



.....of sharing knowledge

# Das FDA Pre-Submission Programm (Q-sub)

**Dr. Stefan Menzl**

**Geschäftsführer Qserve Deutschland GmbH**



---

Your Global MedTech Partner for **Regulatory Affairs**, **Quality Assurance** and **Clinical Trials**

---

**Europe** - The Netherlands - Germany - UK - Belgium - France - Italy | **USA** | **China**

Copyright Qserve Group B.V.

# FDA Pre-Submission

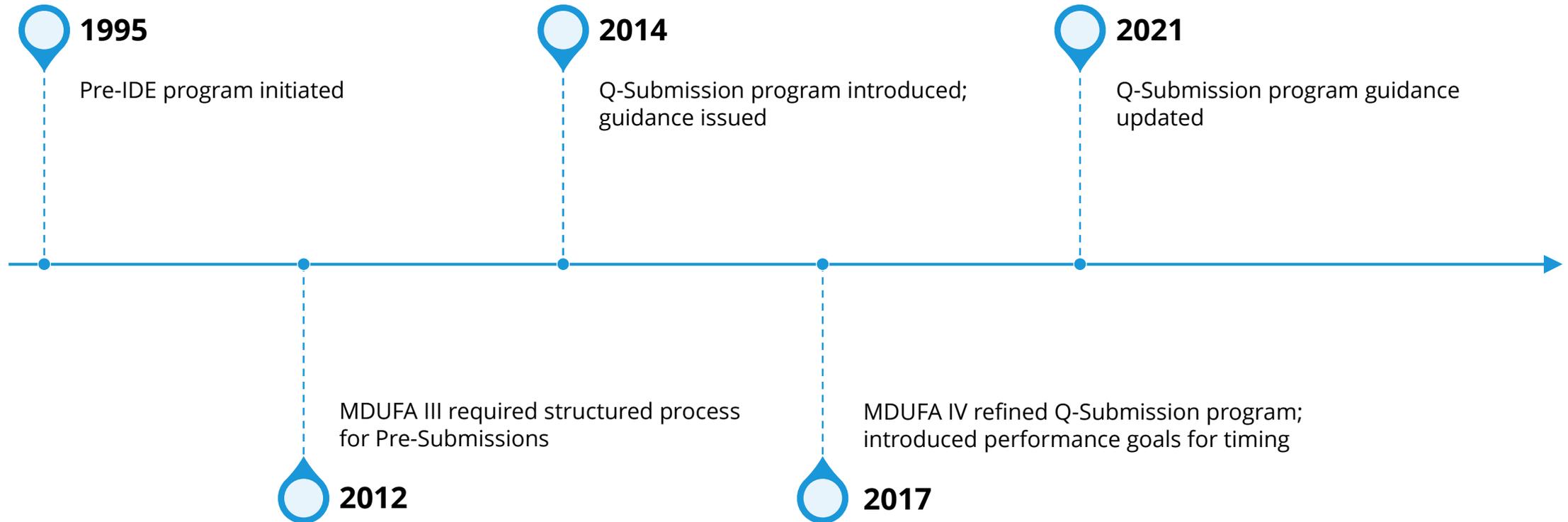
---

Mit dem Pre-Submission-Programm (kurz „Pre-Sub“) bietet die FDA ein formales Verfahren an, mit dem Hersteller bereits vor der eigentlichen Zulassung ihre Zulassungsstrategie sowie konkrete Fragen klären können.

Ein Pre-Sub Request eignet sich unter anderem im Vorfeld von 510(k)s, De Novo Requests oder auch PMAs. Damit können auf beiden Seiten unnötige Kosten und Aufwände vermieden werden.

