



Brüssel, den 15.4.2020
C(2020) 2391 final

MITTEILUNG DER KOMMISSION

Leitlinien für In-vitro-Tests zur Diagnose von COVID-19 und deren Leistung

Leitlinien für In-vitro-Tests zur Diagnose von COVID-19 und deren Leistung

1. Zielsetzung und Anwendungsbereich

Ein wesentlicher Aspekt bei der Bekämpfung des COVID-19-Ausbruchs und der Bewältigung der damit verbundenen Krise im Bereich der öffentlichen Gesundheit sind Tests, mit denen eine akute bzw. eine überstandene Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus nachgewiesen werden kann. Um die Pandemie in den Griff zu bekommen, müssen dringend mehr Tests durchgeführt werden. Damit die verschiedenen Phasen der Pandemie wirksam gesteuert werden können, muss zunächst klar sein, welche Informationen die verschiedenen Tests liefern können, d. h. welcher Zweck mit einem bestimmten Test verfolgt wird, und anschließend, wie leistungsfähig dieser Test ist, d. h. inwieweit er diesen Zweck erfüllt.

Die vorliegenden Leitlinien enthalten Orientierungshilfen zu diesen Aspekten. Sie skizzieren den rechtlichen Rahmen für COVID-19-bezogene In-vitro-Diagnostika für Tests in der EU und geben einen Überblick über die verschiedenen Arten von Tests und deren Zweck. Darüber hinaus enthalten sie Überlegungen zur Leistungsfähigkeit der Produkte und zur Validierung dieser Leistungsfähigkeit. Sie zeigen auf, welche Elemente von den Mitgliedstaaten bei der Festlegung nationaler Strategien und von den Wirtschaftsakteuren beim Inverkehrbringen von Produkten zu berücksichtigen sind, damit sichere und leistungsfähige Produkte für COVID-19-bezogene Tests in der EU zur Verfügung gestellt werden können. Dies ist besonders wichtig, um die Auswirkungen von Gegenmaßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu bewerten und sichere Strategien zur Aufhebung dieser Maßnahmen zu entwickeln.

2. EU-Rechtsrahmen für COVID-19-Tests

Für COVID-19-Tests gilt derzeit die Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (IVD)¹. Damit diese Tests in der EU in Verkehr gebracht werden dürfen, müssen die Hersteller die einschlägigen Bestimmungen der Richtlinie einhalten. Insbesondere müssen die Hersteller technische Unterlagen erstellen, aus denen klar hervorgeht, dass der Test sicher ist und seinen Zweck erfüllt; hierzu ist nachzuweisen, dass die Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie erfüllt sind. In Punkt 3 der vorliegenden Leitlinien wird erläutert, dass die Hersteller Tests zur Verwendung durch Gesundheitsfachkräfte oder durch Laien (Produkte zur Eigenanwendung oder Selbsttests) anbieten können. Bei COVID-19-Tests für die Verwendung durch Gesundheitsfachkräfte darf die CE-Kennzeichnung angebracht werden, nachdem der Hersteller erklärt hat, dass die Anforderungen der Richtlinie erfüllt sind (Konformitätserklärung). Bei Produkten zur Eigenanwendung muss eine benannte Stelle eingeschaltet werden, die eine zusätzliche Prüfung der technischen Dokumentation vornimmt.

Abweichend davon sieht die Richtlinie vor, dass im Interesse des Gesundheitsschutzes ein Mitgliedstaat auf ordnungsgemäß begründeten Antrag das Inverkehrbringen einzelner Produkte in seinem Hoheitsgebiet zulassen kann, für die die anwendbaren Konformitätsbewertungsverfahren noch nicht durchgeführt wurden (z. B. bevor die Bewertung des Produkts abgeschlossen wurde). Bei Erlass einer solchen nationalen Ausnahmeregelung muss die zuständige nationale Behörde des Mitgliedstaats alle Risiken sorgfältig gegen den Nutzen abwägen, der damit verbunden ist, dass das Produkt zur sofortigen Verwendung verfügbar ist. Die nationalen Verfahren für den Erlass solcher Ausnahmeregelungen sind von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat verschieden.

¹ ABl. L 331 vom 7.12.1998, S. 1.

In der Richtlinie werden Produkte, die in einer Gesundheitseinrichtung sowohl hergestellt als auch verwendet werden (sogenannte hausinterne Produkte), von den oben genannten Anforderungen ausgenommen. Derartige Verfahren unterliegen im Allgemeinen nationalen Rechtsvorschriften, die sich von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat stark unterscheiden können.

