

DIN EN ISO 17511



ICS 11.100.10

Ersatz für
DIN EN ISO 17511:2003-11

**In-vitro-Diagnostika –
Anforderungen an die Ermittlung metrologischer Rückführbarkeit von
Werten, die Kalibratoren, Richtigkeitskontrollmaterialien und
Humanproben zugeordnet sind (ISO 17511:2020);
Deutsche Fassung EN ISO 17511:2021**

In vitro diagnostic medical devices –
Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators,
trueness control materials and human samples (ISO 17511:2020);
German version EN ISO 17511:2021

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro –
Exigences pour l'établissement d'une traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux
étalons, aux matériaux de contrôle de la justesse et aux échantillons humains
(ISO 17511:2020);
Version allemande EN ISO 17511:2021

Gesamtumfang 78 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 17511:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-03-03 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

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

ISO 5725-1:1994	siehe	DIN ISO 5725-1:1997-11
ISO 9000	siehe	DIN EN ISO 9000
ISO 15189:2012	siehe	DIN EN ISO 15189:2014-11
ISO 15193	siehe	DIN EN ISO 15193
ISO 15194	siehe	DIN EN ISO 15194
ISO 15195	siehe	DIN EN ISO 15195
ISO 17034:2016	siehe	DIN EN ISO 17034:2017-04
ISO 18113-1:2009	siehe	DIN EN ISO 18113-1:2013-01
ISO 18113-2	siehe	DIN EN ISO 18113-2
ISO 18153:2003	siehe	DIN EN ISO 18153:2003-11
ISO/IEC 17025:2017	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025:2018-03

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 17511:2003-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufnahme von Anforderungen an Kalibrierhierarchien für die katalytische Konzentration von Enzymen (bisher abgedeckt in ISO 18153:2003);
- b) Klarstellung, dass die endgültigen für Humanproben ausgewiesenen Werte metrologisch auf die verfügbare Bezugsgröße höchster Ordnung rückführbar sein müssen, sowie Änderung des Titels und des Anwendungsbereichs, um die metrologische Rückführbarkeit von Werten, die Humanproben zugeordnet werden, zu berücksichtigen;
- c) Aktualisierung der normativen Verweisungen, um das International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology, 2. Auflage, ISO, Genf (1993), durch ISO/IEC Guide 99:2007, International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM), zu ersetzen und ISO Guide 35:1989, Certification of reference materials — General and statistical principles, zu löschen;
- d) Überarbeitung von Abschnitt 4, um die Anforderungen an einen Hersteller eines In-vitro-Diagnostikums hinsichtlich der Etablierung und Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von zugeordneten Werten (für Kalibratoren, Richtigkeitskontrollen und Humanproben) eindeutig festzulegen; zugleich wurden die Anforderungen, die zuvor in den Abschnitten 6, 7 und 8 behandelt wurden, eingearbeitet, sodass diese Abschnitte entfallen konnten;
- e) Überarbeitung von Abschnitt 5, um zusätzliche Modelle metrologisch rückführbarer Kalibrierhierarchien zu berücksichtigen, insbesondere von 5.3 zur Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen (zuvor in ISO 18153:2003 behandelt), und von 5.6, um einen Überblick über das Konzept der metrologischen Rückführbarkeit auf internationale Harmonisierungsprotokolle zu geben (werden detailliert dargestellt in ISO 21151, *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples*);
- f) redaktionelle Überarbeitung der Norm.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 17511: 2003-11

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9000, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe*

DIN EN ISO 15189:2014-11, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012, korrigierte Fassung 2014-08-15); Deutsche Fassung EN ISO 15189:2012*

DIN EN ISO 15193, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an den Inhalt und die Darstellung von Referenzmessverfahren*

DIN EN ISO 15194, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an zertifizierte Referenzmaterialien und an den Inhalt der Begleitdokumentation*

DIN EN ISO 15195, *Laboratoriumsmedizin — Anforderungen an die Kompetenz von Kalibrierlaboratorien mit Referenzmessverfahren*

DIN EN ISO 17034:2017-04, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Referenzmaterialherstellern (ISO 17034:2016); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 17034:2016*

DIN EN ISO 18113-1:2013-01, *In-vitro-Diagnostika — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller — Teil 1: Begriffe und allgemeine Anforderungen (ISO 18113-1:2009); Deutsche Fassung EN ISO 18113-1:2011*

DIN EN ISO 18113-2, *In-vitro-Diagnostika — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller — Teil 2: In-vitro-diagnostische Reagenzien für den Gebrauch durch Fachpersonal*

DIN EN ISO 18153:2003-11, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Metrologische Rückführbarkeit von Werten der katalytischen Konzentration von Enzymen, die Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugeordnet sind (ISO 18153:2003); Deutsche Fassung EN ISO 18153:2003*

DIN EN ISO/IEC 17025:2018-03, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (ISO/IEC 17025:2017); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17025:2017*

DIN ISO 5725-1:1997-11, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßverfahren und Meßergebnissen — Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe (ISO 5725-1:1994)*

Deutsche Fassung

**In-vitro-Diagnostika —
Anforderungen an die Ermittlung metrologischer
Rückführbarkeit von Werten, die Kalibratoren,
Richtigkeitskontrollmaterialien und Humanproben
zugeordnet sind (ISO 17511:2020)**

In vitro diagnostic medical devices —
Requirements for establishing metrological traceability
of values assigned to calibrators, trueness control
materials and human samples (ISO 17511:2020)

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro —
Exigences pour l'établissement d'une traçabilité
métrologique des valeurs attribuées aux étalons, aux
matériaux de contrôle de la justesse et aux échantillons
humains (ISO 17511:2020)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 4. Februar 2020 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort.....	5
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746.....	7
Vorwort.....	9
Einleitung.....	11
1 Anwendungsbereich.....	12
2 Normative Verweisungen.....	13
3 Begriffe, Symbole und Abkürzungen.....	13
4 Allgemeine, von einem Hersteller zu erfüllende Anforderungen an die Festlegung, Validierung und Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von Humanserumwerten, die mit einem spezifizierten In-vitro-Diagnostikum bestimmt wurden.....	33
4.1 Anforderungen an die Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von gemessenen Größenwerten.....	33
4.2 Definition der Messgröße.....	34
4.3 Spezifikationen für die maximal zulässige erweiterte Messunsicherheit, $U_{max}(y)$	34
4.3.1 Allgemeine Anforderungen.....	34
4.3.2 Anwendungsbereich der Spezifikation.....	34
4.4 Definieren der Kalibrierhierarchie.....	35
4.4.1 Allgemeine Anforderungen.....	35
4.4.2 Messgröße.....	35
4.4.3 Höchste Ebene der metrologischen Rückführbarkeit.....	35
4.4.4 Rückführbarkeit auf SI.....	35
4.4.5 Nicht auf das SI rückführbare In-vitro-Diagnostika.....	36
4.4.6 Anzahl der Ebenen in der spezifizierten Hierarchie.....	36
4.5 Auswahl und Anforderungen an Referenzmaterialien und Kalibratoren.....	36
4.5.1 Allgemeine Anforderungen.....	36
4.5.2 Zu dokumentierende Merkmale.....	36
4.5.3 Mit ISO 15194 konforme Referenzmaterialien höherer Ordnung.....	37
4.5.4 Nicht mit ISO 15194 konforme Referenzmaterialien.....	37
4.5.5 Kommutabilität von Referenzmaterialien.....	37
4.5.6 Ausnahme von den Anforderungen der Kommutabilitätsbewertungen.....	37
4.5.7 Anwendung eines nicht kommutablen ZRM.....	38
4.5.8 Alternative Referenzmaterialien.....	38
4.5.9 Augmentation alternativer Referenzmaterialien.....	38
4.5.10 Nicht kommutable In-vitro-Diagnostikum-Kalibratoren für Endanwender.....	39
4.6 Auswahl und Anforderungen an Messverfahren.....	39
4.6.1 Begründung für die Wahl von Messverfahren und Dokumentationspflichten.....	39
4.6.2 Metrologischer Status von Messverfahren.....	39
4.6.3 Referenzmesslaboratorien.....	40
4.6.4 Auswirkung von Einflussgrößen.....	40
4.6.5 Änderungen bei der gemessenen Größe in einer Kalibrierhierarchie.....	40
4.7 Schätzung der Unsicherheit von zugeordneten Werten der Endanwender-Kalibratoren eines In-vitro-Diagnostikums.....	41