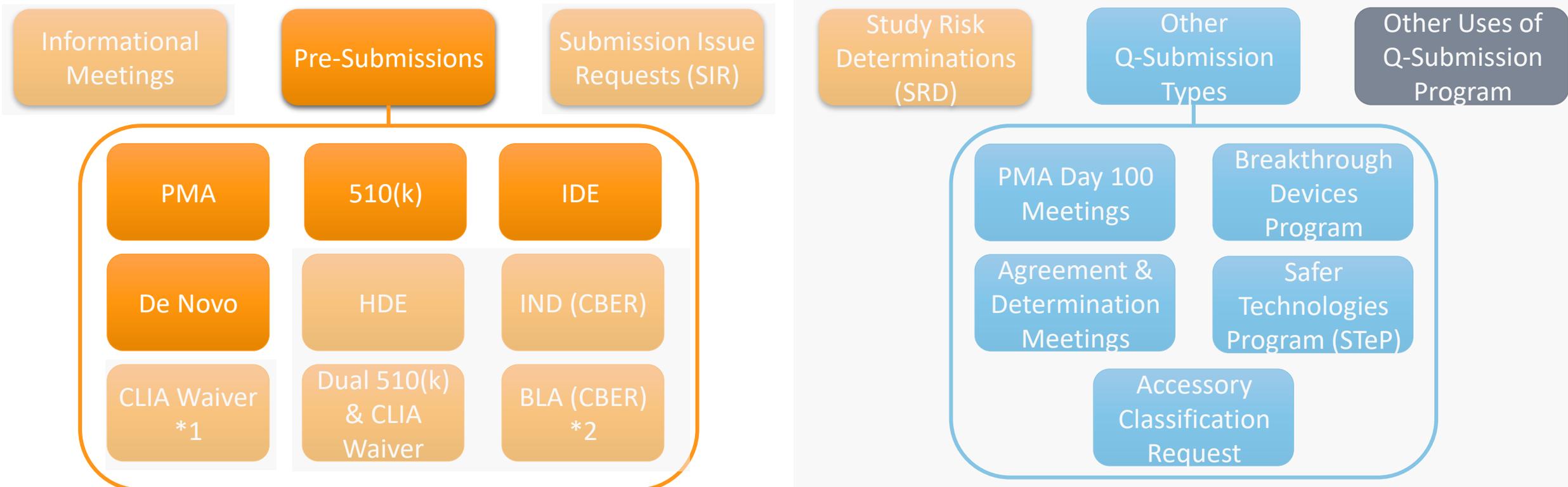
# Kurze Historie des Q-Submission Programms

---



# Arten der FDA Interaktion

## Q-Submission Program



\*1 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) Waiver by Applications (CW) to simultaneously obtain a CLIA waiver and 510(k) clearance for new In Vitro Diagnostic (IVD) tests

\*2 Biologics License Application (BLA) is a request for permission to introduce, or deliver for introduction, a biologic product into interstate commerce (21 CFR 601.2)

# Informational Meeting

- Inhalt gemäß der Auswahl des Herstellers
- Interaktiver Dialog mit der FDA
- Eine offizielle Rückmeldung der FDA ist nicht zu erwarten
- Themen können sein:
  - Produktentwicklung (z. B. einen Überblick über die laufende Produktentwicklung geben)
  - Neue Technologien (z. B. FDA mit dem Produkt, der Technologie und dem klinischen Bedarf vertraut machen)
  - Themen außerhalb des Umfangs anderer Q-Einreichungen



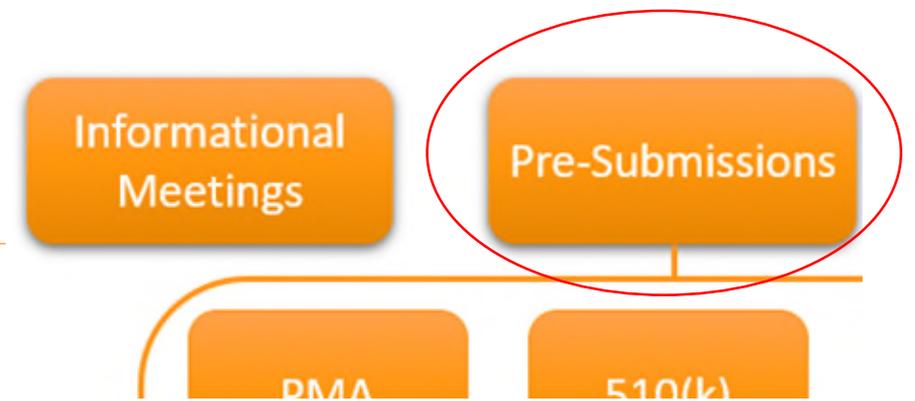
# FDA Pre-Submission

Pre-Submissions eignen sich, um mit der FDA in Verbindung zu treten und deren Feedback einzuholen. Mit Hilfe eines Pre-Submission Requests können im Vorfeld einer Produktzulassung konkrete Fragen besprochen werden.

