

DIN EN ISO 5840-3

ICS 11.040.40

Entwurf

Einsprüche bis 2019-05-08
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 5840-3:2013-06

**Herz- und Gefäßimplantate –
Herzklappenprothesen –
Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz
(ISO/DIS 5840-3:2019);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 5840-3:2019**

Cardiovascular implants –

Cardiac valve prostheses –

Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques (ISO/DIS 5840-3:2019);
German and English version prEN ISO 5840-3:2019

Implants cardiovasculaires –

Prothèses valvulaires –

Partie 3: Valves cardiaques de substitution implantées par des techniques transcathéter
(ISO/DIS 5840-3:2019);

Version allemande et anglaise prEN ISO 5840-3:2019

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2019-03-08 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und
Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs
besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten
Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 191 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-3:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Für die deutsche Mitarbeit ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-17-01 UA „Herz- und Gefäßimplantate“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) verantwortlich.

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 5840-1	siehe	DIN EN ISO 5840-1
ISO 5840-2	siehe	DIN EN ISO 5840-2
ISO 10555-1	siehe	DIN EN ISO 10555-1
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14630	siehe	DIN EN ISO 14630
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 25539-1	siehe	DIN EN ISO 25539-1
IEC 60601	siehe	DIN EN 60601-1

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 5840-3:2013-06 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- das Dokument wurde grundlegend überarbeitet, sodass nur noch die Anforderungen enthalten sind, die spezifisch für durch minimal-invasive Methoden implantierten Herzklappenersatz sind;
- Überlegungen zu sogenannten „valve-in-valve“- und „valve-in-ring“-Anordnungen wurden über das Dokument hinweg aufgenommen;
- es wurde eine Empfehlung aufgenommen, dass Pulsvervielfältiger, die für hydrodynamische Bewertungen verwendet werden, mithilfe von Referenzklappen charakterisiert werden sollen;
- empfohlene Anordnungen für die Prüfbefestigungen für die hydrodynamische Prüfung von durch minimal-invasive Methoden implantierte Aortal- und Mitralklappen gegen minimal Leistungskriterien wurden aufgenommen;

- e) Anforderungen zu klinischen Studien wurden verfeinert, um sie an die für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz anzugleichen;
- f) Anhang A enthält nun Beispiele für Gefährdungen, die spezifisch für durch minimal-invasive Methoden implantierten Herzklappenersatz sind;
- g) ein neuer informativer Anhang J „Multimodale Bildgebung zur prä-, peri- und postoperativen Bewertung von TAVI und TMVI — Beispiele“ wurde hinzugefügt;
- h) das Dokument wurde redaktionell überarbeitet.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 60601-1, *Medizinische elektrische Geräte — Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale*

DIN EN ISO 5840-1, *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 5840-2, *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz*

DIN EN ISO 10555-1, *Intravaskuläre Katheter — Sterile Katheter zur einmaligen Verwendung — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzbestimmungen*

DIN EN ISO 14155, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis*

DIN EN ISO 14630, *Nichtaktive chirurgische Implantate — Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 25539-1, *Kardiovaskuläre Implantate — Endovaskuläre Implantate — Teil 1: Endovaskuläre Prothesen*

Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz (ISO/DIS 5840-3:2019)

Implants cardiovasculaires — Prothèses valvulaires — Partie 3 : Valves cardiaques de substitution implantées par des techniques transcathéter (ISO/DIS 5840-3:2019)

Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques (ISO/DIS 5840-3:2019)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.9p

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Vorwort	6
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	9
4 Abkürzungen	11
5 Grundlegende Anforderungen	12
6 Beschreibung des Implantats	12
6.1 Allgemeines	12
6.2 Vorgesehene Verwendung	12
6.3 Eingaben in Bezug auf das Design	12
6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen	12
6.3.2 Leistungsspezifikationen	12
6.3.3 Implantationsverfahren	14
6.3.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation	14
6.4 Ergebnisdaten des Designs	14
6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)	14
6.6 Risikomanagement	14
7 Designprüfung und -validierung	14
7.1 Allgemeine Anforderungen	14
7.2 <i>In-vitro</i> -Beurteilung	14
7.2.1 Allgemeines	14
7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung	15
7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften	15
7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats	15
7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung	17
7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung	18
7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats	20
7.2.8 Simulierter Einsatz	20
7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit	20
7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats	20
7.3 Vorklinische <i>In-vivo</i> -Bewertung	20
7.3.1 Allgemeines	20
7.3.2 Gesamtanforderungen	20
7.3.3 Verfahren	22
7.3.4 Prüfbericht	24
7.4 Klinische Prüfung	24
7.4.1 Allgemeines	24
7.4.2 Studienbezogene Betrachtungen	26
7.4.3 Studienendpunkte	28
7.4.4 Ethische Erwägungen	28
7.4.5 Zulassungsstudien: Verteilung der Probanden und Untersuchenden	28
7.4.6 Statistische Überlegungen, einschließlich Stichprobenumfang und Studiendauer	30

7.4.7	Patientenauswahlkriterien	32
7.4.8	Verhinderung von Herzklappenthrombose	32
7.4.9	Anforderungen an die klinischen Daten	33
Anhang A (informativ) Beispiele für Transkatheter-Herzklappenersatz, Komponenten und Einführsysteme		
		38
A.1	Beispiele für Transkatheter-Herzklappenersatz	38
A.2	Beispiele für Einführsysteme	42
Anhang B (informativ) Beschreibung des Transkatheter-Herzklappensystems		
		45
B.1	Beschreibung des Transkatheter-Herzklappenersatzes	45
B.2	Beschreibung des Einführsystems	45
B.3	Chemische Behandlungen, Oberflächenmodifikationen oder Beschichtungen	46
B.4	Beschreibung der Bauteile	46
B.5	Implantationsverfahren	46
Anhang C (informativ) Beispiel einer Analyse der Gefährdungen bei Transkatheter-Herzklappenersatz		
		47
C.1	Gefährdungen, vorhersehbare Folge von Ereignissen, Gefährdungssituationen und zugehörige Schäden	47
Anhang D (informativ) Leitlinien zur Verifizierung der hydrodynamischen Leistung — Prüfung mit pulsierendem Durchfluss		
		50
D.1	Allgemeines	50
D.2	Prüfung mit pulsierendem Durchfluss	50
D.2.1	Allgemeines	50
D.2.2	Genauigkeit (Fehlergrenzen) der Messgeräte	50
D.2.3	Anforderungen an die Prüfgeräte	50
D.2.4	Prüfparameter — Prüfung der Mindestleistung (nur für Transkatheter-Aortenklappen)	52
D.2.5	Prüfparameter — Prüfung der Mindestleistung (nur für Transkatheter-Mitralklappen)	54
D.2.6	Prüfparameter — Mehrbereichsprüfung zur hydrodynamischen Charakterisierung (alle Transkatheter-Herzklappen)	55
D.2.7	Prüfverfahren	56
D.2.8	Prüfbericht	56
Anhang E (informativ) Leitlinien für das Design und die Bewertung des Einführsystems		
		58
E.1	Allgemeines	58
E.2	Wechselwirkungen des Implantats mit dem Einführsystem	58
E.3	Beladen des Einführsystems mit dem Implantat	58
E.4	Zugangsfähigkeit und Fähigkeit zur Entfaltung	59
Anhang F (informativ) Beispiele designspezifischer Prüfungen		
		60
F.1	Stentkriechen	60
F.2	Abbauvorgänge durch Umgebungseinflüsse	60
F.3	Statischer Druck; „Berst“-Prüfung	60
F.4	Verkalkung	60
F.5	Flügel-Kinematik	60
F.6	Teilchenbildung	60
F.7	Auswirkungen der Implantat-Nachdilatation	60
F.8	Gleichmäßigkeit der Expansion	61
F.9	Bewertung der möglichen Abhilfemaßnahmen	61
F.10	Beabsichtigte Risserzeugung in einer bereits vorhandenen Prothese	61
Anhang G (informativ) Vorklinische <i>In vivo</i>-Bewertung		
		62
G.1	Allgemeines	62
G.2	Begriffe	62
G.3	Disposition der Bewertungen	63
G.3.1	Allgemeines	63
G.3.2	Hämodynamische Leistung	63

G.3.3	Leichtigkeit der Handhabung.....	63	
G.3.4	Implantatmigration oder -embolisierung.....	63	
G.3.5	Störung oder Schädigung von benachbarten anatomischen Strukturen.....	63	
G.3.6	Hämolyse	63	
G.3.7	Thromboembolische Ereignisse	63	
G.3.8	Verkalkung/Mineralisierung.....	64	
G.3.9	Pannusbildung/Gewebseinwachsen	64	
G.3.10	Strukturelle Qualitätsminderung der Herzklappe und nichtstrukturelle Fehlfunktion.....	64	
G.3.11	Beurteilung klappenbedingter und nicht klappenbedingter pathologischer Zustände	64	
Anhang H (normativ) Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse während der klinischen			
	Prüfung.....	65	
H.1	Allgemeines	65	
H.2	Bewertung.....	65	
H.3	Anforderungen an die Datenerfassung	65	
H.4	Unerwünschtes Ereignisse	65	
H.5	Unerwünschte Wirkungen des Produkts (Implantats)	66	
H.6	Produktmängel (Implantatmängel)	66	
H.7	Klassifizierung der kausalen Zusammenhänge.....	66	
H.8	Klassifizierung unerwünschter Ereignisse	67	
H.8.1	Allgemeines	67	
H.8.2	Beispiele für unerwünschte Ereignisse.....	68	
H.9	Vergleich zu chirurgisch implantiertem Klappenersatz.....	70	
H.10	Nachuntersuchungen von SAE	70	
H.11	Implantatbezogene Mortalität.....	70	
Anhang I (informativ) Arbeitsvorschrift für die Bildgebung.....			71
I.1	Allgemeines	71	
I.2	Echokardiographische Studien	72	
I.3	Angio-Computertomographie(CT)-Studien	72	
I.4	Kardio-MRT (CMR).....	72	
Anhang J (informativ) Multimodale Bildgebung für TAVI- und TMVI-Beurteilungen vor,			
während und nach der Implantation — Beispiele.....			73
J.1	Allgemeines	73	
J.2	Multimodale Bildgebungsmöglichkeiten.....	73	
J.3	Echokardiographische Datenerfassung (TTE und TEE).....	75	
J.4	Datenerfassung und Rekonstruktion mittels Computertomographie (CT).....	76	
J.5	TAVI-Bildgebung.....	76	
J.6	TMVI-Bildgebung.....	85	
Literaturhinweise.....			94

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-3:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 5840-3:2013 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 5840-3:2019 wurde von CEN als prEN ISO 5840-3:2019 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Themen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Unterkomitee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems*.

Diese zweite Ausgabe von ISO 5840-3 ersetzt die erste Ausgabe (ISO 5840-3:2013), die technisch überarbeitet wurde.

ISO 5840 mit dem allgemeinen Titel *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses* besteht aus den folgenden Teilen:

- *Part 1: General requirements*
- *Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes*
- *Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques*

Einleitung

Dieser Teil von ISO 5840 wurde für Transkatheter-Herzklappenersatz ausgearbeitet, wobei der Bereitstellung von Leitlinien für die *In-vitro*-Prüfung, die vorklinische *In-vivo*-Bewertung und die klinischen Bewertung, der Berichterstattung über alle *In-vitro*-Prüfungen, vorklinischen *In-vivo*-Bewertungen und klinischen Bewertungen sowie der Kennzeichnung und Verpackung des Implantats besondere Beachtung gewidmet wurde. Ziel eines solchen Prozesses sind die Erläuterung der erforderlichen Verfahren vor der Freigabe für den Markt sowie die Ermöglichung der raschen Identifikation und Beherrschung jeglicher Folgeprobleme.

Dieser Teil von ISO 5840 ist in Verbindung mit den Normteilen 1 und 2 von ISO 5840 anzuwenden.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 5840 ist auf alle Medizinprodukte anwendbar, die für die Implantation als Transkatheter-Herzklappenersatz vorgesehen sind (bezüglich Beispielen siehe Anhang A).

Dieser Teil von ISO 5840 ist sowohl auf neu entwickelten als auch auf veränderten Transkatheter-Herzklappenersatz und dessen Zubehörteile anwendbar und gilt darüber hinaus für die Verpackung und die für die Implantation und Bestimmung der geeigneten Größe des zu implantierenden Herzklappenersatzes erforderliche Kennzeichnung.

Dieser Teil von ISO 5840 umreißt eine Herangehensweise zur Verifizierung/Validierung des Designs und der Herstellung eines Transkatheter-Herzklappenersatzes auf der Grundlage des Risikomanagements. Die Auswahl der geeigneten Prüfungen und Verfahren der Verifizierung/Validierung muss sich aus der Risikobeurteilung ableiten. Zu diesen Prüfungen können solche zur Beurteilung der physikalischen, chemischen, biologischen und mechanischen Eigenschaften eines Herzklappenersatzes und von dessen Werkstoffen und Bauteilen gehören. Diese Prüfungen können auch die vorklinische *In-vivo*-Bewertung und die klinische Bewertung des fertigen Herzklappenersatzes einschließen.

Dieser Teil von ISO 5840 legt Betriebsbedingungen für und Leistungsanforderungen an Transkatheter-Herzklappenersatz fest, sofern angemessene wissenschaftliche und/oder klinische Nachweise für deren Begründung vorliegen.

Dieser Teil von ISO 5840 enthält Betrachtungen zur Implantation eines Transkatheter-Herzklappenersatzes in eine bereits vorhandene Prothese (z. B. Klappe-in-Klappe- und Klappe-in-Ring-Konfigurationen).

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ASTM F2079-09, *Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon-Expandable Stents*

ISO 5840-1, *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements*

ISO 5840-2, *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes*

ISO 10555-1, *Sterile, single-use intravascular catheters — Part 1: General requirements*

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

ISO 14155, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*

ISO 14630, *Non-active surgical implants — General requirements*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 25539-1, *Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 1: Endovascular prostheses*

IEC 60601, *Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance*

IEC 62366, *Medical devices — Application of usability engineering to medical devices*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 5840-1 und die folgenden Begriffe.

3.1

flächenbasierter Klappendurchmesser

A_R

berechneter Klappendurchmesser auf Basis der Fläche des implantierten Medizinprodukts (z. B. „D-förmiges“ Implantat zur Transkatheter-Mitralklappenimplantation (TMVI), siehe Bild 1)

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Ansatz wird üblicherweise zur Größenbestimmung von TMVI-Implantaten angewendet, bei denen die Klappen für eine nicht-kreisförmige Geometrie entworfen sind.

