

## DIN EN ISO 20916



ICS 11.100.10

Einsprüche bis 2021-06-09

**Entwurf**

**In-vitro-Diagnostika –  
Klinische Leistungsuntersuchungen an menschlichem  
Untersuchungsmaterial –  
Gute Studienpraxis (ISO 20916:2019);  
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 20916:2021**

In vitro diagnostic medical devices –  
Clinical performance studies using specimens from human subjects –  
Good study practice (ISO 20916:2019);  
German and English version prEN ISO 20916:2021

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro –  
Études des performances cliniques utilisant des prélèvements de sujets humains –  
Bonnes pratiques d'étude (ISO 20916:2019);  
Version allemande et anglaise prEN ISO 20916:2021

**Anwendungswarnvermerk**

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2021-04-09 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter [www.din.de/go/entwuerfe](http://www.din.de/go/entwuerfe) bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter [www.entwuerfe.normenbibliothek.de](http://www.entwuerfe.normenbibliothek.de), sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an [named@din.de](mailto:named@din.de) möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter [www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe](http://www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe) oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter [www.dke.de/stellungnahme](http://www.dke.de/stellungnahme) abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin oder Saatwinkler Damm 42/43, 13627 Berlin.

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

Gesamtumfang 154 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

## Nationales Vorwort

Der Text von ISO 20916:2019 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ als prEN ISO 20916:2021 übernommen, 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).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigefügt. 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 13485        | siehe | DIN EN ISO 13485           |
| ISO 14155        | siehe | DIN EN ISO 14155           |
| ISO 14971        | siehe | DIN EN ISO 14971           |
| ISO 18113-1:2009 | siehe | DIN EN ISO 18113-1:2013-01 |

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

## Nationaler Anhang NA (informativ)

### Literaturhinweise

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

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

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

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*

|                  |                                                                                                                                                                          |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Titel de:</i> | In-vitro-Diagnostika — Klinische Leistungsuntersuchungen an menschlichem Untersuchungsmaterial — Gute Studienpraxis (ISO 20916:2019)                                     |
| <i>Titel en:</i> | In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies using specimens from human subjects — Good study practice (ISO 20916:2019)                            |
| <i>Titel fr:</i> | Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Études des performances cliniques utilisant des prélèvements de sujets humains — Bonnes pratiques d'étude (ISO 20916:2019) |

## Inhalt

|                                                                                                                                                                                          | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Europäisches Vorwort .....                                                                                                                                                               | 4     |
| Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den<br>allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden<br>Verordnung (EU) 2017/746 ..... | 5     |
| Vorwort .....                                                                                                                                                                            | 9     |
| Einleitung .....                                                                                                                                                                         | 10    |
| 1 Anwendungsbereich .....                                                                                                                                                                | 13    |
| 2 Normative Verweisungen .....                                                                                                                                                           | 13    |
| 3 Begriffe .....                                                                                                                                                                         | 14    |
| 4 Ethische Erwägungen .....                                                                                                                                                              | 25    |
| 4.1 Allgemeines .....                                                                                                                                                                    | 25    |
| 4.2 Unangemessene Einflussnahme oder Anreize .....                                                                                                                                       | 25    |
| 4.3 Verantwortlichkeiten .....                                                                                                                                                           | 25    |
| 4.4 Einbeziehung der Ethikkommission .....                                                                                                                                               | 25    |
| 4.5 Einverständniserklärung .....                                                                                                                                                        | 26    |
| 5 Planung der klinische Leistungsuntersuchung .....                                                                                                                                      | 27    |
| 5.1 Allgemeines .....                                                                                                                                                                    | 27    |
| 5.2 Risikobewertung .....                                                                                                                                                                | 28    |
| 5.3 Design der klinischen Leistungsuntersuchung .....                                                                                                                                    | 28    |
| 5.4 Prüferbroschüre .....                                                                                                                                                                | 29    |
| 5.5 Protokoll der klinischen Leistungsuntersuchung (CPSP) .....                                                                                                                          | 29    |
| 5.5.1 Allgemeines .....                                                                                                                                                                  | 29    |
| 5.5.2 Verantwortlichkeiten des Prüfungsleiters .....                                                                                                                                     | 30    |
| 5.5.3 Inhalt des CPSP .....                                                                                                                                                              | 31    |
| 5.6 Prüfbögen .....                                                                                                                                                                      | 35    |
| 5.7 Aufzeichnung von Informationen zum Untersuchungsmaterial .....                                                                                                                       | 35    |
| 5.8 Verwendungsnachweis und Integrität des Untersuchungsmaterials .....                                                                                                                  | 36    |
| 5.9 Auswahl des Untersuchungsortes .....                                                                                                                                                 | 36    |
| 5.9.1 Standortqualifizierung .....                                                                                                                                                       | 36    |
| 5.9.2 Standortbeurteilung .....                                                                                                                                                          | 36    |
| 5.9.3 Standortwahl .....                                                                                                                                                                 | 36    |
| 5.10 Monitoringplan .....                                                                                                                                                                | 36    |
| 5.11 Vereinbarungen .....                                                                                                                                                                | 37    |
| 5.12 Kennzeichnung .....                                                                                                                                                                 | 37    |
| 6 Erstbesuch des Untersuchungsortes .....                                                                                                                                                | 37    |
| 6.1 Allgemeines .....                                                                                                                                                                    | 37    |
| 6.2 Voraussetzungen .....                                                                                                                                                                | 38    |
| 6.3 Schulung .....                                                                                                                                                                       | 38    |
| 6.4 Einrichtung des Untersuchungsortes .....                                                                                                                                             | 39    |
| 7 Durchführung der klinische Leistungsuntersuchung .....                                                                                                                                 | 39    |
| 7.1 Allgemeines .....                                                                                                                                                                    | 39    |
| 7.2 Verantwortlichkeiten des Sponsors .....                                                                                                                                              | 39    |
| 7.3 Monitoring des Untersuchungsortes .....                                                                                                                                              | 40    |

|                                                                                            |                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7.3.1                                                                                      | Allgemeines .....                                                                  | 40 |
| 7.3.2                                                                                      | Routinemäßiges Monitoring .....                                                    | 40 |
| 7.3.3                                                                                      | Monitoringberichte .....                                                           | 41 |
| 7.4                                                                                        | Sicherheit und Vertraulichkeit der Daten.....                                      | 41 |
| 8                                                                                          | Beendigung der klinischen Leistungsuntersuchung.....                               | 41 |
| 8.1                                                                                        | Aktivitäten bei Beendigung .....                                                   | 41 |
| 8.2                                                                                        | Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung.....                                  | 42 |
| 8.3                                                                                        | Aufbewahrung von Dokumenten.....                                                   | 45 |
| 8.4                                                                                        | Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Leistungsuntersuchung..... | 45 |
| 9                                                                                          | Auditierung.....                                                                   | 45 |
| Anhang A (normativ) Zusätzliche allgemeine Anforderungen an bestimmte Untersuchungen ..... |                                                                                    | 46 |
| Anhang B (normativ) Protokoll der klinischen Leistungsuntersuchung (CPSP) .....            |                                                                                    | 50 |
| Anhang C (normativ) Prüferbroschüre .....                                                  |                                                                                    | 55 |
| Anhang D (normativ) Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung.....                      |                                                                                    | 57 |
| Anhang E (normativ) Kommunikation mit der Ethikkommission.....                             |                                                                                    | 61 |
| Anhang F (normativ) Einverständniserklärung .....                                          |                                                                                    | 63 |
| Anhang G (normativ) Kategorisierung unerwünschter Ereignisse .....                         |                                                                                    | 68 |
| Anhang H (informativ) Gute Dokumentation der klinischen Leistungsuntersuchung .....        |                                                                                    | 73 |
| Anhang I (informativ) Auditierung.....                                                     |                                                                                    | 78 |
| Literaturhinweise.....                                                                     |                                                                                    | 79 |

## Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 20916:2019 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ als prEN ISO 20916:2021 übernommen, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

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 |
| gilt nicht                                                        | gilt nicht                  | gilt nicht   |

### Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 20916:2019 wurde von CEN als prEN ISO 20916:2021 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 [Vollständige Verweisung auf den Normungsauftrag „M/xxx“]) erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika [OJ 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, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „soweit wie nach vernünftigem Ermessen möglich“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „soweit wie möglich und angemessen“ verringert, „beseitigt oder soweit wie möglich verringert“, „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 [OJ L 117]**

| Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Erläuterungen/Anmerkungen                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2                                                                                  | 5.2, B.7                                                | hinsichtlich der während einer klinischen Leistungsuntersuchung durchgeführten Nutzen-Risiko-Bewertung behandelt |
| 3 (a)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich in der klinischen Prüfung befindlicher Medizinprodukte behandelt                                    |
| 3 (b)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich in der klinischen Prüfung befindlicher Medizinprodukte behandelt                                    |
| 3 (c)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich in der klinischen Prüfung befindlicher Medizinprodukte behandelt                                    |

| Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Erläuterungen/Anmerkungen                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 (d)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich in der klinischen Prüfung befindlicher Medizinprodukte behandelt                                                       |
| 3 (e)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich der in der klinischen Prüfung befindlichen Medizinprodukte während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen behandelt |
| 4 (c)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich Sicherheitsgrundsätzen und Risikokontrollmaßnahmen für in der klinischen Prüfung befindliche Produkte behandelt        |
| 5 (a)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich in der klinischen Prüfung befindlicher Medizinprodukte behandelt                                                       |
| 5 (b)                                                                              | C.5                                                     | hinsichtlich in der klinischen Prüfung befindlicher Medizinprodukte behandelt                                                       |
| 6                                                                                  | C.5, D.7.1                                              | hinsichtlich in der klinischen Prüfung befindlicher Medizinprodukte behandelt, insbesondere für Begleitdiagnostika                  |
| 8                                                                                  | C.5                                                     | hinsichtlich der während einer klinischen Leistungsuntersuchung durchgeführten Nutzen-Risiko-Bewertung behandelt                    |
| 9.1 (b)                                                                            | 5.3                                                     | behandelt                                                                                                                           |
| 9.4.                                                                               | 5.3 h), B.8.1 b), C.2 d)                                | hinsichtlich klinischer Leistungsuntersuchungen behandelt                                                                           |
| 9.4. (a)                                                                           | 5.3 g), 5.3 h)                                          | hinsichtlich klinischer Leistungsuntersuchungen behandelt                                                                           |
| 9.4. (b)                                                                           | 5.3 g), 5.3 h)                                          | hinsichtlich klinischer Leistungsuntersuchungen behandelt                                                                           |
| 20.2 (e)                                                                           | 5.12                                                    | hinsichtlich der Kennzeichnung des Produkts im Rahmen der klinischen Leistungsuntersuchung behandelt                                |
| 20.3 (e)                                                                           | 5.12                                                    | in Bezug auf Produkte für eine klinische Leistungsuntersuchung behandelt                                                            |
| 20.4.1 (aa)                                                                        | 5.3 c) zweiter Aufzählungspunkt, 5.3 j)                 | hinsichtlich der während klinischer Leistungsuntersuchungen erhaltenen Merkmale behandelt                                           |

**Tabelle ZA.2 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang XIII der Verordnung (EU) 2017/746 [OJ L 117]**

| Anforderungen der Verordnung 2017/746, Anhang XIII (EU) | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm        | Erläuterungen/ Anmerkungen                              |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 2.2                                                     | 4.1, 4.3, 4.4, 5.5.2 (b), 5.5.2 (n), 5.5.3.17, 5.10 (c), 7.3.1 | hinsichtlich ethischer Erwägungen behandelt             |
| 2.3.1                                                   | 5.3                                                            | hinsichtlich Untersuchungsdesign behandelt              |
| 2.3.1                                                   | 5.3 o), B.8.1 c)                                               | hinsichtlich der Minimierung von Verzerrungen behandelt |

| Anforderungen der Verordnung 2017/746, Anhang XIII (EU) | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Erläuterungen/ Anmerkungen                                                             |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3.2                                                   | 5.5.3                                                   | hinsichtlich des Inhalts des CPSP behandelt                                            |
| 2.3.2 (a)                                               | 5.5.3.2                                                 | hinsichtlich der Identifizierung der Untersuchung behandelt                            |
| 2.3.2 (b)                                               | 5.5.3.4                                                 | hinsichtlich der Sponsorangaben behandelt                                              |
| 2.3.2 (c)                                               | 5.9                                                     | hinsichtlich der Identifizierung und Qualifizierung von Untersuchungszentren behandelt |
| 2.3.2 (e)                                               | 5.5.3.3, 5.5.3.8                                        | hinsichtlich der Angaben des Produkts behandelt                                        |
| 2.3.2 (f)                                               | 5.5.3.9, 5.7                                            | hinsichtlich der Angaben des Untersuchungsmaterials behandelt                          |
| 2.3.2 (g)                                               | 5.5.3.6                                                 | hinsichtlich der Zusammenfassung der Untersuchung behandelt                            |
| 2.3.2 (h)                                               | 5.2                                                     | behandelt                                                                              |
| 2.3.2 (o)                                               | 5.10                                                    | behandelt                                                                              |
| 2.3.3                                                   | 8.2, Anhang D                                           | behandelt                                                                              |

**Tabelle ZA.3 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang XIV der Verordnung (EU) 2017/746 [OJ L 117]**

| Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/746, Anhang XIV | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Erläuterungen/Anmerkungen                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapitel I (erster Abs.)                                | 5.2                                                     | hinsichtlich der Risikobewertung behandelt                                                                                                                                      |
| Kapitel I (erster Abs.)                                | Anhang F.4 c) dritter Aufzählungspunkt                  | hinsichtlich der Informationen, die der Versuchsperson über die mit der interventionellen klinischen Leistungsuntersuchung verbundenen Risiken bereitgestellt werden, behandelt |
| 1.6.                                                   | 5.3                                                     | hinsichtlich des Designs der klinischen Leistungsuntersuchung behandelt                                                                                                         |
| 1.6.                                                   | 5.5.3, Anhang B                                         | hinsichtlich des Inhalts des CPSP behandelt                                                                                                                                     |
| 1.10.                                                  | 5.5.3.3                                                 | behandelt                                                                                                                                                                       |
| 1.11.                                                  | 5.5.3.6                                                 | behandelt                                                                                                                                                                       |
| 1.12.                                                  | 5.5.3.8                                                 | behandelt                                                                                                                                                                       |
| 1.13.                                                  | 5.1 dritter Absatz, 6.3                                 | hinsichtlich des Qualifikationsnachweises des Prüfers und des Untersuchungszentrums behandelt                                                                                   |
| 1.13.                                                  | 5.9                                                     | hinsichtlich der Möglichkeit/Eignung des Standorts behandelt                                                                                                                    |

| Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/746, Anhang XIV | Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm | Erläuterungen/Anmerkungen                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.17.                                                  | Anhang C.6                                              | hinsichtlich der Liste der angewandten Normen und angewandten grundlegenden Anforderungen behandelt                   |
| 2.                                                     | Anhang C                                                | hinsichtlich der Prüferbroschüre behandelt                                                                            |
| 2.5.                                                   | Anhang C.5                                              | behandelt                                                                                                             |
| 2.7.                                                   | Anhang C.6 a) und b)                                    | hinsichtlich der Liste der angewandten Normen und angewandten grundlegenden Anforderungen behandelt                   |
| 3.                                                     | 5.5.3                                                   | hinsichtlich des Inhalts des CPSP behandelt                                                                           |
| 4.1.                                                   | Anhang C.6 a) und b)                                    | hinsichtlich der Liste der angewandten Normen und angewandten grundlegenden Anforderungen behandelt                   |
| 4.2.                                                   | 6.2 f), Anhang E.3                                      | behandelt                                                                                                             |
| 4.4.                                                   | 4.5                                                     | hinsichtlich übrig gebliebenem oder archiviertem Untersuchungsmaterial behandelt                                      |
| 4.4.                                                   | Anhang A.8 zweiter Absatz                               | hinsichtlich der Entschädigung behandelt                                                                              |
| 4.4.                                                   | Anhang E.2 c)                                           | hinsichtlich der erforderlichen Übersetzung des Dokuments behandelt                                                   |
| 4.4.                                                   | Anhang F.2                                              | hinsichtlich des Prozesses zur Einholung der Einverständniserklärung und der bereitgestellten Informationen behandelt |
| 4.4.                                                   | Anhang F.4, Anhang E.3                                  | hinsichtlich des Inhalts des Einverständniserklärungsdokuments behandelt                                              |
| 4.5.                                                   | 7.4                                                     | behandelt                                                                                                             |
| 4.6.                                                   | 5.2                                                     | hinsichtlich der Risikoanalyse behandelt                                                                              |
| Kapitel II 1.                                          | 7.2 c)                                                  | hinsichtlich der Informationspflicht von Sponsoren gegenüber den Behörden behandelt                                   |
| Kapitel II 1.                                          | 7.2. g)                                                 | hinsichtlich der Informationspflicht von Sponsoren gegenüber den Behörden behandelt                                   |
| Kapitel II 2.                                          | Anhang G                                                | hinsichtlich der Kategorisierung unerwünschter Ereignisse behandelt                                                   |
| Kapitel II 3.                                          | 8.3                                                     | behandelt                                                                                                             |
| Kapitel II 4.                                          | 5.10                                                    | hinsichtlich der Verpflichtungen zum Untersuchungsmonitoring behandelt                                                |

**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](http://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](http://www.iso.org/patents)).