Mit Wirkung vom 26. Mai 2022 wird die Richtlinie durch die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika² ersetzt. In der Richtlinie ist allerdings eine Übergangszeit vorgesehen, die bereits mit ihrem Inkrafttreten (Mai 2017) beginnt und in der die Konformität von In-vitro-Diagnostika entweder noch nach der Richtlinie oder schon nach der Verordnung bewertet werden kann.

3. Überblick über Tests und den jeweiligen Zweck

Tests lassen sich anhand der wissenschaftlichen Grundlage, der Art der verwendeten Technik, der Anwenderzielgruppe und dem Ort der Testung unterscheiden. Für eine sachgerechte Verwendung der Produkte ist es wichtig, genau zu verstehen, wie die entsprechenden Definitionen zusammenhängen.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlage lassen sich die heute verfügbaren COVID-19-Tests grob in zwei Gruppen einteilen: Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 und Tests zum Nachweis einer früheren Exposition gegenüber dem Virus (genauer gesagt: zum Nachweis der Immunantwort des menschlichen Körpers auf die Infektion).

In der ersten Gruppe gibt es zwei Subtypen: Tests zum Nachweis des Viruserbguts (durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion oder RT-PCR) sowie Tests zum Nachweis von Bestandteilen des Virus, etwa Hüllproteinen (Antigentests). Diese Tests werden in der Regel an Nasen- oder Rachensekret (d. h. Abstrichen oder Spülungen) durchgeführt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO)³ und das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC)⁴ empfehlen zur Diagnose von COVID-19 derzeit die RT-PCR-Tests. Auch Antigentests könnten grundsätzlich zur Diagnose verwendet werden, bislang gibt es davon aber noch nicht viele.

Bei Tests zum Nachweis der Exposition werden in der Regel Antikörper im Blut nachgewiesen, die im Körper des Patienten als Reaktion auf die Infektion mit dem Virus produziert werden. Sie werden auch als serologische Tests bezeichnet, da sie in der Regel an Blutserum durchgeführt werden. Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 gibt es reichlich auf dem Markt. Die Wirksamkeit von Antikörpertests bei der frühen COVID-19-Diagnose ist sehr begrenzt, da Antikörper erst mehrere Tage nach der Infektion im Blut des Patienten nachweisbar sind. Dies hängt zum einen vom Immunsystem des Einzelnen und zum anderen von der Sensitivität des angewandten Verfahrens ab.⁵ Zudem sind Antikörper auch nach überstandener Infektion eine gewisse Zeit im Körper präsent. Sie ermöglichen keine eindeutigen Aussagen zum Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von SARS-CoV-2 und eignen sich daher nicht zur Beurteilung der Frage, ob die getestete Person andere Menschen anstecken kann. Dennoch könnten sich Antikörpertests als wesentlich für die Durchführung groß angelegter seroepidemiologischer Populationsstudien erweisen, z. B. zur Beurteilung des Immunstatus von Beschäftigten und als einer der Orientierungspunkte für Deeskalationsstrategien, sobald die Pandemie unter Kontrolle ist.⁴

² ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 176.

³ <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>

⁴ Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – eighth update <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-eighth-update>

⁵ Beispielsweise ist die Sensitivität des Fluoreszenznachweises höher als die des Farbreaktionsnachweises.

Hinsichtlich der Art der verwendeten Technik kann zwischen zwei Kategorien kommerzieller Tests mit CE-Kennzeichnung unterschieden werden: automatisierte Tests für Analysegeräte und Schnelltests, definiert als qualitative oder semiquantitative Produkte, die einmalig oder in kleinen Reihen verwendet werden, keine automatisierten Verfahren beinhalten und dafür ausgelegt sind, schnelle Befunde zu liefern.⁶ Es sei angemerkt, dass auch automatisierte Tests schnelle Ergebnisse erbringen und als tragbares Gerät ausgelegt sein können, allerdings fallen diese nicht unter die vorstehende Definition von Schnelltests. Die kommerziellen RT-PCR-Tests sind in der Regel zeitintensivere, automatisierte Tests, für die gerade einige tragbare Geräte auf den Markt kommen. Antigentests stehen auch als Schnelltests zur Verfügung (einige davon umfassen Auslesegeräte als Hilfe zur Befundinterpretation). Antikörpertests gibt es sowohl als automatisierte Tests als auch als Schnelltests.