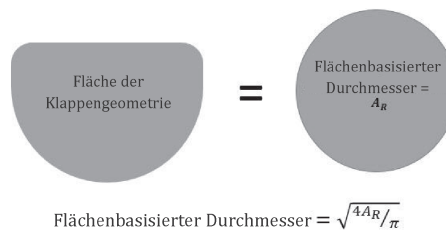


Bild 1 — Flächenbasierter Klappendurchmesser bei einem nicht-kreisförmigen Implantat

3.2

Einführzugang

zur Einführung des Implantats an die Implantationsstelle genutzter anatomischer Zugang (z. B. transfemoral, transapikal, transeptal)

3.3

Einführsystem

Katheter oder sonstiges System, das zum Einführen des Implantats an die Implantationsstelle genutzt wird

3.4

Beladung mit dem Implantat

Prozess der Befestigung oder Anbringung eines Transkatheter-Herzklappenersatzes an einem Einführsystem und des Zusammenfaltens der Klappe (z. B. Durchmesserverringung) zum Zwecke des Einbringens über das Einführsystem (z. B. Katheter); wird entweder während der Herstellung oder in der Klinik vorgenommen

3.5

Neo-LVOT

Bereich zwischen dem natürlichen vorderen Mitralsegel/TMVI und der Septumwand, proximal zur Aortenklappe (siehe Bild 2)

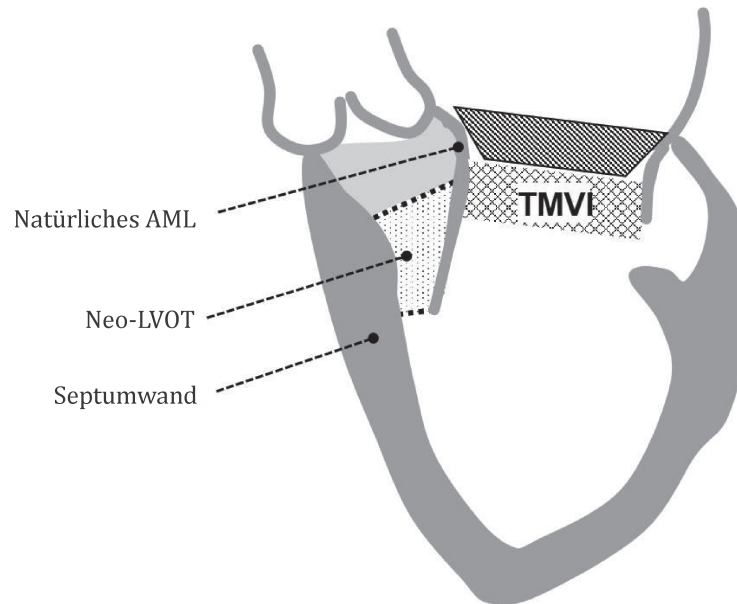


Bild 2 — Neo-LVOT-Bildung hinter einem Mitralsegel

3.6

Neo-Sinus

Bereich zwischen dem implantierten Transkatheter-Aortenklappensegel und dem natürlichen Aortensegel/Flügel einer bioprothetischen Klappe (siehe Bild 3)

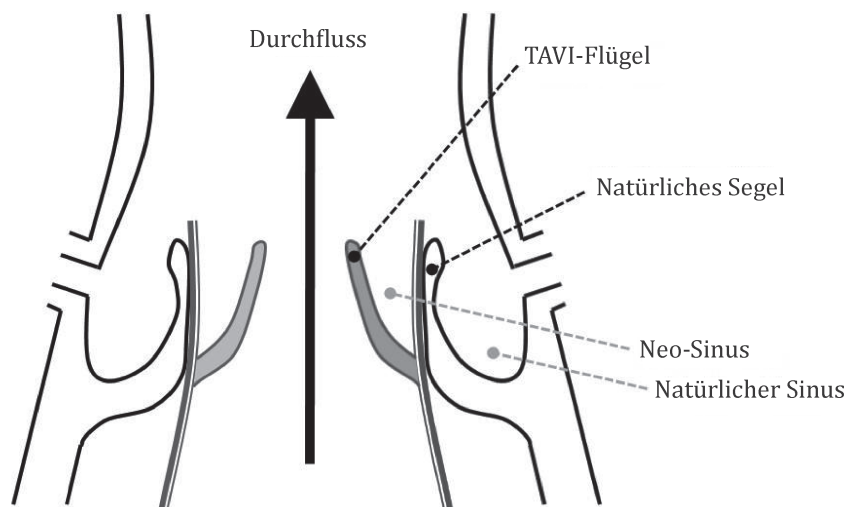


Bild 3 — Neo-Sinus-Bildung hinter einem Aortensegel

3.7

umfangbasierter Klappendurchmesser

berechneter Klappendurchmesser (mm) auf Basis des Umfangs des implantierten Medizinprodukts

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Ansatz wird üblicherweise zur Größenbestimmung von Implantaten für die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) angewendet, bei denen die Klappen in kreisförmige Geometrien entworfen sind

3.8

Neuplatzierung

Änderung der Implantationsstelle eines teilweise oder vollständig entfalteten Transkatheter-Herzklappenersatzes mithilfe einer Transkatheter-Methode, die möglicherweise das vollständige oder teilweise Wiederergreifen des Implantats erfordert

3.9

Rückholung

Entfernung eines teilweise oder vollständig entfalteten Transkatheter-Herzklappenersatzes mithilfe einer Transkatheter-Methode

3.10

Transkatheter-Herzklappensystem

implantierbares Transkatheter-Produkt sowie dessen Einführsystem, Zubehörteile, Verpackung, Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung

3.11

Klappe-in-Ring

Implantation eines Transkatheter-Herzklappenersatzes in einen bereits vorhandenen Anuloplastik-Ring

3.12

Klappe-in-Klappe

Implantation eines Transkatheter-Herzklappenersatzes in einen bereits vorhandenen Herzklappenersatz

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Teils der ISO 5840 gelten die folgenden Abkürzungen.

AE	unerwünschtes Ereignis (en: Adverse Event)
AWT	beschleunigte Verschleißprüfung (en: Accelerated Wear Testing)
CIP	klinischer Prüfplan (en: Clinical Investigation Plan)
CT	Computertomographie
ECG	Elektrokardiogramm (en: Electrocardiogram)
EOA	effektive Klappenöffnungsfläche (en: Effective Orifice Area)
IFU	Gebrauchsanweisung (en: Instructions For Use)
LA	linkes Atrium (linker Vorhof)
LAA	linkes Herzrohr (en: Left Atrial Appendage)
LV	linker Ventrikel, den linken Ventrikel betreffend
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt (en: Left Ventricular Outflow Tract)
MRI	Magnetresonanzbildgebung (en: Magnetic Resonance Imaging)
MR	mitrale Regurgitation
PVL	paravalvuläre Leckage
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (en: Serious Adverse Event)
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (en: Transcatheter Aortic Valve Implantation, auch bekannt als Transkatheter-Aortenklappenersatz [en: Transcatheter Aortic Valve Replacement, TAVR])

TEE	transösophageale(s) Echo(kardiographie)
TMVI	Transkatheter-Mitralklappenimplantation (en: Transcatheter Mitral Valve Implantation, auch bekannt als Transkatheter-Mitralklappenersatz [en: Transcatheter Mitral Valve Replacement, TMVR])
TTE	transthorakale(s) Echo(kardiographie)
ViV	Klappe-in-Klappe (en: Valve-in-Valve)
ViR	Klappe-in-Ring (en: Valve-in-Ring)

5 Grundlegende Anforderungen

Siehe ISO 5840-1.

6 Beschreibung des Implantats

6.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1.

6.2 Vorgesehene Verwendung

Siehe ISO 5840-1.

6.3 Eingaben in Bezug auf das Design

6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen

Siehe ISO 5840-1.

6.3.2 Leistungsspezifikationen

6.3.2.1 Allgemeines

Bezüglich allgemeiner Anforderungen siehe ISO 5840-1. Spezifische Transkathetersystem-Anforderungen sind in 6.3.2.2 bis 6.3.2.4 angeführt.

6.3.2.2 Transkatheter-Herzklappensystem

Die Designmerkmale, die erforderlich sind, um die vorgesehene Leistung des Transkatheter-Herzklappensystems zu erreichen, müssen mindestens Folgendes berücksichtigen:

- die Sichtbarkeit des Transkatheter-Herzklappensystems unter Röntgen-Durchleuchtung oder mit anderen Bildgebungsverfahren;
- Einführbarkeit und Implantierbarkeit bei der Zielpopulation.

6.3.2.3 Implantierbares Produkt

Die vorgesehene Leistung des Transkatheter-Herzklappenersatzes muss Folgendes umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein:

- a) die Fähigkeit, das Einführsystem einheitlich, genau und sicher mit dem Implantat zu beladen;
- b) die Fähigkeit, einheitlich, genau und sicher entfaltet zu werden;
- c) die Fähigkeit, sicher rückgeholt und/oder neu platziert zu werden (sofern zutreffend);
- d) die Fähigkeit, eine wirksame Befestigung oder Verankerung an der Implantationsstelle sicherzustellen;
- e) die Fähigkeit, die strukturelle und funktionale Unversehrtheit aufrechtzuerhalten;
- f) die Fähigkeit zur Anpassung an die bzw. Wechselwirkung mit den anatomischen Strukturen an der Implantationsstelle (z. B. an der aortalen Position besteht ein Potenzial für eine Wechselwirkung mit den Koronarostien, dem vorderen Mitralsegel, dem AV-Knoten; an der mitralen Position besteht ein Potenzial für eine Wechselwirkung mit der Aortenwurzel, dem LA, dem LAA, dem LVOT und dem subvalvulären Apparat);
- g) die Fähigkeit zur Anpassung an ein bzw. Wechselwirkung mit einem bereits implantierten Implantat (z. B. chirurgisch implantierte Klappe, Anuloplastik-Ring, Transkatheter-Klappe, Klappen-Andocksystem), sofern zutreffend;
- h) die Fähigkeit, einen Vorwärtsfluss bei annehmbar geringer mittlerer Druckdifferenz in allen voraussichtlichen Konfigurationen zu ermöglichen;
- i) die Fähigkeit, den retrograden Fluss bei annehmbar geringer Regurgitation zu verhindern; einschließlich der paravalvulären Leckage;
- j) die Fähigkeit, der Migration und Embolisierung zu widerstehen;
- k) Vermeidung von Hämolyse;
- l) die Fähigkeit, einer Thrombusbildung zu widerstehen;
- m) Bioverträglichkeit;
- n) hält seine Funktionsmöglichkeiten und seine Sterilität über eine vertretbare Lagerungsdauer vor der Implantation aufrecht.
- o) arbeitet reproduzierbar.

6.3.2.4 Einführsystem

Die Designmerkmale, die erforderlich sind, um die vorgesehene Leistung des Einführsystems zu erreichen, müssen Folgendes umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein:

- a) die Fähigkeit, eine(n) einheitliche(n), genaue(n) und sichere (n) Zugang, Einführung, Positionierung und Entfaltung des Transkatheter-Herzklappenersatzes an der vorgesehenen Implantationsstelle zuzulassen;
- b) die Fähigkeit, eine einheitliche und sichere Rücknahme zuzulassen;
- c) die Fähigkeit, einer Hämolyse zu widerstehen;

- d) die Fähigkeit, einer Thrombusbildung zu widerstehen;
- e) die Fähigkeit, einem Blutverlust zu widerstehen (Hämostase);
- f) die Fähigkeit, den Transkatheter-Herzklappenersatz wieder zu ergreifen, rückzuholen, neu zu platzieren und/oder zu entfernen (sofern zutreffend);
- g) die Fähigkeit, einer Teilchenbildung zu widerstehen.

6.3.3 Implantationsverfahren

Siehe ISO 5840-1.

6.3.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation

Siehe ISO 5840-1.

Der Hersteller muss Informationen und Anleitungen (z. B. Bildgebungsverfahren und Verfahren zur Größenbestimmung) in der Kennzeichnung bereitstellen, um die angemessene Vorbereitung der Implantationsstelle (z. B. Ballonvalvuloplastie), die Auswahl der geeigneten Implantatgröße und die Implantation des Transkatheter-Herzklappenersatzes zu ermöglichen. Der Hersteller muss außerdem Angaben zur MRI-Verträglichkeit in der Kennzeichnung bereitstellen.

Anhang B des vorliegenden Dokuments enthält eine Auflistung der Begriffe, die für die Beschreibung der Bestandteile von Transkatheter-Herzklappensystemen genutzt werden dürfen.

6.4 Ergebnisdaten des Designs

Siehe ISO 5840-1.

6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)

Siehe ISO 5840-1.

6.6 Risikomanagement

Siehe ISO 5840-1.

Anhang C des vorliegenden Dokuments enthält ein Beispiel einer für Herzklappenersatz spezifischen Gefährdungsanalyse, die als Grundlage für eine Risikoanalyse dienen kann.

7 Designprüfung und -validierung

7.1 Allgemeine Anforderungen

Zum Vermindern der bei der Risikoanalyse ermittelten Risiken muss eine *In-vitro*-Beurteilung angewendet werden. Allgemeine Anforderungen, die für alle Herzklappensysteme gelten, sind in ISO 5840-1 angegeben. Spezifische Betrachtungen für Transkatheter-Herzklappenersatz sind im vorliegenden Teil von ISO 5840 angegeben.

7.2 *In-vitro*-Beurteilung

7.2.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1.

7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung

Siehe ISO 5840-1.

Bei Transkatheter-Klappen müssen die Schritte des Crimpens (Faltens), der Beladung des Einführkatheters mit dem Implantat, des Führens durch simulierte Einführwege und des Haltens des Implantats in der gefalteten Konfiguration für eine Dauer, die den ungünstigsten Fall des klinischen Verfahrens nachahmt, entsprechend der IFU erfolgen. Wenn in der IFU Angaben zur Rückholung und Neuplatzierung des Implantats enthalten sind, muss die festgelegte höchstzulässige Zyklenzahl für das Wiedereinfahren in die Einführschleuse (Resheathing) bzw. Wiederergreifen und die Entfaltung simuliert werden. Jegliche Abweichungen der Prüflinge gegenüber dem fertigen Implantat sind zu begründen. Die für die Prüfung ausgewählten Prüflinge müssen den gesamten Größenbereich des Implantats, das Einführsystem und die Zubehörteile vollständig repräsentieren.

7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften

7.2.3.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1.

7.2.3.2 Biologische Sicherheit

Siehe ISO 5840-1.

7.2.3.3 Prüfung der Werkstoff- und mechanischen Eigenschaften

Siehe ISO 5840-1.

Bei ViV- und ViR-Indikationen müssen die Materialeigenschaften der vorhandenen Prothese, einschließlich der Verkalkung von bioprothetischen Klappensegeln, und ihre Wechselwirkungen mit den Werkstoffen des Transkatheter-Herzklappensystems beachtet werden.

7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats

Die hydrodynamische Prüfung ist durchzuführen, um Angaben zum strömungsmechanischen Verhalten des Transkatheter-Herzklappenersatzes zu gewinnen. Das Implantat muss durch Anwendung der in der Produktspezifikation angegebenen Beladungs- und Entfaltungsschritte entfaltet und sachgerecht in der Prüfkammer angeordnet werden, um die Implantatpositionierung an der vorgesehenen Implantationsstelle zu simulieren. Das Implantat muss nach dem Beladen, Wiederergreifen und/oder Entfalten sichtgeprüft werden, bevor es befestigt und geprüft wird. ISO 5840-1, Anhang I enthält Leitlinien zur Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen mit stationärem Durchfluss. Leitlinien zur Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen mit pulsierendem Durchfluss sind in Anhang D angegeben. Bei Prüfungen mit pulsierendem Durchfluss muss die Leistung des Pulssimulators durch Prüfungen einer oder mehrerer handelsüblicher Bezugsklappen an der bzw. den zu bewertenden Klappenposition(en) (z. B. aortal und/oder mitral) charakterisiert werden. Die Messgenauigkeit und die Wiederholpräzision des Prüfsystems bzw. der Prüfsysteme sind zu bewerten und zu dokumentieren. Die vom Pulssimulator erzeugten hydrodynamischen Wellenformen müssen die physiologischen Bedingungen in vernünftiger Weise nachbilden. Die zum Erzeugen der hydrodynamischen Prüfergebnisse angewendeten repräsentativen Wellenformen müssen im Prüfbericht dokumentiert werden. In Literaturhinweis [15] sind Eigenschaften angemessener aortaler und mitraler Wellenformen beschrieben.

Bei Transkatheter-Aortenklappenersatz muss die Prüfung durchgeführt werden, um die hydrodynamische Leistung des Implantats mit den in Tabelle 1 angegebenen Leistungsmindestanforderungen zu vergleichen. Leitlinien für die Auslegung der Prüfbefestigungsvorrichtungen und Prüfparameter sind in Anhang D, D.2.4 angegeben. Die Prüfung muss an mindestens drei Transkatheter-Herzklappenersatz-Prüflingen jeder Größe und in jeder Konfiguration unter Anwendung der in Tabelle D.2 festgelegten Anforderungen durchgeführt werden. Die Leistungsmindestanforderungen in Tabelle 1 sind als Funktion des umfangbasierten Klappendurchmessers (in mm) angegeben. Außerdem muss eine Prüfung unter Fehler provozierenden Bedingungen (Challenge Test) in Betracht gezogen werden, um die Implantatleistung über eine Reihe von vorhergesehenen Implantatkonfigurationen zu bewerten (hinsichtlich Beispielen für Fehler provozierende Bedingungen für Transkatheter-Aortenklappenersatz siehe Anhang D, D.2.4).

Bei Transkatheter-Mitralklappenersatz muss die Prüfung durchgeführt werden, um die hydrodynamische Leistung des Implantats mit den in Tabelle 2 angegebenen Leistungsmindestanforderungen zu vergleichen. Leitlinien für die Auslegung der Prüfbefestigungsvorrichtungen und Prüfparameter sind in Anhang D, D.2.5 angegeben. Die Prüfung muss an mindestens drei Transkatheter-Herzklappenersatz-Prüflingen jeder Größe und in jeder Konfiguration unter Anwendung der in Tabelle D.3 festgelegten Anforderungen durchgeführt werden. Die Leistungsmindestanforderungen in Tabelle 2 sind als Funktion des flächenbasierten Klappendurchmessers (in mm) angegeben.

Bei ViV- und ViR-Indikationen muss die hydrodynamische Prüfung in repräsentativen Konfigurationen der bereits vorhandenen Prothese durchgeführt werden, um die hydrodynamische Leistung des Implantats mit den in Tabelle 1 und Tabelle 2 angegebenen Leistungsmindestanforderungen zu vergleichen.

