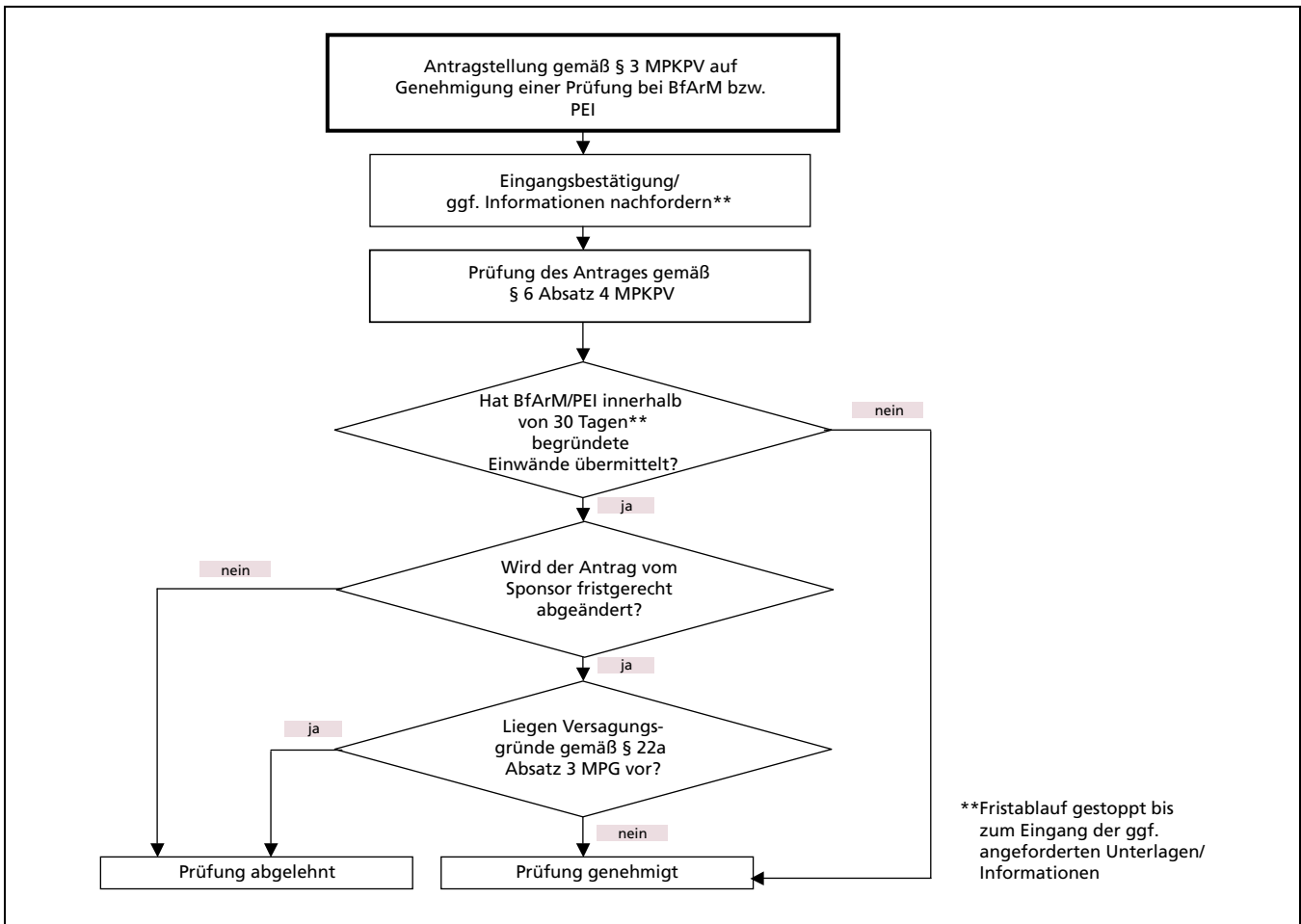
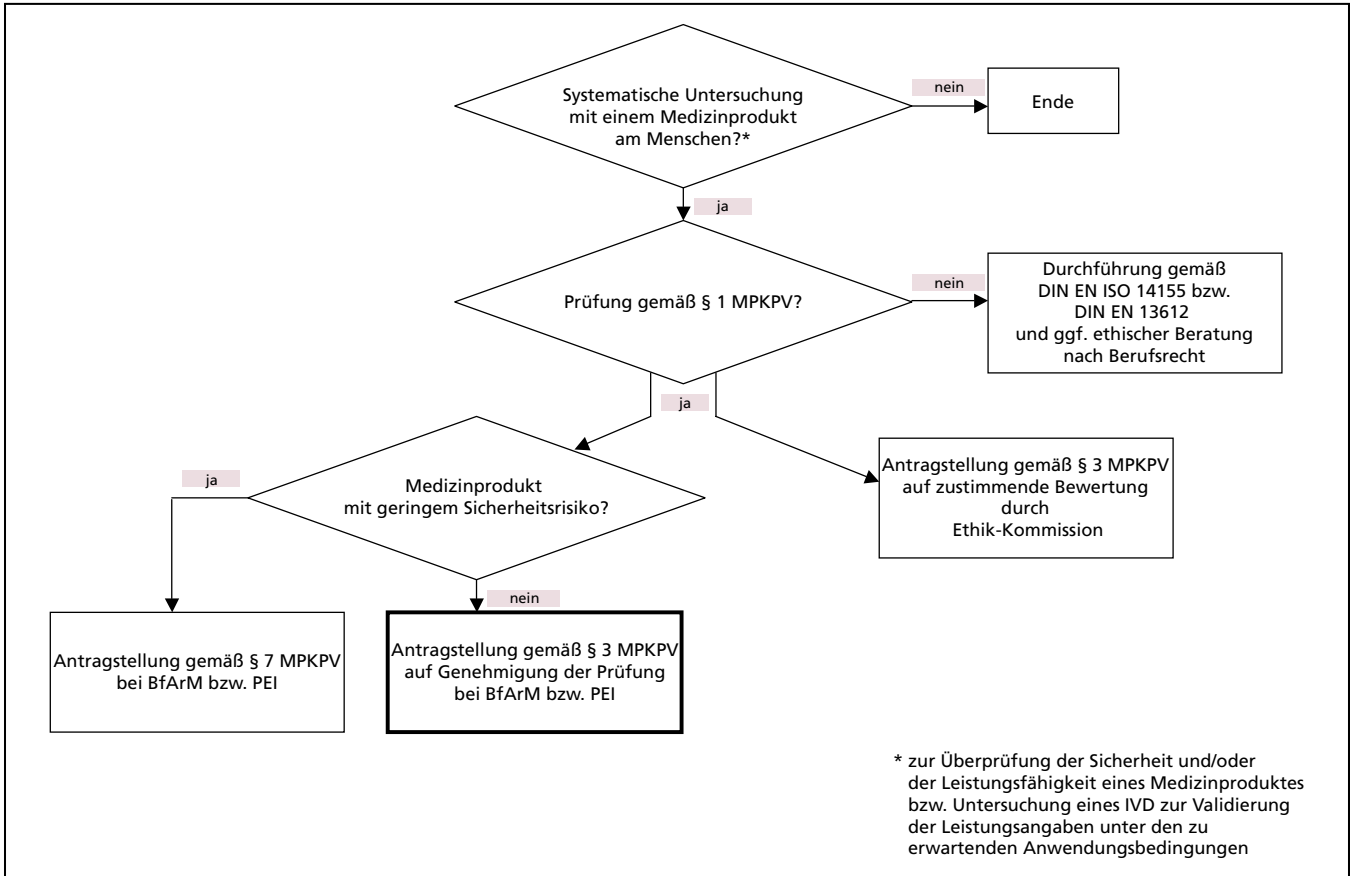
bei denen keine englischen Sprachkenntnisse vorausgesetzt werden können. Dieses sind beispielsweise die Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans, Informationen zur sicheren Anwendung des Medizinproduktes, die Probandeninformation und die vorgesehene Einverständniserklärung. Wenn zu erwarten ist, dass ein Proband oder sein gesetzlicher Vertreter die deutsche Sprache nicht ausreichend beherrscht, sind Probandeninformation und vorgesehene Einverständniserklärung in dessen Sprache zu erstellen.

