

	DIN EN ISO 11980	
ICS 11.040.70	Entwurf	Einsprüche bis 2024-08-28 Vorgesehen als Ersatz für DIN EN ISO 11980:2013-03
Augenoptik – Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemittel – Leitfaden für die klinische Prüfung (ISO/DIS 11980:2024); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 11980:2024 Ophthalmic optics – Contact lenses and contact lens care products – Guidance for clinical investigations (ISO/DIS 11980:2024); German and English version prEN ISO 11980:2024 Optique ophtalmique – Lentilles de contact et produits d’entretien pour lentilles de contact – Directives pour les investigations cliniques (ISO/DIS 11980:2024); Version allemande et anglaise prEN ISO 11980:2024 Anwendungswarnvermerk Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-06-28 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt. Weil das beabsichtigte Dokument von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren. Stellungnahmen werden erbeten – vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben; – oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden; – oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim. Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen. Gesamtumfang 81 Seiten DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)		

Nationales Vorwort

Das Dokument prEN ISO 11980:2024 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 172 „Optics and photonics“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 170 „Augenoptik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-01-08-04 AK „Kontaktlinsen“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

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

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

ISO 9001	siehe	DIN EN ISO 9001
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14534	siehe	DIN EN ISO 14534
ISO 18369-1	siehe	DIN EN ISO 18369-1

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 11980:2013-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Anmerkung in Abschnitt 1 Anwendungsbereich ergänzt;
- b) Abschnitt 4 Anforderung an klinische Prüfungen ergänzt;
- c) Tabellen in Anhang A angepasst;
- d) Bild B.2 in Anhang B angepasst;
- e) Literaturhinweise ergänzt.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9001, *Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

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

DIN EN ISO 14534, *Augenoptik — Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemittel — Grundlegende Anforderungen*

DIN EN ISO 18369-1, *Augenoptik — Kontaktlinsen — Teil 1: Begriffe, Einteilung von Kontaktlinsenmaterialien und Empfehlungen für die Schreibweise von Kontaktlinsenspezifikationen*

– Leerseite –

Juli 2024

prEN ISO 11980

Augenoptik – Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemittel – Leitfaden für die klinische Prüfung (ISO/DIS 11980:2024)

Ophthalmic optics – Contact lenses and contact lens care products – Guidance for clinical investigations (ISO/DIS 11980:2024)

Optique ophtalmique – Lentilles de contact et produits d'entretien pour lentilles de contact – Directives pour les investigations cliniques (ISO/DIS 11980:2024)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	7
4 Anforderungen an klinische Prüfungen	7
4.1 Allgemeines	7
4.2 Zusätzliche Anforderungen	7
4.2.1 Auslegung der Studie	7
4.2.2 Parameter für Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemittel	10
4.3 Sonstige Betrachtungen	11
Anhang A (informativ) Bestandteile einer klinischen Prüfung (CI, en: clinical investigation)	12
A.1 Allgemeines	12
A.2 Umfang und Dauer der Studie	12
A.2.1 Untersuchung von Kontaktlinsen	12
A.2.2 Untersuchungen von Kontaktlinsenpflegemitteln	13
A.2.3 Statistische Betrachtungen für Sicherheitsbeurteilungen von Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemitteln	14
A.2.4 Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Nebenwirkungen des Medizinprodukts . .	16
A.3 Angabe der Ergebnisse	18
Anhang B (informativ) Bewertungsskalen für die Beurteilung der Sicherheit, der Erfüllung der physiologischen Anforderungen und der Einwirkungen auf die Gewebestrukturen der Augen	31
B.1 Allgemeines	31
B.2 Hornhautödem	31
B.2.1 Allgemeines	31
B.2.2 Epithel-Ödem	31
B.2.3 Hornhautstroma-Ödem	31
B.3 Infiltrate der Hornhaut	32
B.4 Zustand des Endothels	32
B.5 Hornhaut-Vaskularisation	33
B.6 Anfärbung der Hornhaut mit Fluorescein-Natrium	33
B.7 Konjunktivale Beobachtungen	34
B.8 Beobachtungen der Lidbindehaut (palpebralen Konjunktiva)	35
B.9 Entzündung des vorderen Augenabschnittes/vordere Uveitis	36
Anhang C (informativ) Evaluierung von Visus, Refraktion sowie der Leistung der Linse und subjektive Bewertung	37
C.1 Allgemeines	37
C.2 Beurteilung des Visus	37
C.3 Refraktionsleistung	37
C.4 Messung der Hornhautvorderflächenkrümmung	37
C.5 Sitzverhalten der Linse	37
C.5.1 Allgemeines	37
C.5.2 Zentrierung der Linse	38
C.5.3 Bewegung der Linse	38
C.6 Oberflächeneigenschaften der Kontaktlinse	38
C.6.1 Benetzbarkeit der Vorderfläche	38
C.6.2 Vorderflächen-Ablagerungen	38
C.6.3 Rückflächen-Ablagerungen	39
C.7 Subjektive Bewertungen	39

C.7.1	Tragekomfort	39
C.7.2	Sehvermögen	40
C.7.3	Handhabung	40
	Literaturhinweise	41

Bilder

Bild B.1	— Verfahren zum Erfassen des Ortes in/auf der Hornhaut	32
Bild B.2	— Verfahren zur Erfassung von konjunktivalen Beobachtungen nach Region/Quadranten	35
Bild B.3	— Lidzonen des Oberlids	36

Tabellen

Tabelle A.1	— Anleitung für die Anzahl der Teilnehmer (Mindestanzahl abgeschlossener Teilnehmer), die für klinische Prüfungen von Kontaktlinsen zur Korrektur von Refraktionsfehlern empfohlen wird (informativ)	12
Tabelle A.2	— Auflistung der in der Studie untersuchten Augen und Verteilung nach Status	18
Tabelle A.3	— Tabellarische Erfassung der aktuellen Erfahrung im Kontaktlinsentrage, differenziert nach Augen und mit demographischen Daten	19
Tabelle A.4	— Unerwünschte Ereignisse	20
Tabelle A.5	— Spaltleuchtenbefunde bei Nachkontrollen, tabellarisch erfasst nach Augen und Auffälligkeit (Beispiel Epithel-Ödem)	21
Tabelle A.6	— Symptome, Probleme und Beschwerden bei Nachkontrollen, tabellarisch erfasst nach Augen und Auffälligkeit (Beispiel Tragekomfort)	22
Tabelle A.7	— Veränderung der Krümmung der Hornhautvorderfläche (absoluter Wert) von der Erstanpassung bis zur Abschlusskontrolle nach Meridian	23
Tabelle A.8	— Änderungen der sphärischen Refraktionswerte (Absolutwert) von der Erstanpassung bis zur Abschlusskontrolle	24
Tabelle A.9	— Ergebnisse der Sehschärfe	25
Tabelle A.10	— Durchschnittliche Tragezeit (Stunden)	26
Tabelle A.11	— Durchschnittliche Tragezeit (Tage)	27
Tabelle A.12	— Durchschnittliche Tragezeit (Nächte) (Studien zum verlängerten Tragen)	27
Tabelle A.13	— Gründe für den Abbruch der Untersuchung	27
Tabelle A.14	— Austausch von Linsen bei Nachkontrollen	29