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

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

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](http://www.iso.org/members.html) zu finden.

## Einleitung

In-vitro-Diagnostika (IVD) werden zur Durchführung von Prüfungen außerhalb des menschlichen Körpers verwendet, um wertvolle Informationen über die Gesundheit oder den physiologischen Zustand einer Person zu erhalten. Sie umfassen Prüfungen und zugehörige Produkte, wie Teststreifen und Reagenzien, unter Verwendung von Untersuchungsmaterial wie Blut, Gewebe oder Urin, zur Durchführung von Screenings, Diagnosen, Prognosen, prädiktiven Prüfungen und Monitoring der Bedingungen. In-vitro-Diagnostika (IVD) unterscheiden sich grundlegend von anderen Medizinprodukten, da sie ihre Funktion außerhalb des Körpers an menschlichem Untersuchungsmaterial erfüllen. Versuchspersonen sind bei der Leistungsprüfung von In-vitro-Diagnostika in der Regel keinen Risiken ausgesetzt, mit Ausnahme des Risikos, das mit den Verfahren zur Entnahme von Untersuchungsmaterial verbunden ist oder wenn die gewonnenen Informationen für die Patientenversorgung verwendet werden. Das Untersuchungsmaterial wird über normale Körperfunktionen gewonnen (z.B. Urin) oder durch den Einsatz invasiver Medizinprodukte, die eine Entnahme des Untersuchungsmaterials ermöglichen (z.B. Biopsie). Das Untersuchungsmaterial wird niemals in den menschlichen Körper zurückgeführt. Diese Unterschiede sind der Grund dafür, dass sich die Leistungs- und Risikomerkmale von In-vitro-Diagnostika von denen anderer Medizinprodukte abheben und einzigartig sind.

Die meisten Untersuchungen für In-vitro-Diagnostika werden mit aus den Resten von Untersuchungsmaterial stammenden Proben durchgeführt, die zum Zwecke der Standardversorgung entnommen wurden (übrig gebliebene oder archivierte Proben). Bei diesen Untersuchungen besteht kein Risiko für die Versuchspersonen, weder durch die vom In-vitro-Diagnostikum bereitgestellten Informationen noch durch das Entnahmeverfahren des Untersuchungsmaterials. Wenn jedoch kein übrig gebliebenes Untersuchungsmaterial verwendet wird, sollten zusätzliche Anforderungen berücksichtigt werden,

- wenn das Untersuchungsmaterial speziell für die Untersuchung entnommen wird und das Verfahren zur Entnahme des Untersuchungsmaterials ein zusätzliches Risiko für eine direkte Schädigung der Versuchsperson darstellt (z. B. Lumbalpunktion oder Gewebebiopsie, Blutentnahme bei Neugeborenen oder schwerkranken Patienten), und/oder
- wenn die von den In-vitro-Diagnostika während der Untersuchung gewonnenen Informationen verwendet werden, um Entscheidungen über die Patientenversorgung zu treffen (z.B. bei interventionellen Untersuchungen), was das Risiko eines indirekten Schadens für die Versuchsperson birgt (z. B. ein falsch negatives oder falsch positives Ergebnis, das zu unangemessenen Entscheidungen über die Patientenversorgung führt).

Bei der Mehrzahl der klinischen IVD-Leistungsuntersuchungen stellen sich Fragen im Zusammenhang mit der Verwendung von Versuchspersonen, die unter Druck gesetzt werden können, möglicherweise nicht, sollten aber fallweise geprüft werden.

In Anbetracht der Abhängigkeit von Untersuchungsmaterial, das dem Körper entnommen wird, und des fehlenden direkten Kontakts des IVD mit dem Patienten, unterscheiden sich die Fragen im Zusammenhang mit den Verfahren zur Einholung der Einverständniserklärung für klinische IVD-Leistungsuntersuchungen von denen, die mit anderen Medizinprodukten verbunden sind, insbesondere für Untersuchungen mit übrig gebliebenem oder archiviertem Untersuchungsmaterial. Dieses Dokument bietet Orientierungshilfe zu den Anforderungen für die verschiedenen oben beschriebenen Situationen für In-vitro-Diagnostika.

Dieses Dokument ist für klinische Leistungsuntersuchungen gedacht, da diese Untersuchungen mit Untersuchungsmaterial aus dem menschlichen Körper durchgeführt werden. Wenn anderes als übrig gebliebenes oder archiviertes Untersuchungsmaterial verwendet wird, bestehen möglicherweise zusätzliche Entnahmerisiken für die Versuchsperson. Auch bei interventionellen Untersuchungen kann ein Risiko für die Versuchspersonen von den Informationen ausgehen, die das Ergebnis des geprüften IVD liefert.

Dieses Dokument ist spezifisch für In-vitro-Diagnostika und verwendet daher Definitionen und Konzepte, die für In-vitro-Diagnostika geeignet sind. Es handelt sich um eine eigenständige Norm für klinische Leistungsuntersuchungen für In-vitro-Diagnostika. In der jeweiligen Situation, in der ein In-vitro-Diagnostikum und ein Medizinprodukt in einem integrierten System verwendet werden (z. B. eine Lanzette, ein IVD-Teststreifen und ein Blutzuckermessgerät), wird die Verordnung des jeweiligen Zuständigkeitsbereiches es entweder als In-vitro-Diagnostikum oder als Medizinprodukt definieren, und in der Folge müssen möglicherweise Aspekte sowohl dieses Dokuments als auch von ISO 14155 berücksichtigt werden.

Außer in diesen Fällen sollte dieses Dokument nicht in Verbindung mit ISO 14155 gelesen werden, die In-vitro-Diagnostika von ihrem Anwendungsbereich ausschließt.

Das in Bild 1 dargestellte Flussdiagramm bietet eine Orientierungshilfe zur Anwendung dieses Dokuments.

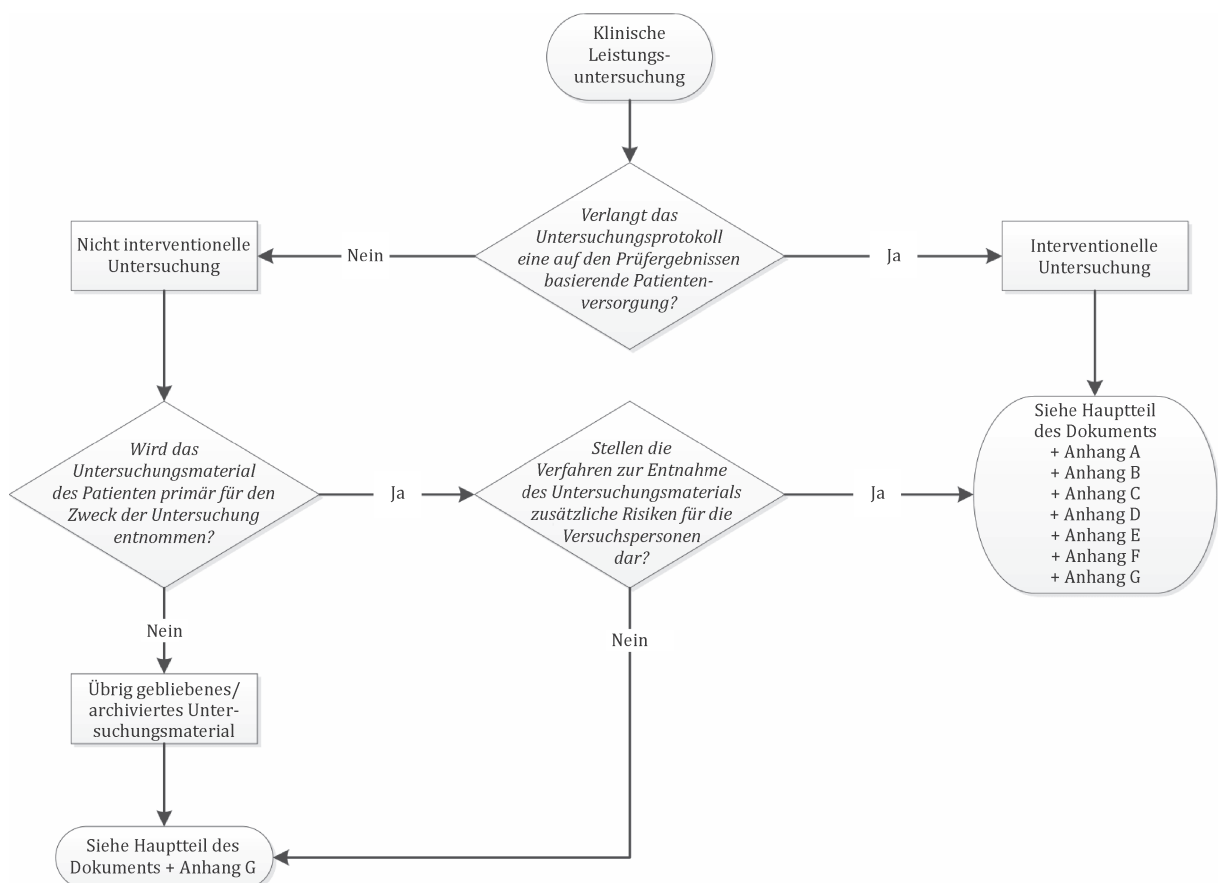


**Bild 1 — Flussdiagramm für die klinische Leistungsuntersuchung**

Der Hauptteil des Dokuments, zusätzlich zu Anhang G, enthält Mindestanforderungen für alle Untersuchungen. Es gelten keine zusätzlichen Anforderungen für Untersuchungen, bei denen übrig gebliebenes/archiviertes Untersuchungsmaterial verwendet wird, oder für Untersuchungen mit Verfahren zur Entnahme des Untersuchungsmaterials, die keine zusätzlichen Risiken für die Versuchsperson bergen.

Zusätzliche Anforderungen für interventionelle Untersuchungen und solche Untersuchungen, bei denen die Verfahren zur Entnahme des Untersuchungsmaterials ein Risiko für die vornehmlich für die Untersuchung ausgewählten Versuchspersonen darstellen, finden sich in Anhang A bis Anhang F. Die Art dieser Untersuchungen rechtfertigt ein erhöhtes Maß an Strenge bei den Anforderungen an die Durchführung der Untersuchung. Das Flussdiagramm gibt die Anhänge an, in denen die zusätzlichen Anforderungen für jede Art von komplexeren Untersuchungen beschrieben werden. Wenn nötig, werden in den Anhängen Unterschiede in den Anforderungen für die verschiedenen Untersuchungsarten beschrieben. Zusätzlich sind informative Anhänge enthalten, die Informationen zur Dokumentation der guten Studienpraxis (siehe Anhang H) und zur Auditierung (siehe Anhang I) liefern.

## 1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die gute Studienpraxis für die Planung, Gestaltung, Durchführung, Aufzeichnung und Meldung klinischer Leistungsuntersuchungen fest, die durchgeführt werden, um die klinische Leistungsfähigkeit und Sicherheit von In-vitro-Diagnostika (IVD) für Zulassungszwecke zu bewerten.

ANMERKUNG 1 Das Ziel dieser Untersuchungen ist es, die Fähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums in den Händen des vorgesehenen Anwenders zu bewerten, Ergebnisse in Bezug auf eine bestimmte gesundheitliche Verfassung oder einen physiologischen/pathologischen Zustand in der vorgesehenen Population zu liefern.

Das Dokument soll nicht beschreiben, ob die technischen Spezifikationen des betreffenden In-vitro-Diagnostikums durch die klinische Leistungsuntersuchung ausreichend abgedeckt sind.

Dieses Dokument legt die Grundsätze fest, die klinischen Leistungsuntersuchungen zugrunde liegen, und gibt allgemeine Anforderungen an, die dazu dienen

- sicherzustellen, dass die Durchführung der klinischen Leistungsuntersuchung zu zuverlässigen und soliden Untersuchungsergebnissen führen wird,
- die Verantwortlichkeiten des Sponsors und Prüfungsleiters festzulegen,
- die Arbeit von Sponsoren, klinischen Forschungseinrichtungen, Prüfern, Ethikkommissionen, Arzneimittelagenturen und anderen am Konformitätsbewertungsverfahren für In-vitro-Diagnostika beteiligten Institutionen zu unterstützen und
- die Rechte, Sicherheit, Würde und das Wohlbefinden der Versuchspersonen zu schützen, die Untersuchungsmaterial zur Verwendung in klinischen Leistungsuntersuchungen bereitstellen.

Analytische Leistungsuntersuchungen liegen außerhalb des Anwendungsbereiches dieses Dokuments.

ANMERKUNG 2 Wenn die Entnahme von Untersuchungsmaterial speziell für die analytische Leistungsuntersuchung ein zusätzliches Entnahmerisiko für die Versuchspersonen darstellt, können einige der Elemente dieses Dokuments (insbesondere die Anhänge) nützlich sein, um die Sicherheit der Versuchspersonen zu gewährleisten.

Klinische Leistungsuntersuchungen, die aus anderen Gründen als Zulassungszwecke vor und nach dem Inverkehrbringen durchgeführt werden, z. B. zu Zwecken der Erstattung, fallen nicht in den Anwendungsbereich dieses Dokuments.

ANMERKUNG 3 Einige der Elemente dieses Dokuments können für das Design solcher Untersuchungen nützlich sein, einschließlich der Sicherheit der Versuchspersonen und der Datenintegrität.