Seit Anfang April 2020 erhielt ungefähr die folgende Zahl von COVID-19-Produkten die CE-Kennzeichnung gemäß der Richtlinie 98/79/EG⁷: 78 RT-PCR-Tests, 13 Antigen-Schnelltests, 101 Antikörpertests, darunter überwiegend Schnelltests. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Verfügbarkeit in den einzelnen Mitgliedstaaten sehr unterschiedlich ist. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die Hersteller sie für Drittlandsmärkte vorsehen oder dass es nicht für alle Mitgliedstaaten eine Vertriebsstruktur gibt. Außerdem variiert die Verfügbarkeit auch zeitlich, abhängig beispielsweise von logistischen Faktoren bei Herstellung und Vertrieb.

Hinsichtlich der Anwenderzielgruppen können die Hersteller Tests zur Verwendung durch Gesundheitsfachkräfte oder durch Laien (Selbsttests) konzipieren.

Hinsichtlich des Orts der Testung kann unterschieden werden zwischen Produkten entweder für die laborbasierte oder für die patientennahe Diagnostik (auch als Point-of-Care-Diagnostik bezeichnet), die unmittelbar am Patienten außerhalb von Labor-Prüfeinrichtungen angewandt werden.⁸ In der EU sollen patientennahe Tests ausschließlich von Gesundheitsfachkräften durchgeführt werden. Der Begriff „patientennaher Test“ wird nicht für Produkte verwendet, die für Laienanwender bestimmt sind; diese sind als Selbsttests einzustufen.

Es sei darauf hingewiesen, dass es als Orientierungspunkt für Strategien auf nationaler Ebene besonders wichtig ist, jeden Testtyp im Kontext ihrer Zweckbestimmung, etwa Diagnose oder Screening, zu betrachten. Hierzu gehört auch die Berücksichtigung folgender Elemente: der spezifischen Zielpopulation (z. B. Gesundheitsfachkräfte, allgemeine Bevölkerung), der Phase der Erkrankung, für die die Verwendung vorgesehen ist (z. B. asymptomatische/gesunde Testpersonen, bestätigte Fälle, bei Krankenhausentlassungen usw.) und der auf der Grundlage der Befunde getroffenen klinischen Entscheidungen.

4. Überlegungen zur Leistung von Tests

In Richtlinie 98/79/EG ist festgelegt, dass die Produkte so ausgelegt und hergestellt sein müssen, dass sie nach dem allgemein anerkannten Stand der Technik für die vom Hersteller festgelegte Zweckbestimmung geeignet sind. Sie müssen die Leistungsparameter insbesondere im Hinblick auf die vom Hersteller angegebene analytische Sensitivität, diagnostische Sensitivität, analytische

⁶ Entscheidung 2002/364/EG der Kommission über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-Vitro-Diagnostika, ABl. L 131 vom 16.5.2002, S. 17.

⁷ Aus einem Arbeitsdokument der Kommissionsdienststellen, erstellt im Rahmen einer Projektgruppe, an der die Kommission, das ECDC und Experten der für In-vitro-Diagnostika zuständigen Behörden und der Stellen für die Bewertung von Gesundheitstechnologien beteiligt sind. Diese Angaben beschränken sich auf die am 6. April 2020 öffentlich verfügbaren Informationen und wurden nicht nachgeprüft. Das Dokument wird auf der Website der Kommission veröffentlicht.

⁸ <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-181031-grp-essential-principles-n47.pdf>

Spezifität, diagnostische Spezifität, Genauigkeit, Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit, einschließlich der Beherrschung der bekannten Interferenzen und Nachweisgrenzen, erreichen.⁹

Die Zweckbestimmung muss in der Gebrauchsanweisung und/oder auf der Kennzeichnung angegeben sein, wenn sie für den Anwender nicht offensichtlich ist.¹⁰ Die Angaben sollten vollständig und genau sein und die Anwenderzielgruppe sowie klinische Aspekte wie die Zielpopulation beinhalten. Die Gebrauchsanweisung muss auch die Leistungsdaten für die oben genannten Parameter enthalten.¹¹ Die technische Dokumentation des Produkts muss angemessene Angaben aus den Leistungsbewertungsprüfungen enthalten, mit denen die vom Hersteller geltend gemachten Leistungsdaten auf der Grundlage eines Referenzmesssystems (soweit vorhanden) bestätigt werden; diese Angaben umfassen Informationen zu den verwendeten Referenzverfahren, Referenzmaterialien, bekannten Referenzwerten, Genauigkeit und Messeinheiten. Die Daten müssen aus in einer klinischen oder sonstigen geeigneten Umgebung vorgenommenen Untersuchungen oder aus der einschlägigen Literatur stammen.¹² Die Informationen zur Leistung sollten so vollständig sein, dass eine Bewertung der Qualität ermöglicht wird. Beispielsweise sollten die Hersteller Vergleichsmethoden eindeutig angeben, wie viele Testpersonen die Leistungsstudie umfasst, wie diese als positiv oder negativ eingestuft wurden.