## **c) Ablauf des Verfahrens**

Der systematische Ablauf des Verfahrens wird in den beiden Grafiken dargestellt.

### **aa) Formale Vorprüfung und Eingangsbestätigung**

Die für die Bearbeitung des Antrags zuständige Bundesoberbehörde ist gemäß § 6 Abs. 1 MPKPV verpflichtet, dem Sponsor innerhalb 10 Tagen entweder den Eingang des ordnungsgemäßen Antrags zu bestätigen oder den Sponsor aufzufordern, festgestellte Formmängel (z.B. fehlende Unterlagen) zu beheben. In § 22a Abs. 4 Satz 1 MPG ist festgelegt, dass die Genehmigung einer Prüfung als erteilt gilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehene Einwände übermittelt. Diese Frist beginnt erst nach Eingang des vollständigen, ordnungsgemäßen Antrags zu laufen. Die Berechnung der Frist richtet sich gemäß § 31 Abs. 1 des VwVfG nach den §§ 187 bis 193 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB). Der Tag des Antragsbeginns wird daher bei der Fristberechnung nicht mitgezählt (§ 187 Abs. 1 BGB). Fällt das Ende der 30-Tage-Frist auf einen Sonnabend, Sonntag oder gesetzlichen Feiertag, endet die Frist mit dem Ablauf des nächstfolgenden Werktags (§ 31 Abs. 3 VwVfG).



**bb) Bearbeitungsfristen und Genehmigungsfiktion**

Die zuständige Bundesoberbehörde kann während der inhaltlichen Prüfung des Antrags einmalig weitere Informationen vom Sponsor anfordern. Auch dieses führt zur Hemmung des Ablaufs der o.g. Frist. Das Genehmigungsverfahren wurde zugunsten der Antragsteller bewusst so ausgestaltet, dass nach Ablauf der Bearbeitungszeit von 30 Tagen die Genehmigung als erteilt gilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde in dieser Zeit nicht aktiv gegenüber dem Sponsor den Genehmigungsantrag abgelehnt oder mit Gründen versehene Einwände übermittelt hat (Genehmigungsfiktion). Diese Vorgabe unterstellt, dass das BfArM bzw. PEI in der Lage sind, die Anträge innerhalb der vorgegebenen 30 Tage angemessen zu prüfen und eine Entscheidung treffen zu können. Dies soll dem Sponsor Planungssicherheit für den Beginn der Prüfung geben. Im Gegenzug gilt aber auch, dass nach der Entscheidung der zuständigen Bundesoberbehörde oder nach Ablauf der Frist zur Behebung von Einwänden (s. u.) eine Mängelbeseitigung seitens des Sponsors ausgeschlossen ist (siehe § 22a Abs. 5 MPG).

**cc) Verfahren bei Einwänden**

Hat die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände übermittelt, muss dieser den Antrag innerhalb einer Frist von 90 Tagen entsprechend abändern, sonst gilt der Antrag als abgelehnt (§ 22a Abs. 4 MPG). Wenn der Sponsor seinen Antrag fristgerecht ändert, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen, muss die zuständige Bundesoberbehörde daraufhin innerhalb von 15 Tagen über die Genehmigung oder die Ablehnung des Antrags entscheiden (§ 6 Abs. 3 MPKPV).

