



2. Bei allen Tierseuchen, die nicht unter Punkt 1.1 bis 1.3 fallen, sind von den anerkannten Laboratorien Tests vorzuziehen, die in einem anderen Land (z.B. Deutschland) oder einer internationalen Organisation (OIE) zugelassen wurden. Eine regelmässig aktualisierte Liste der deutschen Zulassungsstelle findet sich auf der Homepage des Friedrich Löffler Instituts unter <http://www.fli.de/de/service/zulassungsstelle-des-fli/>  
Das internationale Tierseuchenamt gibt die OIE-zertifizierten Testsysteme bekannt unter <http://www.oie.int/doc/ged/D4844.PDF>
3. Zulassungspflichtig sind gebrauchsfertige Testkits zum Antikörper- und Antigennachweis auf immunologischer und molekularbiologischer Basis.
4. Im Allgemeinen sind regelmässige Chargenprüfungen zugelassener Testkits nicht vorgesehen. Das BLV kann jedoch im Rahmen der Zulassungsverfügung festlegen, dass zu jeder in der Schweiz vertriebenen Charge eine Dokumentation über die chargenspezifischen QM-Kontrollen bei der ZLD eingereicht wird.
5. Von einem Referenzlaboratorium entwickelte, nicht kommerzialisierte Testverfahren („in-house“-Protokolle), die vom BLV für die Tierseuchendiagnostik anerkannt sind, können zugelassen werden, sofern sie validiert und in den Geltungsbereich der Laborakkreditierung gemäss ISO/IEC 17025 aufgenommen wurden.
6. Steht für den jeweiligen Verwendungszweck kein zugelassener Test zur Verfügung, wird die Expertise des Referenzlabors für die Anerkennung eines Tests herangezogen.

### III. Vorgehen bei der Zulassung von Veterinärdiagnostika

#### ANFORDERUNGEN AN DEN ANTRAGSTELLER / TESTHERSTELLER

7. Der Testhersteller muss den Nachweis über ein Qualitätsmanagement-System (z.B. Zertifizierung) vorweisen.
8. Der Antrag auf Zulassung eines Veterinärdiagnostikums für den oben genannten Zweck sowie die entsprechenden Dokumentationen sind im Doppel einzureichen am:

Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen  
Zentralstelle für Labordiagnostik  
Schwarzenburgstrasse 155  
3003 Bern

9. Der Antrag auf Zulassung eines Veterinärdiagnostikums muss folgende Angaben enthalten:
  - 9.1. Name und Anschrift des Antragstellers/Vertrieb/Herstellers
  - 9.2. Bezeichnung des Tests (einschliesslich Kurzform der Bezeichnung)
  - 9.3. eine Beschreibung des Tests hinsichtlich seines Anwendungsgebietes (Antikörper- oder Antigennachweis), des zu prüfenden Tierseuchenerregers, des geeigneten Probenmaterials und der zu untersuchenden Tierart

Zusätzliche Dokumentation (detaillierte Angaben sind in Anhang 2 aufgeführt):

- 9.4. Gebrauchsinformation
- 9.5. Stabilitäts-/Haltbarkeitsdaten zu Kit und Testreagenzien
- 9.6. Kennzeichnung (Etikettierung)
- 9.7. Validierungsunterlagen

Die Validierungsdaten müssen mindestens folgende Angaben enthalten:

- Wiederholbarkeitsprüfungen;
- Nachweis über die Robustheit des Tests;
- Bestimmung der analytischen Sensitivität und Spezifität;
- Angaben über das Spektrum eines Tests (z.B. Erreger-Stämme, Tierarten);

- Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität basierend auf statistisch auswertbaren Daten (Anzahl Proben); Bezeichnung des verwendeten Goldstandards;
- Beschreibung der Herkunft der untersuchten Proben und der Ermittlung des Probenstatus;
- Ergebnisse von Feldstudien sind in jedem Falle wünschenswert;

auf Anforderung:

9.8. Proben des Tests (bestimmt für das Referenzlabor)

Für die Dokumentation von Tests auf molekularbiologischer Basis sind ausserdem die Richtlinien des FLI an PCR-Diagnostika für die Zulassung in Deutschland hilfreich. Diese finden sich auf nachfolgender Internetseite

