

DIN EN 18000-2

ICS 11.220

Einsprüche bis 2023-11-08

Entwurf**Tiergesundheitsdiagnostische Analysen –
Kontrolle von in-vitro-diagnostischen Reagenzien –
Teil 2: Reagenzien für immunologische Verfahren;
Deutsche und Englische Fassung prEN 18000-2:2023**

Animal health diagnostic analyses –
Control of in-vitro diagnostic reagents –
Part 2: Reagents for immunological techniques;
German and English version prEN 18000-2:2023

Analyses de diagnostic en santé animale –
Contrôle des réactifs de diagnostic in vitro –
Partie 2: Réactifs pour les techniques immunologiques;
Version allemande et anglaise prEN 18000-2:2023

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2023-09-08 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 34 Seiten

DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN 18000-2:2023) 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 3534-2	siehe	DIN ISO 3534-2
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 3534-2, *Statistik — Begriffe und Formelzeichen — Teil 2: Angewandte Statistik*

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 18000-2:2023-10

– Leerseite –

Tiergesundheitsdiagnostische Analysen – Kontrolle von in-vitro-diagnostischen Reagenzien – Teil 2: Reagenzien für immunologische Verfahren

Animal health diagnostic analyses – Control of in-vitro diagnostic reagents – Part 2: Reagents for immunological techniques

Analyses de diagnostic en santé animale – Contrôle des réactifs de diagnostic in vitro – Partie 2: Réactifs pour les techniques immunologiques

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Einleitung	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	5
4 Allgemeine Kontrollschritte	6
5 Voraussetzungen für die Reagenzienkontrolle aufseiten der Kontrollorganisation	6
5.1 Allgemeines	6
5.2 Referenzmaterialien	6
5.3 Definition der Zwecke der Reagenzien	7
5.4 Zusätzliche nützliche Informationen	7
6 Erste Konformitätskontrolle	7
6.1 Allgemeines	7
6.2 Charakterisierung der Reagenzien durch den Antragsteller und Kontrolle durch die Kontrollorganisation	7
6.2.1 Allgemeines	7
6.2.2 Angabe des Auswertungsverfahrens und des/r Auswertungsschwellenwerte/s	8
6.2.3 Analytische Sensitivität	9
6.2.4 Kohärenz der Dosis-Wirkungs-Beziehung	9
6.2.5 Analytische Spezifität	9
6.2.6 Diagnostische Sensitivität und Spezifität	9
6.2.7 Verifizierungspanel für Sensitivität und Spezifität	9
6.2.8 Wiederholpräzision des Tests	10
6.2.9 Zwischenpräzision (laborinterne Vergleichpräzision)	10
6.2.10 Vergleichpräzision zwischen Laboratorien	10
6.2.11 Verifizierung der Anwendungsbedingungen — Robustheit	11
6.2.12 Verifizierung der Stabilität	11
6.3 Erstkontrolle der Reagenzien durch die Kontrollorganisation	11
6.3.1 Allgemeines	11
6.3.2 Analytische Sensitivität: Verifizierung der Mindestnachweisgrenze	12
6.3.3 Kohärenz der Dosis-Wirkungs-Beziehung	12
6.3.4 Analytische Spezifität	12
6.3.5 Beurteilung eines Panels positiver Proben (Ansatz für diagnostische Sensitivität)	12
6.3.6 Beurteilung eines Panels negativer Proben (Ansatz für diagnostische Spezifität)	12
6.3.7 Wiederholpräzision des Tests	12
7 Kontrolle von Charge zu Charge	12
7.1 Kontrolle zu Beginn der Charge	12
7.2 Kontrolle während der Gültigkeitsdauer der Charge	13
8 Sonderfälle	13
8.1 Mehrere Protokolle	13
8.2 Mehrere Matrices	13
8.3 Gepoolte Proben	13
8.4 Ausnahmen von der systematischen Kontrolle von Charge zu Charge	13
Literaturhinweise	15

Tabellen

Tabelle 1 — Bei der Kontrolle von Reagenzien beurteilte Kriterien, je nach betreffendem Reagenz, und Zuständigkeiten	8
---	---

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN 18000-2:2023) 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 Begriffe und 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. 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 zweiten Teil wird die *Kontrolle* von *In-vitro*-Reagenzien für immunologische Analysen mit qualitativer Angabe der Ergebnisse im Bereich der Tiergesundheit in dem oben dargestellten Rahmen beschrieben. Er betrifft *Kontrollorganisationen (CO)* und *Antragsteller* (gegebenenfalls einschließlich Untervertragnehmer).