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 11980:2024) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 172 „Optics and photonics“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 170 „Augenoptik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 11980:2024 wurde von CEN als prEN ISO 11980:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

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 Directives, 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 Directives, Teil 2, erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

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

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

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 172, *Optics and photonics*, Unterkomitee SC 7, *Ophthalmic optics and instruments*, erarbeitet.

Diese vierte Ausgabe ersetzt die dritte Ausgabe (ISO 11980:2012), die technisch überarbeitet wurde.

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

Gegenwärtig werden Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemittel in den einzelnen Ländern unterschiedlich reglementiert. Diese Internationale Norm wurde entwickelt, um eine weltweite Angleichung voranzutreiben. Eine weitverbreitete Übernahme und Anwendung dieser Internationalen Norm kann einen weiteren Schritt in Richtung einer weltweiten Anerkennung darstellen. Diese Internationale Norm kann auch dazu herangezogen werden, Designanforderungen von ISO 9001 und/oder (EN) ISO 13485 sowie zugehöriger nationaler Gesetze zu erfüllen.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument stellt Leitlinien für die klinische Prüfung (CI; en: clinical investigation) zur Festlegung der Sicherheit und Leistungsfähigkeit von Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemitteln bereit.

ANMERKUNG 1 Dieses Dokument versucht, die gültigen Reglementierungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung anzugleichen, die zur Erfüllung der Marktzulassungsvoraussetzungen und Kennzeichnungspflichten von Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemitteln weltweit erforderlich sind. Allerdings variieren die nationalen Anforderungen erheblich. Wo immer die national übliche Praxis oder Reglementierung gesetzlich verankert ist, hat die Rechtsvorschrift Vorrang vor diesem Dokument.

ANMERKUNG 2 Für Indikationen, die über die Korrektur von Refraktionsfehlern hinausgehen, sollten zusätzliche Betrachtungen bezüglich Sicherheit und Leistungsfähigkeit in den klinischen Prüfplan (CIP, en: clinical investigation plan) einbezogen werden.

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

ISO 14534, *Ophthalmic optics — Contact lenses and contact lens care products — Fundamental requirements*

ISO 18369-1, *Ophthalmic optics — Contact lenses — Part 1: Vocabulary, classification system and recommendations for labelling specifications*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 14155, ISO 14534 und ISO 18369-1.

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 <https://www.electropedia.org/>

4 Anforderungen an klinische Prüfungen

4.1 Allgemeines

Es müssen die allgemeinen Anforderungen an eine CI und an einen CIP nach ISO 14155 zusammen mit zusätzlichen Anforderungen, die nachstehend angegeben sind, angewendet werden.

4.2 Zusätzliche Anforderungen

4.2.1 Auslegung der Studie

4.2.1.1 Allgemeines

- a) Die Einschlusskriterien für die Auswahl der Teilnehmer müssen sich an den Zielsetzungen der Studie orientieren und sollten Folgendes einschließen:
 - 1) Teilnehmer mit Augen, die für die durchzuführende Studie geeignet sind;

- 2) Teilnehmer in dem für die durchzuführende Studie geeigneten Alter (Altersbereich festzulegen);
 - 3) Teilnehmer, die Linsen mit einer Stärke innerhalb des für die Studie zur Verfügung stehenden Bereichs benötigen;
 - 4) der Zylinder darf nicht mehr als 1,00 D betragen (für eine Studie mit ausschließlich weichen Linsen sphärischer Wirkung); Für formstabile Kontaktlinsen darf der geeignete Zylinder höher sein und muss in den Einschlusskriterien festgelegt werden);
 - 5) die mit Brillengläsern bestkorrigierte Sehschärfe ist 20/25 oder besser (gleich oder weniger als Log-MAR 0,1).
- b) Die Ausschlusskriterien für die Auswahl der Teilnehmer müssen sich an den Zielsetzungen der Studie orientieren und sollten die folgenden Punkte einschließen, sind jedoch nicht allein darauf beschränkt:
- 1) Infektion, Entzündung oder Abnormalität des vorderen Augenabschnittes;
 - 2) jegliche aktive Erkrankung des vorderen Augenabschnittes, bei der das Tragen von Kontaktlinsen kontraindiziert wäre;
 - 3) die Anwendung einer systemischen oder okulären Medikation, bei der das Tragen von Kontaktlinsen kontraindiziert wäre;
 - 4) frühere herpetische Keratitis;
 - 5) früherer refraktiv-chirurgischer Eingriff oder irreguläre Hornhaut (es sei denn, die klinische Prüfung zielt speziell auf die Untersuchung von Kontaktlinsen oder Kontaktlinsenpflegemitteln zur Anwendung bei solchen okulären Bedingungen wie irregulärer Hornhaut, Keratokonus oder nach refraktiv-chirurgischem Eingriff ab);
 - 6) Spaltleuchtenbefunde, die schlimmer als Stufe 1 der Bewertungsskala sind (es wird auf Anhang B verwiesen, der Bewertungsskalen enthält);
 - 7) inaktive (d. h. Geister)-Gefäße, die tiefer als 1 mm in die Hornhaut eingewachsen sind;
 - 8) Teilnahme des Teilnehmers an einem klinischen Versuch zu Kontaktlinsen oder Kontaktlinsenpflegemitteln in den letzten 90 Tagen (Orthokeratologie), 30 Tagen (Dauertragen, formstabile gasdurchlässige Hornhaut- und Sklerallinsen) oder 15 Tagen (Einweg-Tageslinsen, Tagestrage).
- c) Der klinische Prüfplan muss eine Beschreibung der Vorgehensweise bei den Kontrolluntersuchungen enthalten, so dass die konsistente Qualität der Datenerfassung und -aufzeichnung ausgehend vom gewählten vorgesehenen Verwendungszweck sichergestellt ist.
- d) Der klinische Prüfplan muss einen Plan für die statistische Auswertung enthalten. Die Anzahl der Probanden muss statistisch begründet werden.

