

DIN EN 18000-1



ICS 11.220

Einsprüche bis 2023-11-01

Entwurf

**Tiergesundheitsdiagnostische Analysen –
Kontrolle von in-vitro-diagnostischen Reagenzien –
Teil 1: Antragsunterlagen für die Erstkontrolle und die Kontrolle von
Charge zu Charge;
Deutsche und Englische Fassung prEN 18000-1:2023**

Animal health diagnostic analyses –
Control of in vitro diagnostic reagents –
Part 1: Application file for the initial and the batch-to-batch control;
German and English version prEN 18000-1:2023

Analyses de diagnostic en santé animale –
Contrôle des réactifs de diagnostic in vitro –
Partie 1: Dossier de présentation pour le contrôle initial et le contrôle lot à lot;
Version allemande et anglaise prEN 18000-1:2023

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2023-09-01 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nal@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 67 Seiten

DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN 18000-1:2023) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 469 „Diagnostische Analysen zur Tiergesundheit“ erarbeitet, dessen Sekretariat von AFNOR (Frankreich) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitskreis NA 057-02-01-32 AK „Tiergesundheit“ im DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL).

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

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

ISO 5725-1	siehe	DIN ISO 5725-1
ISO 5725-2	siehe	DIN ISO 5725-2
ISO 5725-3	siehe	DIN ISO 5725-3

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

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

DIN ISO 5725-2, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Grundlegende Methode für die Ermittlung der Wiederhol- und Vergleichpräzision eines vereinheitlichten Messverfahrens*

DIN ISO 5725-3, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Präzisionsmaße eines vereinheitlichten Messverfahrens unter Zwischenbedingungen*

– *Entwurf* –

E DIN EN 18000-1:2023-10

– Leerseite –

September 2023

prEN 18000-1

Tiergesundheitsdiagnostische Analysen – Kontrolle von in-vitro-diagnostischen Reagenzien – Teil 1: Antragsunterlagen für die Erstkontrolle und die Kontrolle von Charge zu Charge

Animal health diagnostic analyses – Control of in vitro diagnostic reagents – Part 1: Application file for the initial and the batch-to-batch control

Analyses de diagnostic en santé animale – Contrôle des réactifs de diagnostic in vitro – Partie 1: Dossier de présentation pour le contrôle initial et le contrôle lot à lot

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Einleitung	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	5
4 Allgemeine Kontrollschritte und Voraussetzungen	15
5 Inhalt der Unterlagen für die Erstkontrolle	16
5.1 Allgemeines	16
5.2 Administrative Informationen	16
5.2.1 Allgemeines	16
5.2.2 Darstellung	16
5.3 Technisches Dossier des Reagenzes	17
5.3.1 Herstellung	17
5.3.2 Beurteilungsunterlagen	19
5.4 Literaturhinweise	21
6 Inhalt der Unterlagen für die Kontrolle von Charge zu Charge	21
6.1 Schriftlicher Antrag auf eine Chargenkontrolle	21
6.2 Ergebnisse der internen Qualitätskontrolle durch den Antragsteller	22
7 Konformitätsbescheinigungen	22
8 Modifikation eines Reagenzes	22
8.1 Informationen für CO und Endanwender	22
8.2 Handhabung größerer und kleinerer Änderungen durch die Kontrollorganisation	22
Anhang A (informativ) Beschreibungsformular und Etikett für Referenzmaterial	24
A.1 Inhalt des Formulars	24
A.1.1 Informationen über den Anbieter	24
A.2 Informationen über das RM	24
A.3 Angaben auf dem RM-Etikett	25
Anhang B (informativ) Vom Antragsteller für die Validierung der Beurteilung eines Reagenzes durch die Kontrollorganisation zusammenzustellende Unterlagen	26
B.1 Allgemeines	26
B.2 Unterlagen für die Erstvalidierung	26
B.2.1 Verwaltungsunterlagen	26
B.2.2 Technische Unterlagen	27
B.3 Unterlagen für die Kontrolle von Charge zu Charge	28
Anhang C (normativ) Interessenerklärung	29
Anhang D (normativ) Reagenz- oder Chargen-Konformitätsbescheinigung(ausgestellt von der Kontrollorganisation)	30
D.1 Allgemeines	30
D.2 Informationen über die Kontrollorganisation	30
D.3 Informationen über das Reagenz und den Antragsteller	30
D.4 Informationen über die von der Kontrollorganisation durchgeführten Kontrollen	30
Anhang E (informativ) Mitteilung über eine Reagenzienänderung	31
Literaturhinweise	32

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN 18000-1:2023) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 469 „Diagnostische Analysen zur Tiergesundheit“ erarbeitet, dessen Sekretariat von AFNOR gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur CEN-Umfrage vorgelegt.

Einleitung

Zweck der Normenreihe EN 18000 ist es, die gegenseitige Anerkennung der Arbeit der Organisationen zur Kontrolle von Reagenzien für *in-vitro*-diagnostische Untersuchungen im Bereich der Tiergesundheit auf Europäischer Ebene (oder sogar darüber hinaus) zu fördern und so letztendlich die Anwendung strategischer Reagenzien für eine bestimmte Krankheit zu ermöglichen, die von einer einzigen Kontrollorganisation kontrolliert werden.