4.7.1	Allgemeine Anforderungen	41
4.7.2	Dokumentation für Methoden zur Abschätzung von u_{cal}	41
4.7.3	Statistische Überlegungen und Anwendungsbereich von u_{cal} -Schätzwerten	41
4.7.4	Ausdruck für u_{cal}	42
4.7.5	Produktmodifikationen	43
4.7.6	Dem Endanwender zur Verfügung zu stellende Informationen	43
4.8	Validierung der metrologischen Rückführbarkeit von Werten, die einem In-vitro-Diagnostikum-Kalibrator zugeordnet sind	44
4.8.1	Allgemeine Validierungsanforderungen	44
4.8.2	Validierungsstrategien	44
4.8.3	Überlegungen zur Konzeption von Prüfungen und Akzeptanzkriterien	45
4.8.4	Kalibrierhierarchien mit einem verfügbaren Referenzmessverfahren	45
4.8.5	Kalibrierhierarchien ohne verfügbares Referenzmessverfahren	46
4.8.6	Kalibrierhierarchien ohne Referenzmessverfahren und ohne ZRMs	46
4.8.7	Validierung von Designänderungen an einem Endanwender-Kalibrator eines In-vitro-Diagnostikums	46
4.9	Weitere Dokumentationspflichten hinsichtlich der Kalibrierhierarchie	47
4.9.1	Verpflichtung gegenüber dem Endanwender	47
4.9.2	Aufbewahrung der Dokumentation	47
4.9.3	Unabhängige Hersteller von In-vitro-Diagnostika-Kalibratoren	47
4.9.4	Von unabhängigen Entitäten umgesetzte Modifikationen	47
4.9.5	Kalibrierhierarchien zur Unterstützung von In-vitro-Diagnostika, die von einer einzelnen Entität für den Eigengebrauch entwickelt wurden	47
4.9.6	Andere Referenzmaterialien als In-vitro-Diagnostikum-Kalibratoren für Endanwender	48
4.9.7	Materialien für externe Qualitätssicherung und/oder Leistungstests mit beanspruchter metrologischer Rückführbarkeit der Zielwerte	48
5	Modell-Kalibrierhierarchien für die metrologische Rückführbarkeit	48
5.1	Elemente zur Beschreibung einer Kalibrierhierarchie	48
5.2	Fälle mit Referenzmessverfahren und primären Referenzmaterialien	49
5.2.1	Allgemeine Überlegungen	49
5.2.2	Definition der Messgröße	50
5.2.3	Auswahl von Referenzmessverfahren	51
5.2.4	Primäre Referenzmessverfahren	52
5.2.5	Primärkalibratoren	52
5.2.6	Wertezuordnung zu einem sekundären Referenzmaterial oder Kalibrator	52
5.2.7	Kommutabilität von sekundären Referenzmaterialien	53
5.2.8	Vom Hersteller ausgewähltes Messverfahren	53
5.2.9	Arbeitskalibratoren	53
5.2.10	Übliches Messverfahren des Herstellers	53
5.2.11	Endanwender-Kalibrator des Herstellers	53
5.2.12	u_{cal} des zugeordneten Wertes des Endanwender-Kalibrators	54
5.2.13	In-vitro-Diagnostikum für Endanwender	54
5.3	Fälle mit einem primären Referenzmessverfahren, das die Messgröße festlegt	54
5.3.1	Allgemeine Überlegungen	54
5.3.2	Definition der Messgröße	56
5.3.3	Referenzmessverfahren höherer Ordnung, das die Messgröße festlegt	56
5.3.4	Primäres Referenzmessverfahren und Definition der Messgröße	56
5.3.5	Dokumentation des primären RMV	57
5.3.6	Wertezuordnung zu sekundären Referenzmaterialien	57
5.3.7	Vom Hersteller ausgewähltes Messverfahren	58
5.3.8	Arbeitskalibrator des Herstellers	58
5.3.9	Übliches Messverfahren des Herstellers	58
5.3.10	Endanwender-Kalibrator des Herstellers	58
5.3.11	In-vitro-Diagnostikum für Endanwender	58

5.4	Fälle für Messgrößen, die durch ein mit einem bestimmten primären Kalibrator kalibriertes Referenzmessverfahren festgelegt sind	59
5.4.1	Allgemeine Überlegungen	59
5.4.2	Definition der Messgröße	60
5.4.3	Wertezuordnung des primären Referenzmaterials.....	60
5.4.4	Wertezuordnung des primären Kalibrators	60
5.4.5	Auswahl und bestimmungsgemäße Verwendung des Referenzmessverfahrens in der Kalibrierhierarchie	60
5.4.6	Vom Hersteller ausgewähltes Messverfahren	61
5.4.7	Arbeitskalibrator des Herstellers.....	61
5.4.8	Übliches Messverfahren des Herstellers	61
5.4.9	In-vitro-Diagnostikum-Kalibrator für Endanwender	61
5.4.10	In-vitro-Diagnostikum für Endanwender.....	62
5.5	Fälle mit einem international vereinbarten Kalibrator, der die Messgröße festlegt	62
5.5.1	Allgemeine Überlegungen	62
5.5.2	International vereinbarter Kalibrator — Beschreibung des Materials.....	64
5.5.3	Wertezuordnung eines international vereinbarten Kalibrators.....	64
5.5.4	Kommutabilität eines international vereinbarten Kalibrators	65
5.5.5	Kalibrierung und Auswahl des ausgewählten Messverfahrens des Herstellers.....	65
5.5.6	Merkmale und Wertezuordnung des Arbeitskalibrators des Herstellers.....	65
5.5.7	Übliches Messverfahren des Herstellers	65
5.5.8	In-vitro-Diagnostikum-Kalibrator für Endanwender	66
5.5.9	In-vitro-Diagnostikum für Endanwender.....	66
5.6	Fälle mit metrologischer Rückführbarkeit, die durch ein internationales Harmonisierungsprotokoll unterstützt werden	66
5.6.1	Allgemeine Überlegungen	66
5.6.2	Internationales Harmonisierungsprotokoll.....	67
5.6.3	Zuordnung von Werten zu Harmonisierungsreferenzmaterialien.....	68
5.6.4	Anwendung von Harmonisierungsreferenzmaterialien	68
5.6.5	In-vitro-Diagnostikum für Endanwender.....	68
5.7	Fälle für Messgrößen, die lediglich auf interne, willkürlich festgelegte Referenzmaterialien des Herstellers metrologisch rückführbar sind	68
5.7.1	Allgemeine Überlegungen	68
5.7.2	Auswahl von Referenzmaterialien	70
5.7.3	Vom Hersteller ausgewähltes Messverfahren	70
5.7.4	Übliches Messverfahren des Herstellers	70
5.7.5	In-vitro-Diagnostikum-Kalibratoren für Endanwender.....	70
5.7.6	In-vitro-Diagnostikum für Endanwender.....	70
5.7.7	Dokumentation der Kalibrierhierarchie.....	71
6	Informationen, die den Endanwendern auf Etikettierung/Kennzeichnung durch den Hersteller bereitzustellen sind.....	71
	Literaturhinweise	72

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 17511:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Dezember 2021, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Juni 2024 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 17511:2003.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Mandats/Normungsauftrages erarbeitet, das/den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinie(n).