**dd) Entscheidung der Bundesoberbehörde**

Bei der Bewertung des Genehmigungsantrags hat die zuständige Bundesoberbehörde gemäß § 22a

Abs. 2 MPG die Aufgabe, die eingereichten Unterlagen insbesondere nach wissenschaftlichen und technischen Gesichtspunkten zu prüfen. Die Prüfung muss zu einer Entscheidung führen, ob die zur Prüfung vorgesehenen Medizinprodukte ausreichend sicher sind und die klinische Prüfung so gestaltet ist, dass die etwaigen Restriktionen vertretbar sind (§ 6 Abs. 4 MPKPV). Dabei soll die Überschneidung mit den von der Ethik-Kommission geprüften ethischen und rechtlichen Aspekten möglichst gering gehalten werden. Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Genehmigung einer Prüfung nur dann versagen, wenn einer oder mehrere der in § 22a Abs. 3 MPG aufgeführten Versagungsgründe gegeben sind. Das sind im Einzelnen:

- Die vom Sponsor eingereichten Unterlagen bleiben nach Fristablauf unvollständig.
- Das Medizinprodukt oder die eingereichten Unterlagen entsprechen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Dies gilt insbesondere dann, wenn die klinische Prüfung als ungeeignet bewertet wird, den Nachweis der Unbedenklichkeit, Leistung oder Wirkung des Medizinproduktes zu erbringen.
- Die von BfArM oder PEI zu prüfenden gesetzlichen Voraussetzungen sind nicht erfüllt (Vertretbarkeit der Risiken für die Probanden, Durchführung einer adäquaten biologischen Sicherheitsprüfung oder einer sonstigen erforderlichen Prüfung, Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit der zu prüfenden Medizinprodukte, Vorhandensein eines dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Prüfplans).

**d) Informationspflichten**

Darüber hinaus hat die zuständige Bundesoberbehörde Informationspflichten gegenüber den zuständigen Überwachungsbehörden der Bundesländer bezüglich genehmigter und

abgelehnter Prüfungen. Die anderen EWR-Staaten und die EU-Kommission sind über abgelehnte klinische Prüfungen zu informieren. Dieses basiert auf Artikel 10 der Richtlinie 90/385/EWG und auf Artikel 15 der Richtlinie 93/42/EWG und soll u.a. dazu beitragen, dass Sponsoren nicht den in einem Mitgliedstaat abgelehnten Antrag in unveränderter Form in einem anderen Mitgliedstaat erneut stellen können.

**3. Besonderheiten der Leistungsbewertungsprüfung**

Bei einer Leistungsbewertungsprüfung handelt es sich um die Untersuchung eines In-vitro-Diagnostikums zur Validierung der Leistungsangaben unter den zu erwartenden Anwendungsbedingungen. Das bedeutet, dass die Prüfungen in der Regel unter Laborbedingungen stattfinden, ggf. mit Ausnahmen bei In-vitro-Diagnostika zur Eigenanwendung. Die bei einer Leistungsbewertungsprüfung für die Probanden auftretenden potentiellen Risiken resultieren daher im Prinzip nur aus der Probenahme, eventuellen zusätzlichen Untersuchungen und ggf. falschen Rückschlüssen aufgrund der mit dem In-vitro-Diagnostikum erzeugten Daten (z.B. falsche Diagnose/Behandlung). Dementsprechend wurde das Erfordernis eines Genehmigungsverfahrens von der Art der Leistungsbewertungsprüfung abhängig gemacht. Gemäß § 24 MPG sind die für klinische Prüfungen geltenden §§ 20 bis 23b MPG nur dann auf Leistungsbewertungsprüfungen anzuwenden, wenn eine von drei Voraussetzungen erfüllt ist (belastende invasive Probenahme / zusätzliche invasive oder andere belastende Untersuchungen / diagnostische Verwendung ohne Bestätigungsverfahren). In der MPKPV sind weitere Erleichterungen für Leistungsbewertungsprüfungen festgelegt: Gemäß § 1 Abs. 2 sind Leistungsbewertungsprüfungen, bei denen eine nicht chirurgisch-invasive Probenahme aus der Mundhöhle ausschließlich oder in erheblich zu-

sätzlicher Menge zum Zwecke der Leistungsbewertungsprüfung erfolgt, vom Anwendungsbereich der Verordnung ausgeschlossen. Ein Beispiel für diese als relativ ungefährlich eingestufte Art der Probenahme ist der Zellabstrich von der Mundschleimhaut mittels Wattestäbchen.

Außerdem kann der Sponsor für In-vitro-Diagnostika, die für eine Leistungsbewertungsprüfung gemäß § 24 Satz 1 Nr. 1 und 2 MPG (belastende invasive Probenahme / zusätzliche invasive oder andere belastende Untersuchungen) bestimmt sind, einen Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht gemäß § 7 MPKPV stellen. Demnach müssen nur Leistungsbewertungsprüfungen, deren Ergebnisse für die Diagnostik verwendet werden sollen, ohne dass sie mit einem etablierten Verfahren bestätigt werden können, ein Genehmigungsverfahren beim BfArM bzw. PEI<sup>25</sup> gemäß § 22a MPG durchlaufen. Der Prüfauftrag der Bundesoberbehörden im Rahmen des Genehmigungsverfahrens ist auf die Besonderheiten von Leistungsbewertungsprüfungen, wie z.B. die Beurteilung der Sicherheit des Probeentnahmesystems, angepasst worden (§ 6 Abs. 5 MPKPV).