Die FDA unterscheidet verschiedene Q-Submission-Typen:

- Pre-Submissions
- Submission Issue Requests (SIR)
- Study Risk Determinations (SRD)
- Informal Meetings

*Other Types: Diese Q-Submissions eignen sich z.B. in Zusammenhang mit Breakthrough Devices, PMA, Klassifizierung von Zubehör oder klinischen Studien.*



# Pre-Sub Prozess

---

- Hilfestellung bei der Produktentwicklung, Entwicklung von Protokollen und Vorbereitung des Marktzugangs
- Ziel ist es, Feedback von der FDA einzuholen, bevor Ressourcen (Zeit, Geld, Personal) investiert werden.
- Spezifische Fragen für die Entwicklungsphase, in der Sie sich befinden, sind erforderlich, um zur nächsten Phase oder zum nächsten Schritt überzugehen
  - Regulierungsstrategie; Vorschrift, Produktcode, Prädikat bestätigen
  - Nichtklinische und klinische Testprotokolle
- Beschränkung auf 3-4 wesentliche Themen
- Faustregel = maximal 5 Fragen
- Geben Sie nur die Informationen an, die die FDA benötigt, um fundierte Antworten auf die gestellten Fragen zu geben



# Wann sollten Sie eine Pre-Submission in Erwägung ziehen?

---



- Bei dem Produkt handelt es sich um eine neue Technologie, einen neuen Verwendungszweck oder einen neuen Analyten. Es wäre hilfreich, die FDA vor der Einreichung mit den neuen Funktionen vertraut zu machen
- Bei der Festlegung möglicher Regulierungspfade ist Unterstützung erforderlich
- Die Studien beinhalten komplexe Daten und/oder statistische Ansätze
- Die „predicate“- oder Referenzmethode ist unklar oder unsicher; oder
- Das neue Produkt ist ein komplexes System mit mehreren Komponententypen

# Pre-Sub Timeline

---



**15 Tage acceptance review** (administrative Überprüfung)



**Schriftliches Feedback innerhalb von 70 Tagen nach Einreichung bzw. 5 Tage vor dem Meeting (whichever is sooner)**



**Meeting findet üblicherweise 2 bis 2 ½ Monate nach Einreichung statt**

Gemeinsame Terminfindung

# FDA Pre-Submission

---

## Inhalte eines FDA Pre-Submission-Requests

- Anschreiben (Cover letter)
- Typ des Q-Submission Requests
- Kontaktdaten des Herstellers (Sponsor)
- Name des Medizinprodukts
- Grund, weshalb man Feedback möchte
- CDRH Premarket Review Submission Cover Sheet (Form FDA 3514)
- Inhaltsverzeichnis
- Genaue Beschreibung des Medizinprodukts einschließlich Zweckbestimmung
- Historie der bisherigen Zulassungen des Produkts oder der bisherigen Kommunikation mit der FDA
- Überblick über die Produktentwicklung inklusive (geplanter) Teststrategie
- Liste der Fragen, zu denen man Antworten wünscht
- Gewünschter Kommunikationskanal (persönlich, schriftlich, telefonisch)
- Drei Terminvorschläge für das Meeting bzw. Telefonat
- Geplante Teilnehmer

# FDA Pre-Submission

---

Pre-Submission Meetings sind für folgende Einreichungen möglich:

- IDE – Investigational Device Exemption
- 510(k) PMN –Premarket Notification (es gibt mehrere 510(k)-Varianten)
- PMA –Premarket Approval
- HDE – Humanitarian Device Exemption
- De Novo Request
- CLIA –Clinical Laboratory Improvement Amendments
- Breakthrough Devices

Das Programm ist übrigens freiwillig und kostenlos

# FDA Pre-Submission

---

Unter welchen Umständen empfiehlt sich ein pre-sub meeting?

- Unsicherheiten beim gewählten Zulassungsverfahren
- Fragen zur Eignung des Predicate Device
- Fragen zur Notwendigkeit einer klinischen Studie
- Fragen zum geplanten Studiendesign
- Fragen zur Notwendigkeit einer Usability-Studie
- Unklarheiten bei der ausreichenden Berücksichtigung von Cybersecurity-Anforderungen
- Einsatz neuer Technologien oder „first-of-kind devices“
- ...

# FDA Pre-Submission

---

Wann lehnt die FDA Pre-Submission-Requests üblicherweise ab?