Die Normenreihe EN 18000 zielt darauf ab, die optimalen Anforderungen an Reagenzien für *in-vitro*-diagnostische Untersuchungen im Bereich der Tiergesundheit festzulegen. Sie ist in drei Teile untergliedert. Der erste Teil betrifft die Einreichung eines Reagenzdossiers bei einer Kontrollorganisation zur Kontrolle und Zulassung. Der zweite und der dritte Teil betreffen die besonderen Aspekte der Kontrolle von diagnostischen Reagenzien für immunologische Untersuchungen bzw. für die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis oder zur Quantifizierung von erregerspezifischen Nukleinsäuren.

Wie jede Norm ist auch diese für die freiwillige Umsetzung konzipiert, und wenn ihre Anwendung von einer zuständigen Behörde oder einer anderen interessierten Partei im Bereich der Tiergesundheit vorgeschrieben wird, obliegt es diesen, festzulegen, bei welchen Krankheiten diese Norm von den von ihnen zu diesem Zweck benannten Kontrollstellen angewendet wird.

1 Anwendungsbereich

Das in der Reihe EN 18000 dargelegte Anforderungsniveau wurde mit Priorität auf Infektionskrankheiten (Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten) und die entsprechenden Tierarten festgesetzt, für die eine Harmonisierung der Praktiken in diesem Bereich erforderlich ist, d. h. für diejenigen, für die der nationale, regionale oder internationale Regelungsrahmen die Kontrolle des Handels mit Tieren und/oder tierischen Erzeugnissen und/oder die Festlegung eines Gesundheitsstatus (Infektionsfreiheit) von Gebieten, Einrichtungen oder Personen vorsieht.

Die Reihe EN 18000 ist daher nicht für die Anwendung auf alle vorhandenen *diagnostischen Reagenzien* vorgesehen, insbesondere nicht auf solche, für die bestimmte in dieser Norm beschriebene Parameter nicht in Übereinstimmung mit internationalen Anforderungen gültig bewertet werden können, z. B. weil kein spezifisches *Referenzverfahren* und/oder keine zugänglichen und ordnungsgemäß validierten *Referenzmaterialien* zur Verfügung stehen.

In diesem ersten Teil werden die allgemeinen und spezifischen Elemente festgelegt, die das Dossier für die Einreichung eines *Reagenzes für in-vitro-diagnostische Untersuchungen* für die Tiergesundheit im oben beschriebenen Rahmen zur *Kontrolle* und Zulassung durch eine *Kontrollorganisation* bilden. Sein Zweck ist es, dem *Antragsteller*, der ein *Reagenz für in-vitro-diagnostische Untersuchungen* für eine Tierkrankheit zur Kontrolle einreicht, die allgemeinen Informationen zur Erstellung der Unterlagen für den *Kontroll-Antrag* bereitzustellen. Es werden die optimalen administrativen und technischen Informationen bezüglich des *Antragstellers* und des *Reagenzes* angegeben, die für die Antragsunterlagen für die *Erstkontrolle* bzw. für eine *Kontrolle von Charge zu Charge* erforderlich sind. Insbesondere werden die Parameter zur *Validierung* des Verfahrens unter Verwendung des *Reagenzes* (Ziele, Methodik, Kriterien und Ergebnisse) nach internationalen *Normen* festgelegt.

ANMERKUNG In diesem Dokument wird jedoch nicht der Schritt der Verifizierung eines Reagenzes durch den Anwender behandelt (siehe Begriff 3.1).

2 Normative Verweisungen

Es gibt keine normativen Verweisungen in diesem Dokument.

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ANMERKUNG Diese Begriffe werden in der gesamten Normenreihe EN 18000 in Kursivschrift gesetzt.

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

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

3.1

Annahme eines Analyseverfahrens

Verifizierung durch ein Laboratorium vor der Einführung eines Verfahrens, dass es dieses ordnungsgemäß durchführen kann, indem es sicherstellt, dass das Verfahren die erforderliche Leistung erzielen kann, z. B. durch Vergleich mit einem zweiten Prüfverfahren

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses Konzept wird von der WOAHA als „laborinterne Validierung“ bezeichnet.

[QUELLE: EN ISO/IEC 17025:2017]

3.2

Analyt

nachzuweisende Substanz oder festgelegter Zweck des Analyseverfahrens

Anmerkung 1 zum Begriff: In dieser Norm kann sich der Begriff Analyt auf einen einzelnen Analyten oder eine vorgegebene Grundgesamtheit von Analyten (Antikörper, Antigene, Nukleinsäuren, lebende oder inaktivierte Organismen usw.) beziehen.

3.3

analytische Sensitivität

<qualitativer Ansatz> anhand der Nachweisgrenze (LOD, en: limit of detection) gemessene Größe, d. h. die geschätzte Menge des *Analyten* in einer bestimmten *Matrix*, die zumindest über eine festgelegte prozentuale Zeitdauer ein positives *Ergebnis* zeigt

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.4

analytische Sensitivität

<quantitativer Ansatz> anhand der Nachweisgrenze (LOD, en: limit of detection) gemessene Größe, d. h. die kleinste nachweisbare Menge des *Analyten*, die mit einer definierten Sicherheit gemessen werden kann (d. h. ein Signal, das signifikant über dem einer *Matrix* ohne den Analyten liegt)

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.5

analytische Spezifität

Grad, in dem der Test zwischen dem Ziel-*Analyten* und anderen Bestandteilen in der *Probenmatrix* unterscheidet