#### IV. Absehen von der Genehmigungspflicht

##### 1. Politische Entscheidung

§ 20 Abs. 1 Satz 2 MPG eröffnet der zuständigen Bundesoberbehörde die Möglichkeit, von der Genehmigung bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko abzusehen. Die im Gesetzentwurf der Bundesregierung ursprünglich nicht vorgesehene Ausnahmevorschrift ist auf die Beschlussempfehlung des Gesundheitsausschusses des Deutschen Bundestages hin in das Gesetz aufgenommen worden und soll in erster Linie dazu dienen, Doppelprüfungen zu vermeiden und so entbürokratisierend zu wirken.<sup>26</sup> Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn es sich um Prüfungen von Medizinprodukten handelt, die

bereits das CE-Kennzeichen tragen dürfen und deren sicherheitstechnische Unbedenklichkeit deshalb im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens beurteilt wurde und die klinische Prüfung keine andere Zweckbestimmung zum Inhalt hat. Auch wenn der Wortlaut der Ausnahmevorschrift einer anderen Auslegung nicht zwingend entgegen zu stehen scheint, gilt sie nur für risikoarme Medizinprodukte. Sie gilt dagegen nicht für klinische Prüfungen, die aufgrund ihrer Konzeption nur mit geringen Risiken für die Probanden verbunden sind. Das ergibt sich insbesondere aus der Begründung der Beschlussempfehlung, in der eindeutig auf das Risiko des Produktes und nicht auf das Risiko der Prüfung abgestellt wird.<sup>27</sup> Ungeachtet davon konnte der Verordnungsgeber dem von einigen Industrieverbänden vorgebrachten Wunsch, die Bedingung „klinische Prüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko“ als „klinische Prüfungen mit geringem Sicherheitsrisiko“ zu interpretieren, aber auch aus anderen Gründen nicht nachkommen. Aus Sicht des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erschien es nicht möglich, ein weniger aufwendiges Verfahren zu etablieren, wenn die Bundesoberbehörden bei der Entscheidung, ob von der Genehmigungspflicht abgesehen werden kann, nicht nur die Risiken der Medizinprodukte, sondern auch die Risiken der klinischen Prüfung insgesamt zu bewerten haben. Für diese Beurteilung müssten den Behörden nahezu die identischen Unterlagen wie im regulären Genehmigungsverfahren eingereicht werden. Die von der Politik gewünschte Vereinfachung im Hinblick auf Kosten bzw. zeitliche Abläufe erschien somit nicht realisierbar. Folglich enthält § 7 MPKPV lediglich eine Aufzählung von Produkten, für deren klinische Prüfung eine Befreiung von der Genehmigungspflicht bei der Bundesoberbehörde beantragt werden kann.

##### 2. Grundsätzliches zum „vereinfachten Verfahren“

§ 7 der MPKPV regelt das Verfahren bei klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko. Damit wird ein „vereinfachtes Genehmigungsverfahren“ etabliert. Rechtsgrundlage dafür ist § 20 Abs. 1 Satz 2 in Verbindung mit § 37 Abs. 2a Nr. 7 MPG. Bei der Entwicklung dieses „vereinfachten Verfahrens“ mussten mehrere Optionen geprüft werden. Einerseits war es notwendig, die gesetzlichen Bedingungen (Medizinprodukte mit geringem Sicherheitsrisiko) näher zu spezifizieren, andererseits musste ein Verfahren entwickelt werden, das gegenüber dem „normalen“ Verfahren nach § 22a MPG sowohl für die Antragsteller als auch für die Behörden weniger aufwendig ist, aber einen gleichwertigen Probandenschutz gewährleistet.

##### 3. Medizinprodukte mit geringem Sicherheitsrisiko

In § 7 Abs. 1 MPKPV werden die Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika definiert, für deren grundsätzlich genehmigungspflichtige klinische Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen eine Befreiung von der Genehmigungspflicht respektive ein Absehen von der Genehmigung durch die Bundesoberbehörde beantragt werden kann.

Dazu zählen Medizinprodukte der Klasse I sowie nicht-invasive Medizinprodukte der Klasse IIa. Grundlage für diese Einschätzung war zunächst die Berücksichtigung der risikogestuften Klassifizierungsregeln des Anhangs IX der Richtlinie 93/42/EWG, die diese Produkte als Produkte mit relativ geringem Sicherheitsrisiko beschreiben. Nicht-invasive Medizinprodukte der Klasse IIa wurden auch aufgrund von Erfahrungen aus dem Medizinprodukte-Beobachtungs- und -Meldesystem in den Anwendungsbereich von § 7 MPKPV aufgenommen.

Für bereits CE-gekennzeichnete Medizinprodukte, die im Rahmen



ihrer Zweckbestimmung eingesetzt werden, kann ebenfalls eine Befreiung von der Genehmigungspflicht beantragt werden, denn für diese Produkte ist der Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit im Rahmen der vom Hersteller vorgesehenen Zweckbestimmung schon erbracht worden. Derartige Prüfungen werden von Herstellern oder deren Bevollmächtigten in erster Linie entsprechend den Forderungen der europäischen Richtlinien als sogenannte Post Market Follow-Up Studien durchgeführt. Damit sollen beispielsweise Erkenntnisse über die Langzeitleistungsfähigkeit von Implantaten gewonnen werden, die im Rahmen der ursprünglichen klinischen Bewertung/Prüfung nicht gewonnen werden konnten. In diesen Fällen ist es allein die Aufgabe der Ethik-Kommission zu bewerten, ob die beabsichtigten zusätzlichen invasiven oder belastenden Untersuchungen wissenschaftlich, rechtlich und ethisch angemessen und vertretbar sind. Eine Involvierung der Bundesoberbehörden würde hier zu keinem signifikanten Sicherheitsgewinn für die Teilnehmer einer klinischen Prüfung führen. Deshalb ist für diese klinischen Prüfungen das „vereinfachte Verfahren“ möglich. Bei In-vitro-Diagnostika geht mit Ausnahme des in § 24 Satz 1 Nr. 3 MPG beschriebenen Falles (Ergebnisse des zu bewertenden In-vitro-Diagnostikums werden für die Diagnostik genutzt, ohne dass sie durch etablierte Verfahren bestätigt werden können) eine Gefährdung oder Belastung des Probanden nur von der Probenahme oder eventuellen zusätzlichen invasiven oder anderen belastenden Untersuchungen aus. Wenn für Probenahmen Medizinprodukte genutzt werden, die CE-gemerkennzeichnet sind und deren sicherheitstechnische Unbedenklichkeit nachgewiesen wurde, ist eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde entbehrlich. Sollten neuartige Probenentnahmesysteme verwendet werden, so müssten diese

Medizinprodukte in einem Konformitätsbewertungsverfahren, das eine klinische Bewertung sowie ggf. eine notwendige eigene klinische Prüfung einschließt, zugelassen und CE-gemerkennzeichnet werden.