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinie(n) siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

ANMERKUNG In dieser Europäischen Norm ist der Begriff „Messgenauigkeit“ weder gleichbedeutend mit „Richtigkeit der Messung“ (siehe 3.47) noch mit der „Präzision der Messung“ (siehe 3.34) allein. Stattdessen wird Genauigkeit üblicherweise als eine Kombination aus Richtigkeit und Präzision verwendet, die auch als Konzept in der Verordnung 2017/746/EU über In-vitro-Diagnostika verwendet wird.

Die folgenden in Bezug genommenen Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender bei der Anwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA stets überprüfen, ob in Bezug genommene Dokumente ersetzt worden sind und ob deren betreffende Inhalte weiterhin als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden können.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC- oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt, verstanden werden.

ANMERKUNG Die Art und Weise, wie auf diese in Bezug genommenen Dokumente in normativen Anforderungen verwiesen wird, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), in dem sie gelten.

Tabelle — Zusammenhang zwischen normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Entsprechende datierte Norm	
	EN	ISO oder IEC
ISO 18113-2:2009	EN ISO 18113-2:2011	ISO 18113-2:2009
ISO 15193	EN ISO 15193:2009	ISO 15193:2009
ISO 15149	EN ISO 15149:2009	ISO 15149:2009

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 17511:2020 wurde von CEN als EN ISO 17511:2021 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika [Amtsblatt L 117] bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereichs dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/746 stehen. Dies bedeutet, dass, nach dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „so weit wie möglich verringert“, „auf das niedrigste vernünftigerweise praktikable Niveau verringert“, „so weit wie möglich minimiert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „ausgeschlossen oder so weit wie möglich reduziert“ „so weit wie möglich ausgeschlossen oder minimiert“, „verhindert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18 und 19 der Verordnung stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZA beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

**Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der
Verordnung (EU) 2017/746 [Amtsblatt L 117]**

Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen der EU-Verordnung 2017/746	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
9.1 (a)	4.3, 4.6.2	hinsichtlich der analytischen Leistungsanforderungen, die aus einer Kalibrierhierarchie resultieren, und der zugehörigen Unsicherheit behandelt
9.3	4.1, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 5	behandelt

Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen der EU-Verordnung 2017/746	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
10.1	4.2, 4.5.4, 4.5.5	hinsichtlich der Definition der Messgröße, der entsprechenden Leistungsmerkmale und der Kommutabilität während des Entwicklungs- und Herstellungsprozesses behandelt
13.4	4.7, 4.8	hinsichtlich der Wirksamkeit und Zuverlässigkeit der Kalibrierung behandelt
13.5	4.5.4, 4.5.5, 4.8	hinsichtlich der Kommutabilität und Rückführbarkeit auf Endanwender-Kalibrator behandelt
14.1	4.3, 4.6.2	hinsichtlich der analytischen Leistungsanforderungen, die aus einer Kalibrierhierarchie resultieren, sowie der zugehörigen Unsicherheit behandelt
20.1 (g)	4.3, 4.7.1	hinsichtlich der Unsicherheit als Einschränkung und der vom Hersteller bereitzustellenden Informationen behandelt
20.4.1 (g)	4.7.1	hinsichtlich der Unsicherheit der zugeordneten Werte für Endanwender-Kalibrator und der vom Hersteller bereitzustellenden Informationen behandelt
20.4.1 (u)	4.7.1, 4.9.1, 4.9.3	teilweise hinsichtlich der Unsicherheit und der zugeordneten Werte für Endanwender-Kalibratoren und ihrer zugehörigen metrologischen Rückführbarkeit als die vom Hersteller bereitzustellenden Informationen behandelt; die Anforderung der Bereitstellung dieser Informationen in der Gebrauchsanweisung wird jedoch nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt
20.4.1 (w)	4.6.2, 4.7.1, 4.9.1	teilweise hinsichtlich der analytischen Leistungsanforderungen, die aus einer Kalibrierhierarchie resultieren, der zugeordneten Werte für Endanwender-Kalibratoren und ihrer zugehörigen metrologischen Rückführbarkeit als die vom Hersteller bereitzustellenden Informationen behandelt; die Anforderung der Bereitstellung dieser Informationen in der Gebrauchsanweisung wird jedoch nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (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 Normungsthemen 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.

Eine Erläuterung zum freiwilligen Charakter 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, enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212, *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems*, erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 17511:2003), die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Aufnahme der speziellen Anforderungen für metrologisch rückführbare Kalibrierhierarchien für die Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen (zuvor in ISO 18153:2003 behandelt);
- Klarstellung, dass die endgültigen für Humanproben ausgewiesenen Werte metrologisch auf die verfügbare Bezugsgröße höchster Ordnung rückführbar sein müssen, sowie Änderung des Titels und des Anwendungsbereichs, um die metrologische Rückführbarkeit von Werten, die Humanproben zugeordnet werden, zu berücksichtigen;
- Aktualisierung der normativen Verweisungen, um das International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology, 2nd edition, ISO, Geneva (1993) and ISO Guide 35:1989, Certification of reference materials — General and statistical principles, zu entfernen;
- Überarbeitung von Abschnitt 4, um die Anforderungen an einen Hersteller eines In-vitro-Diagnostikums hinsichtlich der Etablierung und Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von zugeordneten Werten (für Kalibratoren, Richtigkeitskontrollen und Humanproben) eindeutig festzulegen; zugleich wurden die Anforderungen, die zuvor in Abschnitt 6, Abschnitt 7 und Abschnitt 8 behandelt wurden, eingearbeitet, sodass diese Abschnitte entfallen konnten;

- Überarbeitung von Abschnitt 5, um zusätzliche Modelle metrologisch rückführbarer Kalibrierhierarchien zu berücksichtigen, insbesondere von 5.3 zur Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen (wobei die Messgröße durch ein primäres Referenzmessverfahren festgelegt ist; zuvor in ISO 18153:2003 behandelt), und von 5.6, um einen Überblick über das Konzept der Bezugswerte von Materialien für Messgrößen mit metrologischer Rückführbarkeit auf internationale Harmonisierungsprotokolle zu geben (werden detailliert dargestellt in ISO 21151).

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

In der Laboratoriumsmedizin besteht das Ziel der Untersuchung einer Messgröße in einer Humanprobe darin, Laborergebnisse zu produzieren, die es einem Kliniker ermöglichen, das mit einer Krankheit verbundene Risiko zu beurteilen oder eine Erkrankung zu diagnostizieren und dementsprechende Therapieentscheidungen zu treffen. Um klinisch verwertbar zu sein, sollten die Ergebnisse, die aus der Untersuchung einer Humanprobe von verschiedenen Laboratorien oder bei Verwendung verschiedener In-vitro-Diagnostika innerhalb eines Laboratoriums erhalten wurden, äquivalent sein, und zwar unabhängig vom angewendeten Messverfahren. Äquivalente Ergebnisse ermöglichen die einheitliche Anwendung von medizinischen Entscheidungsgrenzen und Referenzbereichen, wodurch das Risiko einer Schädigung aufgrund von medizinischen Entscheidungen, die auf nicht-äquivalenten Untersuchungsergebnissen basieren, gesenkt werden kann. Die Äquivalenz von Ergebnissen zwischen verschiedenen In-vitro-Diagnostika für dieselbe Messgröße ist außerdem für die Auswertung von Ergebnissen in Krankenakten wichtig, um klinische Entscheidungen abzustützen und epidemiologische Untersuchungen durchzuführen.