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

prEN 18000-1:2023, *Tiergesundheitsdiagnostische Analysen — Kontrolle von in-vitro-diagnostischen Reagenzien — Teil 1: Antragsunterlagen für die Erstkontrolle und die Kontrolle von Charge zu Charge*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach prEN 18000-1 und die folgenden Begriffe.

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

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

immunologische Analyse mit qualitativer Auswertung

Analyse, die sich auf eine Antigen-Antikörper-Reaktion, oder breiter gefasst, eine Ligand-Protein-Reaktion stützt, deren Ergebnis *qualitativ* (positiv, negativ, nicht schlüssig) ausgedrückt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses *qualitative* Ergebnis kann das Ergebnis der Auswertung numerischer Daten sein.

BEISPIEL Enzymgebundener Immunadsorptionstest (en: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA), Agargel-Immundiffusionstest (AGID), Immunfluoreszenz-Assay (IFA).

3.2

Reaktionsträger

Material (Gerät, Gegenstand, Medium), in oder auf dem eine Reaktion durchgeführt wird

BEISPIEL Platte für schnelle Agglutination, Gel für agarbasierte Immundiffusion, Mikroplatte für ELISA, Röhrchen für Röhrchen-Agglutination.

4 Allgemeine Kontrollschritte

Die Reagenzien werden nach dieser Norm kontrolliert, wenn die Vorschriften oder die zuständigen Behörden dies verlangen. Je nach dem Kontext (z. B. Verordnung, Seuchenkontrollprogramm), in dem die Analysen solcher Reagenzien durchgeführt werden, kann die *Kontrolle* eine *erste Konformitätskontrolle* und mehrere *Kontrollen von Charge zu Charge* einschließen.

Bestimmte Schritte der *Reagenzienkontrolle* dürfen von der *CO* an Unterauftragnehmer vergeben werden, vorausgesetzt, sie stellt sicher, dass diese über die nötigen Kompetenzen verfügen (z. B. Akkreditierung) und unabhängig sind.

Hier sind die optimalen Anforderungen für die einzelnen Schritte der *Kontrolle* beschrieben, ohne die Konformitätskriterien zu definieren, die zuvor von der *CO* entsprechend dem Stand der Technik (z. B. bestehende Normen zu krankheitsspezifischen Tests, Empfehlungen von Konsensuskonferenzen, wissenschaftliche Literatur) angegeben werden müssen. Falls erforderlich oder aufgrund eines besonderen Risikos oder des epidemiologischen Kontextes dürfen zusätzliche *Kontroll-Tests* durchgeführt werden, die in dieser Norm nicht im Detail beschrieben sind.

5 Voraussetzungen für die Reagenzienkontrolle aufseiten der Kontrollorganisation

5.1 Allgemeines

Zu den Voraussetzungen für die *Kontrolle* von *Reagenzien* zählen:

- die Verfügbarkeit von *Referenzmaterialien* (*RM*);
- die Festlegung der Mindestanforderungen an die Leistungsfähigkeit von *Reagenzien* (z. B. Verordnungen, Normen, Leitlinien);
- von der *CO* bereitgestellte zusätzliche nützliche Informationen (z. B. Vorlagen), wenn dies zur weitestmöglichen Harmonisierung der Umsetzung der *Kontrolle* zwischen der *CO* und dem Antragsteller sinnvoll ist.

5.2 Referenzmaterialien

Die *CO* muss über charakterisierte positive *RM* und negative *RM* verfügen. Die *RM* dürfen in Form verschiedener Matrices mit unterschiedlicher Konzentration vorliegen.

Die *CO* muss dem Antragsteller *RM* zur Verfügung stellen, damit dieser seine internen *RM* herstellen kann, um die in dieser Norm beschriebene Kontrolle durchzuführen (siehe ISO Guide 30; ISO/DIS 33403). Mit diesen *RM* zusammen darf sie die in Anhang A von prEN 18000-1:2023 aufgeführten Informationen bereitstellen. Für zertifizierte *RM* sind die Merkmale, die in dem bereitzustellenden Zertifikat anzugeben sind, in ISO/DIS 33401 aufgeführt.