[http://www.fli.de/fileadmin/FLI/Service/Zulassungsstelle/deutsch/13\\_d\\_PCR\\_Richtlinien.pdf](http://www.fli.de/fileadmin/FLI/Service/Zulassungsstelle/deutsch/13_d_PCR_Richtlinien.pdf)

Ausserdem veröffentlicht die OIE Leitlinien zur Validierung von veterinärdiagnostischen Nachweisverfahren unter

[http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health\\_standards/tahm/1.01.05\\_VALIDATION.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/1.01.05_VALIDATION.pdf)

## **ANFORDERUNGEN AN DIE PRÜFUNG (PLAUSIBILITÄTSPRÜFUNG) DURCH DAS BLV**

10. Die Begutachtung des Zulassungsantrags (Plausibilität) und die Prüfung der eingereichten Unterlagen auf Vollständigkeit erfolgt durch die ZLD.
11. Ein Doppel der eingereichten Testdokumentationen wird an das jeweilig zuständige Referenzlaboratorium weitergeleitet.
12. Bei Unklarheiten und unvollständig eingereichter Dokumentation wird der Antragsteller kontaktiert und die fehlenden Unterlagen angefordert.
13. In Absprache mit dem zuständigen Referenzlaboratorium werden die Schwerpunkte der weiteren Prüfung festgelegt. Abhängig vom weiteren Verfahren werden beim Hersteller einige Proben des Testsystems für eine praktische Überprüfung am Referenzlabor angefordert.

## **ANFORDERUNGEN AN DIE PRÜFUNG DURCH DAS REFERENZLABORATORIUM**

14. Am zuständigen Referenzlaboratorium wird die Begutachtung der Validierungsunterlagen und in Absprache mit dem BLV eine praktische Prüfung durchgeführt.
15. Sind für eine abschliessende Beurteilung der Validierungsdaten weitere Dokumentationen von Seiten des Testherstellers nötig, fordert das Referenzlabor diese beim Antragsteller an und informiert das BLV schriftlich darüber.
16. Die praktische Prüfung erfolgt vor allem unter den in der Schweiz gegebenen epidemiologischen Fragestellungen und Bedürfnissen. Dabei werden die Validierungsstudien des Testherstellers berücksichtigt.

## **STELLUNGNAHME DES REFERENZLABORS**

17. Das Referenzlabor übermittelt dem BLV eine schriftliche Stellungnahme zur beantragten Zulassung.
18. Diese Stellungnahme umfasst:
  - 18.1. eine Beurteilung der eingereichten Testunterlagen
  - 18.2. eine Einschätzung der Validierungsstudien
  - 18.3. falls durchgeführt, die Ergebnisse der praktischen Prüfung sowie
  - 18.4. eine Empfehlung bzw. Ablehnung für die beantragte Zulassung

## **ZEITRAHMEN**

19. Der Zeitrahmen für den Zulassungsprozess ist auf 3 Monate festgesetzt - unter der Voraussetzung, dass alle erforderlichen Daten vorhanden sind und keine Verzögerungen eintreten.