4.2.1.2 Kontaktlinsen

4.2.1.2.1 Allgemeines

Eine klinische Prüfung von Kontaktlinsen einschließlich Hydrogellinsen, Silikonhydrogellinsen und formstabilen gasdurchlässigen Kontaktlinsen sowohl für Tagestrage als auch für verlängertes Tragen muss angelegt werden entweder als 4.2.1.2.2 oder als 4.2.1.2.3.

Für klinische Prüfpläne, die darauf abzielen, neben dem Nachweis der Sicherheit und Leistung des Produktes ausgehend vom gewählten vorgesehenen Verwendungszweck zusätzlich besondere Produkteigenschaften (z. B. Komfort), Kennzeichnungen oder zusätzliche Indikationen zu unterstützen, muss Folgendes je Trage-

modus geprüft werden: ein bereits während der Vorbereitung ausgearbeiteter Plan für die statistische Auswertung (einschließlich Berechnungen des Stichprobenumfangs) muss im klinischen Prüfplan enthalten sein. Sofern dies möglich und zweckmäßig ist, müssen im klinischen Prüfplan objektive Endpunkte festgelegt sein, welche diese besonderen Eigenschaften unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wegen der potenziellen Abhängigkeit zwischen den beiden Augen und Bedenken bezüglich der Compliance der Teilnehmer werden bilaterale Studien gegenüber kontralateralen Studien bevorzugt.

ANMERKUNG 2 Anhang A gibt einen Leitfaden für die Auslegung einer klinischen Prüfung.

4.2.1.2.2 Als eine prospektive, gleichlaufend kontrollierte Studie. Klinische Prüfungen zur Beurteilung von Hydrogellinsen, Silikonhydrogellinsen oder formstabilen gasdurchlässigen Kontaktlinsen müssen als prospektive, gleichlaufend kontrollierte Studien angelegt werden. Es muss entweder (i) ein bilaterales Crossover-Design oder (ii) ein Parallelgruppendesign (Kontrollen zwischen verschiedenen Teilnehmern) oder (iii) ein kontralaterales Augen-Design (d. h. Kontrollen an ein und demselben Teilnehmer) angewendet werden. Bei Anwendung eines Parallelgruppendesigns/von Kontrollen zwischen verschiedenen Teilnehmern, darf das Verhältnis der Anzahl der Teilnehmer zur Anzahl der Kontrollpersonen entweder 2:1 oder 1:1 betragen.

Die Kontrolllinse muss eine derzeit genehmigte, registrierte oder zugelassene Kontaktlinse sein, die für den gleichen Tragemodus in allen Ländern, in denen die Studie durchgeführt wird, in Gebrauch ist. Wo möglich muss die Randomisierung und Maskierung (Teilnehmer, Untersucher und Beurteiler) angewendet werden, um das Verzerrungspotenzial auf ein Mindestmaß zu verringern. Die Teilnehmer müssen gleichmäßig auf die an der Studie mitwirkenden Untersucher verteilt werden.

ANMERKUNG Eine Einzelarmstudie ist für Studien an orthokeratologischen Kontaktlinsen (über Nacht oder Tagestragen) zulässig.

4.2.1.2.3 Als eine unkontrollierte Studie. In diesem Fall werden die Ergebnisse mit einer historischen Kontrolle verglichen. Alternative Studiendesigns der klinischen Prüfung wie z. B. aufbauend auf dem Vergleich mit historischen Kontrollen, müssen angewendet werden, wenn ein Sponsor über eine klinische Datenbasis einer genehmigten, registrierten oder zugelassenen Kontaktlinse verfügt, welche zum Vergleich herangezogen werden kann. Wenn eine historische Kontrolle verwendet wird, muss die Kontrollgruppe definiert und angemessen beschrieben sein, um in Bezug zu der Testgruppe gesetzt werden zu können. Die Übereinstimmung der Testgruppe mit der Kontrollgruppe muss anhand eines Vergleichs der Auswahlkriterien, der demographischen Daten, des Refraktionszustands, der Erfahrung im Kontaktlinsentragen sowie in den angewendeten klinischen Prüfplänen nachgewiesen werden.

4.2.1.3 Kontaktlinsenpflegemittel

Klinische Prüfungen zur Beurteilung von Kontaktlinsenpflegemitteln müssen als prospektive, gleichlaufend kontrollierte Studien angelegt werden. Es wird empfohlen, dass das Verhältnis der Anzahl Studienteilnehmer zu Kontrollpersonen entweder 2:1 oder 1:1 beträgt. Das Kontrollprodukt muss ein derzeit genehmigtes, registriertes oder zugelassenes Kontaktlinsenpflegemittel sein, das in allen Ländern, in denen die Studie durchgeführt wird, in Gebrauch ist. Wo möglich muss die Randomisierung und Maskierung (Teilnehmer, Untersucher und Beurteiler) angewendet werden, um das Verzerrungspotenzial auf ein Mindestmaß zu verringern. Die Teilnehmer müssen gleichmäßig auf die an der Studie mitwirkenden Untersucher verteilt werden. Alternative Studiendesigns der klinischen Prüfung wie z. B. die Anwendung historischer Kontrollen, dürfen angewendet werden, wenn ein Sponsor über eine klinische Datenbasis eines genehmigten, registrierten oder zugelassenen Kontaktlinsenpflegemittels verfügt, welches zum Vergleich herangezogen werden kann. Wenn eine historische Kontrolle verwendet wird, sollte die Kontrollgruppe definiert und angemessen beschrieben sein, um in Bezug zu der Testgruppe gesetzt werden zu können. Die Übereinstimmung der Testgruppe mit der Kontrollgruppe sollte anhand eines Vergleichs der Auswahlkriterien und der angewendeten klinischen Prüfpläne nachgewiesen werden.