Die in den Tabellen 1 und 2 geben Anforderungen wieder, im Vergleich zu denen der zu prüfende Herzklappenersatz bewertet werden muss. Wenn ein Implantat diese Leistungsmindestanforderungen nicht erfüllt, muss die Annehmbarkeit der *In-vitro*-Prüfergebnisse vom Hersteller begründet werden.

Die in den Tabellen 1 und 2 angegebenen Mindestanforderungen an die Leistung entsprechen den folgenden Bedingungen eines pulsierenden Durchflusses: Herzfrequenz = 70 Schläge/min, simuliertes Herzminutenvolumen = 5,0 l/min, mittlerer Aortendruck = 100 mmHg und systolische Dauer = 35 %. Die Bedingungen des pulsierenden Durchflusses beruhen auf den Werten eines durchschnittlichen gesunden Erwachsenen und sind möglicherweise nicht auf die Bewertung von Implantaten für den pädiatrischen Einsatz anwendbar (siehe ISO 5840-1, Anhang E für pädiatrische Parameter).

Tabelle 1 — Mindestanforderungen an die hydrodynamische *In-vitro*-Implantatleistung, aortal

Parameter	Durchmesser der entfalteten Klappe an der Implantationsstelle (mm)							
	17	19	21	23	25	27	29	31
EOA (cm ²) mindestens	0,70	0,85	1,05	1,25	1,45	1,70	1,95	2,25
Regurgitationsfraktion (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens*	20							

* Für die *In-vitro*-Prüfung umfasst die Regurgitationsfraktion das Schließvolumen, das Leckvolumen über die Klappe und das paravalvuläre Leckvolumen.

Tabelle 2 — Mindestanforderungen an die die hydrodynamische *In-vitro*-Implantatleistung, mitral

Parameter	Flächenbasierter Durchmesser (Öffnung) der entfalteten Klappe an der Implantationsstelle (mm)					
	23	25	27	29	31	≥ 33
EOA (cm ²) mindestens*	1,05	1,25	1,45	1,65	1,90	2,15
Regurgitationsfraktion (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens**	20					

* ANMERKUNG Bei gemessenen mittleren Druckgradienten ≤ 2 mmHg ist die Berechnung der EOA nicht erforderlich.

** Für die In-vitro-Prüfung umfasst die Regurgitationsfraktion das Schließvolumen, das Leckvolumen über die Klappe und das paravalvuläre Leckvolumen.

Für pulmonalen und trikuspidalen Transkatheter-Herzklappenersatz sind in dieser Norm keine Mindestanforderungen angegeben; der Hersteller muss jedoch die Angemessenheit der hydrodynamischen Leistungen der Implantate begründen. Die Prüfkammer muss für die Aspekte der Ziel-Implantationsstelle repräsentativ sein, die für die Ziel-Patientenpopulation kritisch sind (z. B. Nachgiebigkeit, Geometrie, natürliche Klappe oder vorhandene Klappenprothese).

Für sämtlichen Transkatheter-Herzklappenersatz müssen zusätzliche hydrodynamische Charakterisierungsprüfungen über einen Bereich von Prüfbedingungen durchgeführt werden, wie in Anhang D beschrieben. Diese Prüfungen dienen nur Charakterisierungszwecken, ohne entsprechende Mindestanforderungen an die Leistung.

7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung

7.2.5.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1.

7.2.5.2 Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Implantats

Siehe ISO 5840-1.

Ist Transkatheter-Herzklappenersatz identischen Designs für die Implantation an verschiedenen Klappenpositionen vorgesehen, muss die Prüfung die Druckdifferenz- und Durchflussbedingungen anwenden, die für die nachteiligste Klappenposition definiert sind. Hierbei sind die Unterschiede in der Klappenform im entfalteten Zustand (z. B. rund, unrund, unzureichend entfaltet) zu berücksichtigen. Darüber hinaus müssen die Prüfbefestigungsvorrichtungen so ausgelegt sein, dass sie für die kritischen Aspekte der Ziel-Implantationsstelle repräsentativ sind (z. B. Nachgiebigkeit, Geometrie, natürliche Klappe oder vorhandene Klappenprothese). Bei ViV- und ViR-Indikationen muss die Prüfung an Implantaten durchgeführt werden, die für vorhergesehene Bandbreite an Konfigurationen repräsentativ sind.

Das Implantat muss durch Simulation der in den Produktspezifikationen angegebenen Beladungs- und Entfaltungsschritte entfaltet und sachgerecht in die Prüfbefestigungsvorrichtung eingesetzt werden, um die Implantatpositionierung an der vorgesehenen Position zu simulieren.

Prüfungen zum dynamischen Versagensmodus müssen durchgeführt werden. Leitlinien für die Dauerhaftigkeitsprüfung, einschließlich der Bewertung der dynamischen Versagensmodi, sind in ISO 5840-1, Anhang J enthalten.

7.2.5.3 Beurteilung der Ermüdung von tragenden Bauteilen des Implantats

Siehe ISO 5840-1.

7.2.5.4 Beurteilung der Bauteile auf Korrosion

Siehe ISO 5840-1.

Bei ViV- und ViR-Indikationen muss der Hersteller in Bezug auf das Korrosionspotential (z. B. galvanische Korrosion, Reibkorrosion) sämtliche Wechselwirkungen mit dem bereits vorhandenen Implantat berücksichtigen.

7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung

7.2.6.1 Allgemeines

Die folgenden Anforderungen an die Designbewertung gelten je nach Zutreffen. Für die Anforderungen, für die davon ausgegangen wird, dass sie auf eine bestimmte Auslegung nicht zutreffen, ist eine Begründung zu liefern. Zusätzliche Anforderungen an die Designbewertung können nach ISO 25539-1 anwendbar sein. Der Hersteller muss auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung für die jeweils spezifische Implantatauslegung alle anwendbaren Anforderungen definieren. Bezüglich Beispielen der zu berücksichtigenden designspezifischen Bewertungsanforderungen siehe Anhang F.

7.2.6.2 Migrationsbeständigkeit des Implantats

Die Fähigkeit des implantierbaren Produkts, an der Ziel-Implantationsstelle (natürliche Klappe oder bereits vorhandene Prothese) zu verbleiben, muss unter simulierten Operationsbedingungen beurteilt werden. Die Abweichungen von der in der Produktspezifikation vorgegebenen Form und Größe im entfalteten Zustand, die Implantationstiefe, die Eigenschaften der Implantationsstelle (z. B. natürliche Klappe, Ausmaß und Verteilung der Verkalkung) müssen zusammen mit den umliegenden anatomischen Strukturen (z. B. natürliche Klappensegel, LVOT) berücksichtigt werden. Bei ViV- und ViR-Indikationen muss der Hersteller simulierte Funktionsbedingungen des vorhandenen Implantats und sämtliche Wechselwirkungen mit dem vorhandenen Implantat in Bezug auf das Migrationspotential des Implantats berücksichtigen. Die in ISO 5840-1, Tabelle 3 und Tabelle 4 festgelegten Druckbedingungen sowie weitere Belastungsbedingungen sind nach Bedarf zu berücksichtigen. Siehe ISO 5840-1, Anhang E für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population.

7.2.6.3 Verkürzung des Implantats (Länge relativ zum Durchmesser)

Der Hersteller muss die Verringerung der Implantatlänge zwischen dem Durchmesser im Zustand der Beladung im Katheter und dem Durchmesser im entfalteten Zustand bis zum gekennzeichneten Höchstdurchmesser bestimmen. Die Ergebnisse müssen als Prozentwert der Länge im Beladungszustand wie folgt angegeben werden:

$$\text{Prozentuale Verkürzung} = 100 \times (\text{Längenänderung} / \text{Beladungslänge})$$

7.2.6.4 Deformationsbeständigkeit

Der Hersteller muss die Fähigkeit der Stützstruktur bestimmen, einer dauerhaften Verformung aufgrund von an der Implantationsstelle wirkenden Stauchbelastungen über einen Durchmesserbereich entsprechend der Produktspezifikation zu widerstehen. Bei nichtkreisförmigen Implantaten muss die spezifische Implantateinsatzbreite berücksichtigt werden, da sie mit der vorgesehenen Ringgeometrie zusammenhängt (z. B. Abstand zwischen Vorder- und Hinterwand oder Kommissur-zu-Kommissur-Abstand in Bezug auf den Mitralling). Dies erfolgt auf der Grundlage der folgenden Bewertungen:

- bei der Prüfung der Deformationsbeständigkeit mit einer radial aufgebrachten Last wird die Fähigkeit der Stützstruktur gemessen, einer dauerhaften Verformung standzuhalten, wenn sie einer um den Umfang gleichförmigen Radiallast ausgesetzt ist;
- bei der Prüfung der Deformationsbeständigkeit unter Anwendung paralleler Platten wird die Fähigkeit der Stützstruktur gemessen, einer dauerhaften Verformung über die gesamte Länge des Implantats standzuhalten, wenn sie einer über die Länge des Implantats aufgebrachten Last ausgesetzt ist.

7.2.6.5 Rückfederung

Der Hersteller muss das Ausmaß der elastischen Rückfederung des Implantatdurchmessers (Prozentsatz der Durchmessererringerung des Implantats) nach der Entfaltung des Implantats bestimmen und dieses relativ zu der in Produktspezifikation empfohlenen Größe bewerten. Bezüglich einer Anleitung siehe ASTM F2079.

7.2.6.6 Radiale Widerstandskraft (en: radial resistive force, RRF)

Der Hersteller muss die Kraft charakterisieren, die durch die Stützstruktur ausgeübt wird, wenn diese einer radialen Kompression vom Höchstdurchmesser auf den Mindestdurchmesser im gefalteten Zustand, wie jeweils in der Produktspezifikation angegeben, widersteht. Dabei muss die Auswirkung von für das Implantat zulässigen mehrfachen Faltungs- und Rückholungsschritten berücksichtigt werden. Bei asymmetrischen Implantaten müssen Umfangsänderungen oder andere Abmessungen berücksichtigt werden.

7.2.6.7 Chronische auswärts gerichtete Kraft (en: chronic outward force, COF)

Der Hersteller muss die Kraft charakterisieren, die durch die Stützstruktur ausgeübt wird, wenn diese versucht, sich auf den in der Produktspezifikation angegeben freien Höchstdurchmesser, nachdem sie radial auf den in der Produktspezifikation angegeben Mindestdurchmesser im gefalteten Zustand zusammengepresst wurde. In Abhängigkeit vom Design der Stützstruktur kann die COF in verschiedenen Bereichen der Stützstruktur unterschiedlich sein und muss entsprechend bewertet werden. Dabei muss die Auswirkung von für das Implantat zulässigen mehrfachen Faltungs- und Rückholungsschritten berücksichtigt werden. Bei asymmetrischen Implantaten müssen Umfangsänderungen oder andere Abmessungen berücksichtigt werden.

7.2.6.8 Anforderungen an die Bewertung des Einführsystemdesigns

Der Hersteller muss alle geltenden Anforderungen auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung für das jeweilige Design des Einführsystems und den jeweiligen Einführzugang (z. B. transfemorale, transapikale) definieren und begründen. Bezüglich Informationen zu Anforderungen an die Bewertung des Einführsystemdesigns siehe Anhang E.

7.2.6.9 Sichtbarkeit

Die Fähigkeit zur Visualisierung des implantierten Produkts und des Einführsystems während der Einführung und Entfaltung sowie während/nach der Rücknahme des Einführsystems unter Anwendung des durch den Hersteller empfohlenen Bildgebungsverfahrens [z. B. Röntgen-Durchleuchtung, MRI, Computertomographie (CT), Echokardiographie] ist zu bewerten. Bei ViV- und ViR-Indikationen muss die Fähigkeit zur Visualisierung des Implantats und des Einführsystems in Gegenwart einer vorhandenen Prothese bewertet werden.

7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats

Siehe ISO 5840-1.

7.2.8 Simulierter Einsatz

Siehe ISO 5840-1.

Die Fähigkeit, die sichere, einheitliche und genaue Entfaltung des Transkatheter-Herzklappenersatzes an der vorgesehenen Implantationsstelle zuzulassen, ist unter Anwendung eines Modells zu bewerten, das die vorgesehenen Einsatzbedingungen simuliert. Diese Beurteilung umfasst alle Elemente des Transkatheter-Herzklappensystems, die für die Einführung und Implantation des implantierbaren Produkts erforderlich sind.

Das Modell muss die anatomischen Schwankungen in Hinblick auf den Einführweg und die vorgesehene Implantationsstelle sowie physiologische Faktoren (z. B. Temperaturwirkungen, pulsierender Durchfluss) berücksichtigen. In Fällen, bei denen die Verankerung auf spezifischen Wechselwirkungen mit der natürlichen Anatomie beruht (z. B. natürliche Klappenregel, Anulus), muss eine entsprechende Prüfung in die Bewertung für den simulierten Einsatz einbezogen werden. Des Weiteren muss das Modell bei Entfaltung eines Transkatheter-Herzklappenersatzes in einer bereits vorhanden Prothese die Abmessungen und Bedingungen (z. B. Verkalkung) des vorhandenen Implantats berücksichtigen. Die potentiellen Gefährdungen im Zusammenhang mit einer ungenauen Klappenposition und -entfaltung und die sich ergebenden Auswirkungen auf die Klappenleistung sowie unbeabsichtigte anatomische Wechselwirkungen (z. B. Koronarverschluss, Einklemmung der vorderen Mitralklappe, LVOT-Obstruktion, systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels, Verflechtung der Sehnenfäden, Klappenembolisierung bei ViV oder ViR) sind im Rahmen der Risikobeurteilung zu dokumentieren.

7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit

Siehe ISO 5840-1.

7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats

Siehe ISO 5840-1.

Bei Transkatheter-Herzklappen muss die Beurteilung die unmittelbare Umgebung (z. B. Neo-Sinus, Neo-LVOT, Zufluss und Ausfluss) des Herzklappenersatzes berücksichtigen, einschließlich innerhalb der Klappe, Segelkommissuren und Klappenregel.

7.3 Vorklinische *In-vivo*-Bewertung

7.3.1 Allgemeines

Die allgemeinen Anforderungen nach ISO 14630 müssen beachtet werden.

7.3.2 Gesamtanforderungen

Bei neuen oder modifizierten Implantaten muss ein Programm für die *In-vivo*-Prüfung an Versuchstieren ausgeführt werden, um diejenigen Risiken sowie Sicherheits- und Leistungsaspekte zu untersuchen, die durch eine *In-vitro*-Prüfung oder mittels anderer Daten bezüglich der Einführung, Entfaltung und Abbildungsmerkmale des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems nicht vollständig bewertet werden können. Die Wahl des Tiermodells, der Dauer der Studie, der Implantatgröße und des Stichprobenumfangs muss begründet und dokumentiert werden. Die Nutzung alternativer Implantationsstellen (z. B. dauerhafter Ersatz der Pulmonalklappe anstelle eines Ersatzes der Aortenklappe), alternative Implantationsverfahren (z. B. transapikale Einführung, chirurgisch) sowie akute und chronische Studien können gerechtfertigt sein, um die spezifischen Designmerkmale des Transkatheter-Herzklappenersatzes und artspezifische anatomische Unterschiede abzudecken. Werden lediglich Ergebnisse von *In-vivo*-Prüfungen ausgewertet, müssen die anatomischen Unterschiede der Spezies und die Verwendung gesunder Tiermodelle beachtet werden. Wenn bestimmt wurde, dass eine vorklinische *In-vivo*-Bewertung nicht erforderlich ist, muss die Begründung dokumentiert werden.