## **IV. Zulassungsverfügung und Berichterstattung**

20. Mit dem Vorliegen der Stellungnahme des Referenzlabors entscheidet das BLV über den Zulassungsantrag.
21. Eine Zulassung wird nicht erteilt, wenn die formale und/oder praktische Prüfung des Veterinärdiagnostikums Hinweise darauf gibt, dass sich der Test für die erforderliche Anwendung nicht eignet („fit-for-purpose“). Kann dem Antrag auf Zulassung nicht entsprochen werden, so wird der Antragsteller vor der endgültigen Verfügung zunächst schriftlich über die Gründe, die zu der Ablehnung führen, informiert. Der Antragsteller erhält 30 Tage Zeit, um auf die Ausführungen zu reagieren und der ZLD eventuell neue Unterlagen und Erkenntnisse einzureichen.
22. Die Zulassungsverfügung wird dem Antragsteller schriftlich per Einschreiben zugestellt.
23. Für die Zulassungsverfügung wird dem Antragsteller gemäss Artikel 3 der Verordnung vom 30. Oktober 1985 über Gebühren des Bundesamtes für Veterinärwesen (GebV-BLV; SR 916.472) eine Bearbeitungsgebühr in Rechnung gestellt.
24. Die Zulassung eines Tests ist auf 5 Jahre befristet. Der Antragsteller hat mit Ablauf der Frist eine Verlängerung zu beantragen. Diese kann unter bestimmten Umständen von einer Neuzulassung abhängig gemacht werden. Der formelle Antrag auf Verlängerung der Zulassung eines Testkits für die amtliche Tierseuchendiagnostik in der Schweiz umfasst ausserdem eine Zusammenfassung der in den letzten 5 Jahren vorgenommenen Änderungen.
25. Der Antragsteller ist verpflichtet die ZLD über mögliche Probleme, die sich z.B. bei Firmeninternen oder externen Chargenprüfung ergeben, sofort schriftlich zu informieren.
26. Über rein formale Änderungen, die z.B. die Kennzeichnung oder die Gebrauchsinformation betreffen, ist die ZLD schriftlich zu informieren. Jegliche Änderungen am Testdesign, der Reagenzien und an der Testdurchführung (Inkubationszeiten, -temperaturen, etc.), bedürfen einer Genehmigung. Der Antragsteller muss bei Änderungen in der Testherstellung Daten vorlegen, die zeigen, dass die Testspezifikationen nicht negativ beeinflusst werden. Das BLV entscheidet zusammen mit dem Referenzlabor über die Notwendigkeit einer Neuzulassung. Gravierende Modifikationen am Test müssen gegebenenfalls neu überprüft werden.

## **V. Publikation der vom BLV zugelassenen Veterinärdiagnostika**

27. Erfüllt der Test die an ihn gestellten Anforderungen, wird er in die Liste der vom BLV zugelassenen Tests aufgenommen. Diese wird nach Änderungen regelmässig aktualisiert und auf der BLV-Homepage publiziert.

## **VI. Inkrafttreten**

Diese Weisungen treten am 01.01.2012 in Kraft.