Für klinische Prüfpläne, die darauf abzielen, neben dem Nachweis der Sicherheit und Leistung des Produktes zusätzlich besondere Produkteigenschaften (z. B. Komfort), Kennzeichnungen oder zusätzliche Indikationen zu unterstützen, ist Folgendes für die Pflegeprodukte erforderlich: ein bereits während der Vorbereitung ausge-

arbeiteter Plan für die statistische Auswertung (einschließlich Berechnungen des Stichprobenumfangs) muss im klinischen Prüfplan festgelegt sein. Sofern dies möglich und zweckmäßig ist, sollten im klinischen Prüfplan objektive Endpunkte festgelegt sein, welche diese besonderen Eigenschaften unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wegen der potenziellen Abhängigkeit zwischen den beiden Augen und Bedenken bezüglich der Compliance der Teilnehmer werden bilaterale Studien gegenüber kontralateralen Studien bevorzugt.

Bei der Prüfung eines Kontaktlinsenpflegemittels muss als Regelfall für die meisten Produkte das Tragen von Kontaktlinsen vorgesehen werden, so dass die Exposition der Teilnehmer gegenüber diesen Produkten maximiert wird. Jedoch kann eine Studie an einer Linse oder einem Reiniger zum turnusmäßigen Gebrauch, der in wöchentlichen Abständen angewendet wird, mehr wertvolle klinische Daten bezüglich der Wirksamkeit liefern, wenn die Untersuchung auf Basis von Teilnehmern, die das Produkt länger tragen, erfolgt, als bei einer ähnlichen Untersuchung auf Basis von Teilnehmern, die Kontaktlinsen für Tagestragen anwenden.

Wenn Tagestragen angewendet wird und Sicherheit des Produktes ein grundlegendes Ziel ist, sollte eine der nach Abgabe des Produktes durchgeführten Nachkontrollen bereits 1 h bis 2 h nach dem Aufsetzen der Linsen vorgenommen werden, um die Beobachtung einer etwaigen kornealen und konjunktivalen Anfärbung und Rötung aufgrund einer unmittelbaren toxischen Reaktion zu ermöglichen.

Bei Produkten, die für die Kontaktlinsenreinigung vorgesehen sind, muss ein objektives Maß für Ablagerungen auf der Linse bei mindestens einer Linse je Teilnehmer am Ende der klinischen Studie vorliegen.

Wenn der Sponsor eines Kontaktlinsenpflegemittels dessen Anwendung für einen bestimmten Kontaktlinsentyp in der Kennzeichnung empfehlen möchte, sollte die Kompatibilität des Produktes mit dem betreffenden Kontaktlinsentyp prä-klinisch und im Rahmen der klinischen Prüfung bestätigt werden.

Wenn im Rahmen der klinischen Prüfung keine Daten über die Verwendung bei einer bestimmten Art von Linsenmaterial erfasst wurden (z. B. Silikonhydrogellinsen), sollte diese Tatsache aus der Produktkennzeichnung klar ersichtlich sein.

ANMERKUNG 2 Anhang A gibt einen Leitfaden für die Auslegung einer klinischen Prüfung.

4.2.2 Parameter für Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemittel

Im Rahmen der klinischen Prüfung von Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemitteln sollten die folgenden Parameter bewertet werden.

4.2.2.1 Bewertungen von Kontaktlinsen

- a) Sehschärfe;
- b) Refraktion (Änderungen der Refraktion vom Ausgangswert bis zur Abschlussuntersuchung);
- c) Messungen der Krümmung der Hornhautvorderfläche, z. B. Keratometrie, Hornhauttopographie;
- d) Position/Zentrierung der Linse;
- e) Bewegung der Linse;
- f) Benetzbarkeit der Linsenoberfläche;
- g) Ablagerungen auf der Linsenoberfläche;
- h) Zustand der Linse, z. B. Defekte, Beschädigung, Verfärbung;
- i) Bewertung des Tragekomforts durch den Teilnehmer;
- j) Bewertung des Sehvermögens durch den Teilnehmer;

k) Bewertung der Handhabung durch den Teilnehmer.

Zusätzliche Parameter können in der klinischen Prüfung untersucht werden, um besondere Produktanforderungen zu unterstützen.

ANMERKUNG 1 Anhang C stellt einen Leitfaden für die Einstufung jedes dieser Parameter bereit.

ANMERKUNG 2 Die Bewertung von Symptomen, Problemen oder Beschwerden durch Teilnehmer darf ebenfalls erfasst werden.

4.2.2.2 Bewertungen des vorderen Augenabschnitts

- a) Hornhaut-Ödeme;
- b) Hornhautinfiltrationsereignisse;
- c) Gefäßeinsprossung in die Hornhaut;
- d) Anfärbung der Hornhaut;
- e) konjunktivale Befunde;
- f) Befunde der palpebralen Konjunktiva;
- g) Hornhautulzerationen;
- h) Hornhauttrübung;
- i) Hypopyon;
- j) vordere Uveitis;
- k) korneale Vernarbung.

Zusätzliche Parameter können in der klinischen Prüfung untersucht werden, um besondere Produktanforderungen zu unterstützen.

ANMERKUNG 1 Die Hornhautdicke, endotheliale Irregularitäten und die endotheliale Zelldichte dürfen in Orthokeratologie-Studien zum verlängerten Tragen oder Tragen über Nacht ebenfalls gemessen werden.

ANMERKUNG 2 Anhang B stellt einen Leitfaden bezüglich Einstufungen einiger dieser Parameter bereit.

4.3 Sonstige Betrachtungen

Ernste unerwünschte Ereignisse am Auge sowie alle unerwünschten Nebenwirkungen des Medizinprodukts müssen auf einem eigenen Berichtsformular für unerwünschte Ereignisse erfasst werden, das, wie jeweils erforderlich, an den Sponsor und entsprechende Behörden weitergeleitet werden muss. Alle anderen unerwünschten Ereignisse am Auge müssen auf den standardmäßig verwendeten Untersuchungsberichtsformularen angegeben werden.

Anhang A (informativ)

Bestandteile einer klinischen Prüfung (CI, en: clinical investigation)

A.1 Allgemeines

Im Folgenden werden Bestandteile eines klinischen Prüfplans genannt, die für die Datengewinnung zum Zweck der Beurteilung der Sicherheit und Leistungsfähigkeit von Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemitteln hilfreich sein können.