Die vorklinische *In-vivo*-Bewertung muss:

- a) das Ausmaß bewerten, in dem die hämodynamische Leistung des Transkatheter-Herzklappenersatzes die vorgesehene klinische Anwendung widerspiegelt;
- b) die Verfahren der Einführung, Entfaltung und Implantation sowie die Abbildungsmerkmale des Transkatheter-Herzklappensystems beurteilen. Dabei müssen u. a. die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:
 - 1) Leichtigkeit der Handhabung;
 - 2) Merkmale der Handhabung des Einführsystems (z. B. Schiebbarkeit, Führbarkeit);
 - 3) ordnungsgemäße Ausrichtung der Klappe in Bezug auf den Durchfluss (hier ist z. B. das Vorliegen von Winkeln, Biegungen und Knicken zu beachten);
 - 4) Änderungen an Form und tragenden Bauteilen der Transkatheter-Herzklappe nach der Implantation;
 - 5) Abbildungsmerkmale;
 - 6) Migration oder Embolisierung des Herzklappenersatzes;
 - 7) Wechselwirkung mit anatomischen Umgebung wie Klappensegel, Anulus und subvalvuläre Strukturen;
 - 8) Fähigkeit, den Herzklappenersatz zu entfalten, wieder zu ergreifen, rückzuholen, neu zu platzieren und/oder zu entfernen;
- c) die *In-vivo*-Reaktion auf den Herzklappenersatz beurteilen. Dabei müssen u. a. die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:
 - 1) Einheilungsmerkmale (z. B. Pannusbildung, Überwachsen durch Gewebe);
 - 2) Auswirkungen der Änderungen an Form und tragenden Bauteilen nach der Implantation (z. B. Vorliegen von Winkeln, Biegungen und Knicken) auf die hämodynamische Leistung;
 - 3) Hämolyse;
 - 4) Thrombusbildung;
 - 5) Embolisierung durch Material von Implantationsstelle, Einführsystem oder Herzklappenersatz;
 - 6) Migration oder Embolisierung des Herzklappenersatzes;
 - 7) biologische Reaktion (z. B. Entzündung, Verkalkung, Thrombose, Abstoßung, andere unerwartete Wechselwirkungen mit Gewebe);
 - 8) Wechselwirkung mit umliegenden anatomischen Strukturen (z. B. Klappensegel, Anulus, subvalvuläre Strukturen);
 - 9) strukturelle und nichtstrukturelle Fehlfunktionen;

- d) das endgültige Design des Transkatheter-Herzklappensystems verwenden. Soweit zutreffend, muss das System mit den gleichen Verfahren wie für die klinische Verwendung vorgesehen vorbereitet, entfaltet, wiederergriffen, rückgeholt, neu platziert und/oder entfernt und abgebildet werden. Die Auswirkungen der höchstzulässigen Schritte der Konditionierung (z. B. maximale Sterilisationszyklen, maximale Crimpzeit, maximale Crimpzyklen, maximale Dauer, für die das Implantat im gefalteten Zustand gehalten werden kann, Höchstanzahl der Rückholungs- und Neuplatzierungsereignisse, falls in der Produktspezifikation angegeben) müssen ebenfalls berücksichtigt werden.
 - 1) falls erforderlich, können zusätzliche Studien durchgeführt werden, um besondere Design- und Einführungsmerkmale des Implantats zu bewerten;
 - 2) der Hersteller muss alle Änderungen am Gerät oder System begründen, die für die Implantierung im Tiermodell erforderlich sein können, und muss die Auswirkungen der Änderungen auf die Auswertung der Ergebnisse untersuchen;
- e) das Transkatheter-Herzklappenersatzsystem in Positionen untersuchen, für die es vorgesehen ist (z. B. aortal, mitral, pulmonal); sofern artspezifische anatomische Merkmale oder der Einsatz eines gesunden Tiermodells die Fähigkeit zur Bewertung des Transkatheter-Herzklappenersatzes in den vorgesehenen Positionen verhindern, ist eine Begründung für die Implantation an einer alternativen Stelle oder die Anwendung alternativer Implantationsverfahren anzugeben;
- f) Bezugsherzklappenersatz vergleichbarer Größe identischen anatomischen und physiologischen Bedingungen unterwerfen wie die Prüfklappe; wenn keine Bezugsklappe verwendet wird, muss der Hersteller eine Begründung geben;
- g) in Prüflaboratorien unter Einhaltung entsprechender Qualitätssicherungsnormen (z. B. gute Laborpraxis) durchgeführt werden, dessen Personal angemessen erfahren ist und den entsprechenden Wissensstand aufweist;
- h) die in ISO 10993-2 angegebenen Grundsätze des Tierschutzes einhalten.

7.3.3 Verfahren

Eine Anweisung zur Durchführung der vorklinischen *In-vivo*-Bewertung und einer Reihe von Prüfungen, die zur Berücksichtigung der relevanten Gesichtspunkte eingesetzt werden können, ist in Anhang G enthalten. Das Ziel dieser Studien besteht darin, die klinische Anwendung und hämodynamische Leistung des Transkatheter-Herzklappensystems (Einführung, Entfaltung, Abbildung und Prüf Herzklappenersatz) so genau wie möglich abzubilden. Es wird anerkannt, dass nach der Implantation einer Klappe auftretende unerwünschte Ereignisse der implantierten Klappe, dem Verfahren und/oder der Umgebung, in die sie implantiert wurde, zugeschrieben werden können, einschließlich der Wechselwirkungen zwischen diesen. Deshalb müssen während oder nach einer Klappenimplantation auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sorgfältig analysiert und interpretiert werden, damit die Ursache des unerwünschten Ereignisses identifiziert werden kann.

Der Untersuchende sollte versuchen, für jeden Zweig der Studie so viele Variablen wie möglich zu kontrollieren (z. B. Art, Geschlecht und Alter). Tiere, die unter nicht mit dem Herzklappensystem zusammenhängenden periprozeduralen Komplikationen (z. B. Endokarditis) leiden, dürfen aus der Gruppe der Versuchstiere ausgeschlossen werden, müssen jedoch im Prüfbericht angegeben werden.

Die Anzahl der für die Implantation des Prüf- und Bezugs-Herzklappenersatzes eingesetzten Tiere und die Studienendpunkte müssen auf der Grundlage der Risikobeurteilung begründet werden.

Bei allen Studien muss die festgelegte Dauer des Beobachtungszeitraums der Tiere entsprechend dem/den zu untersuchenden Parameter(n) begründet sein. Jede vorklinische Untersuchung mit einem festgelegten Endpunkt von weniger als 140 Tagen erfordert eine umfassende Rechtfertigung mit einer Begründung, warum keine längere Überlebensdauer probiert wurde. Eine Mindestdauer von 90 Tagen ist bei geringfügigen Änderungen an bestehenden Implantaten geeignet, z. B. bei Untersuchungen der Heilung. Neue Implantate (z. B. neues Design, neuartige Materialien, die mit Blut in Kontakt kommen) erfordern eine längere Dauer des Beobachtungszeitraums (mindestens 140 Tage).

Bei Überlebensstudien, muss post mortem eine Untersuchung (z. B. makroskopisch, röntgenologisch, histologisch) durchgeführt werden, wobei der Schwerpunkt auf der Unversehrtheit des Implantats und der mit dem Einführsystem/Implantat im Zusammenhang stehenden Pathologie liegt. Der Bericht muss diese Angaben für alle Tiere umfassen, die in die Studie aufgenommen wurden.

Die Studie muss mindestens Folgendes umfassen:

- a) *In-vivo*-Bewertung des endgültigen Implantat- und Systemdesigns;
- b) alle nachweisbaren pathologischen Folgen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf: Migration oder Embolisierung; Ausrichtung der Klappe in Bezug auf den Durchfluss unter Beachtung des Vorliegens von Winkeln, Biegungen oder Knicken; Änderungen an Form oder tragenden Bauteilen nach der Implantation; thromboembolische Ereignisse; Pannusbildung sowie Geweberisse und/oder entzündliche Reaktionen, die den Transkatheter-Herzklappenersatz und/oder die wesentlichen Organe betreffen;
- c) alle nachweisbaren strukturellen Veränderungen (makroskopisch, mikroskopisch oder röntgenologisch) am Transkatheter-Herzklappenersatz und makroskopische Untersuchung des Einführsystems (z. B. Schäden, Werkstoffdegeneration, Form- oder Maßänderungen);
- d) präoperativ, in geeigneten, begründeten Abständen während des Beobachtungszeitraums und bei Abschluss der Studie durchgeführte Reihen-Blutanalysen, um die Hämolyse, Anomalien in der Hämatologie sowie Parameter der klinischen Chemie zu beurteilen;
- e) Merkmale im Zusammenhang mit Einführung und Entfaltung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf: Leichtigkeit der Handhabung, Merkmale der Handhabung, Bildgebung, Größenbestimmungsverfahren, Entfaltung, Wiederergriffbarkeit, Rückholung, Neuplatzierung und/oder Entfernung (sofern zutreffend);
- f) hämodynamische Leistung über einen Bereich von Herzminutenvolumina (z. B. 2,5 l/min bis 6 l/min) beim gleichen Tier;
- g) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, signifikante Herzarrhythmien, Embolisierung);
- h) sonstige system- oder verfahrensbezogene Komplikationen oder Ereignisse.

7.3.4 Prüfbericht

Das Laboratorium, das die vorklinische *In-vivo*-Studie durchführt, muss den Prüfbericht auf Grundlage der ursprünglichen Arbeitsvorschrift für die Studie erarbeiten:

- a) die Identifizierung aller Systembauteile (Einführsystem, Transkatheter-Herzklappenersatz und weitere Zusatzgeräte), die beim Verfahren eingesetzt wurden (Produkt, Seriennummer sowie weitere geeignete Identifizierungsmerkmale);
- b) eine ausführliche Beschreibung des verwendeten Tiermodells und die Begründung und Rechtfertigung für dessen Verwendung. Die Beurteilung jedes Tiers vor dem Eingriff muss eine Dokumentation des Gesundheitszustands sowie das Geschlecht, das Gewicht und das Alter des Tieres umfassen;
- c) die Beschreibung der Abbildungsverfahren, des Implantationsverfahrens einschließlich der Einführung, Entfaltung und Größenbestimmung, der Klappenlage und jeglicher prozeduraler Schwierigkeiten;
- d) die Beschreibung des präprozeduralen und postprozeduralen Verlaufs bei jedem Tier einschließlich klinischer Beobachtungen sowie der Medikamentengabe und Eingriffe im Falle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Beschreibung der Gabe von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern sowie der Verfahren zur Überwachung auf therapeutischer Ebene, sofern zutreffend;
- e) die Namen der Untersuchenden und von deren Einrichtungen, zusammen mit Angaben zum implantierenden Personal und den Erfahrungen des Laboratoriumspersonals mit der Implantation von Herzklappenersatz und dem Umgang mit Tieren;
- f) eine Auswertung der Daten und eine Empfehlung hinsichtlich der erwarteten klinischen Sicherheit und Leistung des zu untersuchenden Transkatheter-Herzklappensystems;
- g) bei Überlebensstudien muss der pathologische Studienbericht Übersichts- und radiologische Untersuchungen sowie histopathologische Befunde für jeden explantierten Herzklappenersatz sowie makroskopische Aufnahmen des Implantats und des umgebenden Gewebes jedes explantierten Herzklappenersatzes enthalten;
- h) bei Überlebensstudien ausführliche vollständige Nekropsieberichte für jedes in der Studie untersuchte Tier, einschließlich einer Beurteilung des gesamten Körpers sowie jeglicher Befunde wie Thromboembolien oder sonstige unerwünschte Ereignisse, die vermutlich vom Herzklappenersatz ausgehen;
- i) eine Zusammenfassung sämtlicher Daten, die im Verlauf der Untersuchung von allen Tieren erfasst wurden. Insbesondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei den in Anhang G beschriebenen Bewertungen auftraten, sowie Abweichungen von der Arbeitsvorschrift und deren Signifikanz müssen behandelt werden.

7.4 Klinische Prüfung

7.4.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen von ISO 14630 und ISO 14155. Bei neuen Transkatheter-Herzklappensystemen und Ausweitung der Indikationen für die Verwendung (z. B. Populationen mit geringerem Risiko, ViV, ViR) müssen klinische Prüfungen durchgeführt werden. Bei Veränderungen eines bestehenden Transkatheter-Herzklappensystems muss eine wissenschaftliche Begründung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit gegeben werden, wenn auf der Grundlage einer Risikoanalyse bestimmt wurde, dass klinische Prüfungen nicht erforderlich sind. Klinische Prüfungen werden bei Designänderungen an einem auf dem Markt befindlichen Implantat empfohlen, die die Sicherheit und Wirksamkeit beeinflussen können (z. B. neue Materialien, die mit Blut in Kontakt kommen, Änderungen, die die Strömungseigenschaften oder die Hämodynamik verändern, und Änderungen mit Einfluss auf die mechanische Belastung der Herzklappe).

Klinische Prüfungen sind so auszulegen, dass das Transkatheter-Herzklappensystem für dessen vorgesehene Verwendung bewertet wird. Die Studien müssen eine Beurteilung der unerwünschten Ereignisse umfassen, die mit den Risiken im Zusammenhang stehen, die sich aus der Anwendung des Transkatheter-Herzklappensystems und dem Verfahren ergeben. Die klinische Prüfung muss präprozedurale, periprozedurale und katamnestische Daten von einer festgelegten Anzahl von Probanden umfassen, wobei für jeden der Probanden eine Nachuntersuchung durchzuführen ist, die für das Implantat und dessen vorgesehene Verwendung angemessen ist. Das Programm der klinischen Prüfung muss so ausgelegt sein, dass ein substantieller Nachweis der annehmbaren Leistung und Sicherheit bereitgestellt wird, um die vorgesehene Kennzeichnung des Implantats zu stützen.

Die Phasen eines klinischen Prüfprogramms umfassen üblicherweise einer Pilotphase (z. B. erste Machbarkeitsstudien am Menschen oder Durchführbarkeitsstudien), eine Zulassungsphase (Studien zur Unterstützung der Marktzulassung) und eine Phase nach dem Inverkehrbringen. Die humanitäre Ver- bzw. Anwendung (z. B. Anwendung in Härtefällen (Compassionate Use), Notfalleinsatz, besonderer Zugang) ist ein getrennter Prozess und wird nicht als Teil des klinischen Prüfprogramms betrachtet. Eine Reihe von Patienten, die ein neuartiges Implantat im Rahmen der humanitären Anwendung erhalten, darf nicht als Ersatz für eine klinische Prüfstudie genutzt werden. Vor Beginn einer klinischen Zulassungsprüfung müssen Pilotphasenstudien erwogen werden, um erste Informationen bezüglich der klinischen Sicherheit und Implantatleistung zu erhalten. Wenn keine Pilotphasenstudien durchgeführt werden sollen, muss eine wissenschaftliche Begründung gegeben werden. Die aus der Pilotphase abgeleiteten Informationen dürfen zum Optimieren der Auswahl des Transkatheter-Herzklappensystems und der Patientenauswahl herangezogen werden, bevor eine umfangreichere klinische Prüfung im Anschluss weiterer vorklinischer Prüfungen begonnen wird.

Eine klinische Zulassungsprüfung muss so ausgelegt sein, dass Folgendes sichergestellt ist:

- a) das Vorliegen einer klar definierten, klinisch relevanten Fragestellung;
- b) ein vertretbares Niveau der Risiko-Nutzen-Analyse für den Patienten unter Berücksichtigung der verfügbaren Alternativen und Behandlungsstandards;
- c) eine angemessene Studiauslegung, um die klinische Fragestellung zu beantworten, einschließlich einer genau definierten Patientenpopulation sowie Studienendpunkten und Studiendauer.

Eine randomisierte Studiauslegung sollte aus folgenden Gründen erwogen werden:

- a) ethische Erwägungen können einen direkten Vergleich (Head-to-Head) mit alternativen Behandlungen oder Behandlungsstandards erfordern;
- b) randomisierte Studien liefern wissenschaftliche Beweise mit der höchsten Qualität und minimieren den systematischen Fehler;
- c) randomisierte Studien können die Einführung wirksamer Therapien fördern.

Bei klinischen Prüfungen, die als Grundlage für die Marktzulassung dienen, sollten ausreichend Daten zum Stützen der Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Diese Studien sollten ein statistisches Verfahren, spezifische Aufnahme-/Ausschlusskriterien, die Anwendung anerkannter Endpunktdefinitionen, ein gründliches Verfahren für die Erfassung von Daten in festgelegten Prüfbögen, ein striktes System zum Überwachen der Datenerfassung, festgelegte Nachuntersuchungsabstände und die vollständige Nachuntersuchung der Studienpopulationen umfassen.

Bei einer klinischen ViV/ViR-Prüfung darf eine getrennte Bewertung der spezifischen Indikation erfolgen oder als ein Arm (Zweig) in eine größer klinischen Prüfung einbezogen werden. Bei klinischen Prüfungen zur Bewertung von ViV/ViR-Indikationen sollte die Arbeitsvorschrift hinsichtlich der Position und Maße der versagten Prothese spezifisch sein. Die Arbeitsvorschrift sollte außerdem eindeutig angeben, welche Typen von zuvor implantierten Prothesen von der Untersuchung ausgeschlossen werden sollten.

7.4.2 Studienbezogene Betrachtungen

Die Entscheidung für die Verwendung eines Medizinprodukts im Rahmen eines bestimmten klinischen Verfahrens erfordert die Abwägung der Restrisiken gegenüber dem erwarteten Nutzen des Verfahrens oder den Risiken und dem erwarteten Nutzen alternativer Verfahren (siehe ISO 14971).