Anmerkung 1 zum Begriff: Je höher die analytische Spezifität ist, desto niedriger ist die Zahl *falsch-positiver* Ergebnisse.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.6

Antragsteller

natürliche oder juristische Person, die das Dossier eines *Reagenzes* für die Erst-Kontrolle oder eine *Charge* eines *Reagenzes* für die *Kontrolle von Charge zu Charge* einreicht

3.7

Testvalidierung

Bestätigung durch die Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen bestimmungsgemäßen Gebrauch oder eine spezifische vorgesehene Anwendung erfüllt worden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Nach dieser *Norm* legt der *Antragsteller* zu diesem Zweck Beurteilungsergebnisse vor, die zeigen, dass das Verfahren, bei dem das zur *Kontrolle* eingereichte *Reagenz* verwendet wird, nach bestehenden Standards validiert ist, d. h. nach allgemeinen Standards (Testvalidierung nach WOAHA) und krankheitsspezifischen Standards (nach dem Stand der Technik, z. B. krankheitsspezifische Standards, wissenschaftliche Literatur).

Anmerkung 2 zum Begriff: Die *Kontrollorganisation* validiert streng genommen nicht das *Reagenz* selbst, sondern überprüft anhand der vorgelegten Unterlagen und durch eine begrenzte Anzahl geeigneter Prüfungen, ob die Elemente der Antragsunterlagen und die eingereichte *Charge* die Anforderungen erfüllen.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Kapitel 1.1.6]

3.8

Charge

Los

definierte Menge eines Materials, entweder Ausgangsmaterial, Zwischen- oder Endprodukt, die einheitliche Eigenschaften aufweist und in einem Herstellungsgang oder einer Serie erzeugt wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Definition der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (in: FDA's Code of Federal Regulations 21 CFR 210.3) lautet: „Eine bestimmte Menge eines Materials, das innerhalb festgelegter Grenzen einen einheitlichen Charakter und eine einheitliche Qualität aufweisen soll und im Rahmen eines einzigen Produktionsauftrags im selben Produktionszyklus hergestellt wird“. Um Unklarheiten zu vermeiden, sollte daher nach der FDA-Definition ein Herstellungsgang oder eine Herstellungsserie als ein einziger Produktionsauftrag während desselben Herstellungszyklus verstanden werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Umstände, unter denen die Bedingungen als einheitlich angenommen werden, können nicht allgemein definiert werden; beispielsweise kann ein Austausch des Materials oder des verwendeten Werkzeugs oder eine Unterbrechung des Herstellungsprozesses zu anderen Bedingungen führen.

[QUELLE: EN 13975:2003]

3.9

Chargen-Konformitätsbescheinigung

von der *Kontrollorganisation* herausgegebenes Dokument, welches sicherstellt, dass eine bestimmte *Reagenzcharge* die vorgegebenen Anforderungen erfüllt, wenn sie einem oder mehreren festgelegten technischen Protokollen entsprechend verwendet wird

3.10

Chargennummer

einer *Reagenzcharge* erteilte Nummer, die einer bestimmten *Chargennummer* für jeden ihrer *Bestandteile* entspricht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Nummer der *Reagenzcharge* ist untrennbar mit der Versionsnummer der *Gebrauchsanweisung* verbunden, es sei denn, auf der Endverpackung des *Reagenzes* ist ausdrücklich etwas anderes angegeben.

3.11

Kontrolle von Charge zu Charge

Kontrolle, die gegebenenfalls für ein einzelnes *Reagenz* in Verbindung mit einem festgelegten technischen Protokoll und einer einzelnen *Charge* gilt und aus einer *Kontrolle* zu Beginn der *Charge* durch den *Antragsteller* und die *Kontrollorganisation* vor der Abgabe an den Anwender sowie einer *Kontrolle* während der Gültigkeit der *Charge*, gegebenenfalls durch die *Kontrollorganisation*, besteht

3.12

zertifiziertes Referenzmaterial

Referenzmaterial mit beigefügtem Zertifikat, von dem ein oder mehrere Werte der angegebenen Eigenschaften durch ein Verfahren zertifiziert sind, das die genaue Herstellung der Einheit nachweist, für die die Werte der Eigenschaft angegeben sind und für die jeder zertifizierte Wert mit einer Unsicherheit mit einem angegebenen Vertrauensniveau assoziiert ist

[QUELLE: ISO Guide 30:1992, 2.1 modifiziert – ISO 16140-1]

3.13

Charakterisierung eines Reagenzes

Bestimmung der Eigenschaften eines *Reagenzes*, die es aufweist, wenn es einem oder mehreren festgelegten technischen Protokollen entsprechend verwendet wird

BEISPIEL Analytische Spezifität, analytische Sensitivität (Nachweisgrenze), Präzision.

3.14

Variationskoeffizient

CV, en: coefficient of variation

relative Standardabweichung

RSD, en: relative standard deviation

statistisches Maß, das die relative Streuung eines Datensatzes angibt und berechnet wird als das Verhältnis der Standardabweichung numerischer Daten, die unter *Wiederhol-* oder *Vergleichbedingungen* ermittelt wurden, zu ihrem Mittelwert

3.15

Bestandteil

Teil eines fertiggestellten, verpackten und gekennzeichneten *diagnostischen Reagenzes*

BEISPIEL Rohmaterial, Substanz, Stück, Teil, Software, Firmware oder Etikettierung.