ANMERKUNG Um Risiken bei den Orthokeratologie-Tragemodi „verlängertes Tragen“ und „Tragen über Nacht“ auf ein Mindestmaß zu verringern, wird empfohlen, solche Parameter wie Hornhautdicke/Hornhaut-Ödeme vor der Durchführung der klinischen Prüfung zur Beurteilung der Sicherheit und Leistung zu bewerten.

A.2 Umfang und Dauer der Studie

A.2.1 Untersuchung von Kontaktlinsen

Eine Anleitung bezüglich der für klinische Prüfungen von Kontaktlinsen zur Korrektur von Refraktionsfehlern empfohlenen Anzahl der Teilnehmer ist in Tabelle A.1 angegeben.

Tabelle A.1 — Anleitung für die Anzahl der Teilnehmer (Mindestanzahl abgeschlossener Teilnehmer), die für klinische Prüfungen von Kontaktlinsen zur Korrektur von Refraktionsfehlern empfohlen wird (informativ)

Trageregime oder Häufigkeit des Austauschs	Mindestanzahl abgeschlossener Teilnehmer je Gruppe am Ende der Studie	Dauer	Material und Design
Tagestragen — wiederverwendbar — Einweg-Kontaktlinse (einmaliger Gebrauch)	50	3 Monate	Materialien mit neuen Inhaltsstoffen; wesentliche Änderungen des Designs [#]
	30	30 Tage	Materialien mit neuem Zusammensetzungsverhältnis der Inhaltsstoffe [*]
Tagestragen, Orthokeratologie	50	3 Monate oder länger sofern zur Erreichung der vorgegebenen Stabilität des Datenmaterials erforderlich	Materialien mit neuen Inhaltsstoffen; wesentliche Änderungen des Designs [#]
verlängertes Tragen, bis 7 Tage	160	12 Monate	Materialien mit neuen Inhaltsstoffen; wesentliche Änderungen des Designs [#]
verlängertes Tragen, bis 30 Tage	570	12 Monate	Materialien mit neuen Inhaltsstoffen; wesentliche Änderungen des Designs [#]

Tabelle A.1 (fortgesetzt)

Trageregime oder Häufigkeit des Austauschs	Mindestanzahl abgeschlossener Teilnehmer je Gruppe am Ende der Studie	Dauer	Material und Design
Tragen über Nacht, Orthokeratologie	160	12 Monate	genehmigtes, registriertes oder zugelassenes etabliertes Material für verlängertes Tragen; wesentliche Änderungen des Designs [#]
	300	12 Monate	Materialien mit neuen Inhaltsstoffen
[#] Wesentliche Änderungen des Designs sind Änderungen, durch die neue oder zusätzliche Risiken eingebracht werden. [*] Mit anderen physikalisch-chemischen Eigenschaften (Wassergehalt und Sauerstoffdurchlässigkeit (Dk) nicht innerhalb der ISO-Grenzabweichung wie in ISO 18369-2, Tabelle 4 festgelegt).			

ANMERKUNG 1 Die tatsächliche Anzahl der Teilnehmer in einer Studie sollte auf statistischen Berechnungen beruhen, die alle für die Beurteilung von Sicherheit und Leistung maßgebenden Themen betreffen.

ANMERKUNG 2 Eine Einzelarmstudie ist für Studien an orthokeratologischen Kontaktlinsen (über Nacht oder Tagestragen) zulässig.

A.2.2 Untersuchungen von Kontaktlinsenpflegemitteln

A.2.2.1 Kontaktlinsenpflegemittel, einschließlich Kochsalzlösungen, Reiniger zur täglichen Anwendung, Reiniger zur Anwendung in einem anderem festgelegten Turnus, Lösungen zur Kontaktlinsendesinfektion, Neutralisierungslösungen, Gleit- und Nachbenetzungsmittel, Aufbewahrungs- und Abspüllösungen und Mehrzwecklösungen, die einen neuen aktiven Inhaltsstoff enthalten, oder die einen aktiven Inhaltsstoff in einer Konzentration enthalten, die von derjenigen in einem vergleichbaren genehmigten, registrierten oder zugelassenen Produkt abweicht, sollten einer 3-monatigen klinischen Prüfung unterworfen werden.

A.2.2.2 Produkte zum Gebrauch für weiche (Hydrogel-)Kontaktlinsen: Der Umfang der Studie (abgeschlossene Teilnehmer) sollte 30 Teilnehmer für die zu untersuchende Lösung und 15 Teilnehmer für die Kontrolllösung (eine genehmigte, registrierte oder zugelassene Lösung für denselben Anwendungszweck) betragen, und zwar für jede betreffende repräsentative Linsenkategorie wie z. B.:

- Gruppe 1;
- Gruppe 4;
- Eine separate Gruppe für jede Silikonhydrogellinse, Gruppe 5A, 5B und 5C mit und ohne Oberflächenmodifikationen wie in ISO 18369-1, 4.6, Tabelle 3 und 4.9 beschrieben. Zum Beispiel sollten für 6 Kontaktlinsengruppen/-untergruppen bei 30 Teilnehmern in der Prüf- und 15 in der Kontrollgruppe am Ende der Studie insgesamt mindestens 270 abgeschlossene Teilnehmer bewertet werden.

A.2.2.3 Produkte zum Gebrauch mit formstabilen Linsen: Der Umfang der Studie (abgeschlossene Teilnehmer) sollte 30 Teilnehmer, die die zu untersuchende Lösung anwenden, und 15 Teilnehmer, die die Kontrolllösung (eine derzeit genehmigte, registrierte oder zugelassene Lösung für denselben Anwendungszweck) anwenden, betragen, und zwar für jede betreffende Materialgruppe.

A.2.2.4 Kontaktlinsenpflegemittel, die keine neuen aktiven Inhaltsstoffe (wie in A.2.2.1 beschrieben) enthalten, sondern lediglich aktive Inhaltsstoffe in einem niedrigeren Konzentrationsbereich enthalten als dies bei einem vergleichbaren genehmigten, registrierten oder zugelassenen Produkt der Fall ist, sollten einer 1-

monatigen klinischen Prüfung unterworfen werden. In diesem Fall sollten im Umfang der Studie nur etwa halb so viele Teilnehmer einbezogen werden wie in A.2.2.2 und A.2.2.3 empfohlen, wobei die gleiche allgemeine Verteilung der Teilnehmer anzuwenden ist.