Der Hersteller muss bestätigen, dass das Produkt hinsichtlich der in Absatz 1 dieses Abschnitts genannten Leistungsparameter nach dem „Stand der Technik“ produziert wurde. „Stand der Technik“ bedeutet nicht, dass das Produkt das beste seiner Klasse sein muss. Es darf jedoch nicht hinter dem zurückbleiben, was vernünftigerweise erreicht werden kann und von der Mehrzahl der Produkte erreicht wird.¹³ Natürlich entwickelt sich der Stand der Technik bei COVID-19 rasch weiter. Dennoch sollten sich die Hersteller bemühen, diesem Ansatz zu folgen, soweit dies vernünftigerweise möglich ist.

Es sind Kompromisse zwischen den Parametern möglich, beispielsweise zwischen der Sensitivität des Tests (Ermittlung der maximalen Anzahl positiver Personen) und seiner Spezifität (Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen falsch positiven und echt positiven Befunden). Bei einem Test, der hinsichtlich seiner Zielgenauigkeit hochsensitiv ist, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass er verwandte, aber andere Ziele nachweist, die jedoch nicht von Interesse sind, d. h. er ist gegebenenfalls weniger spezifisch. Als weiteres Beispiel kann angeführt werden, dass eine niedrige Nachweisgrenze eine geringere Reproduzierbarkeit des Prüfergebnisses ergeben kann. Je nach Zweck des Produkts lassen sich unterschiedliche Parameterkombinationen begründen: Schnellscreening, Diagnose, Bestätigung usw. Wird zum Beispiel eine Person zum ersten Mal untersucht, sollte dies anhand eines hochpräzisen Tests mit einem niedrigen Anteil falsch positiver Ergebnisse und unbedingt einem sehr niedrigen Anteil falsch negativer Ergebnisse geschehen. Wenn die Person positiv getestet und einige Tage später untersucht wird, darf der Test eine gewisse Toleranz gegenüber falsch positiven Ergebnissen haben (da die Person sehr wahrscheinlich immer noch positiv ist), aber nicht gegenüber falsch negativen Ergebnissen (dies würde zu falschen Schlussfolgerungen führen). Auch kann bei Tests, die leicht zu verwenden und preiswert sind, jedoch eine relativ geringe Spezifität aufweisen, dies dadurch ausgeglichen werden, dass der Text zwei- oder sogar dreimal wiederholt wird.

⁹ Richtlinie 98/79/EG, Anhang I Abschnitt A Nummer 3.

¹⁰ Richtlinie 98/79/EG, Anhang I Abschnitt B Nummer 8.5.

¹¹ Richtlinie 98/79/EG, Anhang I Abschnitt B Nummer 8.7 Buchstabe d.

¹² Richtlinie 98/79/EG, Anhang III Nummer 3.

¹³ Siehe hierzu die Entscheidung 2008/932/EG der Kommission vom 2.12.2008, C(2008) 7378, ABl. L 333/5 vom 11.12.2008 zu einem bestimmten HIV-Test des Herstellers M.B.S. In dem fraglichen Fall ließen die kombinierten Daten verschiedener nationaler Institute erkennen, dass alle HIV-Tests in drei Gruppen eingeteilt werden können, die im Großen und Ganzen den drei Testgenerationen entsprechen. Hier wurde der betreffende HIV-Test als nicht dem „Stand der Technik“ entsprechend erachtet, da er der Gruppe mit der schlechtesten Leistung angehörte.

Die Hersteller sind verpflichtet, die Wahl der Leistungsniveaus in der Gebrauchsanweisung zu begründen und den spezifischen Zweck entsprechend der getroffenen Wahl festzulegen. Sie sind außerdem zur Angabe der Zielpopulation verpflichtet.