Bei Transkatheter-Herzklappensystemen sollte das hämodynamische Leistungsverhalten und die mit dem Implantat oder Verfahren direkt verbundenen unerwünschten Ereignisse bestimmt werden, um das Risiko (z. B. Koronarverschluss, LVOT-Obstruktion) zu beurteilen. Die hämodynamische und klinische Leistung, einschließlich unerwünschter Ereignisse, kann auch von anderen Faktoren als dem Implantat selbst abhängen, z. B.:

- a) Begleitkrankheiten des Patienten;
- b) zugrunde liegender pathologischer Prozess und ob dieser fortschreitet;
- c) ob der erreichte Grad an funktioneller Verbesserung dafür ausreicht, eine fortschreitende Verschlechterung der Herzfunktion zu verhindern;
- d) mit der Einführung und Implantation verbundene technische Faktoren;
- e) richtige Auswahl der verfügbaren Größen und/oder Formkonfigurationen;
- f) Potential für nachteilige hämodynamische Auswirkungen.

Bezüglich weiterer Informationen zu unerwünschten Ereignissen siehe Anhang H.

Die Beurteilung mittels Bildgebung ist ein wesentlicher Aspekt der klinischen Prüfung bei der Patientenauswahl, Implantatpositionierung, Vermeidung prozeduraler Komplikationen und Patientennachuntersuchung. Um eine optimale anatomische Bewertung, Implantatposition und Funktionsbeurteilung sicherzustellen, können mehrere Bildgebungsverfahren (z. B. TEE, TTE, CT, MRI, Röntgen-Durchleuchtung) die Beurteilung verbessern und müssen, soweit anwendbar, angewendet werden (siehe auch Anhang J). Bei der Durchführung dieser Bildgebungsverfahren sollten die von den Fachgesellschaften herausgegebenen aktuellsten Bildgebungsrichtlinien beachtet werden, um die Qualität der Bilder sicherzustellen. Vor der Anmeldung müssen eine Klinikschulung und eine Zertifizierung in Zusammenarbeit mit dem unabhängigen Hauptlaboratorium durchgeführt werden (siehe Literaturhinweis [11]). Die Zeitpunkte für die im Rahmen der Nachuntersuchung erfolgende Bildgebung müssen festgelegt und begründet werden, und die Nachuntersuchung sollte lückenlos sein, wie im klinischen Prüfplan (CIP) festgelegt.

Der CIP muss die Zielsetzungen der Studie eindeutig definieren und die Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte festlegen (siehe Anhang H des vorliegenden Dokuments und Anhang L von ISO 5840-1). Der CIP muss die vorhergesehenen studienbezogenen unerwünschten Ereignisse, einschließlich der implantat- und/oder verfahrensbedingten unerwünschten Ereignisse, in Übereinstimmung mit Anhang H und den veröffentlichten Definitionen festlegen. Die Definitionen der Ergebnismaße sollten den in dieser Norm beschriebenen entsprechen, um die Vergleichbarkeit von Herzklappensystemen zu erlauben. Die Studienauslegung muss einen vorgegebenen Plan für die statistische Analyse und Erfolgskriterien (z. B. neue Implantate sollten Behandlungsstandards nicht unterlegen sein) umfassen.

Die Studien sollten Maßnahmen zur Verringerung des systematischen Fehlers auf ein Mindestmaß umfassen. Die Studien dürfen je nach Zweck der Beurteilung und/oder Technologie (neue Technologie im Vergleich zu Änderung an einem bewährten Implantat) unterschiedlich ausgelegt werden. Studienpopulationen müssen für die vorgesehene Patientengruppen, die das Implantat nach dessen Markteinführung erhalten sollen, repräsentativ sein, einschließlich Ätiologie und Pathologie. Darüber hinaus müssen die Studien so ausgelegt sein, dass eine Erfassung sämtlicher im CIP festgelegten Informationen aus den Nachuntersuchungen für alle in die Studien aufgenommenen Probanden sichergestellt wird, sofern die Probanden nicht ihre Einwilligung für die Nachuntersuchung explizit zurückziehen. Bei Patienten, die ihre Einwilligung zurückziehen, enden die Nachuntersuchungen mit der Rücknahme der Einwilligung. In Abhängigkeit von den örtlichen gesetzlichen Anforderungen, dürfen jedoch weitere Nachuntersuchungen erfolgen.

Der Hersteller ist dafür verantwortlich, sicherzustellen, dass die angemessenen Informationen zusammengetragen werden. Die Studienauslegung muss den Zielen des CIP entsprechen. Für eine bestimmte Studie sollten der CIP und die Formulare zur Datenerhebung für alle (teilnehmenden) Einrichtungen und Untersuchenden einheitlich festgelegt werden.

Das studienbezogene Monitoring ist nach ISO 14155 durchzuführen. Um die Sicherheit der Patienten sicherzustellen, ist ein Monitoringplan für die Sicherheit aufzustellen. Die Aufsicht über die Studie muss durch einen unabhängigen Überwachungsausschuss für Datensicherheit (en: data safety monitoring board, DSMB) zur Bewertung der Patientensicherheit und CIP-Einhaltung erfolgen. Der Überwachungsausschuss hat das Recht, Empfehlungen für oder gegen die Fortsetzung einer Studie auszusprechen. Ein unabhängiger Ausschuss zur Adjudikation von klinischen Ereignissen muss zur Klassifizierung von Ereignissen gegen zuvor festgelegte Kriterien herangezogen werden. Bei Ergebnissen, bei denen eine Tendenz zu Schwankungen zwischen den Beobachtern bestehen kann, werden für (an mehreren Orten durchgeführte) Pilotphasenstudien Hauptlaboratorien empfohlen und für Zulassungsstudien gefordert.

Die Explantatanalyse ist ein wichtiger Teil der Implantatbewertung. Explantierte oder bei einer Autopsie erhaltene Implantate sollten von einem unabhängigen Herz-Kreislauf-Pathologen beurteilt werden. Die Ergebnisse der Analysen sollten entsprechend dem CIP berichtet werden, einschließlich Operations- oder Autopsieaufnahmen des Implantats in situ und nach dem Explantieren. Der CIP muss ein Pathologieprotokoll für das Explantat mit genauen Anweisungen für die Bewertung durch einen unabhängigen Herz(-Kreislauf)-Pathologen (einschließlich Operations- oder Autopsieaufnahmen) und Anweisungen für eine gegebenenfalls zweckmäßige Rückgabe des explantierten Implantats an den Hersteller enthalten. Wann immer dies möglich ist, muss das explantierte Produkt den angemessenen funktionsbezogenen, bildgebenden und histopathologischen Untersuchungen unterzogen werden. Bei Tod eines Probanden können wertvolle Informationen über implantierte Implantate durch eine Autopsie gewonnen werden; eine Autopsie sollte daher angestrebt werden, sofern die Möglichkeit dafür besteht.

Die folgenden Überlegungen betreffen Pilotphasenstudien:

- a) Pilotphasenstudien sind von Natur aus explorativ und erfordern möglicherweise keine vorgegebenen statistischen Hypothesen. Die belastbare Auswertung der Ergebnisse und deren Verallgemeinerbarkeit sind aufgrund der geringen Anzahl an Probanden und teilnehmenden klinischen Untersuchenden meistens beschränkt;
- b) die Patientenauswahl muss unter Einbeziehung eines Herzteams-Ansatzes (Heart Team Approach) erfolgen, dem mindestens ein Arzt ohne Interessenkonflikte angehört;
- c) das Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung muss die Probanden über den Pilotphasencharakter der Studie und andere Wahlmöglichkeiten, einschließlich zugelassener Implantate, informieren;
- d) Begrenzung der Aufnahmezeit (z. B. Bewertung der akuten Ergebnisse nach jedem Patienten und vor Behandlung des nächsten Patienten);
- e) für die Adjudikation von unerwünschten Ereignissen sollte ein Ausschuss für klinische Ereignisse (en: Clinical Events Committee, CEC) herangezogen werden;
- f) die Aufsicht über die Studie muss durch einen Überwachungsausschuss für Datensicherheit (DSMB) oder einen unabhängigen medizinischen Gutachter erfolgen;
- g) erneute Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles auf Grundlage der Studienergebnisse.

7.4.3 Studienendpunkte

Die Wahl und die zeitliche Abstimmung der primären und sekundären Endpunkte müssen sich an den Studienzielvorgaben, der Krankheit, der Patientenpopulation, der Technologie, der medizinischen Behandlung nach der Operation (z. B. Behandlung von Herzinsuffizienz, antithrombotische Medikation) und den erwarteten Risiken orientieren. Die Endpunkte müssen die Sicherheit und Wirksamkeit, z. B. zeitbezogene Klappensicherheit, die Lebensqualität, den symptomatischen Zustand und Funktionszustand sowie den Erfolg des Implantats und Verfahrens berücksichtigen. Bezüglich der jeweiligen Technologie sollten weitere tertiäre und beschreibende Endpunkte erwogen werden. In Anhang L von ISO 5840-1 sind für Transkatheter-Herzklappensysteme weitere Empfehlungen für die Auswahl und die zeitliche Abstimmung der klinischen Prüfpunkte angeführt.

7.4.4 Ethische Erwägungen

Obwohl neuartige Transkatheter-Herzklappensysteme vielleicht einer umfangreichen *In-vitro*-Prüfung durch Computersimulation und Implantation in Versuchstiere unterzogen wurden, sind Studien an Menschen unerlässlich, tragen jedoch ein beträchtliches Risiko für Patienten, insbesondere bei ersten Studien am Menschen. Kranke menschliche Herzen unterscheiden sich strukturell und funktionell von gesunden oder erkrankten Tierherzen. Des Weiteren unterliegen Untersuchende, die das Implantat implantieren, Lernprozessen. Selbst bei bereits erfolgreicher Implantation ähnlicher Implantate könnten Unterschiede bezüglich Zugangsweg, Entfaltung und/oder Verankerungstechniken unvorhersehbare Gefährdungen mit sich bringen.

Die Wahl der Patienten, die die ersten Implantate einer neuartigen Technologie erhalten, nimmt sowohl Hersteller als auch Untersuchende in die Verantwortung und wirft wichtige ethische Fragen auf. Die Wahl objektiver und qualifizierter Untersuchender, die das neue Implantat implantieren werden, ist genauso wichtig. Relevante Leitlinien bezüglich Interessenkonflikten wurden von Aufsichtsbehörden oder anderen Organisationen bereitgestellt [8]. Die Hersteller dürfen der Einrichtung oder den Untersuchenden keine finanziellen Anreize für das Implantieren des Produkts bieten. Eine Entschädigung der Patienten für die Kosten der Teilnahme an der klinischen Prüfung muss auf eine angemessene Summe beschränkt werden, die auf nationalen Bestimmungen beruht und ISO 14155 entspricht, und darf nicht so hoch sein, dass Patienten dazu ermutigt werden, teilzunehmen.

Bezüglich weiterer Einzelheiten zu Überlegungen hinsichtlich der Auswahl der Prüforte und Untersuchenden siehe auch 7.4.5. Sowohl für Pilotphasenstudien als auch Zulassungsstudien muss eine Genehmigung von der Ethikkommission bzw. institutionellen Prüfungskommission (en: Institutional Review Board, IRB) eingeholt werden.

7.4.5 Zulassungsstudien: Verteilung der Probanden und Untersuchenden

Klinische Prüfungen müssen in Einrichtungen mit angemessener Ausstattung, Fallzahl und Fallzusammensetzung (Case-Mix) und von Untersuchenden mit angemessener Erfahrung, Qualifikation und Schulung durchgeführt werden. Besondere Beachtung sollte dem multidisziplinären Herzteam-Ansatz gewidmet werden (siehe Literaturhinweise [12], [14]). Klinische Prüfungen müssen so ausgelegt sein, dass sie ausreichend Probanden, Untersuchende und Einrichtungen umfassen, um repräsentativ für die vorgesehenen Patienten- und Anwenderpopulationen zu sein. Die Auslegung sollte die Berücksichtigung von und die Begründung für Aspekte(n) wie Ätiologie der Krankheit, Schweregrad der Krankheit, Geschlecht, Alter (z. B. Erwachsene, Kinder) und gegebenenfalls andere spezielle Patientenpopulationen einschließen. Die Prüforte sollten so ausgewählt werden, dass eine ausreichende Patientenaufnahme sichergestellt ist, um der Verteilung der klinischen Erfahrung und des Umgangs mit dem Implantat Rechnung zu tragen und gleichzeitig einen vernünftigen Lernprozess zuzulassen. In die Berücksichtigung und Begründung sollten auch jegliche erwarteten Unterschiede in den Behandlungsstandards und Patientenergebnissen einfließen, die auf der geographischen Verteilung der Patienten- oder Anwenderpopulationen beruhen. Der CIP muss die geplante Anzahl an Einrichtungen (einschließlich geographischer Verteilung), die Mindest- und Höchstanzahl der in jedem Prüfzentrum einzubeziehenden Probanden, die Höchstanzahl an Untersuchenden je Einrichtung sowie die Ziel-Patientenpopulation festlegen und begründen.

Zu den für die Auswahl der Prüforte und Untersuchenden relevanten Kriterien sollten gehören:

Prüforte:

- a) geeignete Verteilung der Prüforte;
- b) Zugang zur definierten Patientenpopulation;
- c) Vorhandensein einer lokalen oder zentralen institutionellen Prüfungskommission (IRB)/Ethikkommission (EC);
- d) qualifizierte Prüfzentren, die sich an die von den Fachgesellschaften gemeinsam veröffentlichten Richtlinien für die Anforderungen an die Untersuchenden und Einrichtungen halten (siehe Literaturhinweis [14]).
- e) Einbeziehung eines multidisziplinären Herzteams bei der Patientenauswahl, dem mindestens ein Arzt ohne Interessenkonflikte angehören muss;
- f) fachgerechte Bildgebung mit anerkannten Prüfern und Einrichtungen (siehe auch Anhang I und Anhang J);
- g) zuständiger Studienkoordinator und anderes administratives Personal, das mit der Datenerhebung und Koordination der Studie befasst ist;
- h) angemessene Ressourcen (z. B. Ausstattung und Geräte, Sicherheit und Lagerung, Arbeitsraum für Überwachungs- und weitere Geräte);
- i) Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis (en: Good Clinical Practice, GCP), einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Genehmigung von der Aufsichtsbehörde und IRB/EC vor Studienbeginn; ordnungsgemäße Einwilligung aller Forschungsprobanden; CIP-Einhaltung mit ordnungsgemäßer Genehmigung oder Dokumentation jeglicher Abweichung; sachgemäße Berichterstattung unerwünschter Ereignisse; und adäquater Verwendungsnachweis für das Implantat;
- j) Erfahrung mit klinischen Prüfungen;
- k) akzeptable Ergebnisse vorausgegangener regulärer Inspektionen.

Klinische Prüfer:

- a) Qualifikationen durch Ausbildung, Schulung (durch Hersteller oder medizinische Experten), einschlägige Erfahrung und Einhaltung aller geltenden gesetzlichen Anforderungen;
- b) Motivation für die fortlaufende Patientenrekrutierung und für die Ausführung sorgfältiger Langzeit-Nachuntersuchungen;
- c) bisherige Sachkenntnisse über die klinische Forschung;
- d) Vermeidung von konkurrierenden Studien (z. B. Vermeidung von Auswahlverzerrungen (Selection Bias) und Channeling Bias);
- e) Minimierung potenzieller Interessenkonflikte. Bei Bestehen erheblicher Interessenkonflikte mit dem Hersteller müssen derartige Konflikte bewältigt werden, was die Erwägung des Heranziehens eines Arztes ohne Interessenkonflikte für die Patientenrekrutierung, Einverständniserklärung und Berichterstattung (siehe Literaturhinweise [2] und [8]) einschließen sollte (aber nicht darauf beschränkt sein muss).

7.4.6 Statistische Überlegungen, einschließlich Stichprobenumfang und Studiendauer

Der Hersteller ist dafür verantwortlich, die jeweils angewendeten spezifischen statistischen Verfahren auszuwählen und zu begründen. Der Umfang, der Geltungsbereich und die Auslegung der klinischen Prüfung müssen auf Folgendem beruhen:

1. der vorgesehenen Verwendung des Implantats;
2. den Ergebnissen der Risikoanalyse;
3. den zu bewertenden Maßen; und
4. den erwarteten klinischen Ergebnissen.

Zur Minimierung des systematischen Fehlers darf eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie in Betracht gezogen werden, bei der je nach Zweckmäßigkeit Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit beurteilt wird. In Abhängigkeit vom Geltungsbereich und von den Zielsetzungen der klinischen Prüfung können andere Auslegungen angemessen sein.