A.2.3 Statistische Betrachtungen für Sicherheitsbeurteilungen von Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemitteln

A.2.3.1 Allgemeines

Grundlegende Bewertung der Sicherheit: Der wichtigste Endpunkt in Bezug auf die Sicherheit sollte die Häufigkeit von ernsten und wesentlichen unerwünschten Ereignissen sein, die außer bei kontralateralen Studien je Teilnehmer und nicht je Auge berechnet wird.

A.2.3.2 Beurteilungen von verlängerten Tragezeiten

Die Nullhypothese, H_0 , besagt, dass die Testrate von unerwünschten Ereignissen am Endpunkt, p_t , abzüglich der Kontrollrate von unerwünschten Ereignissen am Endpunkt, p_c , größer oder gleich der klinisch nicht signifikanten Differenz, δ , zwischen den beiden Raten ist.

Die Gegenhypothese, H_a , besagt, dass die Testrate von unerwünschten Ereignissen am Endpunkt, p_t , abzüglich der Kontrollrate von unerwünschten Ereignissen am Endpunkt, p_c , unterhalb der klinisch nicht signifikanten Differenz, δ , zwischen den beiden Raten liegt.

$$H_0: p_t - p_c \geq \delta$$

$$H_a: p_t - p_c < \delta$$

Dabei ist

p_t der Anteil in der Testgruppe;

p_c der Anteil in der Kontrollgruppe.

Wenn ein Verhältnis von 1 : 1 für die Verteilung der Teilnehmer auf die Test- und die Kontrollgruppe angesetzt wird, wird die erforderliche Mindestanzahl, n , von abgeschlossenen Teilnehmern in jeder Behandlungsgruppe bestimmt durch:

$$n = \frac{(Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2 \times [p_t(1 - p_t) + p_c(1 - p_c)]}{\delta^2}$$

Dabei ist

α das Signifikanzniveau (auch als Typ-1-Fehlerrate bekannt);

$1 - \beta$ die Trennschärfe des Tests;

Z das Standardnormalquantil.

Folgendes ist ein Beispiel für die Berechnung, die Annahmen trifft, die sich für klinische Studien von Hydrogel- oder Silikonhydrogel-Kontaktlinsen für 7-tägiges verlängertes Tragen als zweckmäßig erwiesen haben. Bei einer Kontrollrate, p_c , und einer Testrate, p_t , von 0,033 (unter H_a), einer klinisch nicht signifikanten Differenz, δ , von 0,05, einer Trennschärfe, $1 - \beta$, von 0,80, und einem Signifikanzniveau, α , von 0,05 beträgt die Mindestanzahl von abgeschlossenen Teilnehmern je Behandlungsgruppe:

$$n = \frac{(0,84 + 1,64)^2 \times [0,033 \times (1 - 0,033) + 0,033 \times (1 - 0,033)]}{0,05^2} \approx 158$$

Diese Gleichung gilt nur, wenn für die Gegenhypothese H_a angenommen wird, dass die Testrate der unerwünschten Ereignisse gleich der Kontrollrate ist, $p_t = p_c$. Wenn diese Annahme nicht zutrifft, kann die folgende Gleichung angewendet werden, um eine näherungsweise Berechnung der Anzahl der Teilnehmer vorzunehmen:

$$n = \frac{(Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2 \times [p_t(1 - p_t) + p_c(1 - p_c)]}{(p_t - p_c - \delta)^2}$$

Für klinische Studien von Hydrogelkontaktlinsen für 30-tägiges verlängertes Tragen wird empfohlen, eine Linse für 7-tägiges verlängertes Tragen (getragen bis 6 Nächte/7 Tage) als Kontrolle zu verwenden. Folgendes ist ein Beispiel für die Berechnung, die Annahmen trifft, die sich für viele klinische Studien von Hydrogelkontaktlinsen für 30-tägiges verlängertes Tragen als zweckmäßig erwiesen haben. Bei einer Kontrollrate, p_c , von 0,033 und einer Testrate, p_t , von 0,053 (unter H_a), einer klinisch nicht signifikanten Differenz, δ , von 0,05, einer Trennschärfe, $1 - \beta$, von 0,80, und einem Signifikanzniveau α von 0,05 beträgt die Mindestanzahl von abgeschlossenen Teilnehmern je Behandlungsgruppe:

$$n = \frac{(0,84 + 1,64)^2 \times [0,053 \times (1 - 0,053) + 0,033 \times (1 - 0,033)]}{(0,053 - 0,033 - 0,05)^2} \approx 562$$

Bei der praktischen Umsetzung sollte diese Zahl entsprechend angepasst werden, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass in 1-jährigen Studien an Kontaktlinsen üblicherweise von einer Ausfallrate von 20 % bis 25 % auszugehen ist. Daher würde bei dem vorstehenden Beispiel einer klinischen Studie einer Kontaktlinse für 7-tägiges verlängertes Tragen die empfohlene Anzahl der Teilnehmer auf etwa 215 Personen je Teilnehmergruppe angepasst werden. Für das vorstehende Beispiel einer Studie einer Kontaktlinse für 30-tägiges verlängertes Tragen würde die empfohlene Anzahl der Teilnehmer etwa 760 Personen je Teilnehmergruppe betragen.

Falls eine höhere Teilnehmer-Ausfallrate als die Mindestausfallrate festgestellt wird, sollten am Ende der Studie Empfindlichkeitsanalysen (z. B. im Hinblick auf die wechselseitige Auswirkung verschiedener Einflussfaktoren) durchgeführt werden, um die Belastbarkeit des Studienergebnisses unter Berücksichtigung von möglicherweise versäumten Beobachtungen zu beurteilen.

Die vollständige Sicherheitsanalyse sollte eine vollständige Diskussion und Beurteilung der Raten unerwünschter Ereignisse jeder Art, des Ernstes, Schweregrades, der Dauer, der notwendigen Behandlung und der Folgekrankheiten für jedes berichtete unerwünschte Ereignis, eine kurze Fallgeschichte für jedes unerwünschte Ereignis und eine Gesamtbeurteilung der relativen Sicherheitsergebnisse der beiden Arme basierend auf all diesen Faktoren umfassen.