Hinsichtlich der Leistung von Tests im Kontext der Populationstestung bestehen Nachteile sowohl aufgrund unzureichender diagnostischer Sensitivität (z. B. bleiben infizierte Personen unentdeckt) als auch aufgrund unzureichender diagnostischer Spezifität (z. B. werden Personen ohne echt positives Testergebnis Ausgangsbeschränkungen unterworfen). Dies muss ebenso berücksichtigt werden wie der Stand der Pandemie in einer bestimmten Population. Beispielsweise kann es in der Kontrollphase besonders wichtig sein, die positiven Fälle mit einem hohen Maß an Spezifität zu ermitteln (d. h. COVID-19 von ähnlichen, aber weniger gefährlichen Krankheiten zu unterscheiden), damit das Gesundheitssystem nicht unnötig belastet wird. In der Deeskalationsphase hingegen könnte die Sensitivität (Ermittlung aller verbleibenden infizierten Personen) wichtiger als die Spezifität sein, um sicherzustellen, dass die Krankheit tatsächlich eingedämmt ist. Es ist auch wichtig, die Merkmale der Population zu berücksichtigen, für die der Test verwendet werden soll, beispielsweise ob eine niedrige oder hohe Prävalenz der Infektion zu erwarten ist oder ob es lokale Virusvarianten gibt.

Die Kommission, die Mitgliedstaaten und die Interessenträger sollten prüfen, welche Aspekte der Produktleistung speziell in Bezug auf COVID-19 von entscheidender Bedeutung sind und daher einheitlich behandelt werden sollten.

Bei RT-PCR-Tests könnte dies zum Beispiel das Erkennen stabiler Zielsequenzen sein (d. h. Nachweis von für SARS-CoV-2 charakteristischen Genfragmenten). Mit jedem neu infizierten Patienten kann sich das Virus verändern (mutieren), und diese Mutationen wiederum können einen bestimmten Test weniger wirksam oder sogar unwirksam werden lassen. Daher ist es wichtig, dass das Mutationsprofil des Virus überwacht wird und hierfür ein eigener RT-PCR-Ansatz verfolgt wird. Für Antigen-Schnelltests ist es wichtig, RT-PCR als Vergleichsmethode zu wählen; ein Vergleich mit anderen Antigen-Schnelltests ist nicht geeignet, da dies zu einer progressiven Verschlechterung von Referenzwerten führen würde. Bei Antikörpertests, für die angegeben wird, dass sie an Blut-, Serum- und Plasmaproben verwendet werden können, sollte der Nachweis erbracht werden, dass der Test seine Leistung wie vorgesehen an all diesen Arten von Proben erbringt.

Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Entwicklung in diesem Bereich rasch voranschreitet und immer mehr Literatur veröffentlicht wird. Nur die Ansätze mit einer erwiesenermaßen ausreichenden wissenschaftlichen Grundlage sollten als Best Practice betrachtet werden.

Schließlich ist bei Selbsttests eine gute Leistung besonders wichtig, da diese zur Eigenanwendung durch Laien bestimmt sind. Eine benannte Stelle wird die technische Dokumentation solcher Tests, einschließlich Auslegung und Gebrauchstauglichkeit, bewerten.¹⁴ Derzeit befürworten die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten allgemein nicht die Verwendung von COVID-19-Selbsttests im derzeitigen Kontext der Pandemie und einige haben sogar die Verwendung bestimmter Arten von Selbsttests verboten.¹⁵ Ein Grund hierfür ist, dass es für medizinische Laien schwierig sein kann, das Ergebnis und dessen Bedeutung korrekt zu interpretieren (z. B. könnte das Testergebnis falsch positiv oder falsch negativ sein, was eine Gesundheitsfachkraft anhand des klinischen Kontextes des Patienten feststellen könnte). Es sei darauf hingewiesen, dass es rechtlich nicht zulässig ist, für den professionellen Anwender bestimmte Produkte an Laien abzugeben.

¹⁴ Richtlinie 98/79/EG, Anhang III Nummer 6.

¹⁵ Belgien hat die Bereitstellung auf dem Markt, die Inbetriebnahme und die Verwendung von Antikörper-Schnelltests mit Wirkung vom 19.3.2020 für sechs Monate untersagt: <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/arrete/2020/03/17/2020040686/moniteur>. Finnland, Schweden, Irland und Deutschland haben öffentlich vor Selbsttests gewarnt. Die Niederlande haben öffentlich davor gewarnt, Schnelltests als Selbsttests zur Verfügung zu stellen. Estland hat öffentlich davor gewarnt, für professionelle Zwecke bestimmte Tests als Selbsttests zu verwenden. Diese Aufzählung ist nicht erschöpfend.

5. Validierung der Leistung von Tests

Wie bereits erläutert, bewertet der Hersteller die Leistung eines Produkts bezogen auf seine Zweckbestimmung, bevor es in Verkehr gebracht wird.

