

14. Berliner Medienseminar des BVMed

5. November 2013, 10 bis 13 Uhr, Berlin

Fokusthema: Der lange Weg eines Medizinprodukts
von der Idee zum Patienten

Praxisbericht 3: Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

- > Idee und Entwicklung
- > Zweckbestimmung, technische Eigenschaften/Leistung (Design)
- > Einrichtung eines Qualitätsmanagement-Systems
- > Technische Tests nach speziellen Normen, Technische Dokumentation
- > Klinische Dokumentation
- > Konformitätsbewertungsverfahren
- > Marktüberwachung und Langzeitbeobachtung



Volker Schöwel

Vice President Global Regulatory & Governmental Affairs, BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin

Abstract:

Der Vortrag beschreibt in zusammengefasster Form die Entwicklung eines implantierbaren Kardioverter Defibrillator Systems (ICD- System) von der Idee über die Entwicklung, Testung, Zulassung bis hin zur Marktüberwachung.

Es wird dabei in übersichtlicher, zusammengefasster Form dargestellt welchen enormen technischen und klinischen Aufwand ein Hersteller eines innovativen Hochrisikoproduktes bereits heute, bei der aktuell geltenden Rechtslage betreiben muß um ein Produkt mit der CE-Marke versehen zu können.

Neben der Darstellung der Testinhalte sowie des benötigten Dokumentationsumfanges für die Durchführung des Konformitätsbewertungsverfahrens durch die Benannte Stelle wird auch kurz auf den Gesamtprozess einer Produktentwicklung von der Idee bis hin zur Marktfähigkeit eines neuen Produktes, sowie auf den Ablauf und die Dauer des Konformitätsverfahrens eingegangen.

Lebenslauf:

Dipl.-Ing. Volker Schöwel
Biotronik SE & Co KG, Woermannkehe 1
12359 Berlin
Tel.: 030-689051210
Volker.Schoewel@Biotronik.com

Ausbildung:

1971	Abitur
1971 - 1973	Bundeswehr
1973 - 1979	Universität Stuttgart, Physikingenieurwesen mit Schwerpunkt Biomedizinische Technik
1979	Diplom

Erfahrungshintergrund im Bereich der Medizintechnikindustrie:

- > Seit 28 Jahre in verschiedenen Medizintechnikfirmen verantwortlich für die Bereiche Produktzulassung und Klinische Studien. Schwerpunkte dieser Tätigkeit waren die Durchführung von internationalen, multizentrischen Klinischen Studien mit innovativen Hochrisikoprodukten wie z. Bsp. Implantierbaren Herzschrittmachern in den USA, Japan, Kanada und Europa.
- > Vorbereitung, Durchführung und Koordination von globalen Produktzulassungen für innovative Hochrisikoprodukte und Kombinationsprodukte (z. Bsp. USA 510(k)-, IDE-, PMA-Verfahren, Japan, Kanada, Fernost, Süd- und Mittelamerika und CE- Marke).
- > Seit 28 Jahren Erfahrung im Design von Klinischen Studien, Entwicklung von Studienprotokollen, Durchführung von behördlichen Genehmigungen, Organisation des Monitoring, des Datamanagements sowie der Erstellung von Abschlußberichten und Veröffentlichungen der Studienergebnisse.
- > 20 Jahre Erfahrung mit dem harmonisierten Europäischen Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte. Dabei erfolgreiche Zusammenarbeit mit mehreren Benannten Stellen und vielen nationalen Competent Authorities bei der Durchführung von Klinischen Studien und der Durchführung von Konformitätsbewertungsverfahren.
- > Verantwortlich für die erfolgreiche Durchführung von Europäischen Zulassungsverfahren und Erringung von mehreren hundert CE-Marken.

Beruflicher Werdegang:

1979 - 1985	Dornier Training GmbH, München Training und Training Management im Bereich "Neue Technologien" und Medizintechnik
1985 - 1991	Dornier Medizintechnik GmbH, München Weltweite Verantwortung für die Produktzulassung und Klinische Studien. Produktbereich waren der neu entwickelte Lithotripter für die damit mögliche erstmalige nicht-invasive Fragmentation von Nieren- und Gallensteinen inkl. der damit verbundenen Röntgen und Ultraschallgeräte. Seit 1987 als Director of Regulatory and Clinical Affairs. Erfolgreiche Durchführung der weltweiten Zulassung der Ersten, Zweiten und Dritten Gerätegenerationen. Verantwortlich für den Aufbau einer Abteilung für Produktzulassung und Klinische Studien in den USA. Dazu Aufenthalt in den Jahren 1989 und 1990 bei Dornier Medical Systems Inc. in Atlanta, Georgia USA.

- 1991 - 2012 BIOTRONIK SE & Co KG, Berlin
Leitung des Bereiches Globale Produktzulassung und Klinische Studien mit weltweiter Zulassungsverantwortung für den gesamten Produktbereich der Kardiologie und Elektrophysiologie mit den Produktschwerpunkten aktive implantierbare Geräte wie z. Bsp. Implantierbare Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren.
Planung, Durchführung und Überwachung von internationalen, multizentrischen Klinischen Studien nach höchsten Qualitätsstandards deren Ergebnisse notwendige Grundlage für die europäischen und internationalen Zulassungen sind.
- 2012 - heute BIOTRONIK SE & Co KG, Berlin
Vertretung der Interessen von BIOTRONIK und Mitarbeit in BVMED und EUCOMED. Sicherstellung des Informationstransfers über neue und zukünftige gesetzliche Entwicklungen an alle betroffenen BIOTRONIK-internen Fachbereiche.