A.2.3.3 Beurteilungen von Hydrogel-, Silikonhydrogel- oder formstabilen gasdurchlässigen Kontaktlinsen für das Tagestragen

Die Anzahl der Teilnehmer ist so ausgelegt, dass hinreichend sicher ist, dass in Abhängigkeit von der erwarteten Komplikationsrate, mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 % mindestens eine Komplikation eintritt. Zum Beispiel

- besteht bei 30 Teilnehmern eine Wahrscheinlichkeit von 95 %, dass mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt wird, unter Annahme einer hypothetischen Komplikationsrate von 10 %.
- besteht bei 50 Teilnehmern eine Wahrscheinlichkeit von 95 %, dass mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt wird, unter Annahme einer hypothetischen Komplikationsrate von 6 %.

Daher kann bei einer Teilnehmergruppe von 30 (abgeschlossenen) Teilnehmern, die über kurze Zeit (30 Tage) ein zu prüfendes Produkt anwenden, das Eintreten eines unerwünschten Ereignisses bei zwei bis drei Teilnehmern zu Bedenken hinsichtlich der Biokompatibilität und grundlegenden Sicherheit des geprüften Produktes führen.

Jede klinische Prüfung, bei der sich mehr als eine unerwünschte Reaktion ergibt, sollte eine angemessene Begründung einschließen, welche die Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes belegt.

Die erwarteten Komplikationsraten sollten auf früheren Studien und/oder auf von Fachleuten begutachteter Literatur beruhen.

A.2.3.4 Beurteilungen von Kontaktlinsenpflegemitteln

Die Teilnehmeranzahl von klinischen Prüfungen ist so ausgelegt, dass eine Wahrscheinlichkeit von 95 % besteht, dass in einer Studie je Materialgruppe mindestens eine Komplikation eintritt. Bei einem hypothetischen Beispiel bedeutet dies, falls die wahre Komplikationsrate $\geq 10\%$ beträgt, dass in einer Studie je Materialgruppe mindestens 30 (abgeschlossene) Teilnehmer über kurze Zeit (30 Tage) das zu prüfende Kontaktlinsenpflegemittel anwenden sollten. Studien sollten alle Materialgruppen einschließen, für die das betreffende Produkt von Interesse sind.

Jede klinische Prüfung, bei der sich mehr als eine unerwünschte Reaktion ergibt, sollte eine angemessene Begründung einschließen, welche die Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes belegt.

Die erwarteten Komplikationsraten sollten auf früheren Studien und/oder auf von Fachleuten begutachteter Literatur beruhen.

A.2.4 Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Nebenwirkungen des Medizinprodukts

A.2.4.1 Allgemeines

Unerwünschte Ereignisse sollten unterschieden werden nach solchen, die im Zusammenhang mit dem Produkt stehen, und solchen, die dies nicht tun. Bei allen Infiltraten der Hornhaut, Hornhautulzerationen, Hornhaut-Vaskularisationen usw. muss von einem Zusammenhang mit dem Produkt ausgegangen werden, es sei denn, aus der Dokumentation des Falles geht eindeutig ein anderer Ursprung hervor. Alle ernststen unerwünschten Ereignisse, die sich möglicherweise auf die Sehschärfe auswirken, müssen im Untersuchungsbericht einschließlich der vermuteten Diagnose/Ätiologie aufgezeichnet werden. Alle Teilnehmer, bei denen ein unerwünschtes Ereignis eingetreten ist, sollten nachkontrolliert werden, bis das unerwünschte Ereignis abgeklungen ist oder sich stabilisiert hat.

Alle unerwünschten Ereignisse und etwaige neue Informationen bezüglich dieser Ereignisse müssen während der gesamten klinischen Prüfung zeitnah dokumentiert werden und müssen wie in ISO 14155, 9.2.5 und 10.8 festgelegt im Bericht angegeben werden. Für eine Kategorisierung von unerwünschten Ereignissen siehe auch ISO 14155, Anhang F.

A.2.4.2 Ernste unerwünschte Ereignisse

Ernste unerwünschte Ereignisse sind solche Ereignisse, die entweder die dauerhafte Schädigung einer Augenfunktion oder Schädigung einer Augenstruktur unmittelbar zur Folge haben oder eine solche potenziell verursachen, oder möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machen.

Ernste unerwünschte Ereignisse können alle gefährlichen, das Sehvermögen bedrohenden Situationen, die als Folge der Anwendung des zu prüfenden Produktes auftreten, einschließen, einschließlich der folgenden, aber nicht allein darauf begrenzt:

- a) Verdacht auf infektiöse Ulzerationen (definiert als fortschreitende Erosion des Hornhautgewebes). Anzeichen hierfür können unter anderem folgende sein: irreguläre fokale Infiltrate ($> 1\text{ mm}$); aktive Läsionen mit erhöhten Rändern; signifikante diffuse Infiltration; Hornhaut von der Vorderfläche bis ins mittlere Stroma betroffen; Erosion überlagert von Anfärbung; konjunktivale Ödeme und Lid-Ödeme; Vorderkammerreaktion (vordere Uveitis); bulbäre und limbale Rötung. Symptome in Verbindung mit einem Verdacht auf infektiöse Ulzeration (mikrobielle Keratitis) können folgende einschließen: schnell einsetzender Schmerz; Rötung; eitrig oder schleimig-eitrig Absonderungen; Tränenfluss; erhöhte Lichtempfindlichkeit. Für die Zwecke der Berichterstattung sollte ein Hornhautulcus, das *eine* der folgenden Eigenschaften aufweist, als dieser Kategorie zugehörig betrachtet werden:

- 1) Lage: zentrale 6 mm;

- 2) Eindringen in die Bowman'sche Membran;
 - 3) Infiltrat > 2 mm Durchmesser;
 - 4) in Verbindung mit vorderer Uveitis $\geq$ Grad 2 (für eine Bewertungsskala wird auf B.9 verwiesen);
 - 5) in Verbindung mit einer Erhöhung des Augeninnendrucks
 - 6) positiver Befund (Mikroorganismen) in der Zellkultur;
 - 7) zunehmende Größe oder Schwere bei aufeinander folgenden Kontrolluntersuchungen.
- b) Jegliche Veränderung in den zentralen 6 mm der Hornhaut (zum Beispiel Vaskularisation), die eine dauerhafte Eintrübung zur Folge hat.
- c) Alle ernstesten unerwünschten Nebenwirkungen am Auge einschließlich Hypopyon.
- d) Jegliche Hornhaut-Vaskularisation in den zentralen 6 mm der Hornhaut.
- e) Verschlechterung der Sehschärfe um zwei oder mehr Linien, die nach Auflösung oder Stabilisierung von Anzeichen und Symptomen fortbesteht.
- f) Alle Fälle von vorderer Uveitis.