Allerdings kann – insbesondere in Anbetracht der raschen Entwicklung der Pandemie – die Leistung eines Produkts in der Praxis von der Leistungsstudie, die der Hersteller für die Zwecke der CE-Kennzeichnung durchgeführt hat, abweichen. Daher wird dringend empfohlen, die klinische Leistung von COVID-19-Tests durch den Vergleich mit einer Referenzmethode in einer ausreichend großen Zielpopulation zusätzlich zu validieren, bevor die Produkte in die klinische Routine aufgenommen werden. Es wird dringend empfohlen, einer Peer-Review unterzogene wissenschaftliche Ergebnisse für die klinische Validierung kommerzieller COVID-19-Tests abzuwarten, bevor diese sicher und zuverlässig für die Entscheidungsfindung in den Bereichen Medizin und öffentliche Gesundheit verwendet werden. Validierung bezieht sich auf die Bestätigung, dass der Test die vom Hersteller angegebenen Leistungswerte erreicht.

Solche Studien werden derzeit von den zuständigen Behörden und Referenzlaboratorien in den Mitgliedstaaten durchgeführt. Eine gemeinsame Nutzung der Ergebnisse solcher Validierungen sowie die Durchführung zentralisierter Validierungsstudien sind im Hinblick auf einen möglichst effizienten Einsatz von Ressourcen ganz klar von Vorteil. In mehreren EU-Mitgliedstaaten führen derzeit Krankenhauslaboratorien beschleunigte klinische Validierungsstudien für COVID-19-Schnelldiagnostiktests durch. Eine Zusammenarbeit wäre auch auf internationaler Ebene von Vorteil, wenn dieselben Tests in verschiedenen Ländern verwendet werden. Sowohl die WHO als auch FIND arbeiten derzeit an Validierungsstudien zu verschiedenen Produkten.¹⁶

Da es kaum Referenzmethoden und -materialien gibt, sind diese Validierungsstudien genauso wie die Bewertung der Leistung eines Produkts durch die Hersteller schwierig. Die Gemeinsame Forschungsstelle der Kommission hat vor Kurzem positives Kontrollmaterial für RT-PCR-Tests entwickelt, das Laboratorien in Europa zur Verfügung steht. Serokonversionspanels und Positivprobenpanels sind weitere Beispiele für benötigtes Material. Ein weiteres Problem ist derzeit der Mangel an öffentlich zugänglichen Vergleichsdaten, sodass es schwierig ist, die Leistung von Produkten zu bewerten. Eine Möglichkeit, solche Daten zu generieren, würden externe Qualitätsbewertungssysteme bieten. Das ECDC⁴ und die WHO¹⁷ arbeiten bereits an der Organisation eines externen Qualitätsbewertungssystems für RT-PCR-Tests.

6. Bisherige Maßnahmen der Kommission

In Bezug auf den Marktzugang und die Leistung von Produkten hat die Kommission bereits folgende Schritte unternommen:

- Erleichterung des kontinuierlichen Informationsaustauschs zwischen den für In-vitro-Diagnostika zuständigen Behörden im Rahmen der speziellen Untergruppe der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte¹⁸. Dazu gehört der Austausch über Regelungen hinsichtlich der Konformität, Verfügbarkeit und Zuverlässigkeit von Produkten, die Führung eines Verzeichnisses der Produkte

¹⁶ Hinweis: Beim EUL-Programm der WHO für die Bewertung und Listung von Medizinprodukten zum Einsatz in Notfällen (siehe https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/) gingen 30 Anträge ein und bislang wurden drei RT-PCR-Produkte endgültig gelistet. Für COVID-19 umfasst dieses Programm jedoch keine laborbasierte Validierung.

¹⁷ https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contents.pdf

¹⁸ Eingesetzt gemäß Artikel 103 der Verordnung (EU) 2017/745 und Artikel 98 der Verordnung (EU) 2017/746. Diese Gruppe ist auch dafür zuständig, die Umsetzung der Richtlinie 98/79/EG zu überwachen.

sowie der Austausch von Informationen über nationale Maßnahmen, einschließlich nationaler Ausnahmeregelungen der Mitgliedstaaten sowie entsprechender Begründungen.