- Der Hersteller stellt keine spezifischen Fragen.
- Die Beantwortung einer Frage könnte auch von einem Reviewer der FDA direkt erfolgen
- Fragen ausschließlich zur Klassifizierung des Produkts (Antrag gemäß 513(g) stellen)

# Beispiel - 510(k) Pre-sub

---

- **Regulation #, product code**
- **Predicate device**
- **Master Verification Plan**
  - Überblick über nicht-klinische Test (Plan)
  - Spezifische Protokolle
- **Master Validation Plan**
  - Überblick über “simulated use test plan”
  - Überblick über “method comparison plan”
  - Spezifische Protokolle



# FDA Pre-Submission

---

Ablauf des Pre-Submission-Verfahrens

3 Möglichkeiten

- Telefonkonferenz (von der FDA bevorzugt),
- schriftlich
- „Face to Face Meeting“

# FDA Pre-Submission

---

## Ablauf des Pre-Submission-Verfahrens

- Verfassen und Übermittlung der Pre-Submission an die FDA im eCopy-Format  
Cover Letter & CDRH Premarket Review Submission Cover Sheet
- Die FDA reagiert innerhalb von 15 Tagen  
(richtigen Q-Submission-Typ gewählt? Alle erforderlichen Informationen vorhanden)  
Falls nicht:  
„Refuse to Accept“ (Nachforderung von Informationen oder Ablehnung)  
Wenn alles komplett, Start der 70 Tagesfrist für FDA
- Vereinbarung des Meetings (60 bis 75 Tage nach Erhalt der Pre-Submission)
- FDA sendet spätestens fünf Tage vor dem Meeting ihre vorläufigen Antworten  
(Präsentationsunterlagen müssen der FDA spätestens 2 Tage vor dem Meeting per E-Mail zugesandt werden)

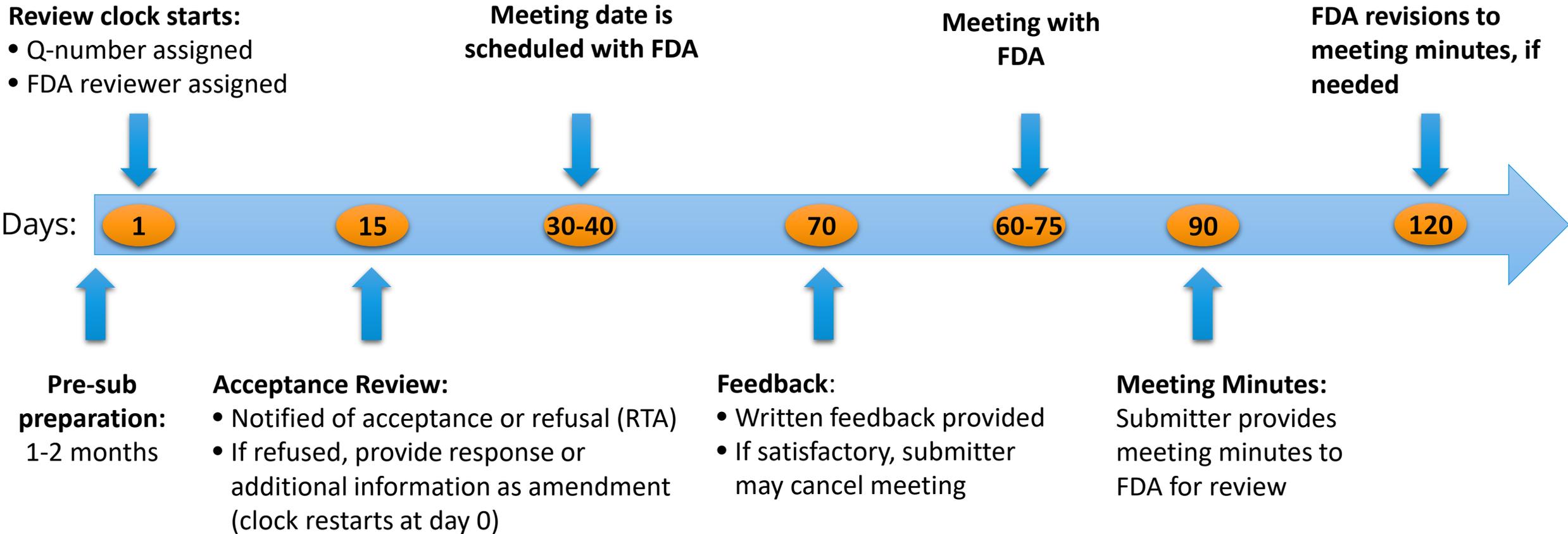
# FDA Pre-Submission

---

## Ablauf des Pre-Submission-Verfahrens

- Einstündiges Meeting (bei Mehrbedarf Begründung)
- Hersteller sendet Protokoll als Amendment zur ursprünglichen Pre-Submission im eCopy-Format innerhalb von 15 Tagen an die FDA
- FDA akzeptiert Protokoll oder korrigiert ggf. innerhalb von 30 Tagen
- Hersteller kann ggf. innerhalb von 15 Tagen widersprechen („Minutes Disagreement Amendment“)
- 75 bis 90 Tage für FDA finales Feedback an Hersteller zu senden