Verbandsarbeit:

- > Mitglied der Arbeitsgruppen „International Affairs“ und “Notified Body Task Force“ sowie des „Regulatory Affairs Committee“ bei EUCOMED
- > Stellv. Sprecher des AKRP innerhalb des BVMED

Höchste Qualität von Anfang an

Fakten zur Sicherheit und Zulassung von Medizinprodukten am Beispiel kardiovaskulärer Medizintechnik

BIOTRONIK, Stand November 2013

Grundsätzliches

Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit der in Deutschland verwendeten Medizinprodukte ist durch eine Reihe aufeinander abgestimmter Verordnungen und Gesetze gegeben. Dazu gehören das am 1. Januar 1995 in Kraft getretene Medizinproduktegesetz (MPG) und die auf seiner Grundlage erlassenen Verordnungen. Diese dienen dazu, die europäischen Richtlinien zu aktiven Implantaten (90/385/EWG), zu Medizinprodukten (93/42/EWG) und zu In-vitro-Diagnostika (98/79/EG) in nationales Recht umzusetzen. Die Anforderungen an die Hersteller von Medizinprodukten sind von der Regelungsdichte her vergleichbar mit denen bei Arzneimitteln.

Beispiel BIOTRONIK

Der Qualitätsanspruch von BIOTRONIK wird bereits bei der Entwicklung des Produkts berücksichtigt und ist schon im Designprozess verankert: Hier wird die Grundlage für Qualität gelegt. Ein Produkt muss so gut geplant und entwickelt sein, dass jede einzelne Komponente, jedes Bauteil und jede Funktion den größtmöglichen Anforderungen an Sicherheit und Zuverlässigkeit standhält. BIOTRONIK überlässt nichts dem Zufall und spielt sogar alle Arten von möglichen Risiken, die theoretisch auftreten könnten, während des Design-, Entwicklungs- und Fertigungsprozesses durch. Bei jedem Entwicklungsprojekt begleitet ein Team aus hochqualifizierten Ingenieuren aus mehreren Fachbereichen den gesamten Prozess und lässt sein Feedback kontinuierlich einfließen. BIOTRONIK macht die Qualität seiner Produkte auf der Unternehmenswebsite für jedermann transparent. Im „Product Performance Report“ lässt sich auf etwa 100 Seiten und dank umfassender Datensammlung genauestens nachvollziehen, wie sich BIOTRONIK Produkte unter realer Anwendung verhalten.

Welch große Bedeutung dem Qualitätsanspruch bei BIOTRONIK zukommt, zeigt sich an diesen ausgewählten Fakten:

- Allein am Standort Berlin sind mehr als 15 Prozent der Mitarbeiter ausschließlich für die Qualitätssicherung verantwortlich.
- Über 100 zulassungsrelevante Normen sind für aktive Implantate (Schrittmacher oder Defibrillator) zu beachten – und zusätzlich mehr als 100 unternehmenseigene Normen.
- 40.000 Teststunden werden für den Nachweis der Einhaltung aller Qualitätsanforderungen bei einem implantierbaren Defibrillator oder einem Herzschrittmacher aufgewendet.
- Bei jedem aktiven Implantat werden allein in der Endfertigung mehr als 1.000 mechanische Prüfmerkmale untersucht. Bereits zuvor durchläuft jede eingebaute Komponente eine Vielzahl von Prüfungen. Abschließend werden in der elektrischen Endmessung alle Merkmale erneut überprüft.
- Bei der Produktion jeder einzelnen Herzschrittmacher-Elektrode haben Qualitätsprüfungen einen Anteil von 30-40 Prozent.
- In der Langzeiterprobung wird unter Simulation von Alterungsprozessen die Qualität des Implantats in Bezug auf seine gesamte Lebensdauer überprüft, noch bevor es auf den Markt kommt. Ein Beispiel: Bevor ein neuer Elektrodentyp Marktreife hat, wird daher allein die Biegelast (hält die Elektrode unter Belastung der Pumpleistung des Herzens stand?) viele Hundert Millionen Mal geprüft.
- Jeder einzelne Produktionsschritt und jedes einzelne Testergebnis werden ausführlich dokumentiert und 25 Jahre lang aufbewahrt, sodass sich auch noch nach einem Vierteljahrhundert jeder einzelne Schritt für jedes einzelne Produkt zurückverfolgen lässt.

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Volker Schöwel

BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e.V.

Stellv. Sprecher des Arbeitskreises Regulatory & Public Affairs (AKRP)

Vice-President Global Regulatory & Governmental Affairs,

BIOTRONIK SE & Co KG

Berlin, 05. November 2013



BIOTRONIK
excellence for life

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung

3

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

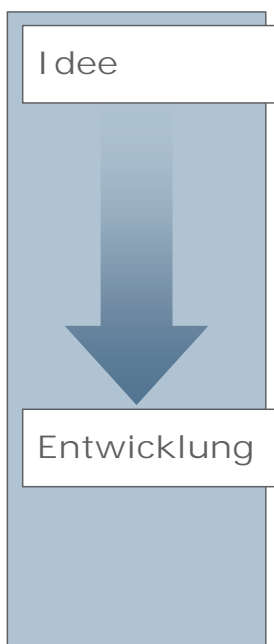


Idee und Entwicklung

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Idee und Entwicklung:



- In der Regel basiert ein neues Produkt, eine neue Funktion, oder eine neue Anwendung auf der klinischen Notwendigkeit die Diagnose oder die Therapie für die Patienten zu verbessern. Durch intensive, jahrelange Zusammenarbeit mit erfahrenen Ärzten entstehen so neue Produktideen, die in Zusammenarbeit zwischen den klinischen Anwendern und Ingenieuren und Physikern zu der Erstellung eines sogenannten Lastenheftes führen, in dem die wesentlichen gewünschten Produkteigenschaften festgelegt sind.
- Die Entwicklungsabteilung setzt diese Idee in ein "Pflichtenheft" um. Dieses Pflichtenheft enthält dann die detaillierten technischen Vorgaben für die verschiedenen Entwicklungs- und Testabteilungen und ist das Grundlagendokument an dessen Vorgaben sich alle Entwicklungs- und Testingenieure halten müssen.