Anmerkung 1 zum Begriff: Typische *Bestandteile* von immunologischen *diagnostischen Kits* schließen Antikörperlösungen, Antigenpräparationen (Lösungen, beschichtete Platten), Pufferlösungen, Kalibriermaterialien und/oder Kontrollmaterialien ein.

[QUELLE: ISO 18113-1]

3.16

Kontrolle

Messen, Untersuchen, Testen oder Bestimmen eines oder mehrerer Merkmale eines Produkts oder einer Dienstleistung und Vergleichen dieser Merkmale mit bestimmten Anforderungen, um ihre Konformität zu überprüfen

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff „Kontrolle“ wird üblicherweise auch für eine *Kontrollprobe* entsprechend der untenstehenden Definition (3.18) verwendet. Um Verwechslungen zu vermeiden, wird der Begriff „Kontrolle“ in dieser Norm nur in der oben definierten Bedeutung verwendet.

[QUELLE: ISO 3534-2:2006]

3.17

Kontrollorganisation

CO, en: control organisation

Einrichtung mit anerkannter wissenschaftlicher und diagnostischer Expertise für eine bestimmte Tierkrankheit und deren Analysemethodik, die von der zuständigen Behörde als solche benannt wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Expertise schließt die Kompetenz zur *Charakterisierung* von Referenzmaterialien und/oder die Zuweisung von Werten zu Referenzmaterialien ein.

[QUELLE: Definition der WOAHA für ein Referenzlaboratorium, modifiziert durch die Hinzufügung von „die von der zuständigen Behörde als solche benannt wurde“]

3.18

Kontrollprobe

Substanz, Material oder Gegenstand, die von ihrem *Hersteller* zur Überprüfung der Leistungsmerkmale eines *diagnostischen Reagenzes* vorgesehen sind

BEISPIEL Positivkontrollproben, Negativkontrollproben.

[QUELLE: ISO 18113-1]

3.19

diagnostisches Kit

Satz von *Bestandteilen*, die zusammen verpackt und zur Verwendung bei der Durchführung einer oder mehrerer bestimmter *in-vitro*-diagnostischer Untersuchungen vorgesehen sind

[QUELLE: ISO 18113-1]

3.20

diagnostische Sensitivität

Anteil der *Referenztiere*, die bekanntermaßen infiziert sind und bei der Analyse ein positives Ergebnis liefern

Anmerkung 1 zum Begriff: Die infizierten *Referenztiere*, die ein negatives Ergebnis liefern, werden als „*falsch negativ*“ betrachtet.

[QUELLE: WOA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.21

diagnostische Spezifität

Anteil der *Referenztiere*, die bekanntermaßen nicht infiziert sind und bei der Analyse ein negatives Ergebnis liefern

Anmerkung 1 zum Begriff: Die nicht infizierten *Referenztiere*, die ein positives Ergebnis liefern, werden als „*falsch positiv*“ betrachtet.

[QUELLE: WOA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.22

Dosis-Wirkungs-Beziehung

Korrelation zwischen aufeinanderfolgenden Verdünnungen eines *Analyten* und den zugehörigen Werten, die bei Anwendung eines festgelegten *Reagenzes* und eines technischen Protokolls innerhalb des Konzentrationsbereichs, in dem diese *lineare* Beziehung besteht, bestimmt werden

3.23

Exklusivität

Eigenschaft eines Tests, einen *Analyten* oder eine Genomsequenz nachzuweisen, der/die einmalig für einen Zielorganismus ist und alle anderen bekannten Organismen, die potenziell kreuzreaktiv sind, ausschließt

[QUELLE: WOA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Kapitel 1.1.6]

3.24

falsch-negative Reaktion

negative Reaktivität beim Test einer Untersuchungs-*Probe*, die von einem Tier gewonnen wurde, das mit dem fraglichen Organismus infiziert ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Ursache kann mangelnde *analytische Sensitivität*, eingeschränkte *analytische Spezifität* oder Abbau des Analyten sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Sie reduziert die *diagnostische Sensitivität*.

[QUELLE: WOA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.25

falsch-positive Reaktion

positive Reaktivität bei einem Test, die sich weder einer Exposition gegenüber noch einer Infektion mit dem fraglichen Organismus zuschreiben lässt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Ursache können eine immunologische (oder immunogene) Kreuzreaktivität, eine Kreuzkontamination der Untersuchungs-*Probe* oder unspezifische Reaktionen sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Sie reduziert die *diagnostische Spezifität*.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.26

Inklusivität

Eigenschaft eines Tests, mehrere Stämme oder Subtypen derselben Spezies, mehrere Spezies desselben Typs oder eine Gruppe nah verwandter Organismen oder Antikörper nachzuweisen

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Kapitel 1.1.6]

3.27

erste Konformitätskontrolle

Kontrolle, die sich auf ein einzelnes *Reagenz* in Verbindung mit einem bestimmten technischen Protokoll bezieht und die *Charakterisierung* und *Validierung* des *Reagenzes* durch den *Antragsteller* sowie die Beurteilung des Antragsdossiers und die Erst-Kontrolle des *Reagenzes* durch die *Kontrollorganisation* vor der Abgabe an den Anwender umfasst

3.28

Gebrauchsanweisung

IFU, en: instructions for use

Informationen (detaillierte, handlungsorientierte, schrittweise schriftliche und visuelle Anweisungen), die vom *Hersteller* oder *Anbieter* zur Verfügung gestellt werden, um den Anwender über den bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Produkts, seine korrekte Nutzung sowie über zu treffende Vorsichtsmaßnahmen zu informieren