# FDA Pre-Submission Timeline



# Vermeidung von Fehlern bei der Pre-Submission

---

## Schlechte Vorbereitung und Abstimmung

- Fehlen von Experten des Herstellers oder von Informationen beim Pre-Sub-Meeting
- Experten widersprechen sich im Meeting
- *Ein Meeting muss geübt werden – fast wie ein Theaterstück, bei dem alle Akteure jederzeit wissen, was zu sagen oder auch nicht zu sagen ist*
- Hersteller nutzt die Zeit primär, um sich darzustellen und lässt FDA keine Zeit ihre Sicht auf die Dinge darzulegen (Bedeutung der Agenda!)
- Kein Protokollant festgelegt (*Bild- und Tonaufnahmen sind verboten*)

# Vermeidung von Fehlern bei der Pre-Submission

---

## Unklare Strategie

- Klare und einfach verständliche Argumentationslinie muss verfolgt werden
- Definition steht, Tests und klinischen Studien durchgeführt werden und warum

## Unklare Definition eigener Ziele

- Fragen müssen absolut präzise formuliert sein  
Nur dann kann die FDA genauso präzise antworten
- Kein iteratives Herantasten and die Fragestellung!

# Vermeidung von Fehlern bei der Pre-Submission

---

## Formale Fehler

- Keine Klassifizierungsfragen beim Pre-Submission Requests (stattdessen Antrags gemäß 513(g))
- Keine Fragen, die ein Reviewer direkt beantworten kann

## Kein zeitnahes Agieren

- Fristen müssen eingehalten werden (15 Tage – 30 Tage FDA – 15 Tage)  
Meeting muss rasch protokolliert *warden (solange alles noch frisch im Gedächtnis ist – auch bei der FDA)*

# Pre-Submission Tipps



- **Pre-submissions sollten:**
  - Der FDA nur so viele Informationen liefern, dass die FDA fundiertes Feedback geben kann (maximal ~20 Seiten)
  - Vor Beginn einer aufwändigen Studie bei der FDA eingereicht werden
  - Gemäß den FDA-Richtlinien formatiert sein [Requests for Feedback and Meetings for Medical Device Submissions: The Q-Submission Program](#) (06 Jan 2021)
  - Den vorgeschlagenen Verwendungszweck des Produktes enthalten sowie eine Beschreibung der geplanten Studien, einschließlich Stichprobengrößen, Studiendesign und Akzeptanzkriterien
  - Konkrete Vorschläge enthalten - keine Fragen (fragen Sie z. B. nicht „Welche Studie soll ich machen?“)

# Pre-Submission Tipps

---



## Beachten Sie:

- FDA-Prüfern wird nur eine Stunde Zeit für die Prüfung von Voranträgen eingeräumt – streben Sie eine solide Lösung einiger weniger, gezielter Fragen an
- Pre-submissions sind kostenlos; Lassen Sie uns dies beibehalten, indem wir die Zeit der FDA sinnvoll nutzen
- Nachfolgende Pre-submissions können während der gesamten Produktentwicklung eingereicht werden – Ziel bei jeder Einreichung ist es, das nötige Feedback zu erhalten, um mit dem nächsten Schritt fortfahren zu können
- FDA-Ziel für Rückmeldungen für die gängigsten Arten vor der Einreichung: 60–70 Tage  
Planen Sie entsprechend!