4

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Das hier beispielhaft beschriebene implantierbare Defibrillatorsystem zur koronaren Resynchronisationstherapie besteht aus den folgenden wesentlichen Komponenten:

- Implantierbarer Defibrillator/Herzschrittmacher: I foria 7 HF-T DF 4
- Drei implantierbare Defibrillator Elektroden:
 - Rechte Kammer (Schock-)Elektrode: Protego SD,
 - Koronarsinus-Elektrode: Corox OTW-L BP,
 - Rechte Vorhof-Elektrode: Siello S
- Programmiergerät: Renamic
- Software: PSW 1204.A
- Fernüberwachungseinheit – Home Monitoring System:
 - Alle Komponenten sind aktive Implantate im Sinne der Europäischen Medizinprodukterichtlinie 90/385/EWG

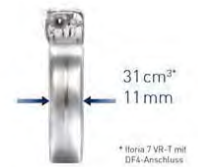
Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Das hier beschriebene implantierbare Defibrillatorsystem dient zur *koronaren Resynchronisationstherapie*:

- Primäres Ziel der Therapie ist die Verhinderung eines plötzlichen Herztodes. Der durch ventrikuläre Tachyarrhythmien bedingte Herz-Kreislauf-Stillstand soll automatisch detektiert und terminiert werden.
- Weiterhin sind die Behandlung von bradykarden Rhythmusstörungen und die Herzinsuffizienztherapie mit bi-ventrikulärer Stimulation – als kardiale Resynchronisationstherapie bekannt – möglich.
- Die integrierte Home-Monitoring-Komponente informiert dabei zeitnah über auftretende Rhythmusstörungen und ausgelöste Therapien. Des Weiteren werden regelmäßig statistische Daten über den Zustand des Patienten sowie Informationen zum Integritätsstatus des Implantats selbst an den behandelnden Arzt versendet.

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Implantierbarer Defibrillator: I foria 7 HF-T Funktion:

- Der Implantierbare Defibrillator (ICD) dient zur Resynchronisationstherapie des Herzens
- Spezielle Entwicklungsziele waren:
 - Sicherer Zugang zu Magnetresonanztomografien (MRT)
 - Erhöhung der Produktlebensdauer
 - Verringerung der Gerätegröße
 - Optimierung technischer Komponenten



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Mit dem hier vorgestellten ICD-CRT-System werden in der Regel drei implantierbare Elektroden verwendet:

1. Eine Defibrillator Elektrode, z.B. die Protego SD im rechten Ventrikel

2. Eine Bradykardie Elektrode, z.B. die Siello S im rechten Atrium



3. Eine Koronarsinus Elektrode, z.B. die Corox OTW-L BP im Koronarsinus



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Programmiergerät und Software:

- Funktion: Das Programmiergerät Renamic dient neben der Durchführung von inter-operativen Messungen am Herzen zur drahtlosen Kommunikation und Programmierung der implantierbaren Herzschrittmacher und der Defibrillatoren.
- Die Software PSW 1204.A steuert den ICD und bestimmt dessen diagnostische und therapeutische Funktionen.



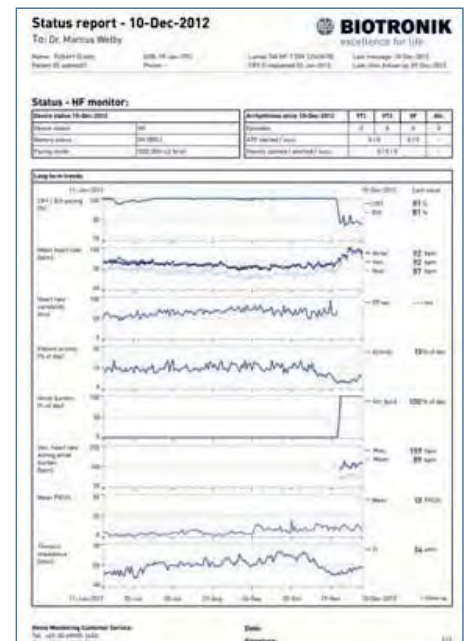
Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Fernüberwachungseinheit – Home Monitoring System:



Um den Patienten optimal und bedarfsgerecht versorgen zu können, müssen Veränderungen im Patientenzustand und im Defibrillatorsystem zuverlässig und zeitnah erkannt werden.



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung

Technische Entwicklung/Design

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Technische Entwicklung/Design:

- Die Grundlage für die Entwicklung eines ICDs/Herzschrittmachers ist das Pflichtenheft. Es enthält alle relevanten nationalen, europäischen und internationalen, normativen, gesetzlichen, technischen und regulativen Anforderungen an das neue Produkt.
- Die technische Entwicklung findet dann in interdisziplinären Entwicklungsgruppen von mehreren hundert hochqualifizierten Mitarbeitern statt. Jedem abgeschlossenen Entwicklungsschritt folgen dabei umgehend umfangreiche Verifikationstests.
- Mit der Entwicklung des Iforia ICDs waren die Mitarbeiter verschiedener Entwicklungs- und Testabteilungen über einen Zeitraum von mehr als 4 Jahren beschäftigt.
- Die Entwicklungs-/Designphase endet mit der Übergabe der Testmuster an die von der Entwicklung unabhängige Validierungsabteilung und dem Bestehen aller Tests.