#### 4. Verfahrensablauf

Der Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht ist wie auch beim „normalen“ Verfahren vom Sponsor über das zentrale Online-Erfassungssystem des DIMDI zu stellen. Abweichend vom normalen Verfahren sind der Bundesoberbehörde nicht alle der in § 3 Abs. 2 und 4 MPKPV genannten Unterlagen vorzulegen. Es reicht aus, einen Nachweis über die Erfüllung der unter § 7 Abs. 1 MPKPV genannten Kriterien sowie eine zusammenfassende Risikobeurteilung des Produktes zur Verfügung zu stellen.

Dazu wird man die Zweckbestimmung sowie die grundsätzliche Funktionsweise des Produktes sowie die vom Hersteller vorgenommene Klassifizierungsentscheidung entsprechend Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG beschreiben und darlegen müssen. Die zusammenfassende Risikobeurteilung wird in der Regel die Zusammenfassung der Risikoanalyse nach DIN EN ISO 14971 sein und wird der Bundesoberbehörde üblicherweise als Grundstein einer Plausibilitätsprüfung der Angaben des Sponsors dienen.

Da in der Vergangenheit bei klinischen Prüfungen Mängel im Bereich der Validierung von Sterilisationsprozessen aufgetreten sind, werden für Produkte, die steril zur Anwendung kommen sollen, entsprechende Nachweise gefordert. Die Bundesoberbehörde wird diese Unterlagen in Hinblick auf Sicherheit und Angemessenheit prüfen müssen.

Nachdem der ordnungsgemäße Antrag über das DIMDI-System gestellt wurde, wird die zuständige Bundesoberbehörde den Sponsor über den Eingang des Antrags informieren. Diese Mitteilung enthält eine Angabe über das Eingangsdatum. Darüber hinaus

wird dem Sponsor mitgeteilt, dass der Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht nach Ablauf von 10 Tagen ohne gegenteilige Stellungnahme des BfArM oder des PEI als genehmigt gilt.

#### 5. Entscheidung der Behörde

Die Bundesoberbehörden müssen innerhalb von 10 Tagen überprüfen, ob die in § 7 Abs. 1 MPKPV genannten Kriterien erfüllt sind. Bei Produkten, die steril zur Anwendung kommen müssen, bewerten die Bundesoberbehörden zusätzlich den Nachweis über die Validierung der Sterilisationsverfahren. Wenn die Nachweise über die Einhaltung dieser Kriterien nicht oder unvollständig erbracht werden, können die Anträge innerhalb von 10 Tagen durch die Bundesoberbehörden abgelehnt werden. Ähnliches gilt für die Vollständigkeit und Angemessenheit der Nachweise über die Validierung der Sterilisationsverfahren.

### V. Änderungen der klinischen Prüfung

#### 1. Grundsätzliches

§ 22c MPG und § 8 MPKPV regeln das Verfahren bei Änderungen, die der Sponsor in den Angaben und Unterlagen vornimmt, die bei der Bundesoberbehörde und/oder Ethik-Kommission eingereicht wurden. Dabei ist zu unterscheiden zwischen Änderungen im laufenden Antragsverfahren und solchen, die nach Erteilung der Genehmigung der Bundesoberbehörde und/oder zustimmenden Bewertung der Ethik-Kommission vorgenommen werden. Letztere sind wiederum zu differenzieren nach (nur) anzeigepflichtigen Änderungen und genehmigungsbedürftigen wesentlichen Änderungen.

#### 2. Änderungen während des Verfahrens auf Genehmigung/zustimmende Bewertung

§ 8 Abs. 4 MPKPV bestimmt, dass während der Verfahren auf zustimmende Bewertung nach § 22 MPG in Verbindung mit § 5 MPKPV und

auf Genehmigung nach § 22a MPG in Verbindung mit § 6 MPKPV Änderungen des Antrags und der Antragsunterlagen nicht vorgenommen werden dürfen. Das gilt nicht, soweit es sich um Änderungen handelt, die erforderlich werden, um Einwände der Bundesoberbehörde, die einer Genehmigung entgegenstehen, auszuräumen. Die Beschränkung des Änderungsrechts dient nicht zuletzt auch der Straffung der mit kurzen Entscheidungsfristen verbundenen Verfahren nach §§ 22 und 22a MPG.

### 3. Generelle Anzeigepflicht nachträglicher Änderungen

Jede Änderung, die der Sponsor nach erteilter Genehmigung der klinischen Prüfung in der Dokumentation vornimmt, muss er der Bundesoberbehörde elektronisch über das zentrale Erfassungssystem beim DIMDI anzeigen (§ 22c Abs. 1 MPG, § 8 Abs. 1 MPKPV). Dabei sind die Änderungen gegenüber den Unterlagen, die für den Antrag auf Genehmigung und zustimmende Bewertung bei der Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission eingereicht wurden, kenntlich zu machen sowie die geänderten Unterlagen der Änderungsanzeige beizufügen. Das DIMDI bestätigt dem Sponsor mittels eines automatisierten Verfahrens die erfolgte Einreichung der Anzeige (§ 8 Abs. 1 Satz 5 MPKPV) und informiert unverzüglich auch die zuständigen Behörden der Länder über den Eingang der Anzeige (§ 3a Abs. 1 DIMDIV).