[QUELLE: FDA Instructions for Use — Patient Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format — Guidance for Industry, Juli 2022]

3.29

Vergleichpräzision zwischen Laboratorien

Eigenschaft eines Prüfverfahrens, bei gleicher Anwendung auf Aliquots derselben *Probe* in verschiedenen Laboratorien Ergebnisse zu liefern, die Schätzungen der Präzision zufolge konsistent sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Die WOAHA erwähnt dann, dass „zur Beurteilung der Vergleichpräzision eines Tests jedes von mindestens drei Laboratorien dasselbe Panel von *Proben*, das Empfehlungen entsprechend mindestens 20 *Proben* umfasst, (verblindet) testen sollte, wobei den verschiedenen Laboratorien identische Aliquote zugehen“.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Kapitel 1.1.6]

3.30

internes Referenzmaterial

Referenzmaterial, dessen Referenzwert vom Anwender durch Vergleich mit den zertifizierten Werten oder mit den Konsenswerten von *Referenzmaterialien* oder durch Zugabe einer bekannten Menge des Analyten zur *Matrix*, die frei von diesem Analyten ist, zugewiesen wird

3.31

internationales Referenzmaterial

Referenzmaterial, mit dem alle anderen *Reagenzien* und Tests kalibriert werden und das von einem internationalen *Referenzlaboratorium* hergestellt und bereitgestellt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses Konzept wird von der WOAHA als „internationales Standardreagenz“ bezeichnet.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.32

Linearität

Eigenschaft, innerhalb eines bestimmten Bereichs Ergebnisse zu liefern, die proportional zur Menge des zu testenden *Analyten* in der *Probe* sind

3.33

Hersteller

Unternehmen, das ein fertiges *Reagenz* herstellt und es dann an die *Anwender* (diagnostische Laboratorien) oder *Anbieter* verkauft

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Begriff bezieht sich auf einen einzelnen *Hersteller*, auf eine Gruppe von *Herstellern* oder einen Anbieter.

3.34

Matrix

verschiedene biologische Materialien, die als zu analysierende *Proben* verwendet werden und die unterschiedliche chemische Zusammensetzungen und physikalische Zustände haben können

BEISPIEL Vollblut, Blutserum, Blutplasma, Fleischsaft, Milch, Magermilch, Blotting-Papier, Blutserumpool, Tankmilch, Ohrbiopsie, biologische Gewebe.

3.35

Mindestnachweisgrenze

festgelegter Verdünnungsgrad eines den *Analyten* enthaltenden *Referenzmaterials (RM)*, bei dem ein bestimmtes *Reagenz* unter Anwendung eines festgelegten technischen Protokolls eine positive Reaktion hervorruft und der durch Vorschriften, Normen oder aber durch die *Kontrollorganisation* definiert wird

3.36

nationales Referenzmaterial

Referenzmaterial, das durch Vergleich mit internationalen Standard-*Reagenzien* kalibriert und von einem *nationalen Referenzlaboratorium* hergestellt und bereitgestellt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses Konzept wird von der WOAHA als „nationales Standardreagenz“ bezeichnet.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.37

Präzision

Grad der Übereinstimmung zwischen voneinander unabhängigen *Testergebnissen*, die unter vorgegebenen Bedingungen ermittelt wurden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die *Präzision* hängt nur von der Verteilung der zufälligen Fehler ab. Sie bezieht sich nicht auf den wahren Wert oder den angegebenen Wert.

Anmerkung 2 zum Begriff: Als Maß für die *Präzision* wird im Allgemeinen die Unpräzision gewählt, die berechnet wird als Standardabweichung der *Testergebnisse*. Eine kleinere *Präzision* äußert sich durch eine größere Standardabweichung.

Anmerkung 3 zum Begriff: „Unabhängige *Testergebnisse*“ bedeutet Ergebnisse, die unbeeinflusst durch irgendein vorausgehendes Ergebnis am selben oder an einem ähnlichen Untersuchungsobjekt gewonnen werden. Quantitative Maße

für die *Präzision* hängen entscheidend von den vereinbarten Bedingungen ab. *Wiederholbedingungen* und *Vergleichbedingungen* sind besondere Sätze von äußerst genau vereinbarten Bedingungen.

[QUELLE: ISO 3534-1 und ISO 5725-1]

3.38

Reagenz

diagnostisches Reagenz

Produkt oder Satz von Produkten, die für eine Analyse nach einem oder mehreren festgelegten technischen Protokollen vorgesehen sind und ausschließlich *in vitro* für Screening- oder Diagnosezwecke verwendet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Besteht das *Reagenz* aus einem Satz von *Bestandteilen*, kann es als (*diagnostisches*) *Kit* bezeichnet werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Produkte und Reagenzien für den allgemeinen Laborgebrauch dürfen nicht als *Reagenzien* betrachtet werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Dieses Konzept wird in ISO 18113-1 als „*In-vitro*-Diagnostikum“ bezeichnet.