Äquivalente Ergebnisse für Humanproben können für eine Messgröße erreicht werden, indem die metrologische Rückführbarkeit der Werte, die den Kalibratoren eines Messverfahrens zugeordnet sind, auf die Referenzsystemkomponente höchster Ordnung für die Messgröße etabliert wird. Metrologische Rückführbarkeit beschreibt die Kalibrierhierarchie und die Abfolge von Wertezuordnungen, die eine ununterbrochene Verbindung (oder Kette) zwischen dem Messergebnis für eine Humanprobe bis zur Referenzsystemkomponente höchster Ordnung in der Kalibrierhierarchie nachweist. Der Punkt, an dem die metrologische Rückführbarkeit beginnt (d. h. der höchsten Ebene metrologischer Rückführbarkeit in der Kalibrierhierarchie), hängt von der Verfügbarkeit von Referenzmessverfahren höherer Ordnung, Referenzmaterialien oder Harmonisierungsprotokollen für die angegebene Messgröße ab.

Einschränkungen bei der Umsetzung metrologisch rückführbarer Kalibrierungen treten auf, wenn verschiedene für dieselbe Messgröße vorgesehene In-vitro-Diagnostika nicht dieselbe Größe oder eine sehr eng verwandte messbare Größe erfassen. Einige Messgrößen von medizinischem Interesse können genau definierte Elemente oder Moleküle sein. Eine zunehmende Anzahl medizinischer Entscheidungen hängt von Messgrößen ab, die aus komplexen und möglicherweise variablen Mischungen von chemischen Strukturen, Molekülarten und Molekülkomplexen in wechselnden Anteilen bestehen, z. B. Glykoproteinen mit mehreren Isoformen, verschiedenen Aminosäuresequenzen, Nukleinsäuresequenzen und anderen komplexen molekularen Formen. Wenn die Selektivität eines In-vitro-Diagnostikums nicht für den Verwendungszweck geeignet ist, können probenspezifische Einflussgrößen in Humanproben aufgrund von Faktoren wie Krankheiten, Arzneimitteln oder anderen pathologischen Zuständen zu fehlerhaften Werten für die vorgesehene Messgröße führen. Selbst bei metrologischer Rückführbarkeit auf Referenzsystemkomponenten höherer Ordnung kann die Selektivität eines Messverfahrens auf allen Ebenen in der Kalibrierhierarchie für ein gegebenes In-vitro-Diagnostikum dessen Fähigkeit beeinflussen, für Humanproben Ergebnisse zu erhalten, die zu den mit anderen In-vitro-Diagnostika für dieselbe Messgröße erhaltenen Ergebnissen äquivalent sind.

Dieses Dokument legt für Hersteller von In-vitro-Diagnostika die Anforderungen an die Dokumentation der Kalibrierhierarchie für eine Größe, die in Humanproben mithilfe eines spezifizierten In-vitro-Diagnostikums gemessen wird, dar. Dieses Dokument enthält verschiedene Modell-Kalibrierhierarchien, die mögliche technische Lösungen für unterschiedliche Arten von Messgrößen zur Etablierung der metrologischen Rückführbarkeit der Bezugswerte für Humanproben, Kalibratoren und Richtigkeitskontrollmaterialien bieten. Die Verwendung dieses Dokuments als Bestandteil eines breit angelegten Risikomanagement-Programms für Hersteller von In-vitro-Diagnostika ist mit den Anforderungen von ISO 14971 vereinbar und hilft voraussichtlich dabei, das Risiko einer Patientenschädigung aufgrund von nicht-äquivalenten Ergebnissen zwischen verschiedenen In-vitro-Diagnostika zu reduzieren.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument spezifiziert die technischen Anforderungen und die erforderliche Dokumentation, um die metrologische Rückführbarkeit von Werten zu etablieren, die Kalibratoren, Richtigkeitskontrollmaterialien und Humanproben hinsichtlich der mithilfe von In-vitro-Diagnostika gemessenen Größen zugeordnet wurden. Die Humanproben sind dabei die zu messenden Proben, so wie dies für das jeweilige In-vitro-Diagnostikum festgelegt ist. Die metrologische Rückführbarkeit von Werten für Messgrößen in Humanproben erstreckt sich bis auf die verfügbare Referenzsystemkomponente der höchstmöglichen Ordnung, idealerweise auf Referenzmessverfahren und zertifizierte Referenzmaterialien (ZRMs).

Alle Parteien, die eine Funktion in einer beschriebenen Kalibrierhierarchie für ein In-vitro-Diagnostikum übernehmen, unterliegen den beschriebenen Anforderungen. Zu diesen Parteien gehören, ohne darauf beschränkt zu sein: Hersteller (von In-vitro-Diagnostika), Entwickler von Referenzmessverfahren (siehe ISO 15193), Hersteller von Referenzmaterialien (siehe ISO 15194) und Referenz-/Kalibrierlaboratorien (siehe ISO 15195), die Kalibrierhierarchien für In-vitro-Diagnostika abstützen bzw. nutzen.

ANMERKUNG 1 Hersteller von Referenzmaterialien, die für die Verwendung bei der Normalisierung oder Kalibrierung von In-vitro-Diagnostika vorgesehen sind, sind sowohl kommerzielle Unternehmen als auch nicht kommerzielle Organisationen, die Referenzmaterialien zum Gebrauch durch viele Endanwender von In-vitro-Diagnostika produzieren. Dazu zählen auch Kalibrierlaboratorien oder ein medizinisches Laboratorium als alleiniger Endanwender, beispielsweise im Falle eines Normals (Kalibrator), der ausschließlich für die Kalibrierung eines vom Laboratorium entwickelten Messverfahrens vorgesehen ist.

Dieses Dokument gilt für:

- a) alle In-vitro-Diagnostika, die Messergebnisse als Zahlenwerte liefern, d. h. in Form von rationalen (Verhältniszahl) und/oder differenziellen (Intervall-)Skalen und Zählskalen;
- b) In-vitro-Diagnostika, bei denen das Messergebnis als qualitativer Wert ausgewiesen wird, der als Verhältniszahl aus zwei Messungen (d. h. aus dem Verhältnis eines aus einer analysierten Probe erhaltenen Messsignals und dem bei Analyse eines Referenzmaterials erhaltenen Signal bei einer spezifizierten Konzentration oder Aktivität an der Ausschlussgrenze) oder mit einer Zählskala mit entsprechenden Entscheidungsgrenzwerten ermittelt wird. Dies schließt auch In-vitro-Diagnostika mit ein, bei denen die Ergebnisse als Kategorien auf einer Ordinalskala auf der Grundlage von zuvor etablierten quantitativen Intervallen für eine Messgröße angegeben werden;
- c) Referenzmaterialien, die als Richtigkeitskontrollmaterialien für die Verifizierung oder Beurteilung der Kalibrierung von In-vitro-Diagnostika vorgesehen sind, d. h. einige kommutable (austauschbare) zertifizierte Referenzmaterialien und einige externe Qualitätskontrollmaterialien (sofern dies in den Angaben zum vorgesehenen Verwendungszweck des Referenzmaterials so angegeben ist);
- d) für das In-vitro-Diagnostikum spezifische Kalibratoren und Richtigkeitskontrollmaterialien mit zugeordneten Werten, die für die Verwendung zusammen mit einem festgelegten In-vitro-Diagnostikum vorgesehen sind;
- e) In-vitro-Diagnostika wie unter a) und b) beschrieben, bei denen keine vom Endanwender durchgeführte Kalibrierung erforderlich ist (d. h. wenn vonseiten des Herstellers eine Kalibrierung des In-vitro-Diagnostikums erfolgt).