### 4. Wesentliche Änderungen der klinischen Prüfung

Für wesentliche Änderungen der klinischen Prüfung muss der Sponsor gemäß § 22c Abs. 2 MPG eine Begutachtung der zuständigen Bundesoberbehörde und eine Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission beantragen.

Was eine „wesentliche Änderung“ ist, ergibt sich aus § 22c Abs. 3 MPG. Die dortige Aufzählung ist jedoch nicht abschließend. Wesentlich sind da-

nach insbesondere Änderungen, die sich auf die Sicherheit der Probanden auswirken können. Nicht zu den wesentlichen Änderungen zählen demzufolge beispielsweise Namens- und Adressänderungen, Änderung des Bevollmächtigten nach § 20 Abs. 1 Nr. 1a MPG oder rein redaktionelle Änderungen im Prüfplan oder Handbuch des klinischen Prüfers. Neben diesen eher formalen Änderungen fallen auch solche Änderungen der klinischen Prüfung nicht unter § 22c Abs. 2 MPG, die Aspekte betreffen, die für die Beurteilung der klinischen Prüfung nach Maßgabe der in §§ 22 Abs. 3 und 22a Abs. 3 MPG genannten Versagungsgründe nicht relevant sind.

Die Entscheidung darüber, ob es sich bei der vorgesehenen Änderung um eine wesentliche Änderung im beschriebenen Sinne handelt, muss der Sponsor zunächst in eigener Verantwortung treffen. In Zweifelsfällen empfiehlt es sich jedoch, auch um zeitliche Verzögerungen zu vermeiden, sich im Vorfeld einer Änderungsanzeige mit der zuständigen Bundesoberbehörde ins Benehmen zu setzen. Denn gemäß § 8 Abs. 1 Satz 3 MPKPV ist die Bundesoberbehörde ermächtigt, dem Sponsor gegenüber festzustellen, ob eine angezeigte Änderung die Voraussetzungen einer wesentlichen Änderung erfüllt. In diesem Fall darf die Änderung erst nach Abschluss des Verfahrens nach § 22c Abs. 2 und Abs. 5 MPG vollzogen werden.

### 5. Verfahren bei wesentlichen Änderungen

Die Anträge nach § 22c Abs. 2 MPG müssen eine Darstellung und Begründung der beabsichtigten Änderungen enthalten und sind gemäß § 8 Abs. 1 MPKPV elektronisch über das DIMDI-Erfassungssystem einzureichen. Das DIMDI teilt über ein automatisiertes Verfahren dem Sponsor die erfolgte Einreichung des Änderungsantrages mit. Gemäß § 22c Abs. 4 MPG muss die zuständige Ethik-Kommission ihre Stel-

lungnahme zu einer wesentlichen Änderung innerhalb von 30 Tagen abgeben. Hat die beantragte Änderung bei multizentrischen Prüfungen nach ihrer Auffassung Auswirkungen auf die Qualifikation der Prüfer und die Eignung der Prüfeinrichtungen, ist die Bewertung im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen vorzunehmen (§ 8 Abs. 3 MPKPV). Aus § 22c Abs. 5 MPG folgt, dass der Sponsor die klinische Prüfung mit den beantragten wesentlichen Änderungen erst durchführen darf, wenn die zuständige Ethik-Kommission ihr zugestimmt und die Bundesoberbehörde innerhalb von 30 Tagen keine Einwände erhoben hat (fiktive Genehmigung).

Voraussetzungen, unter denen die Bundesoberbehörde Einwände gegen die beantragten Änderungen erheben und die Ethik-Kommission die Zustimmung ablehnen kann, nennt § 22c MPG nicht. Als Beurteilungsmaßstab für wesentliche Änderungen kommen jedoch nur die in §§ 22 und 22a MPG normierten Versagungsgründe in Betracht, denn für die Änderung einer genehmigten und zustimmend bewerteten klinischen Prüfung kann nichts anderes gelten, als für die erstmalige Genehmigung und Bewertung.

§ 22c Abs. 5 Satz 2 MPG sieht daneben vor, dass die Ethik-Kommission und die Bundesoberbehörde die Zustimmung zu den Änderungen auch mit Auflagen verbinden können. In diesem Fall lässt das Gesetz dem Sponsor die Wahl, die Prüfung entweder unter Beachtung der Auflagen durchzuführen oder den Änderungsantrag zurückzunehmen.

### 6. Änderung von klinischen Prüfungen, für die eine Befreiung von der Genehmigungspflicht erteilt wurde

§ 8 Abs. 2 MPKPV regelt die Änderung von klinischen Prüfungen, für die gemäß § 7 Abs. 1 MPKPV eine Befreiung von der Genehmigungspflicht erteilt wurde. Die Vorschrift ergänzt § 22c MPG, der sich nur auf

Änderungen nach erteilter Genehmigung bezieht.

Auch bei klinischen Prüfungen, die ohne Genehmigung der Bundesoberbehörde durchgeführt werden dürfen, ist grundsätzlich jede Änderung anzuzeigen. Die Anzeige ist elektronisch über das DIMDI-Erfassungssystem vorzunehmen. Änderungen gegenüber den beim Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht und auf zustimmende Bewertung eingereichten Unterlagen sind kenntlich zu machen und die geänderten Unterlagen beizufügen.

Für wesentliche Änderungen ist ein Verfahren auf zustimmende Bewertung bei der zuständigen Ethik-Kommission, auf das § 22c Abs. 2 bis 5 MPG entsprechende Anwendung findet, durchzuführen. Insoweit wird auf die oben stehenden Ausführungen verwiesen.