Die *RM* dürfen auch von Dritten hergestellt und/oder geliefert werden, vorausgesetzt, sie erfüllen die von der *CO* definierten Kriterien und wurden von Letzterer zugelassen.

Bestimmte *RM* sind in Verordnungen und Normen definiert.

Im Fall bestimmter Matrices (z. B. nasse Blots) müssen die *RM* unter Bedingungen hergestellt werden, die der Realität so nahe wie möglich kommen. Gegebenenfalls muss die *CO* dem Anwender und dem Antragsteller das Protokoll für die Herstellung zur Verfügung stellen.

Die *CO* ist nicht verpflichtet, Feldproben oder durch experimentelle Infektion gewonnene Proben bereitzustellen, die zur Beurteilung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität erforderlich sind.

5.3 Definition der Zwecke der Reagenzien

Die *CO* muss für den *Antragsteller* schriftlich die Zwecke der Reagenzien angeben (gesetzliche und/oder besondere Anforderungen wie die Festlegung einer Mindestnachweisgrenze, die Modalitäten der Verwendung der Reagenzien, die betroffenen Tierarten und Matrices usw.). Sie muss den *Antragsteller* über die Einzelheiten ihres *Kontroll*-Protokolls (*erste Konformitätskontrolle* und *Kontrolle von Charge zu Charge*) informieren.

5.4 Zusätzliche nützliche Informationen

Insbesondere im Fall von ELISA scheint es angebracht, dass die *CO* ein zu verwendendes Plattenlayout vorschlägt, das so entworfen ist, dass es den Nachweis von Rand-, Säulen- oder Linieneffekten bei allen in der Platte enthaltenen unterschiedlichen Proben, einschließlich der Kontrollproben, ermöglicht. Die Kosten- auswirkungen dieses Entwurfs für die *CO* (Arbeitsaufwand und Kontrollkosten) und/oder den Antragsteller (Reagenzmenge) müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

6 Erste Konformitätskontrolle

6.1 Allgemeines

Dieser Abschnitt und der folgende Abschnitt 7 beschreiben die jeweiligen Zuständigkeiten des Antragstellers (6.2 und Abschnitt 7) und der *CO* (6.3 und Abschnitt 7) in Bezug auf die erste Konformitätskontrolle bzw. die Kontrolle von Charge zu Charge. Die nachstehende Tabelle 1 fasst diese Zuständigkeiten zusammen.

6.2 Charakterisierung der Reagenzien durch den Antragsteller und Kontrolle durch die Kontrollorganisation

6.2.1 Allgemeines

Nach der Entwicklung eines Reagenzes muss der *Antragsteller* eine *Charakterisierung* von dessen Leistung bei Verwendung mit einem bestimmten Protokoll auf Grundlage einer oder mehrerer Produktions-Chargen durchführen.

Der *Antragsteller* muss die Unterlagen an die *CO* senden. Diese Unterlagen umfassen einen administrativen Teil mit Informationen über den Hersteller, Antragsteller und das Reagenz und einen technischen Teil (technisches Erstdossier), der die in B.1 von prEN 18000-1 aufgeführten Informationen enthält. Im technischen Teil müssen bei der Kontrolle die in Tabelle 1 aufgeführten und nachstehend beschriebenen Parameter berücksichtigt werden.

Alle vom Antragsteller für die Bewertung der verschiedenen geforderten Parameter verwendeten Proben, mit Ausnahme der von der *CO* bereitgestellten Referenzmaterialien, müssen vom Antragsteller so genau wie möglich beschrieben werden (im Rahmen der Vertraulichkeitsanforderungen). Insbesondere muss angegeben werden, ob es sich um natürliche Proben handelt oder ob sie im Laboratorium dotiert wurden. Ebenso müssen die Tierart, aus der sie stammen, der Infektions- und/oder Impfstatus der Tiere und die betreffende(n) Matrix/Matrices angegeben werden. Darüber hinaus kann die *CO* gegebenenfalls andere Merkmale wie die geografische Herkunftsregion der Tiere oder sogar deren Geschlecht und Alter verlangen.

Die *CO* muss nötigenfalls Zugriff auf die Rohdaten des Antragstellers erhalten, mit Ausnahme der Daten, die unter das Geschäftsgeheimnis fallen. Die *CO* muss die Vertraulichkeit der Informationen in den Unterlagen wahren.