Amtsblatt
der Europäischen Union

DE
Reihe L

2024/2052

31.7.2024

DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2024/2052 DER KOMMISSION

vom 30. Juli 2024

zur Änderung der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 hinsichtlich ihres Geltungsbereichs und bestimmter Leistungskriterien für Analysemethoden für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EU) 2017/625 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. März 2017 über amtliche Kontrollen und andere amtliche Tätigkeiten zur Gewährleistung der Anwendung des Lebens- und Futtermittelrechts und der Vorschriften über Tiergesundheit und Tierschutz, Pflanzengesundheit und Pflanzenschutzmittel, zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 999/2001, (EG) Nr. 396/2005, (EG) Nr. 1069/2009, (EG) Nr. 1107/2009, (EU) Nr. 1151/2012, (EU) Nr. 652/2014, (EU) 2016/429 und (EU) 2016/2031 des Europäischen Parlaments und des Rates, der Verordnungen (EG) Nr. 1/2005 und (EG) Nr. 1099/2009 des Rates sowie der Richtlinien 98/58/EG, 1999/74/EG, 2007/43/EG, 2008/119/EG und 2008/120/EG des Rates und zur Aufhebung der Verordnungen (EG) Nr. 854/2004 und (EG) Nr. 882/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates, der Richtlinien 89/608/EWG, 89/662/EWG, 90/425/EWG, 91/496/EWG, 96/23/EG, 96/93/EG und 97/78/EG des Rates und des Beschlusses 92/438/EWG des Rates (Verordnung über amtliche Kontrollen) ([1]), insbesondere auf Artikel 34 Absatz 6,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 der Kommission ([2]) enthält Vorschriften bezüglich der Leistung von Analysemethoden für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren, der Auswertung von Ergebnissen und den für Probenahmen anzuwendenden Methoden.

(2) Die Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 betrifft unter anderem Leistungskriterien für Analysemethoden in Bezug auf Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Futtermitteln. Es sollte jedoch klargestellt werden, dass die Durchführungsverordnung nur die Methoden betrifft, die verwendet werden, um die Einhaltung bestimmter Vorschriften zur Festsetzung von Höchstgehalten in Futtermitteln zu überprüfen, die unter die mehrjährigen nationalen Kontrollpläne im Bereich Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe gemäß der Durchführungsverordnung (EU) 2022/1646 der Kommission ([3]) fallen, und nicht die Methoden zur Überprüfung der Einhaltung der Vorschriften bezüglich der Kreuzkontamination von Futtermitteln für Nichtzieltiere mit antimikrobiellen Wirkstoffen gemäß der Delegierten Verordnung (EU) 2024/1229 der Kommission ([4]). Der Geltungsbereich der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 sollte entsprechend geändert werden.

(3) Seit der Annahme der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 wurden mehrere internationale Standards aktualisiert. Um sicherzustellen, dass die einschlägigen Verweise korrekt bleiben, sollten sie entsprechend aktualisiert werden.

([1]) ABl. L 95 vom 7.4.2017, S. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj.

([2]) Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 der Kommission vom 22. März 2021 über Leistungskriterien für Analysemethoden für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren und über die Auswertung von Ergebnissen sowie über die für Probenahmen anzuwendenden Methoden und zur Aufhebung der Entscheidungen 2002/657/EG und 98/179/EG (ABl. L 180 vom 21.5.2021, S. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) Durchführungsverordnung (EU) 2022/1646 der Kommission vom 23. September 2022 über einheitliche praktische Modalitäten für die Durchführung amtlicher Kontrollen der Verwendung pharmakologisch wirksamer Stoffe, die als Tierarzneimittel oder Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind, und verbotener oder nicht zugelassener pharmakologisch wirksamer Stoffe und ihrer Rückstände, über besondere Inhalte mehrjähriger nationaler Kontrollpläne und besondere Modalitäten für deren Aufstellung (ABl. L 248 vom 26.9.2022, S. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) Delegierte Verordnung (EU) 2024/1229 der Kommission vom 20. Februar 2024 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2019/4 des Europäischen Parlaments und des Rates durch Festlegung spezifischer Höchstgehalte für die Kreuzkontamination mit antimikrobiellen Wirkstoffen in Futtermitteln für Nichtzieltiere und der Analysemethoden für diese Stoffe in Futtermitteln (ABl. L, 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) Um sicherzustellen, dass die Leistungskriterien angemessen überprüft werden, sollte in der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass Abweichungen von den festgelegten technischen Kriterien dokumentiert und analysiert werden sollten und nachvollziehbare Nachweise aufbewahrt werden sollten. Daher sollte diese Anforderung den allgemeinen Anforderungen an die Analysemethoden hinzugefügt werden.