[QUELLE: ISO 18113-1]

3.39

Reagenz-Konformitätsbescheinigung

von der *Kontrollorganisation* herausgegebenes Dokument, welches sicherstellt, dass ein bestimmtes *Reagenz* die vorgegebenen Anforderungen erfüllt, wenn es einem oder mehreren festgelegten technischen Protokollen entsprechend verwendet wird

3.40

Referenztierpopulation

für die Schätzung der *diagnostischen Sensitivität* und der *diagnostischen Spezifität* eines Tests ausgewählte Tierpopulation

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Auswahl von *Referenztieren* setzt voraus, dass wichtige in der Zielpopulation auftretende Variablen bei den ausgewählten Tieren repräsentiert sind, die mit dem Zielerreger infiziert oder dem Zielerreger gegenüber exponiert werden sollen oder nie infiziert oder exponiert waren. Zu den zu berücksichtigenden Variablen gehören unter anderem Spezies, Alter, Geschlecht, Rasse, Infektionsstadium, Impfgeschichte und relevante Herdenkrankheiten.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Kapitel 1.1.6]

3.41

Referenzlaboratorium

nationales (NRL) oder internationales Laboratorium mit anerkannter wissenschaftlicher und diagnostischer Expertise für eine bestimmte Tierkrankheit oder Prüfmethodik, das von der zuständigen Behörde als solches benannt wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt die Kompetenz zur *Charakterisierung* und/oder Zuweisung von Werten zu Referenz-*Reagenzien* und -*Proben* ein.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

3.42

Referenzmaterial

RM

Material oder Substanz, dessen/deren Merkmalswerte von ausreichender Homogenität und so genau festgelegt sind, dass sie zur Kalibrierung von Messgeräten, zur Beurteilung von Messverfahren oder zur Zuordnung von Stoffwerten verwendet werden können

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff *Referenzmaterial* entspricht dem von der WOAHA definierten Begriff „Referenzmessstandard“, der ein „Messnormal, das für die Kalibrierung von anderen Messnormalen für Größen einer vorgegebenen Art in einer vorgegebenen Organisation oder an einem vorgegebenen Ort bestimmt ist“ bezeichnet. In der englischen Version dieses Dokuments wird der Begriff „Standard“ ausschließlich zur Bezugnahme auf eine Norm (national, europäisch oder international) verwendet (siehe Definition von *Norm*).

[QUELLE: ISO Guide 30:1992, 2.1 modifiziert – ISO 16140-1]

3.43

Referenzverfahren

international anerkanntes und in hohem Maße akzeptiertes Verfahren

[QUELLE: ISO 16140-1]

3.44

Wiederholpräzision

Übereinstimmung zwischen wiederholten Analysen derselben *Probe*, in derselben Prüfreihe, unter identischen Betriebsbedingungen, mit demselben *Reagenz* und nach einem festgelegten technischen Protokoll

[QUELLE: ISO 5725-1]

3.45

Wiederholbedingungen

Bedingungen, unter denen *unabhängige Testergebnisse* mit denselben Verfahren an denselben Untersuchungsobjekten im selben Laboratorium vom selben Bearbeiter mit derselben Geräteausrüstung innerhalb einer kurzen Zeitspanne ermittelt werden

[QUELLE: ISO 3534-1 und ISO 5725-1]

3.46

Vergleichbedingungen

Bedingungen, unter denen Testergebnisse mit denselben Verfahren an denselben Untersuchungsobjekten in verschiedenen Laboratorien durch verschiedene Bearbeiter mit verschiedener Geräteausrüstung erhalten werden

[QUELLE: ISO 3534-1 und ISO 5725-1]

3.47

Robustheit

Validierung der Anwendungsbedingungen

Übereinstimmung zwischen wiederholten Analysen derselben *Proben*, mit demselben *Reagenz*, im selben Laboratorium unter den im technischen Protokoll angegebenen Extrembedingungen der Anwendung

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Untersuchung der *Vergleichpräzision zwischen Laboratorien* ist ein zusätzliches Verfahren zur Beurteilung der *Robustheit*.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Kapitel 1.1.6]

3.48

Probe

Material, das einer *Primärprobe* entnommen wurde und zu Prüfzwecken verwendet wird

3.49

Selektivität

Ausmaß, in dem eine Methode den Ziel-Analyten in Gegenwart von z.B. 1) Störfaktoren wie *Matrix*-Bestandteilen (z.B. Enzyminhibitoren im Reaktionsgemisch), 2) Abbauprodukten (z.B. toxische Faktoren), 3) unspezifischer Bindung von Reaktanten an eine feste Phase (z.B. Konjugat eines ELISA, das an eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte adsorbiert ist), 4) Antikörpern gegen eine Impfung, die mit Antikörpern gegen eine aktive Infektion verwechselt werden können, genau quantifizieren kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Solche Störfaktoren können im Test fälschlicherweise verstärkte oder abgeschwächte Reaktionen hervorrufen, die die *analytische Spezifität* des Tests beeinträchtigen.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Kapitel 1.1.6]

3.50

Primärprobe

biologisches oder Labor-Untersuchungsmaterial

Gewebe, Körperflüssigkeit oder sonstiges Körpermateriale tierischen Ursprungs, das für die Laboranalytik verwendet wird

3.51

Norm

Dokument, das zur Verwendung als Regel, Leitfaden oder Definition vorgesehen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Im englischen Dokument wird der Begriff „Standard“ ausschließlich zur Bezugnahme auf eine Norm (national, europäisch oder international) verwendet.

3.52

Anbieter

Unternehmen oder Person, das bzw. die das zur *Kontrolle* eingereichte *Reagenz* vermarkten möchte

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies kann der Hersteller oder eine andere Stelle sein, z. B. ein Händler oder Wiederverkäufer.