Dieses Dokument gilt nicht für:

- a) Kalibratoren und Richtigkeitskontrollmaterialien für In-vitro-Diagnostika, die aufgrund ihrer Formulierung bekanntermaßen einen Gehalt des Analyten von null haben;

- b) Kontrollmaterialien, die in medizinischen Laboratorien nur für interne Qualitätskontrollzwecke verwendet werden, um die (Mess-)Ungenauigkeit eines In-vitro-Diagnostikums, entweder in Form der Wiederholpräzision oder der Vergleichpräzision, zu beurteilen und/oder zur Beurteilung von Veränderungen der mit In-vitro-Diagnostika erhaltenen Ergebnissen im Vergleich zu einer zuvor etablierten Kalibrierbedingung;
- c) Kontrollmaterialien, die in medizinischen Laboratorien nur für interne Qualitätskontrollzwecke verwendet und mit einem Intervall von akzeptablen Werten bereitgestellt werden und die nicht auf Referenzsystemkomponenten höherer metrologischer Ordnung rückführbar sind;
- d) Eigenschaften, die anhand von Nominal- und Ordinalskalen, d. h. ohne Angabe einer Größenordnung, angegeben werden.

ANMERKUNG 2 Nominalskalen dienen üblicherweise dazu, um z. B. die Identität von Blutzellarten, Arten von Mikroorganismen, die Identität von Nukleinsäuresequenzen oder die Identität von partikulären Urinbestandteilen anzugeben.

ANMERKUNG 3 Ordinalskalen werden häufig bei Ergebnissen angewendet, die dichotom in Gruppen eingeteilt werden (z. B. „krank“ versus „gesund“). Sie werden gelegentlich auch auf Ergebnisse angewendet, die in nicht dichotome Kategorien eingeteilt werden, sondern bei denen die Ergebniskategorien in einer Rangordnung aufgeführt sind, aber diese Kategorien nicht in Bezug auf den relativen Grad der Unterschiedlichkeit differenziert werden können, z. B. negativ, +1, +2, +3 zur Bewertung des Vorhandenseins von Hämoglobin in Urinproben durch visuelle Untersuchung.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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).

ISO 18113-2, *In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) — Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use*

ISO 15193, *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for content and presentation of reference measurement procedures*

ISO 15194, *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation*

3 Begriffe, Symbole und Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

Analyt

Komponente, die im Namen einer messbaren *Größe* (3.38) dargestellt wird

BEISPIEL Bei der *Größe* (3.38) „Masse des Proteins im 24-h -Urin“ stellt „Protein“ den Analyten dar. Bei „Stoffmenge von Glukose im Plasma“ ist „Glukose“ der Analyt. In beiden Fällen stellt der lange Ausdruck jeweils die *Messgröße* (3.26) dar.

3.2

analytische Selektivität

Selektivität eines Messsystems

Selektivität

Eigenschaft eines *Messsystems* (3.29), das bei einem angegebenen *Messverfahren* (3.27) verwendet wird, durch die es gemessene Werte der *Größe* (3.38) für einen oder mehrere *Analyte* (3.26) liefert, sodass die Werte jedes *Analyten* (3.26) unabhängig von anderen *Analyten* (3.26) oder anderen *Größen* (3.38) bei dem jeweils untersuchten Phänomen, Körper oder der untersuchten Substanz sind

BEISPIEL Fähigkeit eines *Messsystems* (3.29), die Stoffmengenkonzentration von Kreatinin im Blutplasma zu messen, ohne dabei durch andere Komponenten, die in der Probe vorhanden sind, beeinflusst zu werden.

Anmerkung 1 zum Begriff: In der Chemie wird die Selektivität eines *Messsystems* (3.29) für *Größen* (3.38) üblicherweise mit ausgewählten Komponenten erhalten, deren Konzentrationen innerhalb angegebener Intervalle liegen.

Anmerkung 2 zum Begriff: In der Physik wird Selektivität als ein Begriff verwendet, der nahe verwandt ist mit dem Begriff Spezifität, so wie er gelegentlich in der Chemie gebraucht wird.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 4.13, modifiziert — „analytische Selektivität“ als Vorzugsbenennung hinzugefügt. Lediglich Beispiel 5 mit gekürztem Text und ANMERKUNGEN 3 und 4 aufgenommen.]

3.3

systematische Abweichungskomponente von Messungen

systematischer Fehler

Schätzwert eines systematischen Messfehlers

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe ISO/IEC Guide 99:2007, 2.17, systematischer Messfehler.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition gilt nur für quantitative Messungen.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.18, modifiziert — Anmerkung 1 und 2 zum Begriff wurden hinzugefügt.]

3.4

Kalibrierung

Tätigkeit, die unter spezifizierten Bedingungen in einem ersten Schritt einen Zusammenhang zwischen den von *Messnormalen* (3.28) ausgegebenen Werten einer *Größe* (3.38) mit *Messunsicherheiten* (3.48) und entsprechenden Messanzeigen mit den zugehörigen *Messunsicherheiten* (3.48) ermittelt, und in einem zweiten Schritt diese Information nutzt, um einen Zusammenhang zum Erhalt eines Messergebnisses aus einer Anzeige zu ermitteln

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Kalibrierung darf in Form einer Aussage, Kalibrierfunktion, Kalibrierkurve, Kalibrier-tabelle oder eines Kalibrierdiagramms ausgedrückt werden. In einigen Fällen darf sie auch einen additiven oder multiplikativen Faktor zur Korrektur der Anzeige bei einer damit verbundenen *Messunsicherheit* (3.48) enthalten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Kalibrierung sollte weder mit der Justierung eines *Messsystems* (3.29), die häufig fälschlicherweise als „Selbstkalibrierung“ bezeichnet wird, noch mit der *Verifizierung* (3.50) der Kalibrierung verwechselt werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Häufig wird lediglich der in der obigen Definition genannte erste Schritt als die Kalibrierung wahrgenommen.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.39]

3.5

Kalibrierhierarchie

Abfolge von *Kalibrierungen* (3.4) von einer Referenz bis zum endgültigen *Messsystem* (3.29), wobei das Ergebnis jeder *Kalibrierung* (3.4) von dem Ergebnis der vorhergehenden *Kalibrierung* (3.4) abhängt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die *Messunsicherheit* (3.48) nimmt entlang der Abfolge der *Kalibrierungen* (3.4) notwendigerweise zu.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Elemente einer Kalibrierhierarchie sind ein oder mehrere *Normale* (3.28) und *Messsysteme* (3.29), die nach dem jeweiligen *Messverfahren* (3.27) verwendet werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Eine Vergleichsmessung zwischen zwei *Normalen* (3.28) darf dann als *Kalibrierung* (3.4) angesehen werden, wenn der Vergleich dazu dient, den Wert einer *Größe* (3.38) und die *Messunsicherheit* (3.48), die einem der *Normale* (3.28) zugeordnet ist, zu überprüfen und, falls erforderlich, zu korrigieren.

Anmerkung 4 zum Begriff: In diesem Dokument ist eine Kalibrierhierarchie definiert als eine detaillierte Beschreibung des Prozesses der Zuordnung eines Wertes für eine *Messgröße* (3.26) zu einer Probe mithilfe einer festgelegten Abfolge von *Messverfahren* (3.27) und *Referenzmaterialien* (3.39) (kalibriert durch *Referenzmaterialien* (3.39) höherer Ordnung und/oder *Messverfahren* (3.27) für denselben Typ der *Größe* (3.38), sofern verfügbar).