A.2.4.3 Bedeutsame unerwünschte Ereignisse

Folgendes sind Beispiele für bedeutsame unerwünschte Ereignisse (die symptomatisch oder asymptomatisch sein können). Bedeutsame unerwünschte Ereignisse sind solche, die:

- eine (vorübergehende oder dauerhafte) Unterbrechung der Anwendung des geprüften Erzeugnisses rechtfertigen; oder
- aufgrund der Störung der normalen Augenstruktur oder -funktion (einschließlich berichteter wesentlicher Symptome beim Patienten) ein Eingreifen erfordern; oder
- der bei der klinischen Prüfung mitwirkende Untersucher für bedeutsam erachtet.

Bedeutsame, jedoch nicht ernste unerwünschte Ereignisse sollten folgende einschließen, sind aber nicht allein darauf beschränkt:

- periphere nicht fortschreitende vermutete nicht-infektiöse Ulzerationen;
- alle symptomatischen vermuteten nicht-infektiösen Hornhaut-Infiltrationsereignisse;
- alle Fälle von Anfärbung der Hornhaut größer oder gleich Stufe 3;
- jegliche vorübergehende Herabsetzung der bestkorrigierten Sehschärfe um zwei Linien oder mehr;
- alle Fälle von Hornhaut-Vaskularisation größer oder gleich Stufe 2;
- jegliches Vorkommnis am Auge, das eine vorübergehende Unterbrechung des Linsentragens notwendig macht.

A.3 Angabe der Ergebnisse

Tabelle A.2 bis Tabelle A.12 enthalten eine Anleitung für Vorlagen für Tabellen zur Darstellung der Ergebnisse. Es dürfen separate Tabellen für Test- und Kontrollgruppen verwendet werden. Nicht alle Tabellen sind für Studien jeder der Produktkategorien anwendbar.

Tabelle A.2 — Auflistung der in der Studie untersuchten Augen und Verteilung nach Status

Status	Anzahl der Augen	
	Kontrollaugen N_C	Testaugen N_T
Aufgenommen in die Studie		
Abgeschlossen	N_C	N_T
Aktive Kontaktlinsenträger (Nachkontrollen komplett)		
Abgabe der Test- und Kontrollprodukte	N_C	N_T
1. Nachkontrolle	N_C	N_T
2. Nachkontrolle	N_C	N_T
(Auflistung aller weiteren Nachkontrollen bis zur n -ten Nachkontrolle)		
Abgebrochen	N_C	N_T
Nicht zur Nachkontrolle wiedergekommen	N_C	N_T
Aufgenommen, aber keine Abgabe von Kontaktlinsen	N_C	N_T
Gesamtanzahl der Aufgenommenen	N_C	N_T

Tabelle A.3 — Tabellarische Erfassung der aktuellen Erfahrung im Kontaktlinsentragen, differenziert nach Augen und mit demographischen Daten

Insgesamt	Augen				
	Formstabile Linse	Hydrogellinse	Silikonhydrogellinse	Sonstige	Zwischensumme
Frühere Trageerfahrung nicht erfasst					
Keine frühere Trageerfahrung					
Neue Kontaktlinsenträger (weniger als 1 Monat Trageerfahrung)					
Erfahrene Kontaktlinsenträger: jüngste Erfahrungen					
Erfolgreich: Tagestragen					
Dauertragen					
sonstige					
Nicht erfolgreich: Tagestragen					
Dauertragen					
sonstige					
Gesamtanzahl der Kontaktlinsenträger					
Gesamtanzahl der Aufgenommenen					

Demographische Daten			
Alter der Teilnehmer:	von	bis	Durchschnitt:
Geschlecht:	weiblich:	männlich:	Verhältnis:
Ethnische Herkunft oder Rasse			
Geographische Herkunft			
Scheitelbrechwert der Kontaktlinsen: (Maxima)	+		D
	—		D
	Zylinder		D

Tabelle A.4 — Unerwünschte Ereignisse

Nicht dem Medizinprodukt zuzuschreibende unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschtes Ereignis	Zeitpunkt der Untersuchung (ab Abgabe)	Datum der erstmaligen Feststellung durch den Untersucher	Diagnose/Beschreibung	Status des Rückgangs (abgeklungen oder fortbestehend)/Datum des Rückgangs	Eingriff/ Behandlung (therapeutisch/ Überwachung)	Hat Teilnehmer abgebrochen?	Schwere	Ergebnis/Folge (oder ohne Folge zurückgegangen)	Endwert des bestkorrigierten Fern-Visus (Verringerung um Buchstaben oder Linien angeben)
1									
2									
3									
4									
usw.									
Gesamtanzahl der nicht dem Medizinprodukt zuzuschreibenden unerwünschten Ereignisse:									
Dem Medizinprodukt zuzuschreibende unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschte Nebenwirkung (ADE, en: Adverse device event)	Zeitpunkt der Untersuchung (ab Abgabe)	Datum der erstmaligen Feststellung durch den Untersucher	Diagnose/Beschreibung	Status des Rückgangs (abgeklungen oder fortbestehend)/Datum des Rückgangs	Eingriff/Behandlung (therapeutisch/ Überwachung)	Hat Teilnehmer abgebrochen?	Schwere	Ergebnis/Folge (oder ohne Folge zurückgegangen)	Endwert des bestkorrigierten Fern-Visus (Verringerung um Buchstaben oder Linien angeben)
1									
2									
3									
4									
usw.									
Gesamtanzahl der Augen mit unerwünschten Nebenwirkungen, die eine Behandlung erfordern:									

Tabelle A.5 — Spaltleuchtenbefunde bei Nachkontrollen, tabellarisch erfasst nach Augen und Auffälligkeit (Beispiel Epithel-Ödem)

Epithel- Ödem	Abgabe der Linsen	Nachkontrollen				Ungeplante Nachkontrollen	Abschlusskontrol- le
	Anzahl %	1 Anzahl %	2 Anzahl %	3 Anzahl %	4 Anzahl %	Anzahl %	1 Anzahl %
0 = kein 1 = ansatzwei- se 2 = mild 3 = mäßig 4 = schwer							
Gesamtanzahl der Augen							