Bern, den 05.12.2011

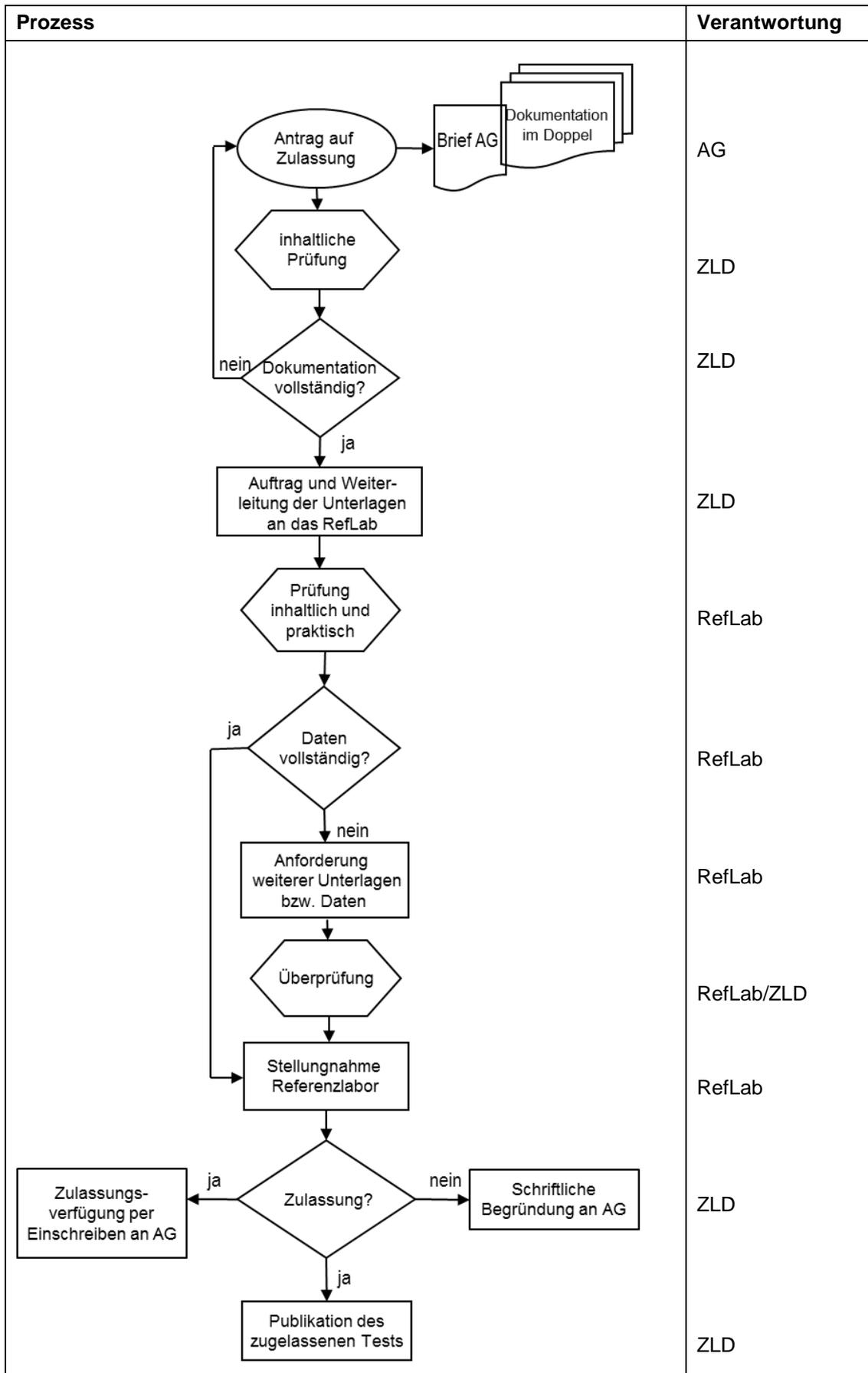
BUNDESAMT FÜR VETERINÄRWESEN

## **Anhänge:**

Anhang 1: Vorgehen bei der Zulassung von Veterinärdiagnostika (FlowChart)

Anhang 2: Mindestanforderungen an die Validierungsunterlagen

## Anhang 1: Vorgehen bei der Zulassung von Veterinärdiagnostika



## Anhang 2: Mindestanforderungen an die Validierungsunterlagen

Sofern keine spezifizierten Anforderungen des zuständigen Referenzlaboratoriums vorliegen, gelten die vorliegenden Mindestanforderungen an das Validierungsdossier im Rahmen der behördlichen Zulassung von Veterinärdiagnostika.

### 1. Allgemeines

- 1.1. Das **Anwendungsgebiet des zur behördlichen Zulassung beantragten Tests** ist genau beschrieben.
- 1.2. Die **Gebrauchsanweisung / das Testprotokoll** ist verständlich beschrieben. Wenn diese nicht in den Schweizer Landessprachen (deutsch, französisch, italienisch) zur Verfügung steht, muss mindestens eine englische Version vorhanden sein.
- 1.3. Das Dossier enthält **Validierungsunterlagen** zu jedem **Probenmaterial** (Serum, Plasma, Milch, Kotproben, Organe) das im Test zur Untersuchung eingesetzt werden kann **und zu jeder Tierspezies**. Das für die Verwendung des Tests vorgesehene **Probenmaterial** muss gut charakterisiert werden nach: Art und Herkunft der Proben, Alter und Immunstatus der Tiere.
- 1.4. Wird der zur Zulassung beantragte Test einem **Vergleichs- bzw. Referenztest** gegenüber gestellt, so muss dieser ausreichend beschrieben sein (Standardmethode, Publikation, etc.). Es ist zu beachten, dass für die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität jeweils Bezug auf den gleichen Referenztest genommen wird.
- 1.5. Dem Dossier werden die **Rohdaten** (z.B. OD- oder ct-Werte) der Testdurchläufe beigelegt. Die Angabe der Testinterpretation "positiv" oder "negativ" allein genügt in der Regel nicht.
- 1.6. Zusätzliche Anforderungen an Veterinärdiagnostika für den Nukleinsäure-Nachweis:
  - 1.6.1. Extraktionsverfahren entsprechen den üblichen Standardverfahren. Sie unterliegen dann der Zulassung, wenn sie Bestandteil des Kits sind.
  - 1.6.2. Inhibitionskontrolle: neben einer Positiv- und Negativkontrolle muss mindestens eine interne Kontrolle integriert sein, die eine mögliche Hemmung der PCR anzeigt.
  - 1.6.3. Extraktionskontrolle: eine separate Extraktionskontrolle ist in jedem Fall empfehlenswert und kann für bestimmte Anwendungsgebiete vorgeschrieben werden (z.B. PCR-Tests zum Nachweis des Virus der Bovinen Virusdiarrhoe).