(5) Der Übergangszeitraum für bestimmte Bestimmungen des Artikels 7 der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 ist abgelaufen. Daher ist es angezeigt, diesen Artikel entsprechend zu ändern.

(6) Um die Lesbarkeit allgemeiner Anforderungen an Bestätigungsmethoden zu verbessern, sollten bestimmte Teile der einschlägigen Bestimmungen in ein spezielles Unterkapitel aufgenommen werden, das sich auf die spezifische Verwendung der Co-Chromatografie bezieht.

(7) Auf der Grundlage der bei der Durchführung der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 gewonnenen Erfahrungen kann der Variationskoeffizient unter Wiederholbedingungen in bestimmten Fällen die Präzisionsanforderungen nicht erfüllen, weshalb diese Anforderung geändert werden sollte, um den Reproduzierbarkeitsbedingungen Rechnung zu tragen.

(8) Je nach Leistungsmerkmalen sind drei unterschiedliche Arten von Screeningmethoden möglich. Zwar sind in der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 qualitative und quantitative Methoden definiert, doch es fehlt eine Erläuterung der semi-quantitativen Screeningmethode. Daher sollte die Klassifizierung der Analysemethoden um eine Erläuterung dieser Art von Methode ergänzt werden.

(9) Die Anforderung, für jede größere Änderung mehrere Einzeluntersuchungen durchzuführen, bezieht sich derzeit auf die Robustheit. Da bei der größeren Änderung auch die anderen Leistungsmerkmale überprüft werden müssen, sollte auf alle erforderlichen Leistungsmerkmale verwiesen werden, und die einschlägigen Bestimmungen sollten daher entsprechend geändert werden.

(10) Für einen nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoff ist die Validierung einer Konzentration des 0,5fachen des RPA (reference point for action — Referenzwert für Maßnahmen) erforderlich. Manchmal ist dies jedoch nicht mit angemessenem Aufwand erreichbar, da die Konzentration aus analytischer Sicht zu niedrig ist, und daher kann die Konzentration des 0,5fachen des RPA ersetzt werden durch die niedrigste Konzentration zwischen dem 0,5fachen und dem 1,0fachen des RPA, die sinnvoll erreichbar ist. In einigen Fällen kann das niedrigste Dotierniveau unter dem 0,5fachen des RPA liegen, weshalb die Möglichkeit einer Validierung dieser Konzentration in die entsprechenden Fußnoten aufgenommen werden sollte.

(11) Um die Gesamtzahl der Replikate, die für die Bestimmung der Wiederholpräzision und der laborinternen Reproduzierbarkeit erforderlich sind, klarzustellen, sollte diese Zahl in den entsprechenden Unterkategorien ausdrücklich angegeben werden.

(12) Die Validierung der Analysemethoden kann nach alternativen Modellen unter Verwendung eines Versuchsplans erfolgen. Derzeit steht eine internationale Norm ISO/TS 23471:2022 zur Verfügung, weshalb der Verweis auf diese Norm als weitere Möglichkeit zur Berechnung der Methodeneigenschaften hinzugefügt werden sollte.

(13) Bei der Bestimmung der Stabilität eines Analyten ermöglicht ein isochroner Ansatz eine bessere Bestimmung potenzieller Instabilitäten des Analyten sowie eine Schätzung geeigneter Lagerungszeiten. Daher sollte dieser Ansatz den Optionen für die Bestimmung der Stabilität des Analyten hinzugefügt werden.