## VI. Zustimmungende Bewertung – neue Rolle der Ethik-Kommissionen

Auch das Verfahren bei der Ethik-Kommission und ihre Rolle haben sich durch die neuen Regelungen grundlegend geändert. Konnte das fehlende oder negative Ethik-Votum nach bisherigem Recht durch die Einhaltung der 60-Tage-Wartefrist des § 20 Abs. 6 Satz 4 MPG a.F. unter Umständen überwunden werden, ist nunmehr eine zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission zusätzlich zur Genehmigung der Bundesoberbehörde zwingende Zulässigkeitsvoraussetzung für die klinische Prüfung. Die Entscheidung der Ethik-Kommission ist deshalb als Verwaltungsakt zu qualifizieren<sup>28</sup>, während bisher die Rechtsqualität der Stellungnahme der Ethik-Kommission umstritten war.<sup>29</sup> Die Ethik-Kommissionen nehmen hoheitliche Aufgaben wahr, denn sie entscheiden neben, aber unabhängig von der zuständigen Bundesoberbehörde nach Maßgabe des § 22 Abs. 2 und 3 MPG verbindlich über die Zulässigkeit der klinischen Prüfung. Das schließt

aus, dass diese Aufgaben wie bisher von Ethik-Kommissionen in privater Trägerschaft durchgeführt werden<sup>30</sup>. Privatrechtlich organisierte Ethik-Kommissionen können in diesem Bereich künftig nur noch nach entsprechender Beleihung durch die zuständigen Behörden der Länder tätig werden<sup>31</sup>. Die Beleihung kann jedoch nur auf der Grundlage eines Landesgesetzes erfolgen, denn gemäß § 22 Abs. 1 Satz 4 MPG obliegt es jetzt den Ländern, die Bildung, Zusammensetzung und Finanzierung der Ethik-Kommissionen näher zu regeln. Bundesrechtlich wird durch § 22 Abs. 1 Satz 1 MPG insoweit lediglich vorgegeben, dass die Ethik-Kommissionen unabhängig und interdisziplinär besetzt sein müssen.

## VII. Übergangsvorschriften

### 1. § 44 Abs. 4 MPG

In § 44 Abs. 4 MPG ist als Übergangsbestimmung festgelegt worden, dass für klinische Prüfungen nach § 20 und Leistungsbewertungsprüfungen nach § 24 MPG, mit denen vor dem 20. März 2010 begonnen wurde, die §§ 19 bis 24 MPG in der bis dahin geltenden Fassung weiterhin anzuwenden sind. In diesem Zusammenhang hat sich die Frage gestellt, was unter „Beginn“ der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung zu verstehen ist. Um den beteiligten Kreisen eine bundeseinheitliche Auslegung des Begriffs zur Verfügung stellen zu können, haben sich das BMG und die für Medizinprodukte zuständigen obersten Landesbehörden auf Folgendes verständigt: Im Sinne des § 44 Abs. 4 MPG wurde mit einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung begonnen, sobald nach Vorliegen aller Voraussetzungen für den Beginn der Prüfung der erste Proband rechtswirksam in die Prüfung eingewilligt hat.

Beispiel: Wenn ein Auftraggeber/Sponsor zwar vor dem 21. März 2010 bei der zuständigen Behörde nach § 20 Abs. 6 Satz 1 MPG a.F. eine klinische

Prüfung (bzw. nach § 24 i.V.m. § 20 Abs. 6 Satz 1 MPG a.F. eine Leistungsbewertungsprüfung) angezeigt, jedoch bis zum 20. März 2010 noch kein Proband rechtswirksam in die Teilnahme an der klinischen Prüfung eingewilligt hat, gelten die Anforderungen des § 20 Abs. 1 Satz 1 MPG.

Folge: Der Auftraggeber/Sponsor muss gemäß § 22a Abs. 1 MPG bei der zuständigen Bundesoberbehörde einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung/Leistungsbewertungsprüfung und bei der zuständigen Ethik-Kommission nach § 22 Abs. 1 MPG einen Antrag auf zustimmende Bewertung stellen. Maßgeblich ist hierbei das Datum des Beginns der klinischen Prüfung in Deutschland.

### 2. Meldepflichten nach der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV)

§ 44 Abs. 5 MPG stellt klar, dass auch für klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen, mit denen vor dem 20. März 2010 begonnen wurde, die Meldeverpflichtungen der MPSV anzuwenden sind, wonach alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden sind. Die Meldeverpflichtungen nach MPSV gelten somit unabhängig von deren Beginn für alle in Deutschland durchgeführten klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen.

## VIII. Fazit

Die am 21. März 2010 in Kraft getretenen Änderungen sind grundlegender Natur. Alle Beteiligten müssen sich auf viele Neuerungen einstellen. Hinzu kommt die Vorgabe, die Anträge und Anlagen elektronisch über das DIMDI-System einzureichen. Es wäre überraschend gewesen, wenn alles von Anfang an reibungslos funktioniert hätte. BfArM, PEI und DIMDI erhalten daher zahlreiche Anfragen. BMG steht in Kontakt mit diesen Behörden und lässt sich regelmäßig berichten. Im 4. Quartal 2010

wird BMG die beteiligten Kreise zu einem Erfahrungsaustausch mit dem Ziel einladen, den ggf. bestehenden Optimierungsbedarf bei den rechtlichen und technischen Vorgaben zu ermitteln. Ob die rechtlichen Vorgaben geändert werden müssen, wird die Diskussion zeigen. Schnelle, unbürokratische und damit pragmatische Lösungsansätze werden vom BMG präferiert werden.