- Aufrechterhaltung des Dialogs mit der Industrie, auch zu Themen wie Verfügbarkeit und Leistung von Produkten
- Regelmäßiger Austausch mit der WHO über COVID-19-bezogene Maßnahmen
- Einrichtung von Kooperationskanälen mit anderen Ländern in Bezug auf gefälschte Produkte
- Veröffentlichung von Leitlinien zur Bewertung der Konformität von Medizinprodukten¹⁹ und eines Überblicks über die internationale Anerkennung von Normen²⁰, der auch Normen für In-vitro-Diagnostika umfasst
- Erstellung eines Arbeitsdokuments mit einer Literaturübersicht zur Leistung von Produkten und mit ersten Leitlinien zu Leistungskriterien für COVID-19-Produkte, einschließlich RT-PCR-Tests, Antigen- und Antikörpertests, im Rahmen einer Projektgruppe, an der die Kommission, das ECDC und Experten der für In-vitro-Diagnostika zuständigen Behörden und der Stellen für die Bewertung von Gesundheitstechnologien beteiligt sind
- Entwicklung von positivem Kontrollmaterial, das für die Qualitätsbewertung von RT-PCR-Tests²¹ verwendet und an Laboratorien in der gesamten EU verteilt werden kann
- Unterstützung von Forschung und Innovation sowie Koordinierung europäischer und globaler Forschungsarbeiten. 2020 wurden mehrere spezielle Forschungs- und Innovationsmaßnahmen eingeleitet, die unter anderem die Entwicklung von COVID-19-Diagnostika, -Behandlungen und -Impfstoffen sowie Infrastrukturen und Ressourcen betreffen, die diese Forschungstätigkeit ermöglichen. Drei neue Projekte befassen sich mit diesen Fragen²² und mit weiteren Projekten wird gerechnet.

7. Weitere erforderliche Maßnahmen

Um sicherzustellen, dass die Tests richtig verwendet werden, die Produkte so leistungsfähig wie möglich sind und die Ansätze für die Bewertung und Validierung der Produktleistung unionsweit weiter angeglichen werden, sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Die Kommission wird in den kommenden Wochen die Erörterung nationaler Teststrategien im Hinblick auf einen gemeinsamen EU-Ansatz anregen, sofern dies zweckmäßig ist. Die nationalen Strategien sollten berücksichtigen, für welchen Zweck die jeweilige Art von Test bestimmt ist und welche Bedeutung die Verwendung des Produkts in einem spezifischen Kontext hat, insbesondere die jeweiligen Bevölkerungsgruppen und die Phase der Erkrankung, für die der Test verwendet werden soll. Berücksichtigt werden sollten kritische Leistungsparameter wie die diagnostische Sensitivität, die diagnostische Spezifität sowie die Nachweisgrenze des Produkts für einen bestimmten Kontext und Zweck.
- Die Kommission wird mit Unterstützung des ECDC, der Experten für die Bewertung von Gesundheitstechnologien und der für In-vitro-Diagnostika zuständigen Behörden für die Mitgliedstaaten einen Gesamtüberblick mit allen verfügbaren Informationen über die Leistung der Tests erstellen und als zentrale Anlaufstelle für die Verwaltung dieser Informationen fungieren. Eine regelmäßige Bestandsaufnahme des aktuellen Stands der Technik wird den Mitgliedstaaten helfen, fundierte Entscheidungen über nationale Teststrategien zu treffen, und die kontinuierliche Entwicklung von Produkten durch die Hersteller unterstützen. Darüber hinaus werden weiterhin Belege dazu gesammelt und analysiert, in welchem Kontext diese Tests verwendet werden, um

¹⁹ <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40607>

²⁰ <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40606>

²¹ <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/new-control-material-developed-jrc-scientists-help-prevent-coronavirus-test-failures>

²² Die Projekte CoNVat, CoronaDX und HG nCoV19 test https://ec.europa.eu/info/files/new-research-actions-coronavirus_en

den Mitgliedstaaten wichtige Informationen für ihre Entscheidungen über die Teststrategie an die Hand zu geben.