Die Entscheidung für die Verwendung eines Medizinprodukts im Rahmen eines bestimmten klinischen Verfahrens erfordert die Abwägung der Restrisiken gegenüber dem erwarteten Nutzen des Verfahrens im Vergleich zu den Risiken und dem erwarteten Nutzen alternativer Verfahren (siehe ISO 14971). Wenn ein vergleichbares Implantat auf dem Markt ist, darf die Kontrolle der Studie das vergleichbare Implantat oder ein anderes aktives Vergleichsprodukt, z. B. chirurgische oder therapeutische Behandlung, sein. Ist kein vergleichbares Implantat auf dem Markt, sollte eine Randomisierung gegen ein angemessenes aktives Vergleichsprodukt angewendet werden. Kommt bei der Studie eine Auslegung der Nicht-Unterlegenheit zum Einsatz, sollte die Nicht-Unterlegenheitsgrenze begründet werden und, soweit möglich, auf früheren Daten zu vergleichbaren Implantaten beruhen.

Bei Zulassungsstudien (einarmig oder gleichzeitige Kontrolle) muss der Stichprobenumfang begründet werden und ausreichend sein, um eine Beurteilung der sicherheits- und leistungs- oder wirksamkeitsbezogenen Endpunkte des Transkatheter-Herzklappensystems in den vorgesehenen Populationen zu erlauben. Zum Berechnen des minimalen Stichprobenumfangs mit vorheriger Festlegung einer angemessenen Fehlerquote vom Typ 1 und statistischen Aussagekraft müssen genormte statistische Verfahren angewendet werden. Der Stichprobenumfang muss auch die Behandlungsstandards und die verfügbaren Sicherheits- und Leistungs- oder Wirksamkeitsdaten (einschließlich Daten, die nach der Markteinführung erhalten wurden, und veröffentlichter Daten) zu relevanten Therapien mit ähnlicher vorgesehener Verwendung berücksichtigen.

Bei einem neuen Transkatheter-Herzklappensystem muss der Stichprobenumfang bei einer Population mit einem vertretbaren Operationsrisiko eine Mindestanzahl von 150 Patienten für jede indizierte Klappenposition enthalten, von denen jeder mindestens 1 Jahr untersucht werden soll (dabei wird jeder vor Ablauf eines Jahres auftretende Todesfall erfasst und in die einjährige Nachuntersuchungsanalyse einbezogen). Außerdem sind im Rahmen der Prüfung vor Markteinführung mindestens Daten für 400 Patientenjahre erforderlich, um später auftretende unerwünschte Ereignisse (z. B. Thromboembolie, Implantatembolie, Blutung und infektiöse Endokarditis) zu beurteilen. Das 400-Patientenjahre-Kriterium kann durch weitere, vor der Markteinführung erfolgende Nachuntersuchung der 150 Patienten über das eine Jahr hinaus oder durch Aufnahme zusätzlicher Patienten in die Studie erfüllt werden. Dies steht im Einklang mit den Anforderungen an den Stichprobenumfang für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz (ISO 5840-2).

Wenn bei der zu untersuchenden Population kein vertretbares Risiko vorliegt, um die Durchführung einer angemessenen Behandlung oder Therapie (z. B. therapeutische Behandlung, chirurgische Behandlung, Intervention) zuzulassen, darf eine kleinere Stichprobengröße auf Grundlage einer belastbaren statistischen Analyse gerechtfertigt werden, die das erwartete Risiko-Nutzen-Profil berücksichtigt. Die zugelassene Indikation für die Verwendung muss mit dem bei den untersuchten Patienten erhaltenen Nachweis vereinbar sein. Abweichungen vom empfohlenen Stichprobenumfang von 400 Patientenjahren müssen hinreichend begründet werden. In der nachfolgenden Tabelle 3 ist eine Reihe von Stichprobenumfängen angegeben, die eine Rate unerwünschter Ereignisse ausschließen, die dem Doppelten der erwarteten Rate entspricht.

Tabelle 3 — Erforderliche Patientenjahre, um eine dem Doppelten der erwarteten Rate entsprechende linearisierte Ereignisrate mit einer Trennschärfe von 80 % auszuschließen

Erwartete Rate unerwünschter Ereignisse (% je Jahr)	Auszuschließende Rate unerwünschter Ereignisse (H0) (Nullhypothese, H0), % je Jahr	Patientenjahre
1,0	2,0	972
2,0	4,0	486
2,4	4,8	400
3,0	6,0	324
4,0	8,0	243
5,0	10,0	194
6,0	12,0	162
7,0	14,0	139
8,0	16,0	122
9,0	18,0	108
10,0	20,0	97

ANMERKUNG Die Empfehlung, Daten für 400 Patientenjahre zusammenzutragen, beruht auf den folgenden Überlegungen:

Die Anwendung einer Nullhypothese, dass die tatsächliche Rate unerwünschter Ereignisse dem Zweifachen der erwarteten Rate entspricht, was derzeit für ähnliche Produkte gebilligt wird (siehe Literaturhinweis [5]), ergibt bei Wahrscheinlichkeiten des einseitigen Typ-1-Fehlers von 5 % und einer Wahrscheinlichkeit des Typ-2-Fehlers von 20 % (Trennschärfe = 80 %) einen Probenumfang (in Patientenjahren) von $9,72 / CR$, wobei CR die Komplikationsrate ist, die derzeit für ähnliche Produkte als annehmbar erachtet wird. Um zum Beispiel eine CR von 2,4 % / Jahr oder höher nachzuweisen, wären $9,72 / 0,024 = 400$ Patientenjahre erforderlich (siehe Literaturhinweise [6] und [17]).

Bei Verwendung der Implantate in unüblicheren Patientenpopulationen (z. B. pädiatrisch, Erwachsene mit angeborener Herzfehlern) können andere statistische Überlegungen zutreffen und müssen definiert und begründet werden.

Neben den vorstehend festgelegten Anforderungen muss der CIP die Gesamtdauer der Studie festlegen, einschließlich der Langzeitnachuntersuchung, die möglicherweise nach der Markteinführung fortgesetzt wird (siehe auch 7.4.9.6). Die Studiendauer muss auf Grundlage der spezifischen, durch die Risiko-beurteilung bestimmten Zwecke der Studie, der vorgesehenen Anwendung, der gemessenen Ergebnisse und, sofern zutreffend, der Art der Implantatmodifizierung festgelegt werden. Die vorgesehene Anwendung schließt die Erkrankung und Population, für die das Implantat bestimmt ist, ein, wobei die erwartete Überlebensdauer in einer derartigen Population ohne das betreffende Implantat und das Überleben bei Patienten, die mit einem verfügbaren Vergleichsprodukt behandelt wurden, zu berücksichtigen sind.

7.4.7 Patientenauswahlkriterien

Die Aufnahme- und Ausschlusskriterien für die Patientenauswahl müssen eindeutig definiert werden. Die vorgesehene Patientenpopulation muss festgelegt werden, und jegliche hervorstechenden Unterschiede zwischen der vorgesehenen Population und der untersuchten Population müssen gerechtfertigt werden. Die Studie sollte nur Patienten umfassen, die bereit und in der Lage sind, die Folgeanforderungen zu erfüllen. Es wird empfohlen, dass jeder Patient einer zentralen Auswahlkommission vorgestellt wird, um die Eignung für die Aufnahme zu beurteilen.

Die folgenden Aspekte sollten bei der Erarbeitung der Aufnahme- und Ausschlusskriterien berücksichtigt werden, um sicherzustellen, dass der erwartete Nutzen der Behandlung die Risiken für die Probanden überwiegt:

- a) patienten-demographische Daten (z. B. Alter, Geschlecht);
- b) Ätiologie der Krankheit (z. B. Stenose, primäre oder sekundäre Regurgitation);
- c) Schweregrad der Herzklappenerkrankung;
- d) symptomatische versus asymptomatische Patienten;
- e) vorhergesagtes Risiko für operative Morbidität oder Mortalität (z. B. STS Score, EuroSCORE II);
- f) komorbide Bedingungen (z. B. MI, andere Herzklappenerkrankungen, Koronarerkrankung oder periphere Gefäßkrankheit, Vorhofseptumdefekt, offenes Foramen ovale, frühere infektiöse Endokarditis, rheumatische Herzerkrankung, degenerative neurologische Erkrankungen, Gebrechlichkeit, frühere Eingriffe am Herzen, früherer Schlaganfall oder systemische Embolien, chronische Nierenkrankheit, hämatologische Erkrankungen, chronische Lungenkrankheit);
- g) Ventrikelfunktion und Herzkammergröße (z. B. Auswurffraktion, systolische/diastolische Dimension oder Volumina);
- h) hämodynamische Stabilität (z. B. mechanische Kreislaufunterstützungssysteme, inotrope Unterstützung);
- i) chirurgischer Status (z. B. elektiv, dringend, Notfall, Rettung [Salvage]);
- j) Toleranz bezüglich prozeduralen/postprozeduralen Antikoagulations- oder Antithrombozyten-Behandlungsvorgaben;
- k) Lebenserwartung;
- l) implantat-/verfahrensspezifische anatomische Betrachtungen (z. B. Klappengröße, Verkalkung, angeborene Anomalien, Bedingungen an der Zugangsstelle, Stelle für die Implantatpositionierung, Toleranzvermögen hinsichtlich TEE);
- m) potenzielle Nichtübereinstimmung mit Prothesen von Patienten;
- n) Zugang zu hinreichender Nachbehandlung (alle Arten von Physiotherapie und medikamentöser Therapie).

7.4.8 Verhinderung von Herzklappenthrombose

Der zum Verhindern von Herzklappenthrombose und thromboembolischen Komplikationen angewendete Ansatz muss im CIP dokumentiert und auf dem Prüfbogen (en: Case Report Form, CRF).

7.4.9 Anforderungen an die klinischen Daten

7.4.9.1 Allgemeines

Klinische Daten, einschließlich unerwünschter Ereignisse, sind für alle an der Studie teilnehmenden Probanden entsprechend den Anforderungen nach ISO 14155 aufzuzeichnen. Hinsichtlich der Erfassung und Analyse von am Prüfort erfassten Daten im Vergleich zu den im Hauptlaboratorium beurteilten Daten sollten Überlegungen angestellt und eine hinreichende Begründung angegeben werden.

7.4.9.2 Basisdaten

Die folgenden Daten müssen erfasst werden:

- a) demographische Daten (z. B. Alter, Geschlecht);
- b) Basisinformationen (z. B. Gewicht, Körpergröße, Blutdruck);
- c) Begleiterkrankungen (z. B. Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen, Substanzmissbrauch, frühere und gegenwärtige Rauchgewohnheiten, Diabetes, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie);
- d) kardiovaskuläre Diagnose (z. B. Klappenläsion und deren Ätiologie) und kardiovaskuläre Begleiterkrankheiten (z. B. Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Aneurysma, Hirngefäßerkrankung, periphere Gefäßkrankheit, Koronarerkrankung, Endokarditis-Anamnese, Thromboembolie-Anamnese, frühere Myokardinfarkte) sowie Herzrhythmus;
- e) funktionelle Klasse nach der Definition der New York Heart Association (NYHA) und der relevante Risikoscore der Gesellschaft für Thoraxchirurgen (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, STS-PROM) bzw. EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) oder beide (der STS-Score wird für alle Probanden empfohlen). weiterhin sollten Gebrechlichkeit und Lebensqualitätsindikatoren und/oder Belastungstoleranztests in Betracht gezogen werden;
- f) frühere relevante Eingriffe (z. B. Koronararterien-Bypass, Angioplastie der Koronararterien, perkutane Valvuloplastie [und deren Position], operative Valvuloplastie [und deren Position], Herzklappenreparatur [und deren Position], frühere Herzklappenimplantation [Art, Größe und Position], Aortenwurzelrekonstruktion, Eingriffe an peripheren Gefäßen);
- g) echokardiographische und andere relevante abbildungsbezogene Daten zur Bereitstellung von Informationen zur kardialen Hämodynamik, Geometrie und Funktion (z. B. Ventrikelfunktion), zur Charakterisierung der erkrankten Herzklappe oder eines Prothesenversagens bzw. einer misslungenen Reparatur und zur Beurteilung der Implantationsstelle und der Ringgröße (siehe Anhang I und Anhang J);
- h) relevante abbildungsbezogene Daten für die Beurteilung des Zugangs und des Einführzugangsweges, sofern relevant;
- i) Bluttests zur Beurteilung des Leber-, Herz- und Nierenstatus, einschließlich des hämatologischen/Gerinnungsprofils.

Wenn ein Teil der vorstehend genannten Daten als nicht maßgeblich erachtet wird, muss eine Begründung gegeben werden.

7.4.9.3 Periprozedurale Daten

Die folgenden Daten müssen erfasst werden:

- a) Name des/der Chirurgen;
- b) Anwendungsdauer (z. B. Eingriffsraum-Eintritts-/Austrittszeit, Zugangsstellen-Eintritts-/Austrittszeit, Länge des Krankenhausaufenthalts);
- c) Datum/Zeit der Operation;
- d) Art des Eingriffsraums (z. B. Operationssaal, Hybrid-Operationssaal, Herzkatheterlabor);
- e) Verfahren der Anästhesie (z. B. Vollnarkose, örtliche Betäubung, Analgosedierung);
- f) medikamentöse Behandlungen, einschließlich Anfangs-/Abbruchdatum, Dosierung, Änderungen, Begründung der Änderung (z. B. antithrombotische Behandlung, inotrope Mittel, Antibiotikaprophylaxe);
- g) Liste des Zubehörs für das Verfahren (z. B. Führungsdrähte, Katheter, Einführinstrument);
- h) Liste der verwendeten Überwachungsgeräte (z. B. arterielle Linie, Pulmonalarterienkatheter, Pulsoximetrie);
- i) mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (z. B. vor, während, nach dem Eingriff) und zugehörige Parameter (z. B. ACT, Körperkerntemperatur, Herz-Lungen-Maschinen(HLM)-Zeit, inotrope Unterstützung, Herzstillstandsdauer);
- j) Bildgebungsverfahren (z. B. Röntgen-Durchleuchtung, TEE, TTE, CT), einschließlich Durchleuchtungsdauer und Gesamt-Strahlendosis (siehe Literaturhinweis [13]);
- k) jegliche Änderungen gegenüber der ursprünglichen Diagnose;
- l) Transkatheter-Herzklappensystem (z. B. Typ, Modelle, Größen und Seriennummern);
- m) jegliche Begleiteingriffe oder -verfahren [z. B. perkutane Koronarintervention (PCI)];
- n) Verfahrenselemente, einschließlich jeglicher durchgeführter Begleitverfahren (z. B. Vordilatation, Nachdilatation, Kontrastmittelvolumen, Embolieschutz, stimulierte Rhythmusbeschleunigung [Rapid Pacing]);
- o) Zugangsstelle und -methode (z. B. Sternotomie, Thorakotomie, transfemorale, transapikale);
- p) Beurteilung der Implantationsstelle und der Ringgröße oder sonstige für den Patienten relevante größenbezogene Maße;
- q) Implantatposition (z. B. aortal, mitral, pulmonal, trikuspidal) und genaue anatomische Implantatposition in Bezug auf die umliegenden Herzstrukturen (z. B. Segel, Gewebearulus);
- r) Größe, Typ, Implantationsdatum und Versagensmodus einer zuvor implantierten Prothese bei einem Klappe-in-Klappe- bzw. Klappe-in-Ring-Verfahren;
- s) Beurteilung der Handhabung, Visualisierung, Entfaltung, Ausrichtung, Lage des Implantats und Einbringen/Rücknahme des Einführsystems, sofern zutreffend;
- t) Anzahl für das Wiedereinfahren und Wiederergreifen zur richtigen Platzierung;
- u) prozedurale Komplikationen, einschließlich akuter Eingriffe (Eingriff an peripheren Gefäßen, Koronarverschluss, akute Klappe-in-Klappe, Übergang zur Chirurgie);
- v) Bewertung der Funktion der Transkatheter-Herzklappe und Klappenometrie durch Echokardiographie und/oder weitere relevante bildgebende und hämodynamische Verfahren entsprechend der Definition im CIP. Dabei sollten mindestens der Druckgradient und der Regurgitationsgrad dokumentiert werden.

Wenn ein Teil der vorstehend genannten Daten als nicht maßgeblich erachtet wird, muss eine Begründung gegeben werden.