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung

13

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten



Type testing: technische Tests

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Nach Abschluss der Produktentwicklung werden durch die Validierungsabteilung mehrere hundert umfangreiche Tests durchgeführt. Sie dienen zum Nachweis:

- Der Einhaltung der Vorgaben des Lastenheftes, wie z.B.:
 - Klinische Funktionalität
 - Sterilität, Sterilisierbarkeit
 - Biokompatibilität
 - Kompatibilität
 - Elektrische Sicherheit
 - MRI-Kompatibilität
 - Unempfindlichkeit gegen elektromagnetische Strahlung
 - Lebensdauer
 - Transporttests
 - Technische Funktionalität
- Der Einhaltung aller normativen Anforderungen
- Der Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen der entsprechenden Europäischen Medizinproduktlinie

Die Ergebnisse dieser Tests sind Teil der Gesamtdokumentation, die Grundlage für die Konformitätsbewertung durch die Benannte Stelle ist

14

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Erklärung der Übereinstimmung mit anerkannten Normen am Beispiel der ICD-Elektrode Protego SD:

Harmonized standards:

- EN 980:2008 Graphical symbols for use in the labeling of medical devices
- EN ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (ISO 10993-1:2009)
- EN ISO 14971:2012 Medical devices – Application of risk management to medical devices
- EN ISO 11135-1:2007 Sterilization of health care products – Ethylene oxide –
- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (ISO 11135-1:2007)
- EN 45502-1:1997 Active implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and information to be provided by the manufacturer
- EN 45502-2-2:2008 Active implantable medical devices – Part 2-2: Particular requirements for active implantable medical devices intended to treat tachyarrhythmia (includes implantable defibrillators)
- EN ISO 11607-1:2009 Packaging for terminally sterilized medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems (ISO 11607-1:2006)
- EN 1041:2008 Information supplied by the manufacturer of medical devices
- EN 556-1:2001/AC:2006 Sterilization of medical devices – Requirements for medical devices to be designated "STERILE" – Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices

Additional standards:

- ISO 15223-1:2012 Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labeling and information to be supplied – Part 1: General requirements
- ISO 27186:2010 Active implantable medical devices – Four-pole connector system for implantable cardiac rhythm management devices – Dimensional and test requirements

Table 6: List of compliant standards

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Beispielhafter Auszug aus einem Testbericht zum Nachweis der Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen nach der Europäischen Medizinprodukterichtlinie 90/385/EU (AIMDD):

Test Report - AIMDD 90/385/EEC, Annex 1		Corox OTW-L BP				
		Seite 3/13				
Essential Requirements for Active Implantable Medical Devices, Acc. to Annex 1 AIMDD	Conformity			Test Specification / Applied Standard	Test Report	Remark
	Yes	No	N/A			
3. The characteristics and performances referred to in sections 1 and 2 must not be adversely affected to such a degree that the clinical condition and safety of the patients or, as appropriate, of other persons are compromised during the lifetime of the device anticipated by the manufacturer, where the device is subjected to stresses which may occur during normal conditions of use.	X			EN 45502-1 Sec. 19.2 (see below) 19.3 (n.a.) 23.1 (n.a.) 23.2 (see below) 23.3 (see below) 23.4 23.5 (see below) 23.6 (see below) 26.1 (n.a.) 28.22 EN 45502-2-1 Sec. 19.2 (n.a.) 19.2.1 (n.a.) 19.2.2 (n.a.) 23.2 (n.a.) 23.3 23.5 23.6 (n.a.)	EN 45502-1 23.4: VPL A417 (VER-122-09-0154) 28.23: VPL A302 (VER-111-09-2096) EN 45502-2-1 23.3: VPL A401 + A402 (VER-111-09-2100) 23.5: VPL A416 + A415 (VER-122-05-0080)	
4. The devices must be designed, manufactured and packed in such a way that their characteristics and performances are not adversely affected in the storage and transport conditions laid down by the manufacturer (temperature, humidity, etc.).	X			EN 45502-1 7.2 9.1 (n.a.) 10.1 10.2 19.3 (n.a.) 26.2	EN 45502-1 7.2: VPL A302 (VER-111-09-2096) 10.1: VPL A301 (VER-111-09-2095) 10.2: VPL A301 (VER-111-09-2095) VPL A302 (VER-111-09-2096) 26.2: VPL A301 (VER-111-09-2095), VPL A302 (VER-111-09-2096)	
5. Any side effects or undesirable conditions must constitute acceptable risks when weighed against the performances intended.	X			EN 45502-1 19.3 (n.a.) 19.4	EN 45502-1 19.4: VPL B100 (VER-111-09-2265)	Clinical Evaluation

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung

Das Qualitätsmanagement-System (QMS)

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Das QMS von BIOTRONIK erfüllt alle relevanten nationalen, internationalen, gesetzlichen und normativen Anforderungen, wie z.B.:

- ISO 13485
- Die Europäischen Medizinprodukterichtlinien AIMDD und MDD
- US – FDA 21 CFR part 820, GMP/QSR-Regulations
- MEDDEV 2.12-1 rev 8
- Kanadische Medical Device Regulations CMDR

- Die Einhaltung dieser Anforderungen wird durch regelmäßige Inspektionen der Benannten Stelle sowie der internationalen Gesundheitsbehörden laufend überwacht.
- Ohne das erfolgreiche Bestehen dieser Audits können keine Neuprodukte zugelassen und keine bereits zugelassenen Produkte ausgeliefert werden.