Dieses Dokument enthält keine Sicherheitshinweise für Labormitarbeiter oder anderes Personal, das das Untersuchungsmaterial entnimmt.

ANMERKUNG 4 Diese Informationen sind in anderen Veröffentlichungen [1], [12], [13] enthalten.

ANMERKUNG 5 Anwender dieses Dokuments können in Betracht ziehen, ob andere Normen und/oder Anforderungen auch für das In-vitro-Diagnostikum gelten, das Gegenstand der klinischen Leistungsuntersuchung ist, z. B. können in dem Fall, in dem es ein In-vitro-Diagnostikum und ein Medizinprodukt gibt, die in einem integrierten System verwendet werden (z. B. eine Lanzette, ein IVD-Teststreifen und ein Blutzuckermessgerät), Aspekte sowohl dieses Dokuments als auch von ISO 14155 berücksichtigt werden.

## 2 Normative Verweisungen

Es gibt keine normativen Verweisungen in diesem Dokument.

### 3 Begriffe

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 **unerwünschte Wirkung des Produkts** *unerwünschtes Ereignis* (3.2) im Zusammenhang mit dem Gebrauch eines geprüften In-vitro-Diagnostikums

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition bezieht unerwünschte Ereignisse ein, die sich aus nicht ausreichenden oder ungenauen Anleitungen für den Gebrauch, die Installation, das Funktionieren oder etwaige Fehlfunktionen des geprüften In-vitro-Diagnostikums ergeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht alle Ereignisse ein, die auf einen Benutzungsfehler oder auf einen bewussten Fehlgebrauch des geprüften In-vitro-Diagnostikums zurückzuführen sind.

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.1, modifiziert — angepasst für In-vitro-Diagnostika]

#### 3.2 **unerwünschtes Ereignis**

**AE**, en: adverse event

jegliches bei Versuchspersonen, Anwendern oder bei anderen Personen auftretende unerwünschte medizinische Ereignis, jede unangemessene Entscheidung zur Patientenversorgung, jegliche unbeabsichtigte Erkrankung oder Verletzung oder unerwünschte klinische Diagnose, die in irgendeinem Zusammenhang mit untersuchungsbezogenen Aktivitäten steht, unabhängig davon, ob sie mit dem geprüften In-vitro-Diagnostikum in Verbindung steht oder nicht

Anmerkung 1 zum Begriff: Unerwünschte Ereignisse können z. B. durch eine nicht ausreichende oder ungenaue Anleitung für den Gebrauch, die Aufstellung, die Installation, das Funktionieren oder etwaige Fehlfunktionen des geprüften In-vitro-Diagnostikums verursacht werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition schließt die Fehlfunktion oder Verschlechterung eines Produkts ein, die noch nicht zum Tod oder zu schweren Verletzungen geführt hat, die aber zum Tod oder zu schweren Verletzungen führen könnte.

Anmerkung 3 zum Begriff: Diese Definition ist nicht dafür vorgesehen, um zu bestimmen, ob ein Ereignis einer Arzneimittelagentur zu melden ist.

Anmerkung 4 zum Begriff: Für Anwender oder andere Personen ist diese Definition auf Ereignisse im Zusammenhang mit dem zu prüfenden In-vitro-Diagnostikum beschränkt.

Anmerkung 5 zum Begriff: Falsch negative oder falsch positive Ergebnisse werden nicht als unerwünschtes Ereignis betrachtet, es sei denn, in einer interventionellen Untersuchung werden auf der Grundlage dieser falschen Ergebnisse unangemessene Entscheidungen zur Patientenversorgung getroffen.

---

1 In Vorbereitung. Stand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung: ISO/DIS 14155:2019.

### 3.3

#### **analytische Leistung**

Fähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums zur Messung oder zum Nachweis eines bestimmten Analyten

[QUELLE: GHTF/SG5/N6:2012]

Anmerkung 1 zum Begriff: Die analytische Leistung kann analytische Empfindlichkeit (z. B. Nachweisgrenze), analytische Spezifität (z. B. Interferenzen, Kreuzreaktivität), Genauigkeit (abgeleitet aus Richtigkeit und Präzision), Linearität usw. umfassen.

### 3.4

#### **analytische Leistungsuntersuchung**

Untersuchung zur Feststellung oder Bestätigung der Fähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums zur Messung oder zum Nachweis eines bestimmten Analyten

### 3.5

#### **vorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts**

Wirkung, die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen im Bericht der Risikoanalyse identifiziert wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Vorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkungen des Produkts können auch im Untersuchungsprotokoll, in der Prüferbroschüre und in der Einverständniserklärung der Versuchsperson beschrieben werden, falls zutreffend.

### 3.6

#### **archiviertes Untersuchungsmaterial**

archivierte Probe

Untersuchungsmaterial oder *Probe* (3.42), die in der Vergangenheit entnommen wurde und aus Repositorien (z. B. Gewebebanken, Entnahmen kommerzieller Anbieter) stammen

[QUELLE: GHTF/SG5/N8:2012]

### 3.7

#### **Audit**

systematische, unabhängige Überprüfung der mit einer klinischen Leistungsuntersuchung in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente, um festzustellen, ob die Aktivitäten durchgeführt und die Daten nach dem Leistungsprotokoll der klinischen Untersuchung, den Standardarbeitsanweisungen und den festgelegten Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.3, modifiziert — angepasst für In-vitro-Diagnostika]

Anmerkung 1 zum Begriff: Die festgelegten Anforderungen beziehen sich auf die in diesem Dokument beschriebenen Anforderungen und können alle anderen anwendbaren Anforderungen, wie z. B. behördliche Bestimmungen, umfassen.

### 3.8

#### **Verblinden**

#### **Ausblenden**

Verfahren, bei dem eine oder mehrere der an der klinischen Leistungsuntersuchung beteiligten Parteien in Unkenntnis gehalten werden über alle Angaben im Zusammenhang mit der Verfassung oder dem physiologischen Zustand, der Behandlung, früheren Testergebnissen, demografischen Daten usw. der Person, von der das zu prüfende Untersuchungsmaterial gewonnen wurde, um Verzerrungen zu reduzieren

### 3.9

#### Prüfbogen

CRFs, en: case report forms

Satz gedruckter oder elektronisch gespeicherter Dokumente für einzelne Versuchspersonen, in dem Informationen enthalten sind, über die, wie im Protokoll der klinischen Leistungsuntersuchung festgelegt, einem Sponsor zu berichten ist

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.6, modifiziert — angepasst für In-vitro-Diagnostika]

### 3.10

#### klinische Leistungsfähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums

Fähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums, Ergebnisse zu liefern, die mit einer bestimmten klinischen Verfassung oder einem physiologischen/pathologischen Prozess/Zustand in Übereinstimmung mit der Zweckbestimmung (klinischer Prüfzweck, Zielpopulation und vorgesehener Anwender) korreliert sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Entsprechend der Zweckbestimmung kann die klinische Leistungsfähigkeit Erwartungswerte, diagnostische Sensitivität und diagnostische Spezifität basierend auf der bekannten klinischen Verfassung oder dem physiologischen/pathologischen Prozess/Zustand der Person sowie negative und positive prädiktive Werte basierend auf der Prävalenz der Krankheit umfassen.

[QUELLE: GHTF/SG5/N6:2012]

### 3.11

#### klinische Leistungsuntersuchung

Untersuchung, die zur Feststellung oder Bestätigung der *klinischen Leistungsfähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums* (3.10) durchgeführt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Vor dem Inverkehrbringen durchgeführte Prüfungen, die nicht auf die klinische Leistungsfähigkeit eines In-vitro-Diagnostikums abzielen, gelten nicht als klinische Leistungsuntersuchung (z. B. Untersuchungen mit Kundenfeedback, externe analytische Leistungsuntersuchungen, Forschungsstudien).

[QUELLE: GHTF/SG5/N6:2012]

### 3.12

#### Protokoll der klinischen Leistungsuntersuchung

CPSP, en: clinical performance study protocol

Dokument, in dem Begründung, Zielstellungen, Design, Risiko, geplante Analyse, Methodik, Monitoring, Durchführung und Berichtsführung der *klinischen Leistungsuntersuchung* (3.11) festgelegt sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Das CPSP ist nicht unbedingt ein einzelnes Dokument, sondern eine Reihe von Dokumenten, die sich aufeinander beziehen und auf die verwiesen wird, um das CPSP zu erstellen.

[QUELLE: GHTF/SG5/N8:2012]

### 3.13

#### Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung

CPSR, en: clinical performance study report

Dokument, in dem Zielstellungen, Design, Durchführung, statistische Analyse, Ergebnisse und Schlussfolgerung(en) einer klinischen Leistungsuntersuchung beschrieben werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Einige Elemente des Berichts der klinischen Leistungsuntersuchung können durch eigenständige Dokumente abgedeckt werden, auf die im Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung verwiesen wird.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der CPSR ist nicht unbedingt ein einzelnes Dokument, sondern eine Reihe von Dokumenten, die sich aufeinander beziehen und auf die verwiesen wird, um den CPSR zu erstellen.

[QUELLE: GHTF/SG5/N8:2012]

### 3.14

#### **Auftragsprüfinstitut**

Person oder Organisation, die der *Sponsor* (3.49) mit der Ausführung einer oder mehrerer der im Zusammenhang mit einer klinischen Leistungsuntersuchung anfallenden Aufgaben und Funktionen beauftragt hat

### 3.15

#### **Aufzeichnungen zum Verwendungsnachweis des Produkts**

Aufzeichnungen, die den physischen Standort aller geprüften In-vitro-Diagnostika dokumentieren, vom Versand der Produkte an das Untersuchungszentrum bis zur Rückgabe oder Entsorgung, sowie Aufzeichnungen, die den Erhalt, die Verwendung, die Rückgabe und die Entsorgung der geprüften In-vitro-Diagnostika dokumentieren

### 3.16

#### **Produktmangel**

Unzulänglichkeit eines Medizinproduktes in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Verwendbarkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit

Anmerkung 1 zum Begriff: Produktmängel umfassen Fehlfunktionen, Benutzungsfehler und unzureichende Bereitstellung von Informationen, einschließlich der Kennzeichnung, durch den Hersteller.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht Mängel im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder dem Vergleichsprodukt ein.

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.19]

### 3.17

#### **Endpunkt**

(primärer) Haupt- oder sekundärer Parameter, der in einer klinischen Leistungsuntersuchung herangezogen wird, um die Leistungsfähigkeit des *In-vitro-Diagnostikums* (3.24) zu beurteilen

Anmerkung 1 zum Begriff: Endpunkte können z. B. statistische Maße für die Leistungsfähigkeit oder klinische Ereignisse/Ergebnisse sein.

### 3.18

#### **Ethikkommission**

**EC**, en: ethics committee

unabhängiges Gremium, dessen Verantwortung darin besteht, klinische Prüfungen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die Rechte, die *Sicherheit* (3.41) und das Wohl der an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Versuchspersonen geschützt sind

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.24, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde gestrichen]

### 3.19

#### **Einverständniserklärung**

Prozess, in dem eine Person freiwillig ihre Bereitschaft erklärt, an einer bestimmten klinischen Leistungsuntersuchung teilzunehmen, nachdem sie über alle Aspekte dieser Untersuchung informiert wurde, die für eine Entscheidung über die Teilnahme relevant sind

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.27]

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments gilt die Erlaubnis üblicherweise für die Bereitstellung von Untersuchungsmaterial oder die Teilnahme an einer klinischen Leistungsuntersuchung.

Anmerkung 2 zum Begriff: Das Dokument zur Einverständniserklärung listet das Risiko/die Risiken und den Nutzen für die Versuchsperson auf, sofern zutreffend.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die bereitgestellten Informationen können breit gefächert sein, so dass das Untersuchungsmaterial für zukünftige unbestimmte Untersuchungen verwendet werden kann, oder die Informationen können spezifisch für eine bestimmte Untersuchung sein.

### 3.20

#### **vorgesehene Anwendung**

vorgesehener Zweck

objektives Ziel des Herstellers in Bezug auf die Anwendung eines Produkts, Prozesses oder einer Dienstleistung, wie sich dies in den vom Hersteller des In-vitro-Diagnostikums bereitgestellten Spezifikationen, Anweisungen und Informationen darstellt

Anmerkung 1 zum Begriff: Vorgesehene Anwendungsaussagen für die vom Hersteller von In-vitro-Diagnostika bereitzustellenden Informationen können zwei Bestandteile einschließen: eine Beschreibung der Funktionsweise des In-vitro-Diagnostikums (z. B. ein immunchemisches Messverfahren zum Nachweis des Analyten „x“ im Serum oder Plasma) und eine Aussage über die vorgesehene medizinische Anwendung der Untersuchungsergebnisse.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.31, modifiziert]

### 3.21

#### **interventionelle klinische Leistungsuntersuchung**

Untersuchung, bei der Prüfergebnisse, die während der Untersuchung gewonnen werden, Entscheidungen über die Versorgung des Patienten beeinflussen und als Grundlage von Behandlungen verwendet werden können

BEISPIEL      Untersuchungen für Begleitdiagnostika.

[QUELLE: GHTF/SG5/N8:2012]

### 3.22

#### **Prüferbroschüre**

Zusammenstellung von analytischen und klinischen Leistungsdaten, die für die klinische Leistungsuntersuchung relevant sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Prüferbroschüre enthält Nutzen-Risiko-Informationen des geprüften In-vitro-Diagnostikums und die Probenahmeverfahren.

### 3.23

#### **Prüfer**

stellvertretender Prüfer

Mit-Prüfer

einzelnes Mitglied eines Prüfungsteams an der Untersuchungsstätte, das vom Prüfungsleiter in der Untersuchungszentrum benannt und überwacht wird und kritische untersuchungsbezogene Verfahren durchführt oder wichtige untersuchungsbezogene Entscheidungen trifft

### 3.24

#### **In-vitro-Diagnostikum**

*Medizinprodukt* (3.28), allein oder in Kombination verwendet, vom Hersteller ausschließlich oder hauptsächlich für die In-vitro-Untersuchung von Proben aus dem menschlichen Körper vorgesehen, um Informationen für diagnostische, Überwachungs- oder Vergleichszwecke zu liefern

Anmerkung 1 zum Begriff: In-vitro-Diagnostika umfassen Reagenzien, Kalibriermittel, Kontrollmaterialien, Probensammelbehälter, Software und zugehörige Instrumente oder Apparate oder sonstige Artikel und werden z. B. für folgende Prüfzwecke verwendet: Diagnose, Diagnosehilfe, Screening, Monitoring, Prädisposition, Prognose, Vorhersage, Bestimmung des physiologischen Zustands.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.27, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde gestrichen, GHTF/SG1/N071:2012]

### 3.25

#### **übrig gebliebenes Untersuchungsmaterial**

übrig gebliebene Probe

unverfälschte Reste von menschlichem Untersuchungsmaterial, das im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis entnommen wurde, nach Durchführung aller Standardanalysen

Anmerkung 1 zum Begriff: Solche Proben würden andernfalls verworfen, da keine klinische Notwendigkeit mehr für sie besteht.

Anmerkung 2 zum Begriff: Dies kann Untersuchungsmaterial einschließen, das für Forschungszwecke oder andere Zwecke entnommen wurde, die nicht mit der betreffenden klinischen Leistungsuntersuchung in Verbindung stehen.