*\*Anschrift für die Verfasser:  
MR Wilfried Reischl  
Referatsleiter  
Dr. Elke Lehmann  
Referentin  
Dr. Matthias Neumann  
Referent  
Ingrid Tolle  
Referentin  
Bundesministerium für Gesundheit  
Referent „Medizinprodukterecht“  
53123 Bonn  
E-Mail: 122@bmg.bund.de*

**Anmerkungen**

<sup>1</sup> MPJ 2003, S. 68, 73; MPJ 2005, S. 9, 85, 114, MPJ 2006, S. 4  
<sup>2</sup> ABl. EU Nr. L 247 vom 21.09.2007, S. 21; auch abgedruckt bei Schorn, Medizinprodukte-Recht, E 1.22  
<sup>3</sup> ABl. EU Nr. L 121 vom 01.05.2001, S. 34  
<sup>4</sup> Gesetz zur Änderung medizinprodukte-rechtlicher Vorschriften vom 29.07.2009 (BGBl. I S. 2326); abgedruckt auch bei Schorn, Medizinprodukte-Recht, M 1; zum Gesetz siehe auch MPJ 2009, S. 163  
<sup>5</sup> BGBl. I vom 12.05.2010, S. 555

<sup>6</sup> BGBl. I vom 12.05.2010, S. 542  
<sup>7</sup> Zu den Inhalten siehe die entsprechenden Beiträge in der MPJ 2/10, S. 101ff.  
<sup>8</sup> Zur Frage, ob das Landesrecht daneben noch eine berufsrechtliche Pflichtberatung vorsehen dürfte, vgl. VGH Bad.-Württ., MedR 2003, 109 ff.  
<sup>9</sup> Zu den Motiven dieser Gesetzesänderung siehe Amtl. Begründung, BT-Drs. 16/12258, S. 30; abgedruckt auch bei Schorn, Medizinprodukte-Recht, D I 5.  
<sup>10</sup> Gassner, DZKF 11/12- 2009, 63.  
<sup>11</sup> DIN EN ISO 14155-2:2003  
<sup>12</sup> U.a. war das Verfahren bei einer Ethikkommission zeitlich nicht limitiert.  
<sup>13</sup> Zur Bindungswirkung von Verwaltungsakten, Kopp, Verwaltungsverfahrensgesetz, Kommentar, 10. Auflage, § 43, Anm. 18 ff.  
<sup>14</sup> § 40 Abs. 2 MPG i.d.F. des 143. Bundesgesetzes mit dem das Medizinproduktegesetz und das Arzneimittelgesetz geändert werden, BGBl. I. v. 30. Dezember 2009 (Österreich).  
<sup>15</sup> In Österreich wird die Konformität dieser Unterlagen mit den Normen EN ISO 14155-1 und -2: 2003 gesetzlich gefordert.  
<sup>16</sup> Vgl. Amtl. Begründung zum MPG v. 02.08.1994 (BT-Drs. 12/6991), abgedruckt bei Schorn, Medizinprodukte-Recht, D I 1/1.  
<sup>17</sup> Siehe dazu auch den Beitrag über den Lisabon-Vertrag in dieser Ausgabe des MPJ  
<sup>18</sup> Vgl. Erwägungsgründe zur Richtlinie 93/42/EWG  
<sup>19</sup> Für klinische Prüfungen mit CE-gekennzeichneten Medizinprodukte gelten nach Artikel 15 Abs. 8 Richtlinie 93/42/EWG die entsprechenden Vorschriften der Europäischen Richtlinien und des MPG nur, wenn diese Produkte mit einer neuen Zweckbestimmung im Rahmen der klinische Prüfung angewendet werden sollen.  
<sup>20</sup> Auch Prüfer-Initiierte Studien (Investigator Initiated Trials) genannt.  
<sup>21</sup> vgl. zum Begriff der nicht-kommerziellen Studie im Arzneimittelbereich den Entwurf der EU-Kommission v. 28.07.2006: „Draft guidance on ‘specific modalities’ for non-commercial clinical trials referred to in

Commission Directive 2005/28/EC laying down the principles and detailed guidelines for good clinical practice“, <http://ec.europa.eu/health/documents/archives/2006\_en.htm>; Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Paul-Ehrlich Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit – Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen – v. 21.10.2009 <http://www.bfarm.de/clin\_094/DE/Arzneimittel/1\_vorDerZul/klinPr/nichtkommerziellePruef/nichtkommerziellePruef-inhalt.html>.  
<sup>22</sup> BR-Drs. 174/10, S. 15; abgedruckt auch bei Schorn, Medizinprodukte-Recht, D II 9 (26. Akt.-Lfg.).  
<sup>23</sup> Siehe dazu auch Koyuncu, MPJ 2009, 200 ff.  
<sup>24</sup> Weitere Informationen sind zu finden unter www.dimdi.de > Medizinprodukte > Medizinprodukte-Informationssystem > Klinische Prüfungen.  
<sup>25</sup> Für welche IVD das PEI zuständig ist, ergibt sich aus § 32 Abs. 2 MPG.  
<sup>26</sup> BT-Drs. 16/13211, S. 37; abgedruckt auch bei Schorn, Medizinprodukte-Recht, D I 5.2.  
<sup>27</sup> BT-Drs. 16/13211; abgedruckt auch bei Schorn, Medizinprodukte-Recht, D I 5.2.  
<sup>28</sup> So in Bezug auf § 42 Abs. 1 AMG: Kloesel/Cyran § 40 AMG Anm.46; v. Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethik-Kommissionen in der medizinischen Forschung, Gutachten im Auftrag der Enquête-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des 15. Deutschen Bundestages, 2004, Kommissionsdrucksache 15/219, S.187 ff; Meuser, Plattner, PharmaR 2005, 395 ff.  
<sup>29</sup> Vgl. zum Meinungsstand Wölk, Ethik Med 2002, 232 ff.  
<sup>30</sup> Zur verfassungsrechtlichen Zulässigkeit des Ausschlusses sog. freier Ethik-Kommissionen: Böse MedR 2004, 244 ff; VGH Bad.-Württ., MedR 2003, 109 ff; a.A. teilweise Schenke, NJW, 1996, 745.  
<sup>31</sup> Vgl. auch VG Freiburg, Beschl. v. 30.03.2010 – 1 K 405/10-.