Anmerkung 5 zum Begriff: Zum Zwecke dieser Definition schließt der Begriff „Probe“ neben Humanproben auch *Kalibriermaterialien* (3.6), externe Qualitätskontroll- oder andere *Referenzmaterialien* (3.39) mit ein.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, modifiziert — ursprüngliche ANMERKUNG 3 ausgeschlossen. Anmerkung 3 zum Begriff entspricht ANMERKUNG 4 und ANMERKUNG 5 wurde hinzugefügt.]

3.6

Kalibrator

Kalibriermaterial

Normal (3.28), das bei der *Kalibrierung* (3.4) eines *Messsystems* (3.29) nach einem festgelegten *Messverfahren* (3.27) verwendet wird

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 5.12, modifiziert — „Kalibriermaterial“ wurde als zulässiger Begriff hinzugefügt; „eines Messsystems nach einem festgelegten Messverfahren“ wurde am Ende der Definition hinzugefügt, ANMERKUNG wurde gelöscht.]

3.7

katalytische Aktivität

Eigenschaft einer Komponente, die der katalysierten Stoffumsatzrate einer spezifizierten chemischen Reaktion entspricht, in einem festgelegten *Messsystem* (3.29)

Anmerkung 1 zum Begriff: In diesem Dokument handelt es sich bei der „Komponente“ um ein Enzym.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die *Größe* (3.38) „katalytische Aktivität“ bezieht sich auf eine Menge an aktivem Enzym, nicht auf dessen Konzentration, siehe 3.8.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die kohärente abgeleitete SI-Einheit ist „Katal“ (kat), das der Einheit „Mol je Sekunde“ (mol s^{-1}) entspricht.

Anmerkung 4 zum Begriff: Das *Messverfahren* (3.27) ist ein wesentliches Element in der Definition der *Messgröße* (3.26).

Anmerkung 5 zum Begriff: In vielen Fällen wird anstelle der Umsatzrate des Substrats, die dem *Analyten* (3.1) des Enzyms in dessen Kurznamen zugeschrieben wird, z. B. „Kreatin“ in „Kreatinkinase“, die Umsatzrate einer Indikatorsubstanz als Substrat in einer kombinierten Reaktion gemessen. Die *Messgröße* (3.26) sollte dann definiert werden als „katalytische Aktivität des Enzyms, gemessen anhand der Umsatzrate eines Indikatorstoffs in einem nach einem gegebenen *Messverfahren* (3.27) festgelegten System“, z. B. „katalytische Aktivität von Kreatinkinase, gemessen als Umsatzrate von NADP+ in Humanserum nach dem IFCC-Referenzverfahren“.

[QUELLE: ISO 18153:2003, 3.2]

3.8

Konzentration der katalytischen Aktivität katalytische Konzentration

katalytische Aktivität (3.7) einer Komponente, dividiert durch das Volumen des Originalsystems

Anmerkung 1 zum Begriff: Die kohärente abgeleitete SI-Einheit ist „Katal je Kubikmeter“ oder „Mol je Sekunde Kubikmeter“ ($\text{kat m}^{-3} = \text{mol s}^{-1} \text{m}^{-3}$). In der Laboratoriumsmedizin kann als Einheit für das Volumen „Liter“ (l) gewählt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: In diesem Dokument handelt es sich bei der „Komponente“ um ein Enzym und das „Originalsystem“ kann beispielsweise das Plasma einer Blutprobe sein.

[QUELLE: ISO 18153:2003, 3.3]

3.9

zertifiziertes Referenzmaterial ZRM

Referenzmaterial (3.39) mit der von einer behördlichen Stelle herausgegebenen Begleitdokumentation, in der unter Angabe der *Unsicherheiten* (3.48) und *Rückführbarkeiten* (3.31) ein oder mehrere mit validen Verfahren ermittelte Merkmalswerte bereitgestellt werden

BEISPIEL Humanserum, das als *Kalibrator* (3.6) oder *Richtigkeitskontrollmaterial* (3.46) bei der Messung verwendet wird, mit zugeordnetem Wert der *Größe* (3.38) für die Konzentration an Cholesterin und der zugehörigen *Messunsicherheit* (3.48), die in einem begleitenden Zertifikat angegeben werden.

Anmerkung 1 zum Begriff: Die „Dokumentation“ wird in Form eines „Zertifikats“ (siehe ISO Guide 31) ausgegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Verfahren für die Herstellung und Zertifizierung von ZRMs sind in ISO 17034:2016 und ISO Guide 35:2017 beschrieben.

Anmerkung 3 zum Begriff: In dieser Definition fallen unter den Begriff „Unsicherheit“ sowohl die „*Messunsicherheit*“ (3.48) als auch die „Unsicherheit, die mit dem Wert eines Nominalmerkmals verbunden ist“, zum Beispiel bei Identität und Sequenz. „Rückführbarkeit“ deckt sowohl „*metrologische Rückführbarkeit*“ (3.31) des Wertes einer Größe“ als auch „Rückführbarkeit des Wertes eines Nominalmerkmals“ ab.

Anmerkung 4 zum Begriff: Spezifizierte Größenwerte (3.38) für ZRMs erfordern die *metrologische Rückführbarkeit* (3.31) mitsamt der zugehörigen *Messunsicherheit* (3.48) [25].

Anmerkung 5 zum Begriff: ISO/REMCO hat eine analoge Definition [25], verwendet aber das Attribut „metrologisch“ sowohl in Bezug auf (messbare) *Größen* (3.38) als auch auf Nominalmerkmale.

Anmerkung 6 zum Begriff: Spezifische Anforderungen für ZRMs und den Inhalt der unterstützenden Dokumentation (im Bereich der In-vitro-Diagnostika) sind in ISO 15194 beschrieben.

Anmerkung 7 zum Begriff: Für ein bestimmtes Material verleiht ein von einem akkreditierten *Kalibrierlaboratorium* (3.4) ausgegebenes *Kalibrierungszertifikat* (3.4) nicht den Status eines ZRM für diese Arten von Materialien.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 5.14, modifiziert — Anmerkung 6 und 7 zum Begriff wurden hinzugefügt.]

3.10

Kommutabilität eines Referenzmaterials

Kommutabilität

Eigenschaft eines *Referenzmaterials* (3.39), nachgewiesen durch das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem Verhältnis der Messergebnisse, die mittels zweier *Messverfahren* (3.27) für eine bestimmte *Größe* (3.38) in diesem Material erhalten wurden, und dem Verhältnis der Messergebnisse, das für andere spezifizierte Materialien erhalten wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei dem betreffenden *Referenzmaterial* (3.39) handelt es sich üblicherweise um einen *Kalibrator* (3.6) und die anderen spezifizierten Materialien sind in der Regel Routineproben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei der Beurteilung der Kommutabilität eines *Referenzmaterials* (3.39) sind Vergleiche zwischen allen anwendbaren *Messverfahren* (3.27) wünschenswert.

Anmerkung 3 zum Begriff: Das Ausmaß der Übereinstimmung von Messergebnissen ist hinsichtlich der Gebrauchstauglichkeit als für die bestimmungsgemäße Verwendung des *Referenzmaterials* (3.39) geeignet definiert.

Anmerkung 4 zum Begriff: Eine Aussage bezüglich der Kommutabilität ist beschränkt auf die bei einem bestimmten Vergleich spezifizierten *Messverfahren* (3.27).

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 5.15, modifiziert — ANMERKUNG 2 und ANMERKUNG 3 wurden gelöscht. Anmerkung 2 zum Begriff bis Anmerkung 4 zum Begriff wurden hinzugefügt.]