### 3.26

#### **gesetzlich Bevollmächtigter**

gesetzlicher Vertreter

Einzelperson oder juristische oder sonstige Körperschaft, die nach geltendem Recht dazu befugt ist, im Namen einer potentiellen Versuchsperson die Einwilligung zu deren Teilnahme an der klinischen Prüfung zu erklären

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.32, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde gelöscht, erste Vorzugsbenennung wurde hinzugefügt und „gesetzlicher Vertreter“ wurde eine zugelassene Benennung]

### 3.27

#### **Fehlfunktion**

Versagen eines geprüften In-vitro-Diagnostikums, für die *vorgesehene Verwendung* (3.20) zu funktionieren, wenn es in Übereinstimmung mit der Gebrauchsanweisung oder dem CPSP (3.12) verwendet wird

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.33, modifiziert — angepasst für In-vitro-Diagnostika]

### 3.28

#### **Medizinprodukt**

durch den Hersteller vorgesehene Instrumente, Apparate, Geräte, Maschinen, Vorrichtungen, Implantate, In-vitro-Reagenzien, Software, Materialien oder sonstige ähnliche oder zugehörige Artikel zur Verwendung am Menschen, allein oder in Kombination, für einen oder mehrere spezifische(n) Zweck(e):

- Erkennung, Verhütung, Erfassung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- Erkennung, Erfassung, Behandlung, Linderung oder Kompensation von Verletzungen;
- Untersuchung, Ersatz, Veränderung oder Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Zustands oder Prozesses;
- Lebenserhaltung oder Lebensunterstützung;
- Empfängnisverhütung;
- Desinfektion oder Sterilisation von Medizinprodukten; oder
- Bereitstellung von Informationen mittels In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben;

und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, die in ihrer Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden können

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.47, modifiziert — Terminologie wurde leicht verändert, GHTF/SG1/N071:2012.]

### 3.29

#### **Monitor**

durch Ausbildung, Schulung oder Erfahrung qualifizierte Person, die für die Durchführung des *Monitorings* (3.30) der klinischen Leistungsuntersuchung verantwortlich ist

### 3.30

#### **Monitoring**

Vorgang der Überprüfung des Fortschritts einer klinischen Leistungsuntersuchung und Sicherstellung, dass diese in Übereinstimmung mit dem CPSP, den schriftlichen Arbeitsanweisungen, Verfahren und festgelegten Anforderungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die festgelegten Anforderungen beziehen sich auf die in diesem Dokument beschriebenen Anforderungen und können alle anderen anwendbaren Anforderungen, wie z. B. behördliche Bestimmungen, umfassen.

### 3.31

#### **Aufnahmezeitpunkt**

Zeitpunkt, an dem eine Versuchsperson nach der *Rekrutierung* (3.34) die Einverständniserklärung unterschreibt und datiert, wenn dies von der *Ethikkommission* (3.18) gefordert wird, oder anderweitig mit der Teilnahme an der Untersuchung beginnt

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.38, modifiziert — die Definition wurde erweitert]

### 3.32

#### **Prüfungsleiter**

qualifizierte Person, die für die Durchführung der klinischen Leistungsuntersuchung an einem *Untersuchungszentrum* (3.50) verantwortlich ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn eine klinische Leistungsuntersuchung von einer Gruppe von Einzelpersonen an einem Untersuchungszentrum durchgeführt wird, ist der Prüfungsleiter verantwortlich für die Leitung dieser Gruppe.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ob es sich dabei um eine institutionelle oder Einzelverantwortung handelt, kann von nationalen Bestimmungen abhängen.

### 3.33

#### **Protokollabweichung**

Fall von bewusster oder unbewusster Nichteinhaltung der Anforderungen des *Protokolls der klinischen Leistungsuntersuchung* (3.12)

### 3.34

#### **Rekrutierung**

aktives Bemühen zur Ermittlung möglicherweise geeigneter *Versuchspersonen* (3.51) für die Aufnahme in eine klinische Leistungsuntersuchung

### 3.35

#### **Referenzmessverfahren**

akzeptiertes Messverfahren, das Messergebnisse liefert, die für die Bewertung der Richtigkeit der Messung von Mengenwerten aus anderen Messverfahren für Mengen der gleichen Art, bei der Kalibrierung oder Charakterisierung von Referenzmaterialien geeignet sind

[QUELLE: ISO 15193:2009, 3.7, modifiziert — Anmerkungen zum Begriff wurden gestrichen]

### 3.36

#### Arzneimittelagentur

Regierungsbehörde oder andere Stelle, die ein gesetzliches Recht zur Kontrolle der Verwendung oder des Verkaufs von Medizinprodukten in ihrem Zuständigkeitsbereich ausübt und rechtliche Schritte einleiten kann, um sicherzustellen, dass die in ihrem Zuständigkeitsbereich vermarkteten Medizinprodukte den gesetzlichen Anforderungen entsprechen

[QUELLE: GHTF/SG1/N68:2012]

### 3.37

#### Risiko

Kombination der Wahrscheinlichkeit eines Schadenseintritts und seines Schadensausmaßes

[QUELLE: ISO/IEC Guide 51:2014, 3.9]

### 3.38

#### Risikoanalyse

systematische Nutzung verfügbarer Informationen, um Gefährdungen zu identifizieren und *Risiken* (3.37) für die Versuchspersonen und Anwender des geprüften In-vitro-Diagnostikums einzuschätzen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Risikoanalyse umfasst die Untersuchung der verschiedenen Abfolgen von Ereignissen, die gefährliche Situationen und eine Schädigung verursachen können.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei IVDs sollte die Risikoanalyse die Risiken berücksichtigen, die mit der Meldung von ungenauen Prüfergebnissen in einer interventionellen Untersuchung verbunden sind.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 51:2014, 3.10, modifiziert – Definition wurde für IVDs angepasst, Anmerkung 1 zum Begriff wurde geändert und Anmerkung 2 zum Begriff wurde hinzugefügt]

### 3.39

#### Risikobeurteilung

Gesamtheit des Verfahrens, das *Risikoanalyse* (3.38) und *Risikobewertung* (3.40) umfasst

[QUELLE: ISO/IEC Guide 51:2014, 3.11]

### 3.40

#### Risikobewertung

Prozess des Vergleichs des eingeschätzten Risikos mit gegebenen Risikokriterien, um die Akzeptanz des Risikos zu bestimmen

[QUELLE: ISO 14971: —<sup>2</sup>, 3.23]

### 3.41

#### Sicherheit

Freiheit von nicht akzeptablem Risiko

[QUELLE: ISO/IEC Guide 51:2014, 3.14]

---

2 In Vorbereitung. Stand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung: ISO/FDIS 14971:2019.

### 3.42 Probe

ein oder mehrere repräsentative(s) Teil(e), das (die) dem *Untersuchungsmaterial* (3.47) entnommen wird (werden) und dazu dient (dienen), Informationen zu liefern

BEISPIEL Ein Serumvolumen, das aus einer Primärprobe koagulierten Blutes entnommen wurde.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.64, modifiziert — Wortlaut in der Definition wurde geändert]

### 3.43 schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts

*unerwünschte Wirkung des Produkts* (3.1), die durch die typischen Folgen für ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* (3.44) gekennzeichnet ist

[QUELLE: MEDDEV 2.7.1, rev 4, 2016]

### 3.44 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

**SAE**, en: serious adverse event

unerwünschtes Ereignis, das eine der unten aufgeführten Folgen nach sich zieht:

- a) Tod;
- b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands der Versuchsperson, des Anwenders oder sonstiger Personen, die durch eine oder mehrere der nachstehenden Folgen gekennzeichnet ist:
  - 1) eine lebensbedrohende Erkrankung oder
  - 2) eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zur Folge hat, einschließlich chronischer Krankheiten oder
  - 3) eine Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes; oder
  - 4) einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung einer lebensbedrohenden Krankheit oder Verletzung oder einer dauernden Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion;
- c) Schädigung eines Fetus, Fetal Tod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden, einschließlich einer körperlichen oder geistigen Beeinträchtigung

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein geplanter Krankenhausaufenthalt auf Grund vorbestehender Erkrankung oder ein vom CIP gefordertes Verfahren, der oder das nicht mit einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes verbunden ist, wird nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet.

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.45]

### 3.45 Quelldaten

alle Angaben in ursprünglichen Aufzeichnungen, beglaubigten Kopien von ursprünglichen Aufzeichnungen klinischer Befunde, Beobachtungen, Produktergebnisse oder sonstige Aktivitäten bei einer klinischen Leistungsuntersuchung, die für die Rückverfolgbarkeit und Auswertung der klinischen Leistungsuntersuchung erforderlich sind

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.47, modifiziert — angepasst für In-vitro-Diagnostika, Anmerkung zum Begriff gestrichen]

### 3.46

#### Quelldokument

gedrucktes oder elektronisches Dokument oder andere Medien, die *Quelldaten* (3.45) enthalten

BEISPIEL Krankenhausaufzeichnungen, Laboraufzeichnungen, Prüfergebnisse, Patientenbefragungen, Aufzeichnungen zum Verwendungsnachweis, Beweisfotos, Aufzeichnungen, die am Untersuchungszentrum, in den Laboratorien und in den an der klinischen Leistungsuntersuchung beteiligten medizinisch-technischen Abteilungen aufbewahrt werden.

### 3.47

#### Untersuchungsmaterial

getrennter Teil einer Körperflüssigkeit oder eines Gewebes, entnommen zur Untersuchung, Erforschung oder Analyse von einer oder mehreren Größen oder Merkmalen, um den Charakter des Ganzen zu bestimmen

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.54, modifiziert — „Untersuchungsmaterial“ ist die erste Vorzugsbenennung, Anmerkungen zum Begriff wurden gestrichen]

### 3.48

#### Verfahren zur Entnahme des Untersuchungsmaterials

alle Schritte, die bei der Entnahme von menschlichem Untersuchungsmaterial durchgeführt werden. Dies umfasst alle vorbereitenden Schritte, die eigentliche Entnahme und eine etwaige Nachbehandlung sowie die Entsorgung von verfahrensbezogenen Materialien

BEISPIEL Fasten, Prämedikation, Anästhesieverfahren, Blutentnahme, Biopsie, Entsorgung von scharfen Gegenständen.

### 3.49

#### Sponsor

Einzelperson oder Organisation, die die Verantwortung und Haftung für die Initiierung, Durchführung und Beaufsichtigung einer klinischen Leistungsuntersuchung übernimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn ein Prüfer eine klinische Leistungsuntersuchung initiiert, durchführt und für sie die volle Verantwortung übernimmt, handelt der Prüfer gleichzeitig in der Rolle des Sponsors und wird als Sponsorprüfer bezeichnet.

### 3.50

#### Untersuchungszentrum

Einrichtung(en) oder Ort(e), an dem die klinische Leistungsuntersuchung durchgeführt wird, unter der Aufsicht eines *Prüfungsleiters* (3.32)

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments ist „Untersuchungsort“ gleichbedeutend mit „Untersuchungszentrum“.

Anmerkung 2 zum Begriff: Zu den Untersuchungszentren gehören Prüfstellen und Orte zur Entnahme von Untersuchungsmaterial, nicht aber kommerzielle Beschaffungsstellen, z. B. Anbieter von archiviertem Untersuchungsmaterial (wie Biobanken).

### 3.51

#### Versuchsperson

Mensch, der an einer klinischen Leistungsuntersuchung teilnimmt oder dessen Probe in der Untersuchung verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Je nach Untersuchung kann eine Versuchsperson entweder eine gesunde Person oder ein Patient sein.

### 3.52

#### **unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts**

*schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts* (3.43), die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der aktuellen Version des Berichts der Risikoanalyse nicht identifiziert wurde

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.51, modifiziert — zweite Vorzugsbenennung und Anmerkungen zum Begriff wurden gestrichen]

### 3.53

#### **Benutzungsfehler**

Durchführung oder Unterlassung einer Handlung, die zu einem anderen Ergebnis für das In-vitro-Diagnostikum führt, als dem vom Hersteller vorgesehenen oder vom Anwender erwarteten

Anmerkung 1 zum Begriff: Benutzungsfehler schließt ein, dass eine Aufgabe durch einen Anwender nicht abgeschlossen werden konnte.

Anmerkung 2 zum Begriff: Benutzungsfehler können sich aus einer fehlenden Übereinstimmung von Eigenschaften des Anwenders, der Benutzer-Produkt-Schnittstelle, der Aufgabe oder der Nutzungsumgebung ergeben.

Anmerkung 3 zum Begriff: Anwender können sich bewusst oder nicht bewusst sein, dass ein Benutzungsfehler eingetreten ist.

Anmerkung 4 zum Begriff: Eine unerwartete physiologische Reaktion der Versuchsperson wird für sich genommen nicht als Benutzungsfehler betrachtet.

Anmerkung 5 zum Begriff: Eine Fehlfunktion eines In-vitro-Diagnostikums, die ein unerwartetes Ergebnis verursacht, wird nicht als Benutzungsfehler betrachtet.

[QUELLE: ISO 14971:—<sup>2</sup>, 3.30, modifiziert — angepasst für In-vitro-Diagnostika]

### 3.54

#### **Validierung**

*Verifizierung* (3.55), inwiefern die festgelegten Anforderungen für die vorgesehene Verwendung angemessen sind

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.72, modifiziert — Definition wurde umformuliert, BEISPIEL und Anmerkung zum Begriff wurden gestrichen]

### 3.55

#### **Verifizierung**

Bestätigung durch Untersuchung und Erbringung eines objektiven Nachweises, dass die festgelegten Anforderungen erfüllt worden sind

[QUELLE: GHTF/SG3/N99-10:2004]

### 3.56

#### **Versuchsperson, die unter Druck gesetzt werden kann**

Person, deren Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an einer klinischen Prüfung durch die Erwartung von mit der Teilnahme verknüpften Vorteilen (ob gerechtfertigt oder nicht) oder von Repressalien ranghöherer Mitglieder in einer Hierarchie im Falle einer Teilnahmeverweigerung in einer hierarchisch gegliederten Gruppe unangemessen beeinflusst werden könnte

BEISPIEL Personen, denen es aufgrund von Unmündigkeit oder geistiger Behinderung an Selbstständigkeit fehlt oder mangelt, Personen in Pflegeheimen, Kinder, Mittellose, Versuchspersonen in Notfallsituationen, ethnische Minderheiten, Obdachlose, Nomaden, Flüchtlinge sowie nicht einwilligungsfähige Personen. Andere Versuchspersonen, die unter Druck gesetzt werden können, sind Mitglieder einer hierarchisch gegliederten Gruppe, wie z.B. Universitätsstudenten, unterstelltes Krankenhaus- und Laborpersonal, Angestellte des Sponsors, Angehörige der Streitkräfte sowie in Haft befindliche Personen.

[QUELLE: ISO 14155:—<sup>1</sup>, 3.55]

## 4 Ethische Erwägungen

### 4.1 Allgemeines

Klinische Leistungsuntersuchungen müssen in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen, z. B. der Deklaration von Helsinki [14], durchgeführt werden.

Klinische Leistungsuntersuchungen müssen so gestaltet und durchgeführt werden, dass die Rechte, Sicherheit, Würde und das Wohlergehen der Versuchspersonen, die an solchen klinischen Leistungsuntersuchungen teilnehmen, geschützt werden und Vorrang vor allen anderen Interessen haben und die gewonnenen Daten wissenschaftlich gültig, zuverlässig und fundiert sind.