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Der Qualitätsanspruch für unsere aktiven Implantate bedeutet konkret:

- Im Qualitätsmanagement von BIOTRONIK sind allein in Berlin fast 300 hochqualifizierte Mitarbeiter ausschließlich mit der Sicherung der Qualität unserer Produkte befaßt.
- 40.000 Teststunden für einen implantierbaren Defibrillator/Herzschrittmacher zum Nachweis der Einhaltung aller Qualitätsanforderungen.
- Für eine einzige Herzschrittmacher-Elektrode sind über 80 Produktionsschritte erforderlich. Nach jedem dieser Produktionsschritte werden mehr als drei Prüfschritte, d.h. insgesamt mehr als 300 Qualitätstests durchgeführt.
- Jedes Implantat – ob Herzschrittmacher oder Elektrode – wird nach der Produktion zu 100% ausführlich endgetestet.
- Jeder Herzschrittmacher/Defibrillator durchläuft u.a. einen 24-Stunden-Test bei 37°C in dessen Rahmen alle Funktionen vollständig überprüft werden.
- Alle Testergebnisse werden ausführlich dokumentiert, per Seriennummer dem Produkt zugeordnet und für 25 Jahre aufbewahrt (vollständige Traceability).

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung





Inhalte der technischen Dokumentation:

- Ausführliche Gerätebeschreibung
 - Zweckbestimmung
 - Wirkungsweise/Funktionsprinzip
 - Varianten/Zubehör
 - Mechanische Funktionsbeschreibung
 - Elektrische Funktionsbeschreibung
 - Funktionsbeschreibung der Software
 - Photodokumentation
 - Beschreibung des Zubehörs und eventueller Gerätekombinationen
 - Produkt Spezifikationen
 - Bezug zu vorhergehenden Gerätegenerationen
 - Äußere Produktkennzeichnung
 - Kennzeichnung der Sterilverpackung
 - Bedienungsanleitung
 - Beschreibung des Risikomanagement
- Informationen zum Design und zur Herstellung
 - Manufacturing Flowchart
 - Design- und Produktionsstätte
 - Auflistung der grundlegenden Anforderungen
 - Ergebnisse der Verifikationstests
 - Ergebnisse der Validierungstests
 - Erklärung zur Übereinstimmung mit den harmonisierten Normen
 - Ergebnisse der Tests zum Nachweis der Biokompatibilität
 - Pharmazeutische Studien/Tests (nur bei Kombinationsprodukten)
 - Sterilisationsmethode
 - Verpackung
 - Bestimmung des Haltbarkeitsdatums
 - Festlegung der Lagerbedingungen

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Beschreibung Klinische Dokumentation:

- Die klinische Dokumentation besteht aus der Klinischen Bewertung. Diese ist für aktive Implantate nach Abschnitt 5a des Anhangs 1 der Richtlinie 90/385/EU notwendiger Bestandteil der Dokumentation zum Nachweis der Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen. Nähere Ausführungen zur Durchführung einer KB sind in MEDDEV 2.7.1 – rev 3 festgelegt.
- Die KB muss generell auf der Grundlage klinischer Daten erfolgen.
- Die klinischen Daten können dabei entweder aus einer Bewertung bereits verfügbarer wissenschaftlicher Literatur, oder aus Ergebnissen von klinischen Prüfungen bestehen.
- BIOTRONIK führt aktuell 39 klinische Studien durch (inkl. der in 2013 bereits abgeschlossenen Studien). Die Patientenzahl beträgt dabei bei...
 - Herzschrittmacher-Studien: 6.000 Patienten
 - ICD-Studien: 19.890 Patienten
 - Implantierbarer Cardiac Monitor-Studien: 200 Patienten

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Technische und Klinische Dokumentation als Grundlage für die Konformitätsbewertung:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ 1. COVER PAGE▪ 2. TABLES OF CONTENTS<ul style="list-style-type: none">▪ List of Figures▪ List of Tables▪ List of Appendices▪ 3. GENERAL DETAILS▪ 4. EXECUTIVE SUMMARY▪ 5. DEVICE DESCRIPTION<ul style="list-style-type: none">▪ 5.1 General Description<ul style="list-style-type: none">▪ 5.1.1 Classification according to MDD/AIMDD▪ 5.1.2 Intended Use▪ 5.1.3 Indications for Use▪ 5.1.4 Contraindications▪ 5.1.5 General Description/Principles of Operation▪ 5.1.6 Novel Features▪ 5.1.7 Variants/Accessories/Scope of Certification▪ 5.2 Functional Description Mechanical<ul style="list-style-type: none">▪ 5.2.1 DF4 connector▪ 5.2.2 Transition area between the DF4 connector and the lead body▪ 5.3 Functional Description Electrical▪ 5.4 Functional Description Software▪ 5.5 Photo Documentation▪ 5.6 Description of Accessories/Device Combinations<ul style="list-style-type: none">▪ 5.6.1 Fixation Tool (DH DF4)▪ 5.6.2 Stylet Guide or Stylet Introducer (SG IS4/DF4)▪ 5.7 Product Specifications | <ul style="list-style-type: none">▪ 6. REFERENCE TO PREVIOUS DEVICE GENERATIONS▪ 7. LABELING<ul style="list-style-type: none">▪ 7.1 Label on Outer Packaging▪ 7.2 Label on Sterile Packaging▪ 7.3 Instruction for Use▪ 8. DESIGN AND MANUFACTURING INFORMATION<ul style="list-style-type: none">▪ 8.1 Manufacturing Flowchart▪ 8.2 Design and Manufacturing Sites▪ 9. ESSENTIALS REQUIREMENTS▪ 10. RISK MANAGEMENT▪ 11. VERIFICATION/VALIDATION<ul style="list-style-type: none">▪ 11.1 Verification Testing▪ 11.2 Validation Testing▪ 12. DECLARATION OF COMPLIANCE WITH RECOGNIZED STANDARDS▪ 13. VERIFICATION/VALIDATION SOFTWARE<ul style="list-style-type: none">▪ 13.1 Verification Testing▪ 13.2 Validation Testing▪ 13.3 Known Anomalies▪ 14. BIOCOMPATIBILITY/BIOLOGICAL SAFETY▪ 15. MEDICINAL STUDIES▪ 16. STERILIZATION/PACKAGING/SHELF LIFE/STORAGE CONDITIONS<ul style="list-style-type: none">▪ 16.1 Method of Sterilization▪ 16.2 Packaging▪ 16.3 Shelf Life, Storage Temperature▪ 17. CLINICAL EVIDENCE▪ 18. LIST OF CHANGES |
|--|--|