(14) Während der Durchführung der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 führte das Verfahren zur Bestimmung der Stabilität des Analyten in Matrix zu unterschiedlichen Auswertungen. Es ist daher angezeigt, dieses Verfahren weiter zu präzisieren, insbesondere in den Schritten der Dotierung des Analyten und bei der korrekten Verwendung der Begriffe Aliquoten und Proben.

(15) Derzeit umfasst die Berechnung des Nachweisvermögens von Screeningverfahren (CCß) für Methode 2 für nicht zugelassene oder verbotene pharmakologisch wirksame Stoffe nur die Fälle, in denen die gewählte Screening-Zielkonzentration maximal 5 % nicht konforme („falsch negative“) Ergebnisse liefert. Daher sollte eine Bestimmung für den Fall hinzugefügt werden, dass der Prozentsatz nicht konformer Ergebnisse mehr als 5 beträgt.

(16) Bei den Screeningmethoden wird nur das CCß für den einzelnen Stoff gemeldet. Daher ist die zusätzliche Bestimmung für die Summe der CCß, die in den Bestimmungen zur Berechnung des CCß enthalten ist, überflüssig und sollte gestrichen werden.

(17) Ob die absolute Wiederfindungsrate der Methode bestimmt werden muss, hängt von der Nichtverfügbarkeit des internen Standards ab und davon, ob ein Matrixstandard verwendet wird oder nicht. Die derzeitige Formulierung, dass die absolute Wiederfindungsrate der Methode zu bestimmen ist, wenn kein interner Standard oder kein Matrixstandard verwendet wird, kann verwirrend sein, da man es so verstehen könnte, dass beide Fälle zusammen auftreten, während nur eine der beiden Bedingungen ausreicht, um die absolute Wiederfindungsrate zu bestimmen.

(18) Was die relativen Matrixeffekte betrifft, so bezieht sich der Wert des Variationskoeffizienten derzeit auf einen maximalen numerischen Prozentsatz, ohne Differenzierung der Massenanteile. Da in Tabelle 2 in Anhang I der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 verschiedene akzeptable Variationskoeffizienten aufgeführt sind, die von den verschiedenen Massenanteilen abhängen, sollte sich der akzeptable Variationskoeffizient auf die in dieser Tabelle aufgeführten Werte beziehen.

(19) Die Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 sollte daher entsprechend geändert werden.

(20) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Pflanzen, Tiere, Lebensmittel und Futtermittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Die Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 wird wie folgt geändert:

1. Artikel 1 erhält folgende Fassung:

„*Artikel 1*

Gegenstand und Geltungsbereich

Diese Verordnung enthält Vorschriften zu den Analysemethoden für Probenahmen und Laboranalysen in Bezug auf Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe im Rahmen nationaler Pläne gemäß Artikel 3 der Durchführungsverordnung (EU) 2022/1646 der Kommission (*). Des Weiteren sind dort Vorschriften für die Auswertung der Ergebnisse dieser Laboranalysen festgelegt.

Diese Verordnung gilt für amtliche Kontrollen zur Überprüfung der Einhaltung der Anforderungen bezüglich Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe.

(*) Durchführungsverordnung (EU) 2022/1646 der Kommission vom 23. September 2022 über einheitliche praktische Modalitäten für die Durchführung amtlicher Kontrollen der Verwendung pharmakologisch wirksamer Stoffe, die als Tierarzneimittel oder Futtermittelzusatzstoffe zugelassen sind, und verbotener oder nicht zugelassener pharmakologisch wirksamer Stoffe und ihrer Rückstände, über besondere Inhalte mehrjähriger nationaler Kontrollpläne und besondere Modalitäten für deren Aufstellung (ABl. L 248 vom 26.9.2022, S. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).“

2. Artikel 2 Unterabsatz 2 wird wie folgt geändert:

a) Nummer 36 erhält folgende Fassung:

„(36) ‚Reproduzierbarkeit‘ bezeichnet Präzision unter Bedingungen, bei denen Testergebnisse mittels derselben Methode an identischem Testmaterial in verschiedenen Laboren durch verschiedene Untersuchende mit unterschiedlicher Ausrüstung erzielt werden (*);

(*) ** ISO 5725-1:2023, Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe (Kapitel 3).“;

b) Nummer 47 erhält folgende Fassung:

„(47) ‚Einheiten' bezeichnet die in ISO 80000-1:2022 (*) und in der Richtlinie 80/181/EWG des Rates (**) beschriebenen Einheiten;

_____

(*) ISO 80000-1:2022 Größen und Einheiten — Teil 1: Allgemeines (Einleitung).

(**) Richtlinie 80/181/EWG des Rates vom 20. Dezember 1979 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Einheiten im Messwesen und zur Aufhebung der Richtlinie 71/354/EWG (ABl. L 39 vom 15.2.1980, S. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj)."

3. In Artikel 3 Absatz 4 wird nach Unterabsatz 1 folgender Unterabsatz 2 angefügt:

„Wurden während der Validierung Abweichungen von den in Anhang I Tabellen 1 und 2 festgelegten Kriterien festgestellt, so sind die Auswirkungen dieser Abweichungen auf das Ergebnis der Validierung zu analysieren und nachvollziehbar zu dokumentieren."

4. Artikel 7 Absatz 3 wird gestrichen.

5. Anhang I der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 wird gemäß dem Anhang der vorliegenden Verordnung geändert.

Artikel 2

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 30. Juli 2024

Für die Kommission
Die Präsidentin
Ursula VON DER LEYEN

ANHANG

Anhang I der Durchführungsverordnung (EU) 2021/808 wird wie folgt geändert:

1. Nummer 1.2.1 erhält folgende Fassung:

„1.2.1. *Allgemeine Anforderungen an Bestätigungsmethoden*

Bei verbotenen oder nicht zugelassenen Stoffen muss die CCα so niedrig wie nach vernünftigem Ermessen erreichbar sein. Bei verbotenen oder nicht zugelassenen Stoffen, für die mit der Verordnung (EU) 2019/1871 ein RPA festgelegt wurde, muss die CCα kleiner oder gleich diesem Referenzwert für Maßnahmen sein.

Bei zugelassenen Stoffen muss die CCα über dem MRL oder dem ML liegen, diesem jedoch so nahe wie möglich sein.

Für Bestätigungszwecke dürfen nur solche Analysemethoden eingesetzt werden, für die nachvollziehbar dokumentiert werden kann, dass sie validiert sind und eine falsch nicht konforme („falsch positive") Rate von 1 % oder darunter (α-Fehler) bei verbotenen oder nicht zugelassenen Stoffen bzw. von 5 % oder darunter bei zugelassenen Stoffen aufweisen.

Bestätigungsmethoden müssen Informationen über die chemische Struktur des Analyten liefern. Folglich sind Bestätigungsmethoden, die sich auf chromatografische Techniken ohne massenspektrometrische Detektion stützen, für sich allein genommen als Bestätigungsmethoden für verbotene oder nicht zugelassene pharmakologisch wirksame Stoffe nicht geeignet. Sollte für zugelassene Stoffe die Massenspektrometrie nicht geeignet sein, so können auch andere Methoden wie zum Beispiel HPLC-DAD und HPLC-FLD oder eine Kombination aus beiden angewandt werden.

Wenn es die Bestätigungsmethode vorschreibt, muss zu Beginn des Extraktionsverfahrens der Analysenprobe ein geeigneter interner Standard zugesetzt werden. Je nach Verfügbarkeit werden entweder stabile isotopenmarkierte Formen des Analyten, die besonders für die massenspektrometrische Detektion geeignet sind, oder analoge Verbindungen, die mit dem Analyten strukturell eng verwandt sind, verwendet."