### 4.2 Unangemessene Einflussnahme oder Anreize

Der Sponsor darf keine unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf die Versuchspersonen, Monitore, Prüfer oder andere Beteiligte ausüben, die an der klinischen Leistungsuntersuchung teilnehmen oder einen Beitrag dazu leisten.

Keiner der Prüfer darf eine unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf Versuchspersonen, Sponsoren, Monitore, andere Prüfer oder andere Beteiligte ausüben, die an der klinischen Leistungsuntersuchung teilnehmen oder einen Beitrag dazu leisten.

### 4.3 Verantwortlichkeiten

Alle am Ablauf der klinischen Leistungsuntersuchung Beteiligten müssen sich die Verantwortung für deren ethische Durchführung entsprechend ihrer jeweiligen Rolle bei der klinischen Leistungsuntersuchung teilen.

### 4.4 Einbeziehung der Ethikkommission

Vor Beginn einer klinischen Leistungsuntersuchung muss der Sponsor ermitteln und berücksichtigen, welche Anforderungen die Ethikkommission an die Genehmigung der klinischen Leistungsuntersuchung und/oder die teilnehmenden Prüfzentren stellt. Es liegt in der Verantwortung des Sponsors, sicherzustellen, dass das Untersuchungsmaterial nach ethischen Anforderungen entnommen wurde. Die Ethikkommission kann beschließen, bestimmte klinische Leistungsuntersuchungen mit In-vitro-Diagnostika von ihrer Zustimmung auszunehmen und/oder auf die Einverständniserklärung zu verzichten.

Für die in A.1 beschriebenen Untersuchungen sind zusätzliche Anforderungen an die Kommunikation mit der Ethikkommission in Anhang E festgelegt.

Der Prüfungsleiter muss:

- a) dem Sponsor Kopien über jegliche Kommunikation zwischen dem Prüfungsleiter und der Ethikkommission im Zusammenhang mit der klinischen Leistungsuntersuchung zur Verfügung stellen, sofern solche vorhanden sind;
- b) die schriftliche und datierte Zustimmung/zustimmende Stellungnahme oder eine Verzichtserklärung der Ethikkommission für die klinische Leistungsuntersuchung einholen, bevor alle nachfolgenden Änderungen eingeleitet und durchgeführt werden;

ANMERKUNG In bestimmten Zuständigkeitsbereichen stellt das Ausbleiben einer Reaktion der Ethikkommission nach einer bestimmten Frist eine Verzichtserklärung dar.

- c) die Aufzeichnung und Meldung unerwünschter Ereignisse nach Anhang G durchführen.

Die Kommunikation mit der Ethikkommission kann vollständig oder teilweise durch den Sponsor erfolgen; in diesem Fall muss der Sponsor den Prüfungsleiter informieren.

## 4.5 Einverständniserklärung

Für die in A.1 beschriebenen Untersuchungen sind Anforderungen für die Einverständniserklärung in Anhang F festgelegt.

Die Einverständniserklärung für übrig gebliebenes oder archiviertes Untersuchungsmaterial kann auf unterschiedliche, im Kontext dieses Dokuments angemessene Weise eingeholt und dokumentiert werden, abhängig von den lokalen Bestimmungen und den Anforderungen der Ethikkommission, wie z. B.:

- unterzeichnete Einverständniserklärungen, wenn ein Formular datiert und vom Primärproben-spender/von der Versuchsperson unterschrieben ist;
- authentifizierte elektronische Bestätigung der Zustimmung, die zusammen mit dem Datum dokumentiert wird, was in Form eines Zeitstempels in einer elektronischen Datenbank erfolgen kann;
- Bestätigung des Primärproben-spenders/der Versuchsperson, wenn er/sie nicht in der Lage ist, physisch eine Unterschrift zu leisten; in dieser Situation ist in der Regel ein Zeuge anwesend oder es erfolgt eine Audio- oder Videoaufzeichnung der Zustimmung; oder
- wenn ein Zuständigkeitsbereich ein Widerspruchsrecht für die Verwendung von Restproben für die medizinische Forschung verlangt, wird kein Einwand durch den Primärproben-spenders/die Versuchs-person registriert.

In einigen Ländern kann eine Verzichtserklärung von der Ethikkommission eingeholt werden.

ANMERKUNG 1 Es kann Fälle geben, in denen die Ethikkommission für die Bewertung des Untersuchungsvorschlags nicht zuständig ist, z. B. wenn die vorgeschlagene Untersuchung keine Auswirkungen auf das Spenderrisiko hat. Manchmal delegiert die Ethikkommission die Bewertung an eine andere Kommission.

Für übrig gebliebenes und archiviertes Untersuchungsmaterial kann eine allgemeine Einverständniserklärung vorliegen, die die Verwendung des Untersuchungsmaterials in etwaigen klinischen Leistungsuntersuchungen abdeckt. Die Sponsoren haben möglicherweise keinen direkten Zugang zu dieser ursprünglichen Einverständniserklärung, sollten aber in der Lage sein, die Richtlinien der Einrichtung bezüglich der Einverständniserklärung einzuholen und zu überprüfen.

Um eine optimale Vorgehensweise zu gewährleisten, sollte das Untersuchungsmaterial anonymisiert werden, es sei denn, die Identifizierung der Versuchspersonen ist unbedingt erforderlich.

Der Prüfungsleiter muss sicherstellen, dass es ein Verfahren gibt, mit dem die geltenden gesetzlichen Anforderungen und ethischen Grundsätze für den Prozess der Einverständniserklärung identifiziert werden können, sofern dies erforderlich ist.

Die Zustimmung der Ethikkommission sollte eingeholt werden, wenn Zweifel an der Gültigkeit und Anwendbarkeit der ursprünglichen Einverständniserklärung bestehen.

ANMERKUNG 2 Für die Zwecke dieses Unterabschnitts und aller anderen Abschnitte in diesem Dokument schließt das Wort „unterzeichnet“ sichere elektronische Unterschriften ein.

## 5 Planung der klinische Leistungsuntersuchung

### 5.1 Allgemeines

Klinische Leistungsuntersuchungen müssen so durchgeführt werden, dass alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Rechte und der Gesundheit und Sicherheit der Versuchsperson, des Anwenders und anderer Personen unter Berücksichtigung aller behördlichen und ethischen Anforderungen und unter Anwendung gültiger wissenschaftlicher Grundsätze getroffen wurden. Wenn Interessenkonflikte oder Befangenheit nicht vermieden werden können, muss eine vollständige Offenlegung erfolgen, die angemessen dokumentiert und begründet wird. Klinische Leistungsuntersuchungen müssen im Rahmen eines wirksamen Qualitätsmanagementsystems durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass diese Grundsätze eingehalten werden. Der Sponsor der Untersuchung muss die Verantwortung dafür übernehmen, dass diese Grundsätze eingehalten werden.

Der Sponsor muss die Rollen und Verantwortlichkeiten aller Parteien, einschließlich derjenigen des Sponsors, des Monitors, des Prüfungsleiters und der Mitglieder des Untersuchungsteams, in Übereinstimmung mit diesem Dokument festlegen.

Alle an der Durchführung der klinischen Leistungsuntersuchung beteiligten Parteien müssen durch ihre Ausbildung, ihre Schulung oder Erfahrung für die Ausführung ihrer Aufgaben qualifiziert sein, und dies muss entsprechend dokumentiert werden (siehe 6.2).

Für die Prozesse der klinischen Leistungsuntersuchung müssen die Grundsätze der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle gelten. Der Sponsor muss

- a) schriftliche Verfahren einführen und dauerhaft anwenden, um sicherzustellen, dass
  - 1) die klinische Leistungsuntersuchung konzipiert, durchgeführt und überwacht wird,
  - 2) alle Produkte und andere untersuchungsbezogene Materialien ordnungsgemäß verbucht sind und
  - 3) die erzeugten Daten in Übereinstimmung mit diesem Dokument und dem CPSP sowie allen nachfolgenden Änderungen des CPSP dokumentiert, aufgezeichnet, gemeldet und archiviert werden,
- b) Aufzeichnungen führen, um die Übereinstimmung aller an der klinischen Leistungsuntersuchung beteiligten Parteien zu dokumentieren,
- c) sicherstellen, dass, sofern zutreffend, die Anforderungen an die Auditierung nach Anhang I eingehalten werden und
- d) erhebliche Abweichungen von den Anforderungen dieses Dokuments begründen und dokumentieren.

Aspekte der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle für klinische Leistungsuntersuchungen können in das allgemeine Qualitätssystem des Sponsors integriert werden.

Unter bestimmten Umständen könnte es sinnvoll sein, die Prüfung nur beim Hersteller durchzuführen; in diesem Fall sollte eine Begründung für diese Entscheidung dokumentiert werden. Zum Beispiel kann eine Untersuchung zur Ermittlung von Referenzwerten oft komplett beim Hersteller durchgeführt werden. Untersuchungen, die intern beim Hersteller durchgeführt werden, können sich auf die Richtlinien, Prozesse und Verfahren des Qualitätssicherungssystems des Herstellers verlassen, um die geltenden Anforderungen dieses Dokuments zu erfüllen. Wenn sie verwendet werden, sollte innerhalb des CPSP auf diese Qualitätssystemdokumente verwiesen werden.

Der Sponsor kann einen Teil oder alle der mit der klinischen Leistungsuntersuchung verbundenen Funktionen und Verantwortlichkeiten, einschließlich des Monitorings, an eine externe Organisation (wie z. B. ein Auftragsprüfinstitut oder einen einzelnen Vertragsnehmer) übertragen. Die oberste Verantwortung für die Qualität und Integrität der Daten aus der klinischen Leistungsuntersuchung muss jedoch beim Sponsor liegen. Alle auf den Sponsor zutreffenden Anforderungen in diesem Dokument müssen in dem Maß, wie die Organisation mit der klinischen Leistungsuntersuchung verbundene Aufgaben und Funktionen des Sponsors übernimmt, auch für diese externe Organisation gelten.

Der Sponsor muss in einer schriftlichen Vereinbarung alle mit der klinischen Leistungsuntersuchung zusammenhängenden Pflichten oder Funktionen festlegen, die von der externen Organisation übernommen werden, und dabei alle mit der klinischen Leistungsuntersuchung zusammenhängenden Pflichten und Funktionen beibehalten, die nicht ausdrücklich an die externe Organisation übertragen und von dieser übernommen wurden.

Der Sponsor muss dafür verantwortlich sein, zu überprüfen, ob die externe Organisation über schriftliche untersuchungsbezogene Verfahren verfügt und diese einhält.

ANMERKUNG Für zusätzliche Informationen siehe ISO 13485 [3].

## 5.2 Risikobewertung

Vor der Durchführung einer klinischen Leistungsuntersuchung muss der Sponsor eine Beurteilung der mit der Teilnahme an und/oder der Durchführung der Untersuchung verbundenen Risiken vornehmen und dokumentieren.

Die Risikoanalyse sollte eine objektive Überprüfung der publizierten und, soweit verfügbar, nicht publizierten medizinischen oder wissenschaftlichen Daten enthalten oder darauf verweisen.

Die aufgrund der Risikobeurteilung vorhersehbaren unerwünschten Ereignisse müssen im CPSP dokumentiert werden.

ANMERKUNG 1 Solche vorhersehbaren unerwünschten Ereignisse sind bei den meisten Untersuchungen voraussichtlich selten, könnten aber in den unter A.1 beschriebenen Untersuchungen auftreten.

ANMERKUNG 2 Es könnten auch Risiken für die Mitarbeiter bestehen, die die Entnahmeverfahren durchführen. Diese sind nicht im Anwendungsbereich dieses Dokuments enthalten, sondern werden durch andere medizinische Labor- und Laborsicherheitsnormen abgedeckt [1], [12], [13].

## 5.3 Design der klinischen Leistungsuntersuchung

Klinische Leistungsuntersuchungen müssen mit einem Produkt durchgeführt werden, das für das endgültig hergestellte und für die Vermarktung vorgesehene In-vitro-Diagnostikum repräsentativ ist, wobei kontrollierte und anerkannte Prozesse und Verfahren angewandt werden, auch wenn die Maßstabsvergrößerung möglicherweise noch nicht abgeschlossen ist.

Die Wahl des Designs für die klinische Leistungsuntersuchung kann von den folgenden Überlegungen abhängen:

- a) Untersuchungsziele;
- b) das Ergebnis der Risikobewertung;
- c) vorgesehene Anwendung, speziell:
  - 1) Prüfzweck(e) (z. B. Diagnose, Screening, Monitoring);

- 2) Zielpopulation(en) (z. B. Alter, Rasse, Geschlecht, Geografie, klinischer Zustand, Behandlungsstatus);
- 3) Art(en) des Untersuchungsmaterials (z. B. Serum, Plasma, Urin, Vollblut);
- 4) vorgesehene(r) Anwender/Bediener (Person, die den Test durchführt, z. B. Laie);
- d) Handhabung des Untersuchungsmaterials/der Probe und Lagerbedingungen (z. B. Probe kann nicht eingefroren werden);
- e) Schätzung des Stichprobenumfangs und Beschreibung der geplanten statistischen Analyse;
- f) Qualität, Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Untersuchungsmaterial (z. B. begrenzte Anzahl von verfügbarem übrig gebliebenem Untersuchungsmaterial);
- g) Prüfstandort (z. B. Point-of-Care-Einrichtung, Zentrallabor);
- h) die Umgebungsbedingungen der vorgesehenen Einrichtung;
- i) festgelegte analytische Leistungsmerkmale (z. B. Präzision, Störung, Messintervall (Bereich), Trenngrenze, Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze);
- j) vorgesehene klinische Leistungsmerkmale (z. B. Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, Referenzintervalle, Trenngrenze);
- k) Prävalenz des klinischen Zustands/der physiologischen oder pathologischen Verfassung;
- l) Neuartigkeit der Technologie und/oder der klinischen Anwendung (z. B. einschlägige Vorerfahrungen);
- m) Verfügbarkeit geeigneter Verfahren zur Feststellung des klinischen Status der Versuchsperson;
- n) Verfügbarkeit von Qualitätskontrollmaterial;
- o) Mechanismen zur Vermeidung von Verzerrungen.

## 5.4 Prüferbroschüre

Bei anderen als den in Anhang A beschriebenen Untersuchungen kann die Gebrauchsanweisung die Prüferbroschüre ersetzen.

Für die in A.1 beschriebenen Untersuchungen müssen Anforderungen an den Inhalt der Prüferbroschüre mit Anhang C übereinstimmen.

## 5.5 Protokoll der klinischen Leistungsuntersuchung (CPSP)

### 5.5.1 Allgemeines

Der Zweck des CPSP ist es, sicherzustellen, dass die klinische Leistungsuntersuchung durchgeführt wird, um qualitativ hochwertige, genaue und zuverlässige Daten für das geprüfte In-vitro-Diagnostikum zu liefern. Das CPSP muss von Prüfern oder Sponsoren entwickelt werden, die durch Ausbildung, Schulung oder Erfahrung entsprechend qualifiziert sind. Ein ernannter Vertreter des Sponsors muss das Protokoll unterschreiben und datieren, um die Zustimmung des Sponsors anzuzeigen. Das CPSP und alle nachfolgenden Änderungen des CPSP müssen zwischen dem Sponsor und allen Prüfungsleitern vereinbart und mit einer Begründung zu jeder Änderung dokumentiert werden.

Für die in A.1 beschriebenen Untersuchungen werden die in Anhang B festgelegten Anforderungen zusätzlich verwendet.