### 2. Analytische Testeigenschaften

Es stehen Daten zur Verfügung, die eine Aussage über Wiederholbarkeit, Stabilität und (insbesondere bei PCR-Methoden) über die Robustheit des Tests ermöglichen.

#### 2.1. Wiederholbarkeit

Die Untersuchungen von mindestens 3 Proben (stark und schwach positive Probe, negative Probe) werden sowohl als Intra-Plattentest wie auch in verschiedenen Testdurchläufen (Inter-Plattentest) wiederholt und die Ergebnisse durch die Berechnung des Variationskoeffizienten (CV%) verglichen. Die Proben werden mindestens als Duplikate eingesetzt. Es werden Daten von mindestens 2 Testdurchläufen an verschiedenen Tagen gezeigt.

#### 2.2. Stabilität

- Die Lagerungsbedingungen des Testkits werden angegeben (Temperatur und Dauer).
- Es sind Daten von mindestens zwei Herstellungschargen vorhanden, die aufzeigen, dass der Test während der gesamten Dauer der durch den Hersteller empfohlenen Lagerung stabil ist.

### 2.3. Aussagen zur Robustheit

Sind äussere Einflüsse bekannt, die das Testresultat beeinflussen können

- Haben z.B. hämolytische Proben Einfluss auf die Testperformance von Immunoassays?
- Wie wirken sich Verunreinigungen und kritische Probenmatrizes auf die Performance von PCR-Tests aus?

### 2.4. Analytische Sensitivität

Zur Bestimmung der analytischen Sensitivität (= Nachweisgrenze) eignen sich:

- bei serologischen Tests Verdünnungsreihen bekannter Referenzseren (Endpunktverdünnung) oder Daten zur Untersuchung von Verlaufspalten nach experimenteller Infektion oder Impfung.
- bei Testkits zum Nukleinsäure-Nachweis Angaben zur geringsten Menge nachweisbaren Analyts anhand geklonter PCR-Fragmente (als Plasmid-DNA bzw. *in-vitro*-synthetisierter RNA) mit bekannter Kopienzahl oder Erregermenge.

### 2.5. Analytische Spezifität

- Es liegen Angaben vor, die eine Aussage zur Kreuzreaktivität (Mikroorganismen; Analyt) mit anderen differentialdiagnostisch relevanten Erregern zulässt.
- Ausserdem sind Daten vorhanden, die das Detektionsspektrum beschreiben, die der Test umfasst. Erfassen bzw. Abgrenzung gegenüber bekannter Sub-, Sero- bzw. Genotypen.

## 3. Diagnostische Sensitivität & diagnostische Spezifität

- In welcher Institution wurden die Untersuchungen durchgeführt?
- Wie wurde der Infektionsstatus der untersuchten Population bestimmt? Falls möglich wird ein Vergleich zu einem anderen gut charakterisierten Test angegeben oder eine Berechnung mit "Methode ohne Goldstandard" vorgelegt.
- Ist unter Umständen die Untersuchung von Proben verschiedener Altersklassen nötig (Zielpopulation)?
- Untersuchungen von Feldproben sind in jedem Fall denjenigen von Versuchstieren (experimentelle Infektion; Vakzinierung) vorzuziehen.

Der Probenumfang für die Beurteilung der diagnostischen Sensitivität & Spezifität ist wesentlich von den epidemiologischen Verhältnissen abhängig. Als Richtwert gilt allgemein:

- Für serologische Testsysteme sollten Resultate zu ca. 150 gut charakterisierten Antikörper-positiven (einschliesslich schwach positiven Seren) und 300 negativen Einzelproben zur Verfügung stehen.
- Bei Testsystemen für den genomspezifischen Nachweis eines Erregers sind nach Möglichkeit Daten zu je 150 positiven und negativen Einzelproben einzureichen.

Die Untersuchungen werden bevorzugt an Feldproben vorgenommen. Wenn diese nicht vorhanden sind, können Proben experimentell infizierter oder geimpfter Tiere verwendet werden bzw. es werden Erregerkulturen und gespikete Proben eingesetzt.