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Aktueller Dokumentationsumfang für die Konformitätsbewertung eines implantierbaren MRI-kompatiblen Defibrillator/Herzschrittmachersystems mit seinen drei Elektroden, der dazugehörigen Software sowie dem Programmiergerät:



25

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

 **BIOTRONIK**
excellence for life

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung



26

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

 **BIOTRONIK**
excellence for life

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Konformitätsbewertungsverfahren:

- Die Überprüfung der Produktkonformität wird durch eine, von einer Bundesbehörde speziell für Aktive Implantate akkreditierte, Benannte Stelle durchgeführt.
- Die Durchführung der Konformitätsbewertung erfolgt an Hand einer umfangreichen Dokumentation, die in ihren Grundzügen von der GHTF (IMDRF) festgelegt wurde und in gleicher Art und Weise bei der Zulassung, z.B. in den USA, Japan, Kanada und Australien, verwendet wird.
- Der Dokumentationsumfang beträgt alleine für einen implantierbaren Herzschrittmacher insgesamt bis zu ungefähr 12 Aktenordnern.
- Die Dauer der Konformitätsbewertung liegt bei 2 - 4 Monaten.
- Die Überprüfung der Klinischen Bewertung wird durch erfahrene Fachärzte der Benannten Stelle oder im Auftrag der Benannten Stelle durchgeführt.

27

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten





Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Die CE-Zulassung eines aktiven Implantates bei BIOTRONIK – Ablauf des Konformitätsbewertungsverfahrens:

1. Antragstellung bei Benannter Stelle.
2. Versendung der Dokumentation an die Benannte Stelle.
3. Bewertung der Dokumentation durch die verschiedenen Fachspezialisten der Benannten Stelle.
4. Klärung von Nachfragen, eventuell Anpassung von Dokumenten bzw. Durchführung von Zusatztests.
5. Abschluss der technischen und der klinischen Konformitätsbewertung.
6. Ausstellung der Konformitätsbescheinigung für 5 Jahre durch die Benannte Stelle.
7. Auf Basis dieser Konformitätsbescheinigung sowie den 2 Zertifikaten für das Qualitätsmanagementsystem erstellt der Hersteller die "Declaration of Conformity".
8. Die Declaration of Conformity ist die Voraussetzung für die Anbringung des CE-Zeichens und damit für das Inverkehrbringen des Medizinproduktes im Europäischen Wirtschaftsraum.

CE - Declaration of Conformity		BIOTRONIK
No.: 12 01 0123 A 015		excellence for life
We hereby declare that our products:		
Product:	Implantable Cardioverter/Defibrillator System with a conditional intended use in an ICD environment	
Type:	see attachment	
Model:	see attachment	
EC-Class:	AIMD	
are in conformity with the Design Dossier Documentation according to Annex 2, Section 4 of the Directive 90/269/EEC (ADPC) for which the EC-Design Examination Certificate		
Certificate No.:	IT 11 10 10275 305	
Notified Body:	TUV Product Service GmbH, Munich	
EEC No.:	0123	
Date of Issue:	November 18, 2011	
has been issued.		
To these products our certified Complete Quality Assurance System according to Annex 2, Section 3 of the Directive 90/269/EEC (ADPC) is applied. For the QA-system the certificate		
Certificate No.:	IT 11 09 10275 208	
Notified Body:	TUV SUD Product Service GmbH, Munich	
EEC No.:	0123	
Date of Issue:	October 26, 2011	
has been issued.		
All Lumax 540/740 variants are also in conformity with the Design Dossier according to Annex IV of the Directive 99/5/EC (MATE) for which the documented Expert Opinion		
Registration No.:	02M21103-427-C	
Notified Body:	Biotronik Product Service GmbH	
EEC No.:	0641	
Date of Issue:	September 05, 2011	
has been issued.		
These products meet the provisions of the Directive 90/269/EEC which apply to them. Any subsequent revisions or renewed versions of the QA-Certificates are applicable to this declaration. This declaration is made under the full and sole responsibility of the Manufacturer BIOTRONIK SE & Co. KG.		
 BIOTRONIK SE & Co. KG Bismarckstr. 1 12159 Berlin, Germany January 12, 2012 IVD-EC-Regulatory Affairs VP Global Regulatory and Clinical Affairs		
All data entered in ECRIS/COMPASS		

28

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung

Marktüberwachung

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Rechtliche Anforderungen:

- Gemäß Medizinproduktegesetz (MPG) und Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) ist der Hersteller verpflichtet, alle Vorkommnisse mit Medizinprodukten an die Bundesoberbehörde zu melden.
- Das betrifft jede Funktionsstörung, Ausfall oder Änderung der Merkmale oder der Leistung oder Unsachgemäßheit der Kennzeichnung oder der Gebrauchsanweisung eines Medizinprodukts, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte.