### 5.5.2 Verantwortlichkeiten des Prüfungsleiters

Der/Die Prüfungsleiter muss/müssen

- a) schriftlich seine/ihre Annahme des CPSP erklären,
- b) das Tagesgeschäft leiten und die ethische Durchführung der klinischen Leistungsuntersuchung in Übereinstimmung mit dem CPSP sicherstellen,
- c) alle Vereinbarungen, Verträge oder Register aufbewahren, in denen die Verantwortlichkeiten, Zuständigkeiten und Funktionen aller an der klinischen Leistungsuntersuchung Beteiligten festgelegt sind,
- d) Quelldokumente während der gesamten klinischen Leistungsuntersuchung aufbewahren und sie anlässlich von Monitoringbesuchen oder Audits auf Wunsch zur Verfügung stellen,
- e) sicherstellen, dass das geprüfte In-vitro-Diagnostikum in Übereinstimmung mit dem CPSP und der Gebrauchsanweisung verwendet wird,
- f) es unterlassen, Änderungen am CPSP ohne Zustimmung des Sponsors und, falls erforderlich, der Ethikkommission vorzunehmen,
- g) alle Abweichungen vom bestätigten CPSP, die im Verlauf der klinischen Leistungsuntersuchung aufgetreten sind, dokumentieren und erläutern und Korrekturmaßnahmen zur Vermeidung weiterer Abweichungen festlegen,
- h) alle unerwünschten Ereignisse, ergriffene Maßnahmen dokumentieren und erläutern und dem Sponsor berichten,
- i) die Richtigkeit, Integrität, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität der an den Sponsor übermittelten Daten sicherstellen,
- j) Aufzeichnungen zum Verwendungsnachweis des Produkts aufbewahren,
- k) Aufzeichnungen des Verwendungsnachweises und der Integrität des Untersuchungsmaterials aufbewahren,
- l) dem Sponsor die Durchführung von Monitoring und Auditing erlauben und ihn dabei unterstützen,
- m) für den Monitor erreichbar sein und während der Monitoring-Besuche Fragen beantworten,
- n) der Ethikkommission die Durchführung von Auditing-Tätigkeiten erlauben und sie dabei unterstützen,
- o) sicherstellen, dass alle Aufzeichnungen zu klinischen Leistungsuntersuchungen aufbewahrt werden,
- p) jeden potentiellen Interessenkonflikt, einschließlich eines finanziellen, offenlegen, der die Durchführung der klinischen Leistungsuntersuchung oder die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnte und
- q) relevante untersuchungsbezogene Kommunikation dokumentieren.

### 5.5.3 Inhalt des CPSP

#### 5.5.3.1 Allgemeines

Das CPSP muss die nachfolgend festgelegten relevanten Angaben enthalten. Der Inhalt des CPSP und alle nachfolgenden Änderungen müssen alle in diesem Unterabschnitt aufgeführten Punkte zusammen mit einer Beschreibung zu jedem Punkt enthalten, der nicht selbsterklärend ist.

#### 5.5.3.2 Identifizierung des Protokolls der klinischen Leistungsuntersuchung

- a) Titel der klinischen Leistungsuntersuchung.
- b) Referenznummer, sofern vorhanden, die die bestimmte klinische Leistungsuntersuchung identifiziert.
- c) Fassung oder Datum auf jeder Seite des CPSP.
- d) Zusammenfassung der Revisionshistorie im Fall von Änderungen.
- e) Seitenzahl und die Gesamtzahl der Seiten auf jeder Seite des CPSP.

#### 5.5.3.3 Identifizierung und Beschreibung des zu prüfenden In-vitro-Diagnostikums

- a) Zusammenfassende Beschreibung des zu prüfenden In-vitro-Diagnostikums und seiner vorgesehenen Anwendung.
- b) Bezeichnung des In-vitro-Diagnostikums, gegebenenfalls einschließlich Software und Zubehör, vorgesehene Anwendung einschließlich Populationen und Indikationen des geprüften In-vitro-Diagnostikums in der vorgeschlagenen klinischen Leistungsuntersuchung.
- c) Zusammenfassende Angaben zur erforderlichen Schulung und Erfahrung, die für die Anwendung des geprüften In-vitro-Diagnostikums benötigt werden, falls zutreffend.

#### 5.5.3.4 Sponsor

Name und Adresse des Sponsors der klinischen Leistungsuntersuchung, wenn die Prüfungen außerhalb des Standortes des Sponsors durchgeführt werden.

Wenn der Sponsor nicht in dem Land (den Ländern) ansässig ist, in dem (denen) die Prüfungen zur klinischen Leistungsuntersuchung durchgeführt wird, können nach nationalen oder regionalen Bestimmungen Name und Anschrift eines Vertreters in diesem Lande (diesen Ländern) erforderlich sein.

#### 5.5.3.5 Untersuchungsort(e)

Einzelne Untersuchungsorte brauchen im CPSP nicht angegeben werden, der Sponsor muss jedoch eine aktuelle Liste der Prüfungsleiter, Untersuchungsorte und Einrichtungen führen. Diese Liste kann getrennt vom CPSP aufbewahrt werden. Die endgültige Liste muss zusammen mit dem Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung zur Verfügung gestellt werden.

#### 5.5.3.6 Gesamtübersicht über die klinische Leistungsuntersuchung

Eine Zusammenfassung der klinischen Leistungsuntersuchung muss alle wesentlichen Informationen über das Design der klinischen Leistungsuntersuchung, wie z. B. die Einschluss-/Ausschlusskriterien, Anzahl der Primärproben und ggf. der Versuchspersonen, Dauer der klinischen Leistungsuntersuchung, Zielstellung(en), Endpunkt(e) enthalten.

#### 5.5.3.7 Zielstellungen der klinischen Leistungsuntersuchung

- a) Zielstellungen, primär und sekundär, falls zutreffend.
- b) Relevante primäre und sekundäre Endpunkte.
- c) Ansprüche und vorgesehene Leistung des geprüften In-vitro-Diagnostikums, die bewertet werden sollen.
- d) Risiken und vorhersehbare unerwünschte Wirkungen des Produkts, die zu beurteilen sind.

#### 5.5.3.8 Zu prüfendes In-vitro-Diagnostikum und Vergleichsprodukt(e)

Sofern verwendet, wird/werden das/die Vergleichsprodukt(e) angegeben. Wenn es sich bei dem Vergleichsprodukt um eine kommerzielle Analyse handelt, wird der Name und Hersteller sowie ggf. die Versions- oder Katalognummer angegeben. Wenn es sich bei dem Vergleichsprodukt um eine Referenzmethode oder einen „Goldstandard“ handelt, werden geeignete veröffentlichte Literaturhinweise angegeben, die die Methodik unterstützen.

#### 5.5.3.9 Untersuchungsmaterial und ggf. Versuchspersonen, die Untersuchungsmaterial zur Verfügung stellen

- a) Validierte Art des Untersuchungsmaterials (z. B. nur mit validiertem Antikoagulans entnommenes Plasma).
- b) Einschlusskriterien.
- c) Ausschlusskriterien.
- d) Informationen, die zur Charakterisierung der Versuchsperson/des Untersuchungsmaterials notwendig sind (z. B. Status anderer Analyten, Begleitmedikationen).
- e) Anzahl von Primärproben und/oder Versuchspersonen.
- f) Lagerung, Handhabung, Transport und Entsorgung von Untersuchungsmaterial.

#### 5.5.3.10 Verfahren

- a) Falls zutreffend, Beschreibung aller untersuchungsbezogenen Verfahren, denen das Untersuchungsmaterial während der klinischen Leistungsuntersuchung unterzogen wird.
- b) Falls zutreffend, Beschreibung des Verfahrens zur Bestimmung, wann und wie Zufallsbefunde den Versuchspersonen/Ärzten mitgeteilt werden sollten.

#### 5.5.3.11 Monitoringplan

Eine allgemeine Beschreibung des einzuhaltenden Monitoringplans, einschließlich des Verfahrens zum Zugriff auf die Quelldaten und des geplanten Umfangs, in dem die Quelldaten verifiziert werden (z. B. Bestätigung der Ergebnisse der Qualitätskontrolle, Kalibrierung).

#### 5.5.3.12 Datenmanagement

- Verfahren zur Datenüberprüfung, Säuberung von Datenbanken und zum Starten und Ausführen von Datenabfragen.

- Gegebenenfalls Verfahren zur Verifizierung, Validierung und Sicherung elektronischer klinischer Datensysteme.
- Verfahren zur Aufbewahrung von Daten.
- Festgelegte Datenaufbewahrungszeit.
- Gegebenenfalls sonstige Aspekte der Qualitätssicherung.

Wenn elektronische Datenbanken oder dezentrale elektronische Datensysteme verwendet werden, müssen schriftlich niedergelegte Verfahren eingeführt werden, um

- a) Anforderungen an das elektronische Datensystem für den Empfang, die Übertragung und die Verarbeitung von Daten zu erstellen und zu dokumentieren – die an den Sponsor übertragenen Informationen/Daten müssen ohne individuelle Personenbezeichner sein,
- b) zu verifizieren und zu validieren, dass die Anforderungen an das elektronische Datensystem durchweg eingehalten werden können,
- c) die Rückverfolgbarkeit, Vollständigkeit, Zuverlässigkeit, Widerspruchsfreiheit und Logik der eingegebenen Daten sicherzustellen,
- d) die Genauigkeit der Berichte sicherzustellen,
- e) sicherzustellen, dass Datenänderungen dokumentiert werden und dass es nicht zum Löschen eingegebener Daten kommt (d. h. eine Zugriffs-, Daten-, Änderungsprotokollierung durchzuführen),
- f) ein Sicherheitssystem zu unterhalten, das einen unberechtigten Zugriff auf die Daten verhindert, sowohl intern als auch extern,
- g) eine Aufstellung der Einzelpersonen zu führen, die Zugriff auf das elektronische klinische Datensystem haben sowie die Zugangsdaten und die Rechte, die jedem Benutzer eingeräumt wurden,
- h) sicherzustellen, dass alle ausgefüllten Dokumente vom Prüfungsleiter oder einem autorisierten Vertreter unterzeichnet sind,
- i) eine angemessene Sicherung, Aufbewahrung und Rückholbarkeit der Daten zu unterhalten und
- j) eine dokumentierte Schulung der Anwender zur ordnungsgemäßen Nutzung des Systems durchzuführen.

ANMERKUNG Es ist möglich, einen detaillierten Plan für Datenmanagement separat vom CPSP zur Verfügung zu stellen.

#### 5.5.3.13 Statistische Überlegungen

Die Beschreibung und Begründung für

- a) den statistischen Aufbau, die Vorgehensweise und analytische Verfahren,
- b) Stichprobenumfang,
- c) Signifikanzniveau und Aussagekraft der klinischen Leistungsuntersuchung,
- d) die auf die Ergebnisse der klinischen Leistungsuntersuchung anzuwendenden Bestehens-/Versagenskriterien,

- e) gegebenenfalls Angaben hinsichtlich der Durchführung einer Zwischenanalyse,
- f) Verfahren, die sicherstellen, dass alle Daten berücksichtigt werden, und
- g) Behandlung fehlender, nicht verwendeter oder falscher Daten.

ANMERKUNG Es ist möglich, einen detaillierten Plan für statistische Überlegungen separat vom CPSP zur Verfügung zu stellen.

#### 5.5.3.14 Änderungen am CPSP

Beschreibung der Verfahren zum Ändern des CPSP.

#### 5.5.3.15 Abweichungen vom Protokoll der klinischen Leistungsuntersuchung

- a) Erklärung, dass der Prüfer nicht vom CPSP abweichen darf, es sei denn, eine Abweichung ist zum Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlbefindens der Versuchsperson oder der wissenschaftlichen Integrität der klinischen Leistungsuntersuchung erforderlich.
- b) Anweisungen zum Aufzeichnen, Melden und Analysieren von Abweichungen vom CPSP.
- c) Beschreibungen von Verfahren für Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen bei wiederholten und/oder größeren CPSP-Abweichungen.

#### 5.5.3.16 Verwendungsnachweis von geprüften In-vitro-Diagnostika

Beschreibung der Verfahren zum Verwendungsnachweis für geprüfte In-vitro-Diagnostika, einschließlich Verfahren, die sicherstellen, dass der Zugang zu den geprüften In-vitro-Diagnostika kontrolliert werden muss und diese Produkte nur in der klinischen Leistungsuntersuchung und entsprechend dem CPSP verwendet werden dürfen.

Der Sponsor muss Aufzeichnungen aufbewahren, die den physischen Standort aller geprüften In-vitro-Diagnostika von der Lieferung der Produkte an den Untersuchungsort bis zur Rückführung oder Entsorgung dokumentieren.

Der Prüfungsleiter oder ein autorisierter Vertreter muss Aufzeichnungen aufbewahren, die den Empfang, die Verwendung, Rückführung und Entsorgung der geprüften In-vitro-Diagnostika dokumentieren, die Folgendes enthalten müssen, sofern zutreffend:

- a) das Annahmedatum;
- b) die Identifizierung jedes In-vitro-Diagnostikums (z. B. Chargennummer/Seriennummer oder eindeutiger Code);
- c) das Verfallsdatum;
- d) das Datum der Anwendung;
- e) das Datum, an dem das geprüfte In-vitro-Diagnostikum zurückgegeben oder entsorgt wurde, falls zutreffend; und
- f) das Datum der Rückführung nicht verwendeter, verfallener oder nicht funktionsfähiger geprüfter In-vitro-Diagnostika, sofern zutreffend.

ANMERKUNG Nationalen Bestimmungen entsprechend können schriftliche Verfahren erforderlich sein.

### 5.5.3.17 Übereinstimmungserklärungen

- a) Erklärung, dass die klinische Leistungsuntersuchung in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen, z. B. der Deklaration von Helsinki [14], durchgeführt werden muss.
- b) Erklärung, die festlegt, dass die klinische Leistungsuntersuchung nicht beginnen darf, bevor die geforderte zustimmende Stellungnahme/Zustimmung oder eine Verzichtserklärung der Ethikkommission bzw. der Arzneimittelagentur erhalten wurde, sofern zutreffend.

### 5.5.3.18 Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung

- a) Beschreibung des allgemeinen Verfahrens zum Einholen der Einverständniserklärung, einschließlich des Verfahrens zur Weitergabe neuer Informationen an die Versuchspersonen, soweit erforderlich.
- b) Beschreibung des Verfahrens zum Einholen der Einverständniserklärung unter Umständen, in denen die Versuchsperson nicht in der Lage ist, diese abzugeben.

### 5.5.3.19 Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel

Beschreibung, wie unerwünschte Ereignisse und Produktmängel, die zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis führen könnten, zu kategorisieren, zu bewerten und zu melden sind.

Wenn in der klinischen Leistungsuntersuchung übrig gebliebenes/archiviertes Untersuchungsmaterial verwendet wird, besteht für die Versuchspersonen kein Risiko für unerwünschte Ereignisse jeglicher Art.

Wenn in der Untersuchung Verfahren zur Entnahme von Untersuchungsmaterial verwendet werden, die kein zusätzliches Risiko für die Versuchsperson darstellen, kann es in Ausnahmefällen zu unerwünschten Ereignissen kommen, die sich auf die Versuchsperson auswirken.

Es ist auch möglich, dass ein Anwender/Bediener eine unerwünschte Wirkung des Produkts erfährt. In diesen Fällen sind möglicherweise Elemente aus Anhang G geeignet.