3.11

Kontrollmaterial

Stoff, Material oder Artikel, der bzw. das vom *Hersteller* (3.22) zur Verwendung bei der Verifizierung der Leistungsmerkmale eines *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) vorgesehen ist

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.13]

3.12

In-vitro-Diagnostikum-Kalibrator für Endanwender

Kalibrator für Endanwender

als *Normal* (3.28) eingesetztes *Referenzmaterial* (3.39), vorgesehen für die Verwendung bei einem oder mehreren *Messverfahren* (3.27) für *In-vitro-Diagnostika* (3.21), mit dem bzw. denen ein bestimmter *Analyt* (3.26) in Humanproben bestimmt werden soll

Anmerkung 1 zum Begriff: Kalibrator für Endanwender schließt auch *Referenzmaterialien* (3.39) oder *Kalibratoren* (3.6) mit ein, die vom *Hersteller* (3.22) intern verwendet werden, um eine endgültige *Kalibrierung* (3.4) des *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) durchzuführen – vor der Freigabe des *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) und der Lieferung an den Endanwender, wenn eine Kalibrierung für Endanwender nicht erforderlich ist (d. h. werksseitige Kalibrierung).

Anmerkung 2 zum Begriff: Vom Werk erstellte *Kalibrierungen* (3.4) oder Kalibrierfunktionen (3.4) sind z. B. in elektronischer Form gespeicherte Informationen (Gleichungen, Formeln, Funktionen, Parameter, Daten), um mit einem Mikroprozessor als Bestandteil eines *Messsystems* (3.29) mit einem *In-vitro-Diagnostikum* (3.21) das bei der Messung unbekannter Humanproben erzeugte „Signal“ in eine Stoffmengenkonzentration oder einen anderen endgültigen Messwert umzuwandeln.

3.13

Äquivalenz von Messwerten

äquivalente Ergebnisse

Übereinstimmung von Messwerten zwischen verschiedenen *In-vitro-Diagnostika* (3.21), die für die Messung derselben *Messgröße* (3.26) vorgesehen sind, wobei die Unterschiede in den bei Humanproben gemessenen Werten keine Auswirkung auf die klinische Interpretation haben

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Rückschluss auf die Äquivalenz von Messwerten für dieselben Humanproben zwischen zwei oder mehr *Messverfahren* (3.27) erfolgt auf der Grundlage der Unterschiede der Messwerte, die innerhalb einer zuvor festgelegten Spanne oder Grenze liegen.

[QUELLE: Harmonization.net, modifiziert — Formulierung zur besseren Verständlichkeit geändert.]

3.14

Referenzmaterial höherer Ordnung RM höherer Ordnung

zertifiziertes Referenzmaterial (3.9), das die international anerkannten Qualitätsanforderungen erfüllt und innerhalb der *Kalibrierhierarchie* (3.5) eine gemeinsame metrologische Referenz bietet, zu der die *Hersteller* (3.22) die *metrologische Rückführbarkeit* (3.31) etablieren können

Anmerkung 1 zum Begriff: Qualitätsanforderungen für Referenzmaterialien höherer Ordnung sind in ISO 15194 dargelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Referenzmaterialien höherer Ordnung umfassen für den Zweck geeignete *primäre Referenzmaterialien* (3.35), *Primärkalibratoren* (3.37), *Sekundärkalibratoren* (3.42) und *internationale vereinbarte Kalibratoren* (3.17).

Anmerkung 3 zum Begriff: Reinstoffe stellen das *Primär-Messnormal* (3.37) und generell die höchste Quelle der *metrologischen Rückführbarkeit* (3.31) höherer Ordnung bei den meisten Rückführbarkeitsketten in der Chemie, Thermometrie und Kalorimetrie, und für die Zertifizierung von Lösungs- und Matrix-Referenzmaterialien (3.24) (3.39) im Besonderen, dar (siehe ISO Guide 35:2017).

Anmerkung 4 zum Begriff: Nach den häufig gestellten Fragen (en: frequently asked questions, FAQs) des Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) [27] ist ein Referenzmaterial höherer Ordnung ein *ZRM* (3.9), das international anerkannte Qualitätsanforderungen erfüllt, auf das andere Messergebnisse bezogen werden können und dessen *Messunsicherheit* (3.48) vollständig etabliert ist. Aus metrologischer Sicht ist ein Referenzmaterial höherer Ordnung ein *Referenzmaterial* (3.39), das auf einer höheren Ebene in der *Kalibrierhierarchie* (3.5) eingesetzt wird. Zertifizierte Referenzmaterialien der höchsten Ordnung werden, sofern verfügbar, von *In-vitro-Diagnostika* (3.21)-*Herstellern* (3.22) verwendet, um den *Arbeitskalibratoren* (3.51) Werte zuzuordnen. Diese *Arbeitskalibratoren* (3.51) werden nachfolgend vom *Hersteller* (3.22) eingesetzt, um den *Messgrößen* (3.26), die in den *In-vitro-Diagnostika-Kalibratoren für Endanwender* (3.12) und in den *Kontrollmaterialien* (3.11) zur Verwendung mit *In-vitro-Diagnostika* (3.21) in medizinischen Laboratorien und anderen in-vitro-diagnostischen Prüfeinrichtungen enthalten sind, Werte zuzuordnen. Referenzmaterialien höherer Ordnung werden in den meisten Fällen von nationalen Metrologieinstituten hergestellt und verteilt, z. B. vom National Institute of Standards and Technology (NIST) in den USA, dem Joint Research Centre der Europäischen Kommission (EU-JRC), oder von LGC Standards (Vereinigtes Königreich), der Weltgesundheitsorganisation (WHO, en: World Health Organization), dem National Institute for Biological Standards and Control (Vereinigtes Königreich), dem National Institute of Metrology (Kanada), dem National Metrology Institute of Japan (Japan), dem Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards (Japan), dem Japanese Industrial Standards Committee (JISC), dem Centro Nacional de Metrología (Mexiko) und anderen. Die vom JCTLM angegebenen Referenzmaterialien [28] können zudem über einige kommerzielle Anbieter bezogen werden.

3.15

Referenzmessverfahren höherer Ordnung RMV höherer Ordnung

Referenzmessverfahren (RMV) (3.40), das die international anerkannten Qualitätsanforderungen erfüllt und innerhalb der *Kalibrierhierarchie* (3.5) eine gemeinsame metrologische Referenz bietet, zu der die *Hersteller* (3.22) die *metrologische Rückführbarkeit* (3.31) etablieren können, und das anerkanntermaßen Messergebnisse liefert, welche für die vorgesehene Verwendung bei der Beurteilung der *Richtigkeit der Messung* (3.47) geeignet sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Qualitätsanforderungen für *RMVs höherer Ordnung* (3.15) sind in ISO 15193 festgelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Aufgrund der höheren Kosten, der Komplexität der erforderlichen Ausrüstung und der Schulungsanforderungen an das Bedienpersonal werden RMVs höherer Ordnung üblicherweise in nationalen Metrologieinstituten (3.32) und/oder akkreditierten Kalibrierlaboratorien (3.4) durchgeführt.

Anmerkung 3 zum Begriff: In der Laboratoriumsmedizin gelten *RMVs* (3.40), die die Anforderungen von ISO 15193 erfüllen, als *RMVs höherer Ordnung*.

Anmerkung 4 zum Begriff: Nach den häufig gestellten Fragen des JCTLM [27] sind Referenzmessverfahren höherer Ordnung gut dokumentierte *Messverfahren* (3.27) mit hoher Genauigkeit, die für die Zuordnung von Werten zu *Kalibriermaterialien* (3.6) angewendet werden. Auf der höchsten Ebene sind diese *Messverfahren* (3.27) häufig in der Entwicklung zu teuer, zu kompliziert für die Routineanwendung und für die Hochdurchsatz-Analytik nicht geeignet.