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Rechtliche Anforderungen:

- Das MPG verlangt vom Hersteller die namentliche Benennung eines Sicherheitsbeauftragten in der Firma, der für die Erfüllung dieser Anzeigepflichten sowie die Ergreifung von Maßnahmen verantwortlich ist.

Zusätzlich zum deutschem Medizinproduktegesetz...

- ... wird freiwillig auch die juristisch nicht bindende Guideline MEDDEV 2.12-1 angewendet.
- ... können Ereignisse auch in anderen Staaten meldepflichtig sein und werden dann auch dort entsprechend angezeigt. (D.h. mehrere Meldungen bei einem Ereignis.)

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Sinn und Zielsetzung:

- Umfassend über die klinische Leistungsfähigkeit informiert sein.
- Schnell neue Informationen erkennen und reagieren können.
- Transparenz: Klinische Erfahrung online ins Internet stellen!

Informationsquellen

- Vorkommnisse
- Klinische Studien
- Literaturrecherchen
- Aktive Ärztebefragungen in "Expert-Panels"
- Kongresse

Möglichst viele Quellen und Ansprechpartner für ein komplettes Bild nutzen!

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Ein wichtiges Ergebnis der Marktüberwachung ist der "Product Performance Report", der die Produkte, die sich in der Klinischen Anwendung befinden, überwacht und der die Ergebnisse öffentlich (per Internet) zugänglich macht:



33

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Product Performance Report (Inhaltsangabe):

Contents

1. Quality Excellence
2. Terms and Definitions
3. Methodology for Pacemaker and ICD Survival Estimates
 - 3.1 Cumulative survival probability
 - 3.2 Data acquisition
 - 3.3 Returned product analysis
4. Product Performance Graphs and Data
5. Performance of BIOTRONIK Pacemakers
 - 5.1 Single-chamber pacemakers
 - 5.2 Dual-chamber pacemakers
 - 5.3 CRT pacemakers
6. Performance of BIOTRONIK ICDs
 - 6.1 Single-chamber ICDs
 - 6.2 Dual-chamber ICDs
 - 6.3 CRT ICDs
7. X-Ray Identifiers for Pacemakers and ICDs
8. Methodology for Lead Survival Estimates
 - 8.1 Cumulative lead survival probability
 - 8.2 Lead data acquisition
 - 8.3 Returned product analysis
 - 8.4 Lead complications
9. Lead Product Performance Graphs and Data
10. Performance of BIOTRONIK Leads
 - 10.1 Pacing leads
 - 10.2 ICD leads
11. Advisories
12. Index
13. Contacting BIOTRONIK

34

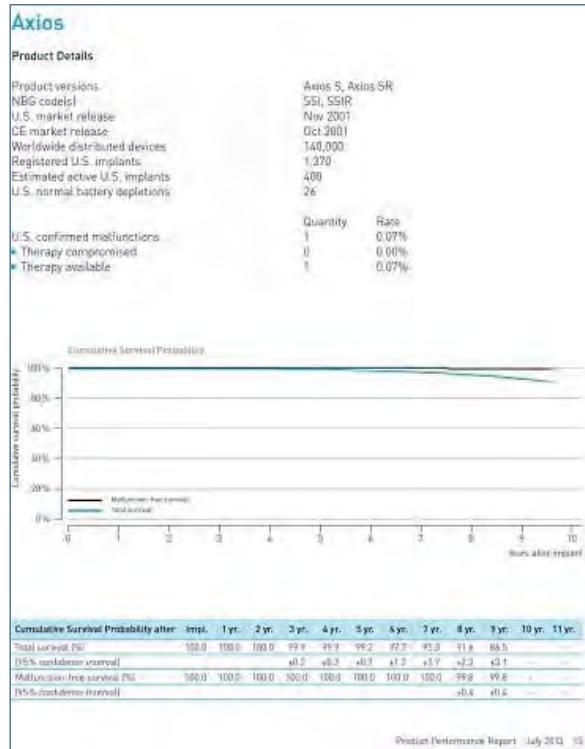
Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Product Performance Report – Implantierbarer Herzschrittmacher:

BEISPIEL



35

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

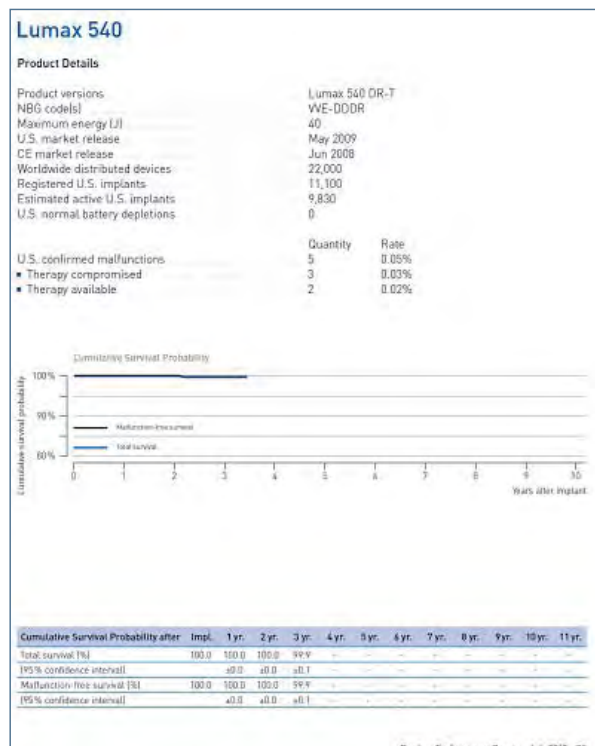


Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Product Performance Report – Implantierbarer Defibrillator:

BEISPIEL



36

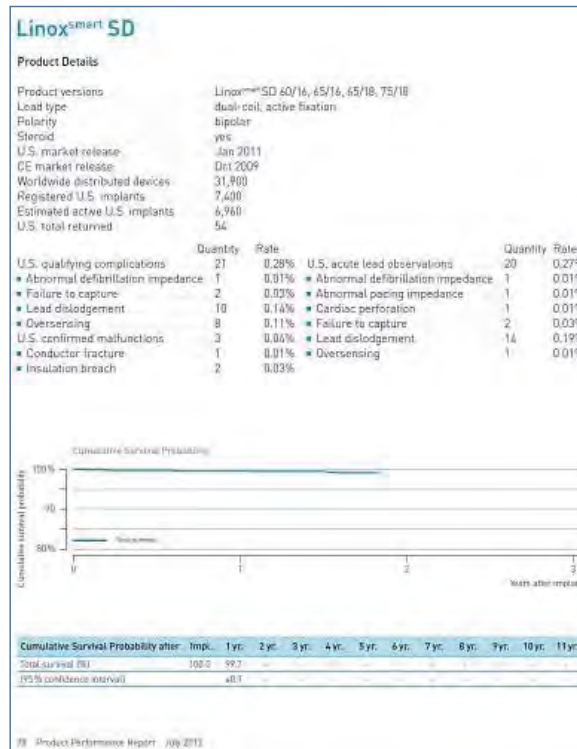
Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten





Product Performance Report – Implantierbare Defibrillator-Elektrode:

BEISPIEL



37

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Agenda

- Idee und Entwicklung
- Technische Entwicklung/Design
- Type testing: technische Tests
- Das Qualitätsmanagement-System
- Technische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Klinische Dokumentation für die Konformitätsbewertung
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Marktüberwachung
- Zusammenfassung



38

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

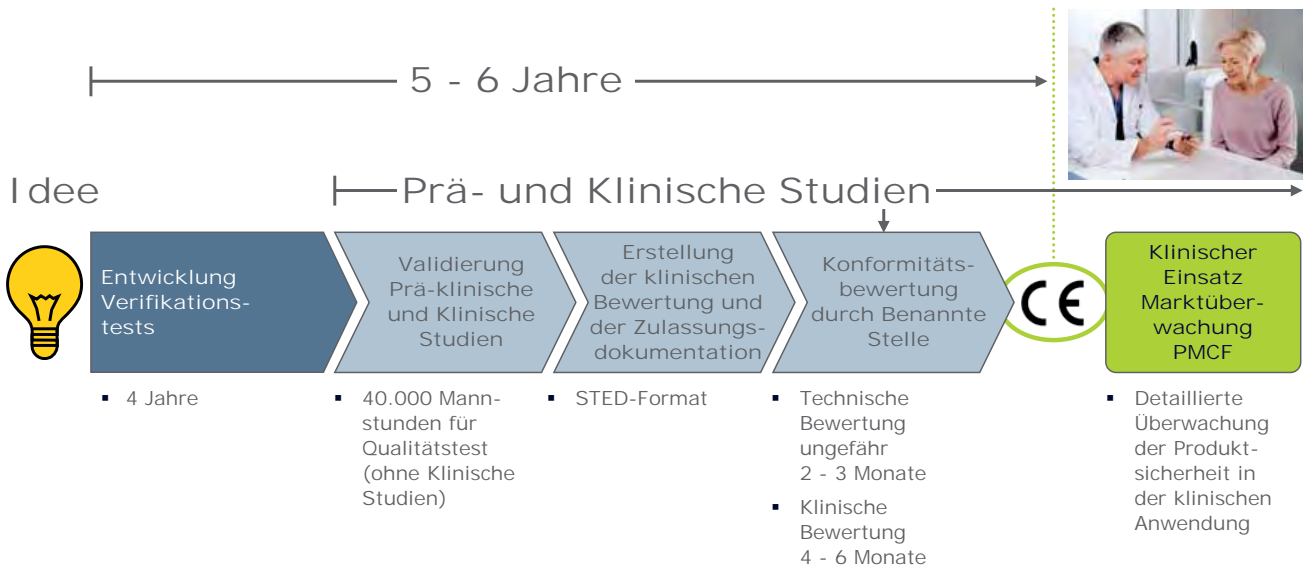


Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten



Zusammenfassung (1/2):



Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren



Zusammenfassung (2/2):

- Das aktuelle Europäische Regulatorische System hat sich seit 1993 (Inkrafttreten der AIMDD) grundsätzlich bewährt.
- Das aktuelle dezentrale Europäische System ist das schnellste System im Vergleich aller entwickelten Industrienationen für die Zulassung von Medizinprodukten.
- Das aktuelle Europäische System zur Regulierung von Medizinprodukten garantiert die Sicherheit der Patienten und Anwender mindestens genau so gut wie die Systeme in den USA, China, Japan, Kanada oder Australien.



Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee zum Patienten

Implantierbare Herzschrittmacher und Defibrillatoren

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Confidential – for internal use only

Volker Schöwel
BIOTRONIK SE & CO, KG
Woermannkehre 1
12359 Berlin, Germany
Mobile: 0049-(0)15116311210
Mail: volker.schoewel@biotronik.com
www.Biotronik.com