### 5.5.3.20 Literaturhinweise

Liste der Literaturhinweise in Bezug auf die klinische Leistungsuntersuchung, sofern zutreffend.

## 5.6 Prüfbögen

Für klinische Leistungsuntersuchungen, in denen keine klinischen Informationen aufgezeichnet werden, ist kein Prüfbogen (CRF, en: Case Report Form) erforderlich, da die relevanten Informationen auf andere Weise erfasst werden (Datenerfassungsbögen, Geräteausdrucke usw.). Die Notwendigkeit eines CRF sollte als Teil der Untersuchungsplanungsphase diskutiert werden. Wenn ein CRF erforderlich ist, müssen die in Anhang A enthaltenen Informationen zu den Anforderungen verwendet werden.

## 5.7 Aufzeichnung von Informationen zum Untersuchungsmaterial

Es muss ein genormtes Verfahren zur Erfassung und Sicherung der Informationen für jedes in der klinischen Leistungsuntersuchung verwendete Untersuchungsmaterial nach den Anforderungen des CPSP eingeführt werden. Untersuchungsorte müssen die erforderlichen Informationen für alle Primärproben in der Untersuchung aufzeichnen, z. B. im Probenprotokoll der Untersuchung.

In den Aufzeichnungen des Sponsors dürfen keine personenbezogenen Daten der Versuchsperson enthalten sein.

**ANMERKUNG** Die Rückverfolgbarkeit könnte von der Einrichtung, von der die Primärprobe ursprünglich entnommen wurde, verfügbar sein.

Der Prüfungsleiter oder die Einrichtung muss während und nach der klinischen Leistungsuntersuchung für Monitoring, Audits und gegebenenfalls Überprüfungen durch die Ethikkommission und Einsichtnahme durch zuständige Arzneimittelagenturen direkten Zugang zu den Quelldaten ermöglichen. Sofern gefordert, muss der Prüfungsleiter oder die Einrichtung vor Beginn der klinischen Leistungsuntersuchung eine Erlaubnis für den direkten Zugang zu Quelldokumenten von der Versuchsperson und/oder der Krankenhausverwaltung erhalten.

## **5.8 Verwendungsnachweis und Integrität des Untersuchungsmaterials**

Die klinische Leistungsuntersuchung muss so durchgeführt werden, dass der Verwendungsnachweis, die Rückverfolgbarkeit, Eignung und Qualität aller Primärproben während der einzelnen Schritte der klinischen Leistungsuntersuchung, von der Entnahme über die Prüfung bis zur Ergebnismeldung, gewährleistet ist. Alle relevanten Informationen sollten dokumentiert und für die Dauer der Untersuchung aufbewahrt werden, um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Daten der klinischen Leistungsuntersuchung zu gewährleisten.

Das Untersuchungsmaterial muss unter den im CPSP festgelegten Bedingungen entnommen, transportiert, verwendet und gelagert werden.

## **5.9 Auswahl des Untersuchungsortes**

### **5.9.1 Standortqualifizierung**

Der Sponsor ist für die Auswahl des/der Untersuchungsorte(s) verantwortlich. Die Kriterien für die Standortwahl müssen auf der Grundlage der Gestaltung oder der Merkmale der Untersuchung und der vorgesehenen Anwendung des geprüften In-vitro-Diagnostikums festgelegt werden. In diese Kriterien können einbezogen sein:

- a) angemessene Qualifikation des Prüfungsleiters und der zugehörigen Mitarbeiter;
- b) angemessene Mittel, einschließlich der Einrichtungen, Laboratorien, entsprechend validierte Geräte und Verfahren;
- c) Zugang zu einer ausreichenden Anzahl geeigneter charakterisierter Primärproben; und/oder
- d) Verwendung eines Labors mit einem geeigneten Qualitätsmanagementsystem.

### **5.9.2 Standortbeurteilung**

Eine Standortbeurteilung muss auf der Grundlage der in 5.9.1 festgelegten Auswahlkriterien durchgeführt werden.

### **5.9.3 Standortwahl**

Die Ergebnisse des Standortwahlverfahrens müssen dokumentiert werden, einschließlich der Begründung für die Wahl des Untersuchungsortes. Die Begründung für die Wahl des Untersuchungsortes basiert auf der Beurteilung des Standortes, einschließlich Faktoren wie frühere Erfahrungen des Sponsors mit dem Prüfungsleiter oder dem Untersuchungsstandort.

## **5.10 Monitoringplan**

Das Monitoring der Untersuchung muss Folgendes sicherstellen:

- a) die Prüfer halten sich an das CPSP;
- b) die Untersuchungsdaten sind korrekt und vollständig; und

- c) ethische Durchführung der Untersuchung, d. h. die Rechte und das Wohlbefinden der Versuchspersonen werden geschützt.

Es müssen ein oder mehrere Monitore bestellt werden.

Monitore müssen

- durch Schulung und Erfahrung und durch wissenschaftliches oder klinisches Wissen qualifiziert sein,
- Kenntnisse über die spezifischen zu überwachenden Aktivitäten, das CPSP und alle anderen relevanten Anforderungen besitzen und
- in den relevanten Qualitätssicherungsverfahren sowie in allen speziellen Verfahren zur Überwachung einer bestimmten klinischen Leistungsuntersuchung geschult sein. Die Schulung muss in den Unterlagen dokumentiert werden.

Der Sponsor muss den Umfang und die Art des Monitorings beurteilen, die für die klinische Leistungsuntersuchung auf Grundlage der Beurteilung des Risikos für die klinische Untersuchung geeignet sind. Der Sponsor muss auch die Strategie für die Verifizierung der Quelldaten beurteilen, basierend auf Überlegungen wie Ziel, Design, Komplexität, Stichprobengröße, kritische Datenpunkte und Endpunkte der klinischen Leistungsuntersuchung. Die Ergebnisse dieser Beurteilung müssen zum Erstellen eines Monitoringplans verwendet werden. Das Monitoring kann während und/oder nach der klinischen Leistungsuntersuchung erfolgen.

Der Sponsor kann die Begründung für das Fernmonitoring (ohne Besuch des Untersuchungsorts) festlegen und dokumentieren, in Verbindung mit Verfahren wie dokumentierten Prüferschulungen, Treffen sowie einer umfassenden schriftlichen Anleitung oder Telefongesprächen.

## 5.11 Vereinbarungen

Zwischen dem Sponsor, dem/den Prüfungsleiter/n bzw. Untersuchungsort/en und gegebenenfalls sonstigen beteiligten Parteien (z. B. Prüfern, Auftragsprüfinstituten und Laboratorien) muss eine Vereinbarung bestehen, in der die Rollen und Verantwortlichkeiten der Parteien während der klinischen Leistungsuntersuchung (siehe 5.1) festgelegt sind. Finanzielle oder andere Interessenkonflikte müssen von den Prüfungsleitern und Prüfern offengelegt werden. Alle Vereinbarungen müssen schriftlich vorliegen und von allen beteiligten Parteien unterzeichnet und datiert werden.

Die Kriterien für den Ausschluss des Prüfungsleiters können in der Vereinbarung beschrieben werden.

## 5.12 Kennzeichnung

Bei einem In-vitro-Diagnostikum, das in dem Land, in dem es geprüft wird, nicht im Handel erhältlich ist, muss auf der Kennzeichnung angegeben werden, dass das geprüfte In-vitro-Diagnostikum ausschließlich zur Verwendung in einer klinischen Leistungsuntersuchung bestimmt ist.

# 6 Erstbesuch des Untersuchungsortes

## 6.1 Allgemeines

Zu Beginn der klinischen Leistungsuntersuchung muss durch den Sponsor oder Monitor ein Erstbesuch jedes teilnehmenden Untersuchungsortes oder alternativ ein Treffen der Prüfer (persönlich oder per Fernzugriff) durchgeführt und vom Sponsor oder Monitor dokumentiert werden. Namen, Unterschriften, Funktionen und die für den Prüfungsleiter sowie für die Mitglieder des Teams am Untersuchungsort vorgesehenen Autorisierungen müssen aufgeführt sein.

## 6.2 Voraussetzungen

Bei der Einrichtung des Untersuchungsstandortes muss bestimmt werden, dass

- a) die Dokumentation erstellt und von den zuständigen Personen durch datierte Unterschrift genehmigt wird; wenn erforderlich, müssen allen Beteiligten Kopien zur Verfügung gestellt und gegebenenfalls datierte Unterschriften eingeholt werden,
- b) die Genauigkeit der Übersetzung von Dokumenten sichergestellt ist, wenn dies relevant ist,
- c) eine Lieferung der geprüften In-vitro-Diagnostika rechtzeitig für die klinische Leistungsuntersuchung zur Verfügung steht; die geprüften In-vitro-Diagnostika dürfen dem Prüfungsleiter erst dann zur Verfügung gestellt werden, wenn alle Anforderungen zum Start der klinischen Leistungsuntersuchung erfüllt sind. Material für Schulungen und Eignungsprüfungen darf vor Beginn der Untersuchungen versandt werden,
- d) alle finanziellen Vereinbarungen zwischen dem Prüfungsleiter oder dem Untersuchungsort und dem Sponsor dokumentiert werden,
- e) alle in einem bestimmten Land für die Einleitung der klinischen Leistungsuntersuchung erforderlichen Anträge den zuständigen Arzneimittelagenturen zur Überprüfung, Annahme oder Zustimmung vorgelegt wurden (in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Anforderungen),
- f) die Zustimmung/zustimmende Stellungnahme oder Verzichtserklärung der Ethikkommission eingeholt und dokumentiert wurde, sofern dies erforderlich ist, und entsprechende Vorkehrungen getroffen werden, um alle von der Ethikkommission auferlegten Bedingungen zu erfüllen, und
- g) von der Ethikkommission oder der Arzneimittelagentur geforderte Änderungen durchgeführt und vom Prüfungsleiter dokumentiert wurden und die Zustimmung/zustimmende Stellungnahme der Ethikkommission oder gegebenenfalls der Aufsichtsbehörde erhalten wurde.

## 6.3 Schulung

Die Dokumentation der Schulung, der Erfahrung, der wissenschaftlichen oder klinischen Kenntnisse muss für alle relevanten beteiligten Parteien sichergestellt werden, damit die klinische Leistungsuntersuchung adäquat durchgeführt werden kann, einschließlich der Schulung wie für jede Rolle zutreffend:

- a) die Verwendung des geprüften In-vitro-Diagnostikums;
- b) Verfahren zum Verwendungsnachweis des Produkts;
- c) das CPSP;
- d) das Verfahren zur Gewinnung und Pflege von Primärprobendaten und Ergebnisinformationen;
- e) das Verfahren und Formular zur schriftlichen Einverständniserklärung sowie weitere schriftliche Informationen, die den Versuchspersonen zur Verfügung gestellt werden, sofern zutreffend; und
- f) die schriftlichen Verfahrensanweisungen des Sponsors, dieses Dokument und alle gesetzlichen Anforderungen, wie jeweils anwendbar.

Alle zusätzlichen Mitglieder des Untersuchungsteams müssen eine angemessene Schulung zu den Anforderungen der klinischen Leistungsuntersuchung erhalten, und diese Schulung muss dokumentiert werden.

## 6.4 Einrichtung des Untersuchungsortes

Der Monitor oder Vertreter muss zum Start an jedem Untersuchungsort sicherstellen, dass der Prüfungsleiter und das Team des Untersuchungsortes

- a) alle Schulungen erfolgreich abgeschlossen haben,
- b) Zugang zu einer ausreichenden Anzahl von geprüften In-vitro-Diagnostika haben und
- c) mit den Verantwortlichkeiten des Prüfungsleiters und Untersuchungsteams vertraut sind.

Der Monitor oder der Vertreter muss außerdem sicherstellen, dass die gesamte Dokumentation vor der Untersuchung vollständig ist, z. B. Zustimmung/zustimmenden Stellungnahme der Ethikkommission, schriftliche Vereinbarungen über klinische Leistungsuntersuchungen usw.

## 7 Durchführung der klinische Leistungsuntersuchung

### 7.1 Allgemeines

Wenn eine schriftliche Zustimmung/zustimmende Stellungnahme der Ethikkommission und/oder der zuständigen Arzneimittelagenturen der Länder, in denen die klinische Leistungsuntersuchung durchgeführt wird, erforderlich ist, darf die klinische Leistungsuntersuchung nicht beginnen, bevor diese Zustimmung/zustimmende Stellungnahme vorliegt.

Die klinische Leistungsuntersuchung muss in Übereinstimmung mit dem CPSP durchgeführt werden.

### 7.2 Verantwortlichkeiten des Sponsors

Der Sponsor muss verantwortlich sein für

- a) den Verwendungsnachweis von geprüften In-vitro-Diagnostika während der Dauer der klinischen Leistungsuntersuchung,
- b) die Einrichtung eines Überprüfungsmechanismus, der sicherstellt, dass die in 5.1 beschriebenen Grundsätze zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung beachtet werden,
- c) das Dokumentieren der Korrespondenz mit allen an der klinischen Leistungsuntersuchung beteiligten Parteien, einschließlich, sofern zutreffend, der Ethikkommissionen und Arzneimittelagenturen,
- d) die Sicherstellung, dass die klinische Leistungsuntersuchung entsprechend dem Monitoringplan angemessen überwacht wird,
- e) das Überprüfen des Monitoringberichts (der Monitoringberichte) und Weiterverfolgen der in dem (den) Monitoringbericht(en) geforderten Maßnahme(n),
- f) das unverzügliche Ergreifen von Maßnahmen zum Sicherstellen der Konformität mit allen Anforderungen an klinische Leistungsuntersuchungen,
- g) ggf. das Einreichen von Fortschrittsberichten, einschließlich einer Zusammenfassung hinsichtlich der Sicherheit, Abweichungen und/oder relevanter Änderungen im Untersuchungsteam, an alle überprüfenden Ethikkommissionen und die Arzneimittelagenturen,
- h) das Sicherstellen, dass geeignete Mechanismen vorhanden sind, um die Haftung des Sponsors für die Untersuchung abzudecken (z. B. eine Versicherung), und
- i) die Wahrung der Integrität von Untersuchungsproben, die auch für den Versorgungsstandard erforderlich sind.

## 7.3 Monitoring des Untersuchungsortes

### 7.3.1 Allgemeines

Der Zweck des Monitorings von klinischen Leistungsuntersuchungen ist die Überprüfung, ob die Durchführung der Untersuchung mit dem CPSP, den nachfolgenden Änderungen, diesem Dokument und den geltenden ethischen und gesetzlichen Anforderungen übereinstimmt.

Die Durchführung der klinischen Leistungsuntersuchung muss in Übereinstimmung mit dem Monitoringplan überwacht werden.