- Die Kommission, die Mitgliedstaaten und die Interessenträger werden nach Konsultation des ECDC im kommenden Monat bewährte Verfahren für die Leistungsbewertung verschiedener Arten von COVID-19-Tests im Rahmen der Konformitätsbewertung erörtern und dieses Thema regelmäßig behandeln. Gegebenenfalls wird die Koordinierungsgruppe Medizinprodukte entsprechende Leitlinien herausgeben.
- Die Kommission wird in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten das Inverkehrbringen sicherer und zuverlässiger Tests erleichtern. Sie wird mit der Industrie und den zuständigen Behörden klären, welche weiteren Leitlinien für die Konformitätsbewertung erforderlich sind. Sie wird die Mitgliedstaaten bei der Marktüberwachung unterstützen, indem sie Vorkehrungen für einen effizienten Austausch von und Zugang zu Informationen trifft.
- Die zuständigen nationalen Behörden haben einige gefälschte Produkte entdeckt, die unrechtmäßig in Verkehr gebracht wurden, z. B. mit gefälschten Nachweisen der nationalen Registrierung, einer gefälschten Bescheinigung der benannten Stelle oder ohne die gesetzlich vorgeschriebene Dokumentation. Die Mitgliedstaaten haben Maßnahmen ergriffen, um diese Produkte vom Markt zu nehmen. Die Kommission wird weiterhin auch auf internationaler Ebene eng mit den Regulierungsbehörden zusammenzuarbeiten, um solche Produkte aufzuspüren und vom Markt zu nehmen. Den zuständigen Behörden wird darüber hinaus empfohlen, auch mit Importeuren und insbesondere mit Händlern zusammenzuarbeiten, die beide dazu beitragen können, den Handel mit gefälschten Produkten aufzudecken.
- Die Kommission wird in enger Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und in Abstimmung mit dem ECDC ein unionsweites Netz von COVID-19-Referenzlaboratorien sowie eine Plattform zu deren Unterstützung einrichten, deren Aufgaben darin bestehen werden, den Informationsaustausch zu erleichtern, den Bedarf der Laboratorien zu ermitteln, Kontrollproben zu verwalten und zu verteilen, eine externe Qualitätsbewertung durchzuführen, Methoden zu entwickeln, vergleichende Tests zu organisieren und weiterzuerfolgen sowie Wissen und Fähigkeiten auszutauschen. Die Kommission wird die Arbeit des Netzes koordinieren und den Mitgliedstaaten die für die Bewältigung und Eindämmung der Krise erforderliche analytische Unterstützung bereitstellen.
- Die Kommission wird sich gemeinsam mit den Mitgliedstaaten darum bemühen, Instrumente für die Bewertung der Leistung der Produkte, wie Referenzmaterialien und Methoden für standardisierte Vergleiche, zu entwickeln und die Ansätze unionsweit abzustimmen. Im Hinblick auf ein optimales Ergebnis erfordert dies eine enge Zusammenarbeit zwischen den Regulierungsbehörden, den für die Bewertung von Gesundheitstechnologien zuständigen Stellen²³, dem ECDC, dem Netz von COVID-19-Referenzlaboratorien, den Forschungseinrichtungen und der Industrie. Die Kommission wird prüfen, durch welche Finanzierungsmöglichkeiten sich diese Aktivitäten unterstützen lassen.
- Damit eine ausreichende Zahl wirksamer Tests und zugehöriger Reagenzien dort zur Verfügung steht, wo sie benötigt werden, sollten die Industrie und die Mitgliedstaaten Instrumente auf Unionsebene nutzen, um Angebot und Nachfrage zu koordinieren, wie etwa die Clearingstelle²⁴, rescEU und die gemeinsame Beschaffung. Die Herstellung von Tests in ausreichender Menge erfordert eine verstärkte Zusammenarbeit zwischen Unternehmen, die im Einklang mit dem Befristeten Rahmen für die Prüfung kartellrechtlicher Fragen der Zusammenarbeit von Unternehmen²⁵ erfolgen sollte.

²³ <https://eunethta.eu/>

²⁴ Die Kommission hat eine „Clearingstelle für medizinisches Gerät“ eingerichtet, die den Mitgliedstaaten hilft, die vorhandenen Bestände, einschließlich Testkits, zu ermitteln und dem Bedarf zuzuführen. Dies umfasst auch die Zusammenarbeit mit der Industrie, um die Produktion der vorhandenen Hersteller zu steigern, Einfuhren zu erleichtern und Alternativen für die Herstellung von Ausrüstung zu mobilisieren.

²⁵ Mitteilung der Kommission: Befristeter Rahmen für die Prüfung kartellrechtlicher Fragen der Zusammenarbeit von Unternehmen in durch den derzeitigen COVID-19-Ausbruch verursachten Notsituationen (C(2020) 3200 vom 8.4.2020).

- Die Mitgliedstaaten sollten sich solidarisch zeigen und dafür sorgen, dass die verfügbaren Bestände und Laborausrüstungen gerecht auf die Gebiete verteilt werden, in denen sie am dringendsten benötigt werden. Hierfür müssen die nationalen Strategien koordiniert werden, und im Rahmen der Ausstiegstrategie, die derzeit von der Kommission und den Mitgliedstaaten entwickelt wird, sollten weitere Leitlinien bereitgestellt werden.