7.4.9.4 Katamnestische Daten

Die katamnestischen Daten sind nach 30 Tagen, zu mindestens einem bestimmten Zeitpunkt zwischen 3 und 6 Monaten nach der Implantation, nach einem Jahr und danach mindestens jährlich zu erfassen, bis die Untersuchung abgeschlossen ist, wie im CIP festgelegt. Eine ärztliche Untersuchung der Patienten wird empfohlen. Sofern nicht eine angemessene Risikoanalyse ein längeres Intervall rechtfertigt, sollten die folgenden Bewertungen bei allen katamnestischen Beurteilungen durchgeführt werden. In Abhängigkeit von der Untersuchungsauslegung können zusätzliche Datenerfassungszeiten angebracht sein.

ANMERKUNG Zusätzliche Abstände der Nachuntersuchungen können geeignet sein, um eine frühzeitige oder langfristig auftretende strukturelle Fehlfunktion der Klappe oder nichtstrukturelle Fehlfunktion zu erfassen.

Die folgenden Daten müssen erfasst werden:

- a) Datum, Vorgehensweise (Besuch, Telefonat), Standort und Art der medizinischen Fachkraft, die die Nachuntersuchung durchführt (z. B. Prüfer, Primärarzt, Schwester);
- b) Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung, einschließlich spezifischer Parameter, die zu berichten sind;
- c) funktionelle Klasse nach der Definition der New York Heart Association und gesundheitsbezogene(r) Lebensqualitätsindikator(en);
- d) funktionelle Beurteilung (z. B. 6-min-Lauftest, VO_2 -Spitzenwert);
- e) Implantatbeurteilung (z. B. strukturelle Unversehrtheit, Thrombusablagerung); siehe Anhang H. Im CIP müssen die Auswahlkriterien für alle Patienten dokumentiert werden.
 - 1) bei Pilot- und Zulassungsstudien zu Transkatheter-Aortenklappen muss eine kontrastmittelverstärkte CT-Bildgebungsstudie der Prothese an einer genau definierten und maßgeblichen Teilmenge der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate durchgeführt werden;
 - 2) bei Pilot- und Zulassungsstudien zu Transkatheter-Aortenklappen muss eine TEE-Untersuchung an allen Patienten innerhalb der ersten 3 Monate durchgeführt werden;
- f) hämodynamische Bewertung mit Doppler-Echokardiographie oder einem anderen relevanten Verfahren (das gewählte Verfahren sollte bei nachfolgenden Studien einheitlich sein, siehe Anhang I);
- g) Abnormalitäten von Herzfrequenz, Herzrhythmus und Reizleitung;
- h) Prüfungen auf Hämolyse (z. B. freies Hämoglobin im Plasma). Weitere Bluttests können angezeigt sein.
- i) Status und Dauer der Therapie mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. INR-Anamnese);
- j) Herz-Kreislauf-Medikamente (z. B. Medikamente für Herzinsuffizienz, antithrombotische Behandlung und Herzrhythmusstörungen), einschließlich Anfangs-/Abbruchdatum, Dosierung, Änderungen, Begründung der Änderung. Es wird empfohlen, diese Informationen auch für andere Medikamente zu erfassen;
- k) unerwünschte Ereignisse nach Anhang H;
- l) Begleittherapien, die Herzunterstützung und die Notwendigkeit der Herzstimulation umfassen können;
- m) Datum und Grund eines erneuten Eingriffs (z. B. chirurgisch, perkutan, ViV);
- n) Todesdatum und Todesursache;
- o) Explantatanalyse und Autopsiebericht, falls durchgeführt. Der Autopsiebericht muss jedes Anzeichen eines auf Thromboembolie beruhenden Organschadens enthalten.

Wenn ein Teil der vorstehend genannten Daten als nicht maßgeblich erachtet wird, muss eine Begründung gegeben werden.

7.4.9.5 Analyse und Berichterstattung (Dokumentation) zur klinische Prüfung

Der Bericht über die klinische Prüfung muss ISO 14155 entsprechen. Der Bericht zur klinischen Prüfung muss Angaben zu allen Probanden umfassen, bei denen eine Implantation geplant war (d.h. die „Intent-to-Treat“-Population). Bei randomisierten Studien müssen die Gruppen alle randomisierten Probanden umfassen, auch die, die kein Implantat erhalten haben. Bei den Patienten, die das Implantat erhalten haben, müssen zusätzliche Analysen durchgeführt werden (siehe auch Anhang H und Anhang I des vorliegenden Dokuments sowie Anhang L von ISO 5840-1). Für diejenigen, die randomisiert wurde, aber kein Implantat erhalten haben, muss eine Begründung gegeben werden.

Klinische Prüfungen müssen zu Beginn auf den einschlägigen Webseiten für klinische Studien registriert werden, auf denen auch die nachfolgenden Ergebnisse anzugeben sind, einschließlich der Offenlegung von positiven und negativen Ergebnissen. Sowohl bei Studien vor dem Inverkehrbringen als auch Studien nach dem Inverkehrbringen müssen folgende Prinzipien eingehalten werden:

- a) Berichte müssen die prozentuale Vollzähligkeit, die Gründe für nicht an den Nachuntersuchungen teilnehmende Patienten und die Gesamtanzahl an Nachuntersuchungs-Patientenjahren angegeben, um Berechnungen der linearisierten Raten für unerwünschte Ereignisse zu erlauben;
- b) wenn während der Nachuntersuchung Untersuchungen durchgeführt wurden (z. B. Echokardiographie), muss die Prozentzahl der dabei untersuchten Patienten angegeben werden und wie sie ausgewählt wurden;
- c) es muss versucht werden, die Todesursache zu ermitteln, was die Kontaktaufnahme zu lokalen Ärzten einschließt, wenn der Patient andernorts verstarb, um Einzelheiten zu jeglichen kurz vor dem Tod durchgeführten Untersuchungen sowie Autopsiedaten und Explantationsdaten, sofern verfügbar, zu erhalten. Auf nationale Gesundheitsfürsorge-Datenbanken zu setzen, um lediglich das Auftreten des Todesfalls einzutragen, ist unzureichend. Ein hoher Prozentsatz an unbekannten Todesursachen kann Verdacht bezüglich implantatbezogener Todesfälle erregen.

7.4.9.6 Klinische Nachuntersuchung nach der Markteinführung

Eine längere Nachuntersuchung nach der Markteinführung ist wesentlich, um Langzeitdaten über seltenere oder unvorhersehbare unerwünschte Ereignisse, zeitbezogene unerwünschte Ereignisse (z. B. strukturelle Verschlechterung, nachteilige Auswirkungen auf die Herzanatomie) und das Langzeit-Leistungsverhalten zu erfassen.

Die in die klinischen Prüfungen vor dem Inverkehrbringen eingebundene ursprüngliche Patientengruppe muss im Rahmen der Prüfung nach dem Inverkehrbringen weiter untersucht werden. Diese Patienten stellen die beste Quelle für gültige Langzeitdaten dar, weil sie in den vor- und postoperativen Zeitspannen umfassend untersucht und vollständig dokumentiert worden sind und weil die Gesamtmortalitätsraten und Raten der unerwünschten Ereignisse berechnet werden können. Die Gründe für das Ausschließen einzelner Patienten von den Langzeit-Nachuntersuchungen müssen dokumentiert werden. Um eine längere Nachuntersuchung zu erleichtern und die Notwendigkeit einer erneuten Einwilligung der Patienten zu vermeiden, sollten zum Zeitpunkt der anfänglichen Einwilligung für die klinischen Prüfung Einverständniserklärungen eingeholt werden, die Einzelheiten zur geplanten Dauer der Nachuntersuchung in der Phase nach dem Inverkehrbringen enthalten.

Es muss eine weiterführende Nachuntersuchung für mindestens 10 Jahre nach der Implantation an der Patientengruppe der Zulassungsphase durchgeführt werden, deren Endpunkte auf Grundlage der Risikobeurteilung und der für das Implantat erhobenen Ansprüche bestimmt worden sind. Bei der 10-jährigen Postimplantationsstudie sollten Sicherheits-, Leistungs- und Wirksamkeitsdaten zusammengetragen werden (z. B. Todesfall, Todesursache, Schlaganfall, Thromboembolie, Lebensqualität, erneuter Herzklappeneingriff). In bestimmten Situationen ist eine 10-jährige Nachuntersuchung möglicherweise nicht durchführbar (z. B. Hochrisikopatienten, ältere Menschen), und die Nachuntersuchungsdauer muss in diesen Fällen gerechtfertigt werden.

Über die anfängliche Patientengruppe der Zulassungsphase hinaus kann es angemessen sein, klinische Daten von zusätzlichen Anwendern und Patienten einzuholen, die für die reale klinische Situation repräsentativ sind. Dies muss mit Patienten erfolgen, die prospektiv in eine klinische Nachuntersuchung nach der Markteinführung (en: post-market clinical follow-up, PMCF) aufgenommen wurden, und nach einem Verfahren, bei dem der systematische Fehler der Patientenauswahl auf ein Mindestmaß verringert wird.

Die Nachuntersuchung sollte so lückenlos wie möglich sein und retrospektive Selbsteinschätzungen vermeiden, und die Berichte sollten die Nachuntersuchungsjahre enthalten, damit die Raten der unerwünschten Ereignisse berechnen werden können, um Nachweise zu erbringen, die für die sachkundige klinische und behördliche Entscheidungsfindung benötigt werden. Wenn sich für die klinische Nachuntersuchung nach der Markteinführung auf Daten aus individuellen Registern gestützt werden muss, sollte eine unabhängige Verifizierung erfolgen, dass alle aufeinander folgenden Patienten eingetragen sind und die gleiche Art Nachuntersuchung bekommen. Registerdaten müssen regelmäßig überprüft werden, und es sollte auch ein Warnmechanismus vorhanden sein, um zusätzliche Sicherheitsprüfungen auf Grundlage zuvor festgelegter Kriterien auszulösen.

Die Patientengruppen für die Untersuchungen vor der Markteinführung und nach der Markteinführung müssen getrennt und zusammengefasst ausgewertet und dokumentiert werden.

Die folgenden Prinzipien der Langzeit-Nachuntersuchung nach der Markteinführung gelten für die Patientengruppen der Untersuchungen vor der Markteinführung, alle zusätzlichen, in eine PMCF-Studie aufgenommenen Patienten und die Patienten in Registern:

- a) es muss ein gemeinsamer CIP umgesetzt werden, um eine korrekte und vollständige Nachuntersuchung sicherzustellen, was bei der Identifizierung sämtlicher unerwünschter Ereignisse und der Wirksamkeit des Implantats äußerst wichtig ist;
- b) es muss eine Angabe der prozentualen Vollständigkeit der Nachuntersuchungen bereitgestellt werden;
- c) die Nachuntersuchungen müssen prospektiv in regelmäßigen, zuvor festgelegten Abständen erfolgen, möglichst von Angesicht zu Angesicht und vorzugsweise mit einem unabhängigen Arzt, anstatt telefonisch oder mittels Fragebogen per Post oder E-Mail;
- d) die Nachuntersuchungen müssen eine ärztliche Untersuchung des Patienten, sofern möglich, und jegliche relevanten klinischen Beurteilungen einschließen. Es muss eine strukturierte Arbeitsvorschrift für die Bildgebung ausgeführt werden. Der Prozentsatz (der Patienten) jedes Nachuntersuchungsverfahrens muss im abschließenden Bericht zur Nachuntersuchung nach der Markteinführung dokumentiert werden;
- e) Angaben zu Todesursachen sind besonders wichtig, wie in 7.4.9.5 betont.

Anhang A (informativ)

Beispiele für Transkatheter-Herzklappenersatz, Komponenten und Einführsysteme

A.1 Beispiele für Transkatheter-Herzklappenersatz

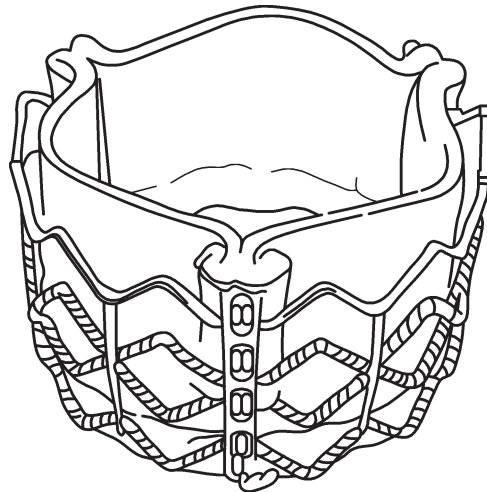


Bild A.1 — Beispiel A

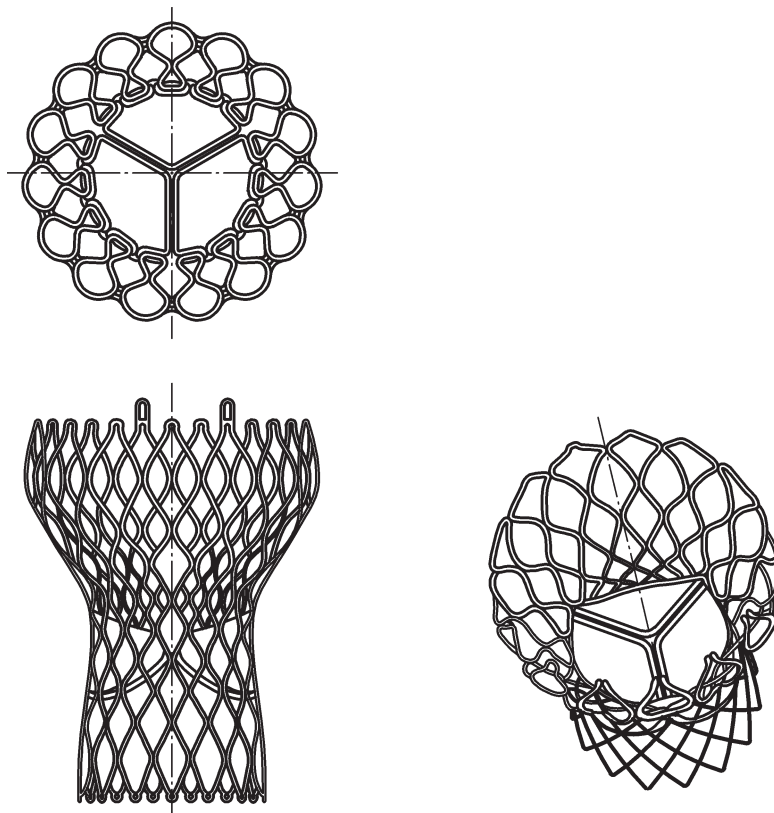
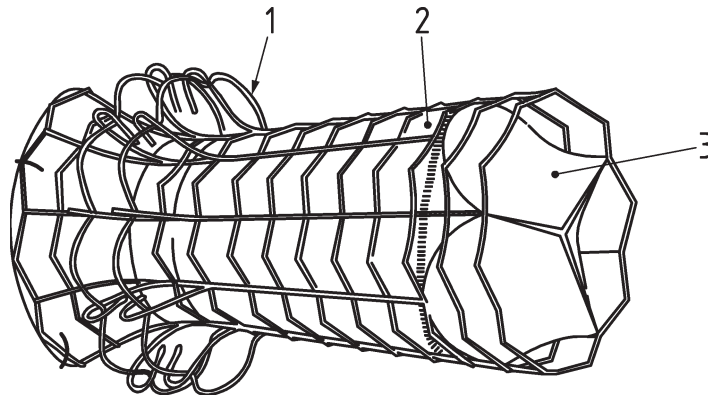


Bild A.2 — Beispiel B



Legende

- 1 Ringklemme
- 2 divergierender Abschnitt, reicht bis in die Aorta
- 3 Klappenprothese