2. Zwischen den Nummern 1.2.1 und 1.2.2 wird folgende Nummer 1.2.1a eingefügt:

„1.2.1a. *Besondere Verwendung der Co-Chromatografie, wenn kein interner Standard verfügbar ist*

Wenn kein geeigneter interner Standard verwendet werden kann, muss die Identifizierung des Analyten vorzugsweise durch Co-Chromatografie (*) bestätigt werden. In diesem Fall darf nur ein Peak erhalten werden, wobei dann die Zunahme der Peakhöhe (oder -fläche) der Menge des zugesetzten Analyten entspricht. Ist dies nicht praktikabel, so sind matrix-angepasste Standards oder Matrixstandards zu verwenden.

(*) Co-Chromatografie ist eine Technik, bei der der Probenextrakt vor dem (den) chromatografischen Schritt(en) in zwei Teile aufgeteilt wird. Der eine Teil wird normal chromatografiert. Der zweite Teil wird mit der zu messenden Standardsubstanz gemischt. Dieses Gemisch wird dann ebenfalls chromatografiert. Die Menge an zugesetzter Standardsubstanz muss etwa gleich groß wie die geschätzte Menge des Analyten im Extrakt sein. Co-Chromatografie soll die Identifizierung eines Analyten verbessern, wenn chromatografische Methoden eingesetzt werden, besonders wenn kein geeigneter interner Standard verwendet werden kann."

3. In Nummer 1.2.2.2 erhält der Satz nach Tabelle 2 folgende Fassung:

„Bei Analysen unter Wiederholbedingungen beträgt der Variationskoeffizient unter Wiederholbedingungen in der Regel weniger als zwei Drittel der in Tabelle 2 aufgeführten Werte und muss kleiner oder gleich dem Variationskoeffizienten unter Reproduzierbarkeitsbedingungen sein."

4. Nummer 1.2.3 erhält folgende Fassung:

„1.2.3. *Anforderungen an die chromatografische Trennung*

1.2.3.1. Mindestretentionszeit

Bei der Flüssigchromatografie (LC) oder der Gaschromatografie (GC) muss die Mindestretentionszeit für den/die untersuchten Analyten das Doppelte der Retentionszeit für das Totvolumen der Säule betragen.

1.2.3.2. Retentionszeit des Analyten im Extrakt

Die Retentionszeit des Analyten im Extrakt muss mit einer Toleranz von ± 0,1 Minute derjenigen des Kalibrierstandards, eines matrix-angepassten Standards oder eines Matrixstandards entsprechen. Bei schneller Chromatografie, bei der die Retentionszeit unter 2 Minuten beträgt, ist eine Abweichung von weniger als 5 % der Retentionszeit akzeptabel.

1.2.3.3. Retentionszeit bei Verwendung eines internen Standards

Für alle Methoden, die ab Inkrafttreten dieser Verordnung validiert werden, muss bei Verwendung eines internen Standards das Verhältnis der chromatografischen Retentionszeit des Analyten zu derjenigen des internen Standards, d. h. die relative Retentionszeit des Analyten, derjenigen des Kalibrierstandards, des matrix-angepassten Standards oder des Matrixstandards mit einer maximalen Abweichung von 0,5 % im Fall von Gaschromatografie und 1 % im Fall von Flüssigchromatografie entsprechen.“

5. In Nummer 2.1 erhält Tabelle 5 folgende Fassung:

„Tabelle 5

Klassifikation von Analysemethoden nach den zu bestimmenden Leistungsmerkmalen

Methode	Bestätigung		Screening		
	qualitativ	quantitativ	qualitativ	semi-quantitativ (+)	quantitativ
Stoffe	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifizierung gemäß 1.2	x	x			
CCα	x	x			
CCß	—		x	x	x
Richtigkeit		x			x
Präzision		x		(x)	x
Relativer Matrixeffekt/absolute Wiederfindungsrate (*)		x			x
Selektivität/Spezifität		x	x	x	x
Stabilität (#)		x	x	x	x
Robustheit		x	x	x	x