### 7.3.2 Routinemäßiges Monitoring

Der Monitor muss routinemäßige Monitoringaktivitäten durchführen, um nachzuweisen, dass

- a) die Übereinstimmung mit dem CPSP, allen nachfolgenden Änderungen und diesem Dokument gewahrt bleibt. Abweichungen sind mit dem Prüfungsleiter oder seinem autorisierten Vertreter zu besprechen, zu dokumentieren und dem Sponsor mitzuteilen,
- b) nur autorisierte Personen an der klinischen Leistungsuntersuchung teilnehmen,
- c) das geprüfte In-vitro-Diagnostikum entsprechend dem CPSP und der Gebrauchsanweisung verwendet wird,
- d) bei Auftreten von Problemen mit dem Produkt, dessen Anwendungsverfahren oder dem CPSP diese dokumentiert und an den Sponsor gemeldet werden,
- e) Ressourcen am Untersuchungsort, einschließlich der Laboratorien, Geräte und des Teams am Untersuchungsort, während der gesamten Dauer der klinischen Leistungsuntersuchung den Anforderungen entsprechen,
- f) der Prüfungsleiter und das Untersuchungsteam weiterhin Zugang zu einer angemessenen Anzahl von Primärproben und geprüften In-vitro-Diagnostika haben,
- g) ggf. von jeder Versuchsperson zum Aufnahmezeitpunkt oder vor der Durchführung von Verfahren im Zusammenhang mit der klinischen Leistungsuntersuchung unterzeichnete und datierte Formulare zur Einverständniserklärung erhalten wurden,
- h) Aufzeichnungen zur klinischen Leistungsuntersuchung richtig, vollständig und aktuell sind und ordnungsgemäß aufbewahrt und gepflegt werden,
- i) alle unerwünschten Ereignisse aufgezeichnet und dem Sponsor und ggf. der Ethikkommission und den Arzneimittelagenturen zeitnah bzw. wie von der jeweiligen Behörde definiert gemeldet werden (siehe Anhang G),
- j) alle Produktmängel an den Sponsor gemeldet werden,
- k) die Lagerung und der Verwendungsnachweis des geprüften In-vitro-Diagnostikums und des Untersuchungsmaterials korrekt sind und der Prozess der Rückverfolgbarkeit eingehalten wird,
- l) alle sonstigen Aufzeichnungen, Berichte, Mitteilungen, Anträge, Einreichungen und die Korrespondenz in den Akten des Prüfers aufbewahrt werden und dass diese Dokumente richtig, vollständig, aktuell, lesbar, datiert und mit der Bezeichnung der klinischen Leistungsuntersuchung gekennzeichnet sind,

- m) die Instandhaltung und Kalibrierung der für die Durchführung und Beurteilung im Rahmen der klinischen Leistungsuntersuchung erforderlichen Geräte gegebenenfalls durchgeführt und dokumentiert werden,
- n) die Versuchsperson und/oder die Entnahme des Untersuchungsmaterials dokumentiert wurde,
- o) jede Nichtübereinstimmung mit den in der Einverständniserklärung oder im CPSP genannten Anforderungen dokumentiert wurde,
- p) der Prüfungsleiter und das Team am Untersuchungsort über alle relevanten dokumentierten Aktualisierungen in Bezug auf die klinische Leistungsuntersuchung gut unterrichtet sind und Bescheid wissen und
- q) alle gegebenenfalls erforderlichen Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen durchgeführt wurden und effektiv waren.

### 7.3.3 Monitoringberichte

Alle Monitoringaktivitäten einschließlich der Kommunikation im Zusammenhang mit der klinischen Leistungsuntersuchung müssen in einem schriftlichen Bericht an den Sponsor dokumentiert werden und Folgendes enthalten:

- a) das Datum, die Bezeichnung des Untersuchungsortes, den Namen des Monitors und des Prüfungsleiters oder sonstiger kontaktierter Einzelpersonen; und
- b) eine Zusammenfassung des vom Monitor Überprüften, sowie die Feststellungen des Monitors in Bezug auf den Abschluss vorhergehender Maßnahmen, bedeutsamer Befunde, Fakten, Abweichungen, Schlussfolgerungen und empfohlener Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, um eine Übereinstimmung sicherzustellen.

Dem Prüfungsleiter muss eine schriftliche Kopie des Monitoringberichtes oder eine Zusammenfassung der wesentlichen Befunde einschließlich elektronischer Kommunikation ausgehändigt werden.

## 7.4 Sicherheit und Vertraulichkeit der Daten

Während der klinischen Leistungsuntersuchung ist jederzeit durch alle beteiligten Parteien die Vertraulichkeit der Daten sicherzustellen. Alle Daten sind gegen unberechtigten Zugriff zu schützen.

In Berichten und bei der Veröffentlichung von Daten müssen der Schutz der Privatsphäre aller Versuchspersonen, die Untersuchungsmaterial für die klinische Leistungsuntersuchung zur Verfügung stellen, und die Vertraulichkeit ihrer Angaben sichergestellt werden.

**ANMERKUNG** Die Anforderungen an die Vertraulichkeit und Offenlegung von Daten können je nach Zuständigkeitsbereich variieren.

## 8 Beendigung der klinischen Leistungsuntersuchung

### 8.1 Aktivitäten bei Beendigung

Im Zusammenhang mit der Beendigung müssen planmäßige Aktivitäten entsprechend den Bestimmungen der Untersuchungsvereinbarung durchgeführt und dokumentiert werden, um sicherzustellen, dass alle Aufzeichnungen des Prüfungsleiters vollständig, alle für die Ablage beim Sponsor benötigten Dokumente zusammengestellt, bei der klinischen Leistungsuntersuchung übrig gebliebene Materialien entsorgt oder dem Sponsor zurückgegeben, früher festgestellte Probleme gelöst sind und alle Parteien über den Abschluss

der Untersuchung benachrichtigt wurden. Dies kann durch einen Besuch vor Ort oder aus der Ferne erfolgen. Alle Aktivitäten zur Beendigung werden bei abgebrochenen Untersuchungen fertiggestellt.

- a) Mit Abschluss der Aufzeichnungen muss sichergestellt sein, dass
  - 1) alle wichtigen Dokumente auf dem neuesten Stand, vollständig und unterschrieben sind,
  - 2) alle ausstehenden Fragen entschieden sind,
  - 3) der Stand aller fortdauernden unerwünschten Ereignisse dokumentiert ist,
  - 4) Vorkehrungen für das Archivieren und Aufbewahren der Aufzeichnungen getroffen wurden und
  - 5) die Verfügbarkeit aller folgender Punkte dokumentiert ist:
    - i) geprüfte In-vitro-Diagnostika;
    - ii) verbliebenes Untersuchungsmaterial (z. B. Blut oder Gewebe) unter Berücksichtigung der Eigentumsrechte;
    - iii) sonstige Materialien für klinische Leistungsuntersuchungen.
- b) Die Benachrichtigung über den Abschluss einer Untersuchung umfasst, falls erforderlich,
  - 1) die Benachrichtigung der Ethikkommission und/oder
  - 2) die Benachrichtigung der Arzneimittelagenturen.

## 8.2 Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung

Nach Beendigung der klinischen Leistungsuntersuchung, einschließlich der vorzeitigen Beendigung, muss ein Bericht über die Untersuchung erstellt werden, der die unten aufgeführten Informationen enthält. Für die in A.1 beschriebenen Untersuchungen gelten die zusätzlichen Anforderungen an den Inhalt des Berichts der klinischen Leistungsuntersuchung, die in Anhang D festgelegt sind.

- a) der Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung muss in schriftlicher Form (einschließlich elektronischer oder gedruckter Form) vorgelegt werden;
- b) die Titelseite sollte die folgenden Angaben enthalten:
  - 1) Titel der klinischen Leistungsuntersuchung;
  - 2) Kennungen der klinischen Leistungsuntersuchung (z. B. Untersuchungsnummer), sofern anwendbar;
  - 3) kurze Identifizierung des/der geprüften In-vitro-Diagnostikums/In-vitro-Diagnostika, einschließlich Namen, Modelle usw., wie sie für die vollständige Bezeichnung wichtig sind;
  - 4) gegebenenfalls Erklärung, ob die klinische Leistungsuntersuchung in Übereinstimmung mit diesem Dokument oder anderen anwendbaren Richtlinien und anwendbaren Vorschriften durchgeführt wurde;
  - 5) Datum des Untersuchungsberichtes;
  - 6) Verfasser des Berichts.

- c) ein Inhaltsverzeichnis, das, sofern vorhanden, die Seitenzahl oder die Fundstellenangabe jedes Abschnitts enthalten muss; die Einleitung muss eine kurze Erklärung enthalten, in welchem Zusammenhang die klinische Leistungsuntersuchung zur Entwicklung des geprüften In-vitro-Diagnostikums steht, und dabei die kritischen Bestandteile der klinischen Leistungsuntersuchung (z. B. Zielstellungen und Hypothesen, Zielpopulation, Behandlung und Dauer der Nachuntersuchungen) in Bezug zu dieser Entwicklung setzen.

Es müssen Richtlinien oder Normen, die bei der Entwicklung des CPSP befolgt wurden, oder sonstige Vereinbarungen oder Besprechungen zwischen dem Sponsor und Arzneimittelagenturen, die für die jeweilige klinische Leistungsuntersuchung relevant sind, benannt oder beschrieben werden.

- d) eine Beschreibung des geprüften In-vitro-Diagnostikums mit den folgenden Punkten:
- 1) eine Beschreibung des geprüften In-vitro-Diagnostikums einschließlich Produktkennung;
  - 2) die vorgesehene Anwendung des geprüften In-vitro-Diagnostikums;
  - 3) alle Änderungen am zu prüfenden In-vitro-Diagnostikum während der Dauer der klinischen Leistungsuntersuchung.

ANMERKUNG Jede Änderung könnte eine kritische Änderung sein, die die Untersuchung ungültig macht, wenn die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt wird.

- e) eine Zusammenfassung des CPSP oder eine Verweisung darauf, einschließlich späterer Änderungen mit einer Begründung für jede Änderung, muss zur Verfügung gestellt werden. Die neueste Version des CPSP darf dem Bericht beigelegt werden;
- f) die Ergebnisse der klinischen Leistungsuntersuchung mit Angabe der folgenden Punkte:
- 1) das Datum des Beginns der klinischen Leistungsuntersuchung;
  - 2) das Datum des Abschlusses/der Unterbrechung der klinischen Leistungsuntersuchung;
  - 3) eine Auflistung der Untersuchungsorte, an denen die klinische Leistungsuntersuchung durchgeführt wurde, Daten für jeden dieser Orte und Einzelheiten zur Durchführung für jeden Ort, z. B. Entnahme, Prüfung;
  - 4) eine Beschreibung der untersuchungsspezifischen Schulungen, die das Personal vor Ort erhalten hat;
  - 5) die Entsorgung des Untersuchungsmaterials und des geprüften In-vitro-Diagnostikums;
  - 6) die Demografie der Versuchspersonen/Charakterisierung des Untersuchungsmaterials, falls zutreffend;
  - 7) CPSP-Konformität (einschließlich Anzahl und Art der Protokollabweichungen);
  - 8) eine Analyse, die Folgendes umfasst:
    - i) eine statistische Analyse der aus dem CPSP stammenden Daten;
    - ii) das verwendete Verfahren der statistischen Analyse und die Annahmekriterien;
    - iii) eine Zusammenfassung aller unerwünschten Wirkungen des Produkts;

- iv) eine Auflistung aller beobachteten Produktmängel, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung des Produkts geführt haben könnten, und jede während der klinischen Leistungsuntersuchung durchgeführte Korrekturmaßnahme, sofern zutreffend;
  - v) alle erforderlichen Untergruppenanalysen für spezielle Populationen (d. h. nach Geschlecht, rassischen/kulturellen/ethnischen Hintergründen), wenn erforderlich; und
  - vi) einen Verwendungsnachweis für alle Versuchspersonen und das Untersuchungsmaterial, soweit für die Untersuchung zutreffend, mit einer Beschreibung, wie fehlende Daten oder Abweichungen in der Analyse behandelt wurden, z. B. Untersuchungsmaterial, das die Screening-Tests nicht bestanden hat, ungültige Ergebnisse.
- g) eine Diskussion und Gesamtschlussfolgerungen. Die Schlussfolgerungen müssen folgende Angaben enthalten:
- 1) eine kritische Bewertung der Untersuchungsergebnisse, um festzustellen, ob die Ziele der Untersuchung erreicht wurden;
  - 2) die Sicherheits- oder Leistungsergebnisse und alle anderen Endpunkte;
  - 3) besonderer Nutzen oder erforderliche besondere Vorsichtsmaßnahmen bei einzelnen Versuchspersonen oder Risikogruppen;
  - 4) alle Folgerungen für die Durchführung zukünftiger klinischer Leistungsuntersuchungen;
  - 5) Einschränkungen der klinischen Leistungsuntersuchung.
- h) eine Aufstellung von Abkürzungen und Definitionen spezieller oder unüblicher Begriffe;
- i) ein Abschnitt zur Ethik, der die folgenden Angaben enthalten muss:
- 1) eine Bestätigung, dass das CPSP und alle seine Änderungen durch die Ethikkommission überprüft wurden (wenn erforderlich);
  - 2) eine Liste aller Ethikkommissionen, die im Zusammenhang mit der klinischen Leistungsuntersuchung konsultiert wurden.
- j) eine Übersicht über die Verwaltungsstruktur, die die folgenden Angaben enthalten muss:
- 1) eine kurze Beschreibung der Organisation der klinischen Leistungsuntersuchung;
  - 2) eine Aufstellung der Prüfer, einschließlich ihrer Zugehörigkeiten zu Institutionen und möglichen Interessenkonflikten;
  - 3) die Namen und vollständigen Kontaktdaten von Dritten, die direkt an der Durchführung der Untersuchung beteiligt waren.

Wenn anwendbar, muss der Bericht der klinischen Leistungsuntersuchung allen anderen Prüfungsleitern in dokumentierter Form zur Durchsicht zugänglich gemacht und Kommentare aufgezeichnet werden.

Die Veröffentlichung der Ergebnisse der klinischen Leistungsuntersuchung wird empfohlen, um damit zukünftige Forschungen, Produktentwicklungen und medizinische Behandlungen zu unterstützen.

**ANMERKUNG** Zusätzliche Anforderungen für den Inhalt des Berichts der klinischen Leistungsuntersuchung sind in Anhang D angegeben.

### 8.3 Aufbewahrung von Dokumenten

Der Sponsor und der Prüfungsleiter müssen sich bei der Pflege der Dokumente zur klinischen Leistungsuntersuchung über die geltenden gesetzlichen Bestimmungen im Klaren sein. Sie müssen Maßnahmen ergreifen, um eine zufällige oder vorzeitige Vernichtung dieser Dokumente zu verhindern. Der Prüfungsleiter oder Sponsor darf die Aufsicht über die Aufzeichnungen auf eine andere Person/Partei übertragen und muss die Übertragung am Untersuchungsort oder in der Einrichtung des Sponsors dokumentieren.

Wenn keine behördlichen Anforderungen bestehen, muss der Sponsor die Dokumente in Übereinstimmung mit den Dokumentationsanforderungen des entsprechenden QMS-Systems (z. B. ISO 13485) aufbewahren.

### 8.4 Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Leistungsuntersuchung

Der Sponsor kann die klinische Leistungsuntersuchung sowohl an einem einzelnen Untersuchungsort als auch an sämtlichen Untersuchungsorten gleichzeitig infolge dokumentierter schwerwiegender Gründe vorzeitig beenden oder aussetzen. Alle betroffenen Prüfer müssen entsprechend informiert werden, und bei Beendigung der Untersuchung müssen die Abschlussaktivitäten durchgeführt werden.

ANMERKUNG Es können gesetzliche Mitteilungspflichten und bestimmte Fristen gelten.

## 9 Auditierung

Für die Untersuchungen von In-vitro-Diagnostika wird die Auditierung empfohlen, insbesondere für komplexere Untersuchungen. Für weitere Einzelheiten siehe Anhang I.