Bild A.3 — Beispiel C

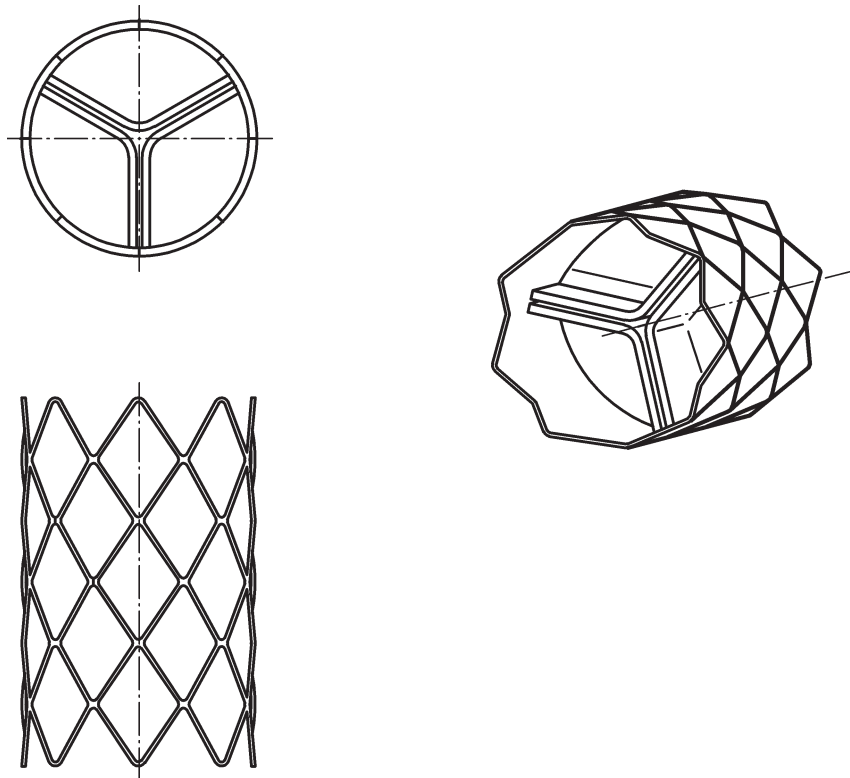
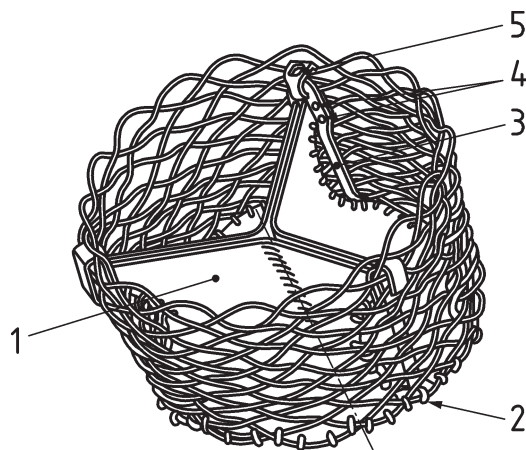


Bild A.4 — Beispiel D



Legende

- 1 Klappenersatz
- 2 Verankerung
- 3 Pfosten
- 4 Löcher, durch die Segelgewebe hindurchgehen kann
- 5 Spange

Bild A.5 — Beispiel E

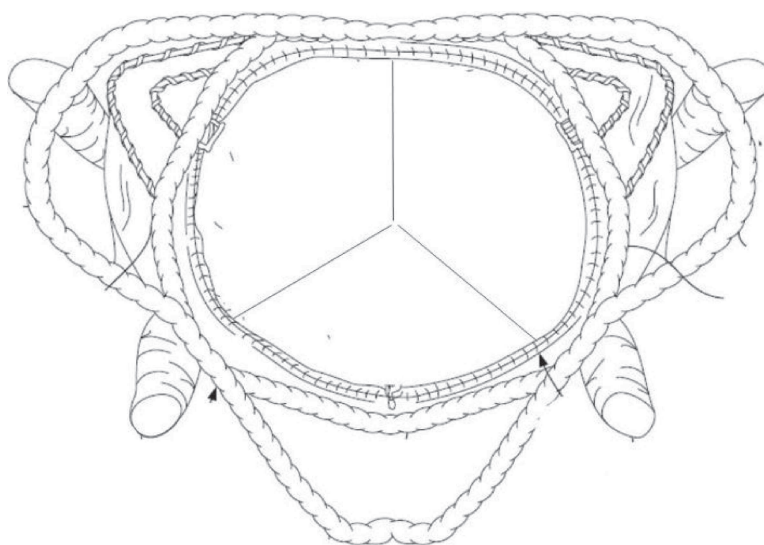


Bild A.6 — Beispiel F

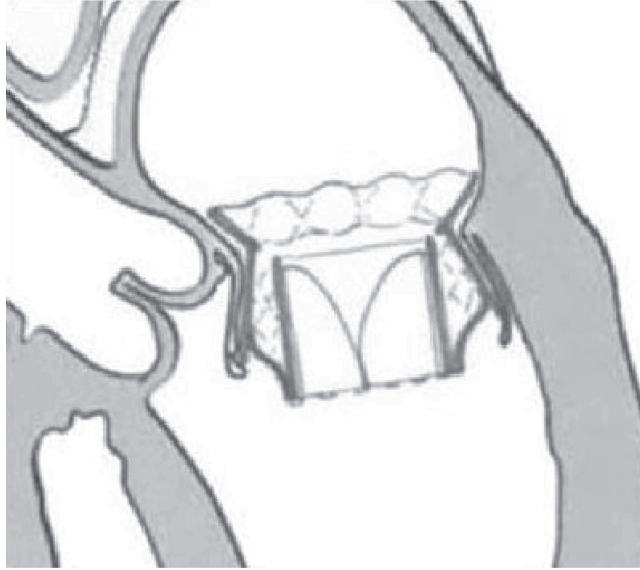


Bild A.7 — Beispiel G

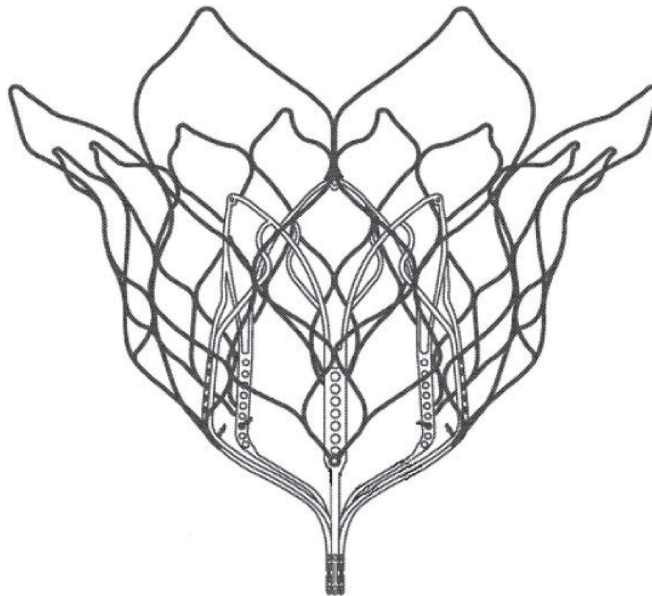


Bild A.8 — Beispiel H

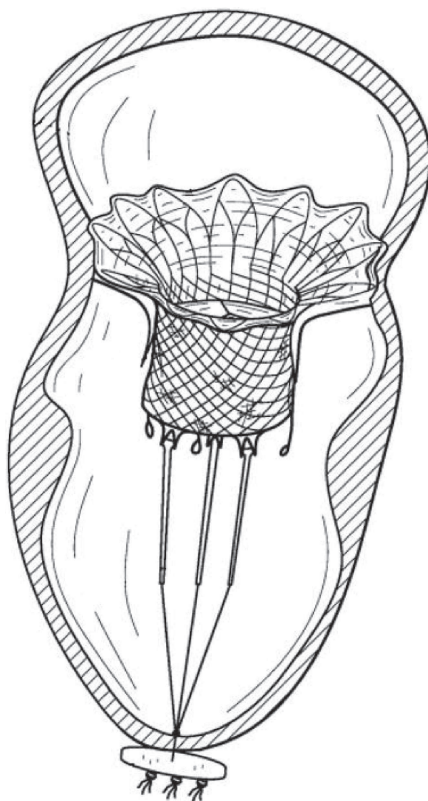


Bild A.9 — Beispiel I

A.2 Beispiele für Einführsysteme

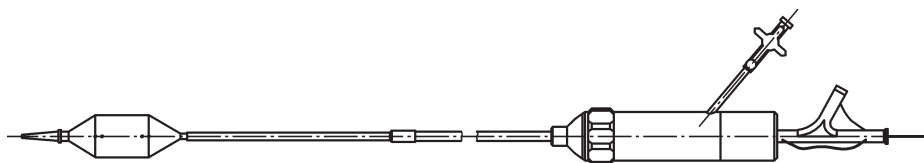
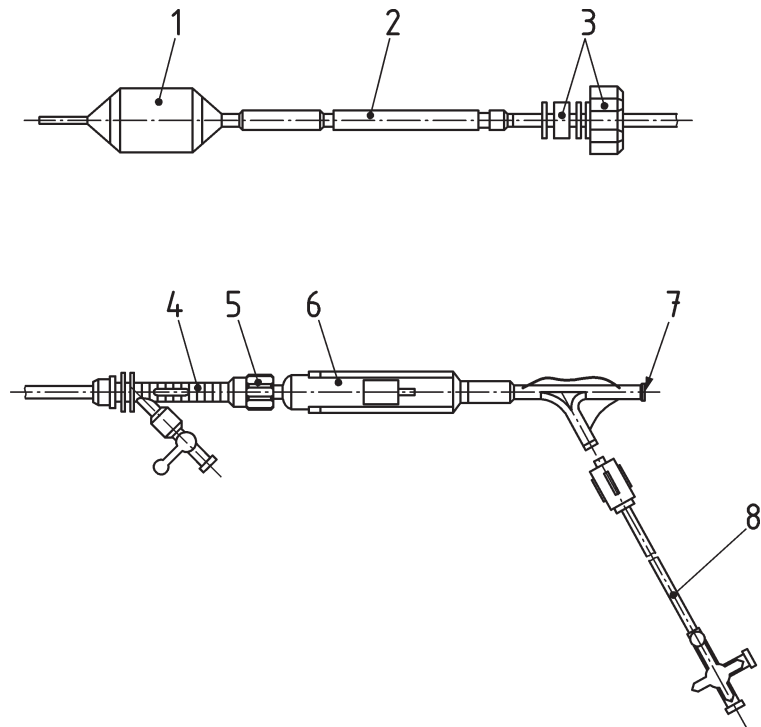


Bild A.10 — Beispiel J



Legende

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1 Entfaltungsballon | 5 Außenschleusenverschluss |
| 2 Einführschleuse | 6 Gelenkhebel |
| 3 Einführschleusenverschluss | 7 Führungsdrahtlumen |
| 4 Außenschleuse | 8 Aufblasanschluss |

Bild A.11 — Beispiel K

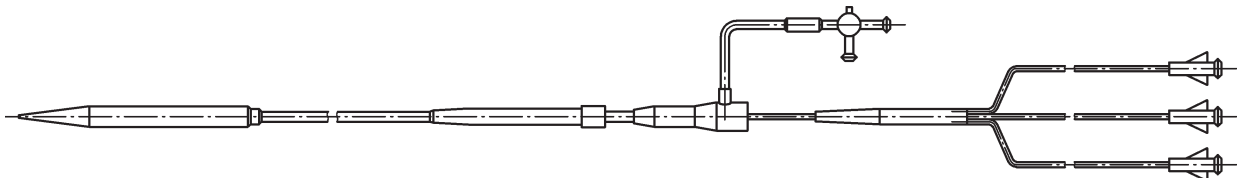


Bild A.12 — Beispiel L

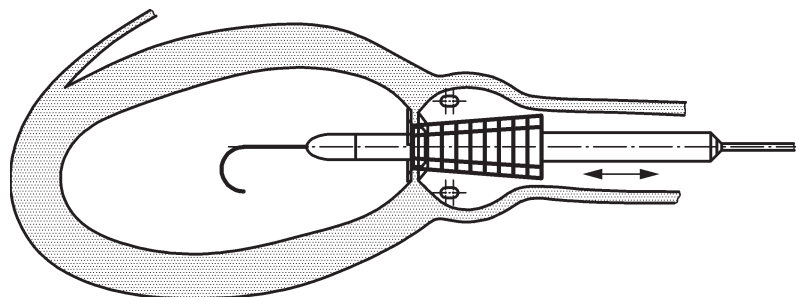


Bild A.13 — Beispiel M

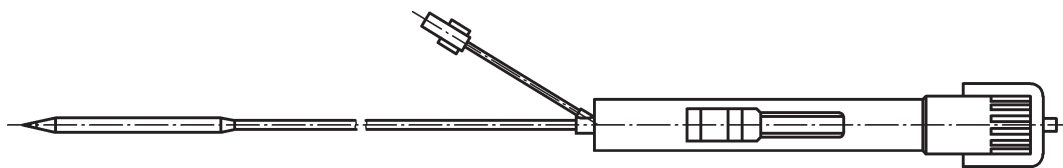


Bild A.14 — Beispiel N

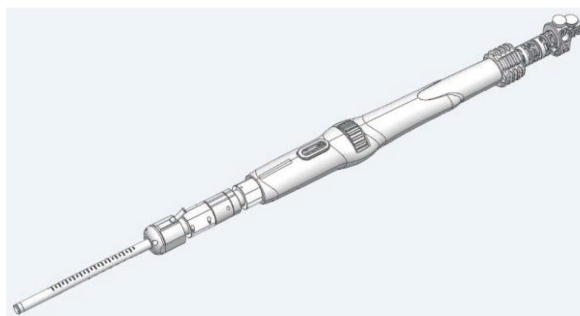


Bild A.15 — Beispiel O

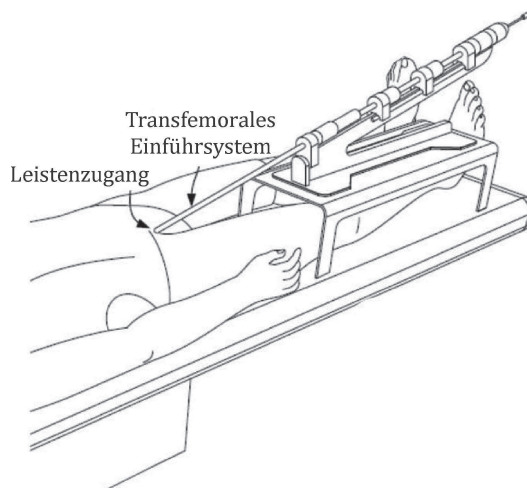


Bild A.16 — Beispiel P

Anhang B (informativ)

Beschreibung des Transkatheter-Herzklappensystems

B.1 Beschreibung des Transkatheter-Herzklappenersatzes

Die Beschreibung des Transkatheter-Herzklappenersatzes sollte mindestens die nachstehend aufgeführten Angaben enthalten. Die Beschreibung sollte, sofern angemessen, durch Bilder oder andere graphische Darstellungen ergänzt werden.

- Bestandteile (z. B. Flügel, Stützstruktur, Verbindungen zu den Flügeln, Verbindungen zum Ring);
- Werkstoffe für Schließkörper/Flügel (z. B. Perikard-, Venenklappe);
- Strukturwerkstoffe (z. B. nichtrostender Stahl, Nitinol);
- Verbindungsmaterialien/-verfahren für die Bestandteile (z. B. Nahtmaterialien);
- Entfaltungsverfahren (z. B. selbstexpandierend, mit Ballondehnung);
- Implantatposition (z. B. aortal, mitral, trikuspidal, pulmonal, im Conduit);
- Durchmesser oder Durchmesserbereich im entfalteten Zustand der Klappe;
- Verbindung oder Wechselwirkung mit dem Implantat an der vorgesehenen Implantationsstelle;
- Rückholbarkeit;
- Möglichkeit zur Anordnung in einer bestimmten Ausrichtung.

B.2 Beschreibung des Einführsystems

Die Beschreibung des Einführsystems sollte mindestens die nachstehend aufgeführten Angaben enthalten. Die Beschreibung sollte, sofern angemessen, durch Bilder oder andere graphische Darstellungen ergänzt werden.

- Einführzugang (z. B. transfermoral, transapikal);
- Einführwerkzeuge/Katheter;
- Führungsdraht;
- Einführschleuse;
- Ballon;
- Werkzeug für das Crimpen/Beladen;
- Zugangsstelle;
- Zubehörteile.

B.3 Chemische Behandlungen, Oberflächenmodifikationen oder Beschichtungen

In die Beschreibung sollten alle angewendeten chemischen Behandlungen, Oberflächenmodifikationen oder Beschichtungen einbezogen werden, einschließlich primärer Fixierung von Gewebe und jeder verkalkungshemmenden, antiinfektiösen oder antithrombotischen Behandlung.

B.4 Beschreibung der Bauteile

Jedes der Bauteile des Transkatheter-Herzklappenersatzes sollte aufgeführt und die Herstellungswerkstoffe, einschließlich Farbmittel, sollten dokumentiert werden. Die Auflistung der Bauteile sollte die bei der Verpackung verwendete Aufbewahrungslösung enthalten (z. B. für Materialien aus biologischen Geweben). Eine Skizze des Zusammenbaus, die alle Bauteile einbezieht, einschließlich der Verbindungsmaterialien wie z. B. Nähte, sollte dokumentiert werden.

B.5 Implantationsverfahren

Es sollte eine genaue Beschreibung des Implantationsverfahrens, einschließlich der Verfahren zur Größenbestimmung der Klappe, angegeben werden.