3.16

Einflussgröße

Größe (3.38), die in einer direkten Messung die tatsächlich gemessene *Größe* (3.38) nicht beeinflusst, sich allerdings auf die Beziehung zwischen der Anzeige und dem Messergebnis auswirkt

BEISPIEL Stoffmengenkonzentration von Bilirubin bei einer direkten Messung der Stoffmengenkonzentration des Hämoglobins in humanem Blutplasma.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.52, modifiziert — drei Beispiele und zwei Anmerkungen ausgeschlossen.]

3.17

international vereinbarter Kalibrator

international vereinbartes Kalibriermaterial

internationales Messnormal

Kalibrator (3.6), dessen Wert für eine *Größe* (3.38) nicht auf die SI-Einheiten *metrologisch rückführbar* (3.31) ist, sondern durch internationale Vereinbarung zugeordnet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die *Größe* (3.38) wird im Hinblick auf die vorgesehene medizinische Anwendung festgelegt.

3.18

international vereinbartes Referenzmessverfahren

international vereinbartes RMV

Messverfahren (3.27), das Messwerte ergibt, die metrologisch nicht auf die SI-Einheiten rückführbar sind, sondern nach internationaler Vereinbarung als Referenzwerte für eine festgelegte *Größe* (3.38) verwendet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die *Größe* (3.38) wird im Hinblick auf die vorgesehene medizinische Anwendung festgelegt.

3.19

internationales Harmonisierungsprotokoll

Beschreibung eines von einem internationalen Gremium eingeführten Prozesses, um die *Äquivalenz von Messwerten* (3.13) innerhalb von medizinisch akzeptablen Grenzen zwischen zwei oder mehr *In-vitro-Diagnostika* (3.21) zu erreichen, die für die Untersuchung desselben *Analyten* (3.26) vorgesehen sind, und zwar in Fällen, in denen keine *Referenzmessverfahren höherer Ordnung* (3.15) und keine für den Zweck geeigneten *zertifizierten Referenzmaterialien* (3.9) oder *international vereinbarten Kalibratoren* (3.17) verfügbar sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Harmonisierungsprotokoll kann verwendet werden, um die Normalisierung von Messwerten für eine angegebene *Messgröße* (3.26) zu erreichen, wenn keine anderen für die Verwendung geeigneten Referenzsystemkomponenten höherer Ordnung verfügbar sind.

3.20

internationales Messnormal

Normal (3.28), das von den Unterzeichnern eines internationalen Abkommens anerkannt wird und für den weltweiten Einsatz vorgesehen ist als Grundlage für die Zuordnung von Werten zu anderen Normalen für dieselbe *Größe* (3.38)

BEISPIEL 1 Der internationale Prototyp des Kilogramms.

BEISPIEL 2 ERM®-DA470k/IFCC für die *Kalibrierung* (3.4) von in-vitro-diagnostischen Produkten, die auf einem immunologischen Test basieren, oder von Kontrollprodukten für die zertifizierten Proteine. Europäische Kommission — Joint Research Centre (JRC), Geel, Belgien

BEISPIEL 3 Tripelpunkt des Wassers — die einzige Kombination von Druck und Temperatur, bei der flüssiges Wasser, festes Eis und Wasserdampf in einem stabilen Gleichgewicht existieren, der exakt bei 273,16 K (0,01 °C; 32,02 °F) und einem Wasserdampfpartialdruck von 611,657 Pa (6,116 57 mbar; 0,006 036 59 atm) vorliegt.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 5.2, modifiziert — Beispiel 2 und Beispiel 3 wurden gelöscht. Die neuen Beispiele 2 und 3 wurden hinzugefügt.]

3.21

In-vitro-Diagnostikum

IVD-Medizinprodukt

IVD

Medizinprodukt, das – allein oder als Kombination mit anderen Medizinprodukten verwendet – vom *Hersteller* (3.22) ausschließlich oder hauptsächlich für die In-vitro-Untersuchung von Proben aus dem menschlichen Körper vorgesehen ist, um Informationen für Zwecke der Diagnose, Überwachung oder Verträglichkeit zu liefern, und das Reagenzien, *Kalibratoren* (3.6), *Kontrollmaterialien* (3.11), Probenentnahmegefäße, Software sowie zugehörige Instrumente oder Apparate oder sonstige Artikel mit einschließt

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.27]

3.22

Hersteller

Entität, die für die Entwicklung/Auslegung, Herstellung, Fabrikation, Montage, Verpackung oder Etikettierung eines *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) für die Montage eines *Messsystems* (3.29) oder die Anpassung eines *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) vor dem Inverkehrbringen oder der Inbetriebnahme verantwortlich ist, unabhängig davon, ob diese Handlungen durch die Entität oder in ihrem Namen durch eine Drittpartei durchgeführt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Entität schließt, ohne darauf beschränkt zu sein, eine Einzelperson, Gesellschaft (oder ein anderes rechtskräftig gegründetes Unternehmen), einen Verband, eine Institution oder ein medizinisches Laboratorium mit ein. Eine Entität sollte im Sinne einer separaten und eindeutigen Existenz und objektiven Realität identifizierbar sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Hersteller ist im rechtlichen Sinne letztendlich dafür verantwortlich, die Konformität mit allen geltenden regulatorischen Anforderungen an das *In-vitro-Diagnostikum* (3.21) in den Ländern oder Rechtsprechungen sicherzustellen, in denen es in Verkehr gebracht bzw. verkauft werden soll, es sei denn diese Verantwortung wird von der Arzneimittelagentur (bzw. der zuständigen Regulierungsbehörde) im Rahmen der Rechtsprechung spezifisch einer anderen Entität auferlegt.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Verantwortlichkeiten des Herstellers sind in anderen Richtliniendokumenten der GHTF beschrieben. Diese Verantwortlichkeiten umfassen die Einhaltung der Anforderungen sowohl vor als auch nach der Marktzulassung, beispielsweise die Meldung von unerwünschten Ereignissen und die Bekanntmachung von Korrekturmaßnahmen.

Anmerkung 4 zum Begriff: „Entwicklung und/oder Herstellung“, wie in obiger Definition verwendet, darf die Spezifikation von Entwicklung, Produktion, Fabrikation, Zusammenbau, Verarbeitung, Verpackung, Umverpackung, Kennzeichnung/Etikettierung, Umetikettierung, Sterilisation, Installation oder Wiederaufarbeitung eines *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) ebenso umfassen wie das Zusammenstellen einer Reihe von *In-vitro-Diagnostika* (3.21), und möglicherweise anderer Produkte, zu einem medizinischen Zweck.

Anmerkung 5 zum Begriff: Jede Entität, die ein *In-vitro-Diagnostikum* (3.21), das bereits von einem Hersteller geliefert wurde, zum Zwecke einer an einer Humanprobe vorzunehmenden Untersuchung nach der Gebrauchsanweisung zusammenbaut oder anpasst, wird dadurch nicht zum Hersteller, vorausgesetzt durch den Zusammenbau oder die Anpassung wird die vorgesehene Verwendung des *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) nicht verändert.

Anmerkung 6 zum Begriff: Jede Entität, die die vorgesehene Verwendung eines *In-vitro-Diagnostikums* (3.21) ändert oder modifiziert, ohne dabei im Namen des Originalherstellers zu handeln, und die es unter ihrem eigenen Namen in Verkehr bringt, sollte als der Hersteller des modifizierten Medizinprodukts angesehen werden.