# Tipps für die Zusammenarbeit mit der FDA

---

- Seien Sie sich bewusst, dass das Ziel der FDA darin besteht, die öffentliche Gesundheit zu gewährleisten und zu schützen
- Nehmen Sie Feedback oder Kommentare nicht persönlich
- Die FDA wird im Allgemeinen den konservativen Ansatz verfolgen, wenn ihr Optionen vorgelegt werden
- Wenn Sie mit der FDA sprechen, überlassen Sie ihnen die meiste Redezeit. Bei Besprechungen beträgt diese in der Regel 1 Stunde



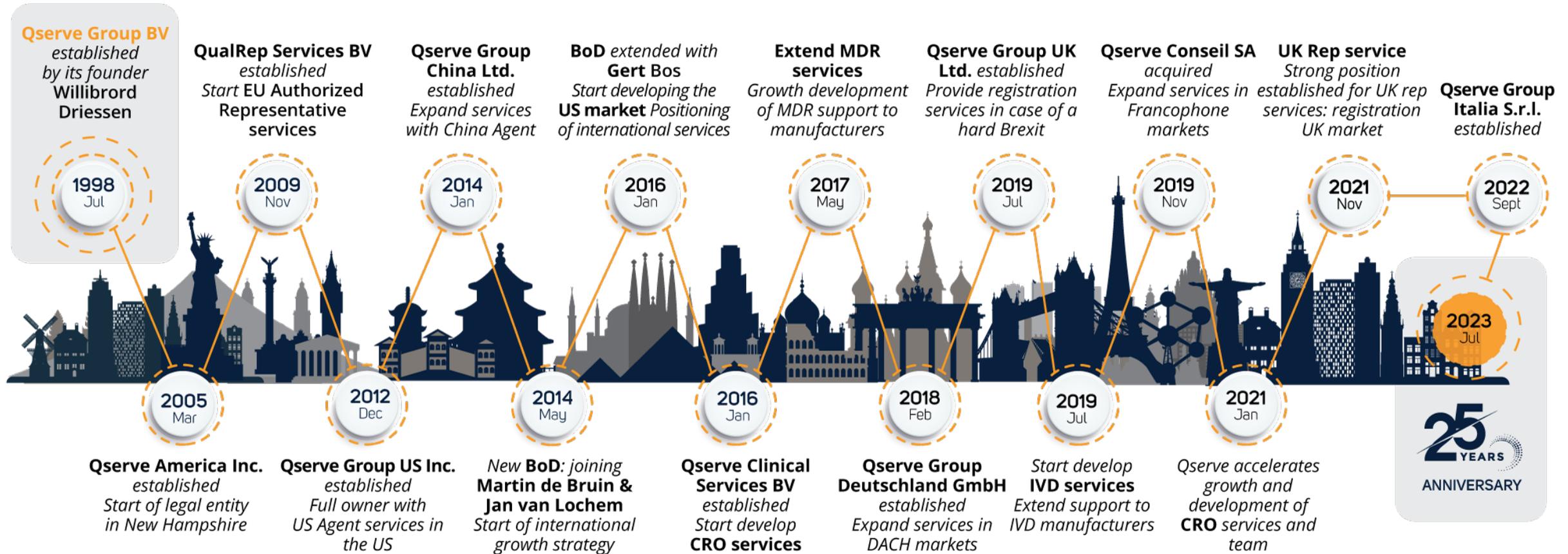
# Tipps für die Zusammenarbeit mit der FDA

---



- Erkennen Sie an, dass ihre Zeit begrenzt ist.  
Den Prüfern wird eine bestimmte Anzahl von Stunden für die Prüfung Ihrer Daten zugeteilt.
- Verfassen Sie Ihre Vorabreichungen und Einsendungen so, dass das technische Wissen des Prüfers respektiert wird, aber auch berücksichtigt wird, dass dieser Ihr Produkt nicht kennt. Stellen Sie sich zum Beispiel vor, dass Sie in diesem Workshop Ihren Kollegen Ihr Gerät und seine Leistung erklären müssen.
- Wenn Sie der FDA Fragen stellen, stellen Sie sinnvolle Fragen, nicht „Was sollen wir tun?“  
Bedenken Sie, dass Sie eine Klärung und keine umfassende Beratung wünschen. Erklären Sie Ihren Vorschlag und stellen Sie konkrete Fragen zu dem Vorschlag, oder frage Sie einfach: „Sind Sie mit diesem Ansatz einverstanden?“

# History Qserve Group - 25 Year Anniversary 1998-2023



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

**Dr. Stefan Menzl**

**stefan.menzl@qservegroup.com**

Your Global MedTech Partner for **Regulatory Affairs**, **Quality Assurance** and **Clinical Trials**

Europe - The Netherlands - Germany - UK - Belgium - France - Italy | **USA** | **China**