3.53

Testergebnis

Resultat eines analytischen Prozesses oder Verfahrens

3.54

Auswertung des Testergebnisses

Interpretation des Testergebnisses als positiv, negativ oder gegebenenfalls als Sonstiges nach Bearbeitung der Rohdaten durch ein bestimmtes Berechnungsverfahren.

Anmerkung 1 zum Begriff: „Sonstiges“ bezieht sich auf ein Ergebnis, das nicht als positiv oder negativ interpretiert werden kann (z. B., je nach Test, antikomplementär, nicht ablesbar, kontaminiert, nicht schlüssig, intermediär).

3.55

Validierung einer Testreihe

Validierung einer Reihe von Tests durch *Verifizierung* von durch das Verfahren vordefinierten Kriterien, in der Regel die für *Kontrollproben* erwarteten Ergebnisse

3.56

Positivitätsschwelle (Cut-off) eines Analyseverfahrens

Messwert eines Analyseverfahrens, bei dessen Über- oder Unterschreiten das Ergebnis entweder als positiv, nicht schlüssig oder negativ angesehen wird

3.57

Anwender

Analytiklaboratorium, das das *Reagenz* für Screening- oder diagnostische Zwecke verwendet

3.58

Verifizierung

Feststellung, ob ein Produkt oder eine Dienstleistung eine bestimmte Anforderung erfüllen kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Einer der kritischsten und grundlegendsten Schritte bei der Produktentwicklung besteht darin, sicherzustellen, dass das Produkt wie vorgesehen funktioniert.

[QUELLE: ISO 13485]

3.59

laborinterne Vergleichpräzision

Zwischenpräzision

Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen wiederholter Analysen einer *Probe*, d. h. zwischen einer Analysenserie und einer anderen, die unter Verwendung eines identischen technischen Protokolls und derselben *Charge* von *Reagenzien* in einem bestimmten Laboratorium an verschiedenen Tagen oder zu verschiedenen Tageszeiten und, soweit möglich, von verschiedenen Bedienern an verschiedenen Geräten durchgeführt wurden

3.60

Arbeitsreferenzmaterial

Referenzmaterial, das durch Vergleich mit dem nationalen oder internationalen Standard-*Reagenz* oder, falls es kein nationales Standard-*Reagenz* gibt, gegen ein gut charakterisiertes hauseigenes Standard-*Reagenz* kalibriert wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses Konzept wird von der WOAHA als „Arbeitsstandardreagenz“ bezeichnet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein *Arbeitsreferenzmaterial* wird bei diagnostischen Routinetests als Kontrolle und/oder zur Normalisierung der *Testergebnisse* eingesetzt.

[QUELLE: WOAHA Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2022 – Glossar]

4 Allgemeine Kontrollschritte und Voraussetzungen

In diesem Dokument werden die Elemente der Bewertung eines *Reagenzes* festgelegt, die entweder vom *Antragsteller* oder von unabhängigen Drittlaboratorien durchgeführt werden können, sowie die Maßnahmen der *Kontrollorganisation* im Hinblick auf die *Verifizierung* von Dokumenten oder die Durchführung von Labor-Kontrollen.

Bei der *Erstkontrolle* des *Reagenzes* überprüft die *Kontrollorganisation (CO)* im Laboratorium, ob eine begrenzte Anzahl von Parametern mit den in den Antragsunterlagen enthaltenen Informationen übereinstimmt.

Bei der *Kontrolle von Charge zu Charge* stellt die *CO* im Laboratorium sicher, dass die einzelnen produzierten *Chargen* nicht von der anfänglichen Charge abweichen und daher mit den ursprünglichen Antragsunterlagen übereinstimmen.

In beiden Fällen sind die im Laboratorium überprüften Parameter zahlenmäßig begrenzt und so ausgewählt, dass die Zuverlässigkeit der Überprüfung mit einem Arbeitsaufwand und Kosten gewährleistet ist, die für den *Antragsteller* und die *CO* annehmbar sind.

Die verwendeten *Referenzmaterialien (RM)* und das von der *CO* angewendete Verfahren zur Überprüfung dieser Parameter, auf die sich ihre Entscheidung stützt, stehen dem *Antragsteller*, erforderlichenfalls in begrenzter Menge, zur Verfügung, damit er seine eigenen *Kontrollen* durchführen kann. Mit diesen *RM* müssen die in

Anhang A aufgeführten Informationen zur Verfügung gestellt werden. Für zertifizierte *RM* sind die Merkmale, die in dem bereitzustellenden Zertifikat anzugeben sind, in ISO/DIS 33401 aufgeführt.

In jedem Fall stellt die *CO* dem *Antragsteller* die nötigen Informationen zur Verfügung, damit dieser die erforderlichen Prüfungen ohne übermäßige Schwierigkeiten durchführen kann. Was *Feld-Proben* betrifft, insbesondere wenn die Gewinnung dieser *Proben* große Schwierigkeiten bereitet (Ausmerzungen oder Eliminierung von Krankheiten in der Region des *Herstellers*, zerbrechliche *Proben*, die nicht gelagert werden können, usw.), weist die *CO* den *Antragsteller* auf die unvermeidlichen und annehmbaren Änderungen und Vereinfachungen hin, die an der in dieser Norm vorgeschlagenen Methodik vorzunehmen sind.

5 Inhalt der Unterlagen für die Erstkontrolle

5.1 Allgemeines

Der Antragsteller muss den erforderlichen Inhalt der Unterlagen für die Erstkontrolle eines Reagenzes durch eine *Kontrollorganisation* zusammenstellen, wie nachstehend beschrieben und in Anhang B zusammengefasst.

5.2 Administrative Informationen

5.2.1 Allgemeines

- a) Der Name und die Anschrift der für das Inverkehrbringen des *Reagenzes* verantwortlichen Person (*Antragsteller*);
- b) der Name und die Anschrift des *Herstellers*; Akkreditierung oder ISO-Zertifizierung des *Herstellers* und/oder des *Antragstellers*, falls zutreffend;
- c) wenn der *Antragsteller* nicht der Hersteller ist, die Dokumentation oder die Bescheinigungen, aus denen hervorgeht, dass er von diesem bevollmächtigt ist, die Autorisierung zu beantragen;
- d) der Name und die Anschrift des technischen Direktors des biologischen *Reagenzes*;
- e) *Reagenz*-Typ: (z. B. ELISA, AGID, CFT, IFA, PCR usw.)¹;
- f) der Handelsname, der Kurzname; das Testverfahren, die Bezeichnung des *Reagenzes* und seine Identifikationsnummer;
- g) Ort(e) der Herstellung und der internen *Kontrolle*;
- h) Verpackungsort(e);
- i) *Chargen*-Bezeichnung(en) der eingereichten *Charge*(n).

5.2.2 Darstellung

- a) Beschreibung des *Reagenzes* und gegebenenfalls der jeweiligen *Bestandteile* nach Art und Menge sowie des Kontextes der diagnostischen Anwendung;
- b) Anwendungsbereich des *Reagenzes*, einschließlich Einsatzfelder, Zieltierarten, Art der *Proben* (*Matrix*, Einzel- oder gepoolte *Primärproben*), Einschränkungen der Anwendung (z. B. geimpfte Tiere);
- c) Zusammensetzung der einzelnen Reagenzien und/oder *Bestandteile* und Sicherheitsdatenblatt;

1 ELISA: enzymgebundener Immunadsorptionstest (en: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay); AGID: Agargel-Immundiffusionstest; CFT: Komplementbindungstest (en: Complement Fixation Test); IFA: Immunfluoreszenztest; PCR: Polymerase-Kettenreaktion (en: Polymerase Chain Reaction).

- d) Lagerbedingungen, Temperatur und Haltbarkeitsdauer einschließlich Stabilitätsgarantie;
- e) Innen- und Außenetiketten (des *Reagenzes* oder des *Kits* und seiner *Bestandteile*) in der Amtssprache des Landes, in dem es vertrieben wird, auf denen „zur *In-vitro*-Anwendung“ aufgedruckt sein muss. Für die Etiketten der *Bestandteile* ist ein Identifizierungssystem (URL-Code, Buchstabe oder Nummer, die sich auf das äußere Etikett und/oder die Gebrauchsanweisung usw. beziehen) zulässig;
- f) Entwurf der *Gebrauchsanweisung (IFU)* in der Amtssprache des Landes, in dem das Produkt vertrieben wird, und gegebenenfalls auf Englisch. Eine elektronische Version (URL-Code) ist zulässig. Die Gebrauchsanweisung muss mindestens die folgenden Angaben enthalten:
- Handelsname und -bezeichnung, Kurzbezeichnung und Produktnummer des *Herstellers*/Anbieters, falls zutreffend;
 - bestimmungsgemäßer Gebrauch und Art der verwendbaren *Proben*;
 - allgemeine Informationen (Zweck der Anwendung);
 - Beschreibungen, Grundsätze und Inhalt;
 - Höchstzahl der möglichen Reaktionen unter den in der Gebrauchsanweisung angegebenen Anwendungsbedingungen;
 - Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise (zur Sicherstellung einer sicheren und sachgemäßen Handhabung der *Bestandteile*);
 - besondere Lagerbedingungen oder Behandlung der *Proben*, falls zutreffend;
 - alle bekannten Interferenzen müssen angegeben werden (z. B. hämolysierte *Proben*);
 - eine Liste aller erforderlichen Geräte oder Zubehörteile, die nicht zum Lieferumfang des *Reagenzes* gehören;
 - Anweisungen zur Vorbereitung der *Proben* und *Reagenzien* sowie Anweisungen für alle Verfahrensschritte, die Ablesemethode und die Darstellung der Ergebnisse;
 - genaue Regeln für die *Testvalidierung* (Validitätskriterien) und die Darstellung der *Testergebnisse* werden angegeben;
 - Bedingungen und Dauer der Lagerung der *Bestandteile* vor/nach dem Öffnen und gegebenenfalls nach ihrer Rekonstitution;
 - die Verfahren zur Entsorgung der *Bestandteile*;
 - die Versionsnummer und gegebenenfalls das Datum der letzten Änderung;
 - Zulassungsnummer (falls zutreffend).

5.3 Technisches Dossier des Reagenzes

5.3.1 Herstellung

5.3.1.1 Angabe der biologischen und chemischen Bestandteile

In der Beschreibung des Endprodukts und der Bestandteile wird zwischen chemischen und biologischen *Bestandteilen* unterschieden. Durch Klonierung hergestellte Sonden werden als biologische Reagenzien betrachtet, synthetische Oligonukleotide oder Peptide dagegen als Chemikalien.