x: Durch die Validierung muss nachgewiesen werden, dass die Anforderungen bezüglich der Leistungsmerkmale erfüllt sind.
x) Die Anforderungen bezüglich der Präzision gemäß Kapitel 1.2.2.2 brauchen bei semi-quantitativen Screeningmethoden nicht erfüllt zu sein. Die Präzision ist jedoch zu bestimmen, um nachzuweisen, dass sich die Methode zur Vermeidung nicht konformer Analyseergebnisse eignet.
A: verbotene oder nicht zugelassene Stoffe
B: zugelassene Stoffe
(+) Eine semi-quantitative Screeningmethode ist eine Screeningmethode, die quantitative Ergebnisse liefert, aber nicht die Präzisionsanforderungen gemäß Anhang I Tabelle 2 erfüllt.
(*) Relevant für MS-Methoden, um durch die Validierung nachzuweisen, dass die Anforderungen bezüglich der Leistungsmerkmale erfüllt sind. Der relative Matrixeffekt der Methode ist zu bestimmen, wenn dieser nicht im Rahmen des Validierungsverfahrens bestimmt wurde. Die absolute Wiederfindungsrate der Methode ist zu bestimmen, wenn kein interner Standard oder kein Matrixstandard verwendet wird.
(#) Stehen für die Analyten in einer Matrix aus der wissenschaftlichen Literatur oder von einem anderen Labor Stabilitätsdaten zur Verfügung, so brauchen diese Daten von dem betreffenden Labor nicht nochmals ermittelt zu werden. Dagegen ist ein Verweis auf verfügbare Stabilitätsdaten für Analyten in Lösung nur akzeptabel, wenn identische Bedingungen vorliegen."

6. Nummer 2.2.1 erhält folgende Fassung:

„2.2.1. *Klassische Validierung*

Zur Berechnung der Parameter nach den klassischen Validierungsmethoden müssen mehrere Einzeluntersuchungen durchgeführt werden (siehe Tabelle 5 in diesem Anhang). Bei größeren Änderungen muss die fortlaufende Validität der Leistungsmerkmale überprüft werden. Bei Multianalytmethoden können mehrere Analyten gleichzeitig analysiert werden, sofern möglicherweise relevante Störungen ausgeschlossen wurden. Mehrere Leistungsmerkmale können auf ähnliche Weise bestimmt werden. Daher empfiehlt es sich zur Reduzierung des Aufwands, die Untersuchungen soweit wie möglich zu kombinieren (z. B. Wiederholpräzision und laborinterne Reproduzierbarkeit mit der Spezifität, die Analyse von Leerwertproben zur Bestimmung der Entscheidungsgrenze zur Bestätigung und Prüfung auf Spezifität)."

7. Nummer 2.2.1.2 Punkt 1 Buchstabe a erhält folgende Fassung:

„a) dem 0,5fachen (**), 1,0fachen und 1,5fachen des RPA oder

(**) Ist für die Validierung eines nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoffes eine Konzentration des 0,5fachen des RPA nicht mit angemessenem Aufwand erreichbar, so kann die Konzentration des 0,5fachen RPA ersetzt werden durch die niedrigste Konzentration zwischen dem 0,5fachen und dem 1,0fachen des RPA, die sinnvoll erreichbar ist, oder durch das LCL, falls dieses niedriger ist als das 0,5fache des RPA."

8. Nummer 2.2.1.3 wird wie folgt geändert:

a) Punkt 1 Buchstabe a erhält folgende Fassung:

„a) dem 0,5fachen (***), 1,0fachen und 1,5fachen des RPA oder

(***) Ist für die Validierung eines nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoffes eine Konzentration des 0,5fachen des RPA nicht mit angemessenem Aufwand erreichbar, so kann die Konzentration des 0,5fachen RPA ersetzt werden durch die niedrigste Konzentration zwischen dem 0,5fachen und dem 1,0fachen des RPA, die sinnvoll erreichbar ist, oder durch das LCL, falls dieses niedriger ist als das 0,5fache des RPA."

b) Nummer 6 erhält folgende Fassung:

„6. Mindestens zweimalige Wiederholung dieser Schritte für insgesamt mindestens 18 Replikate je Konzentrationsniveau."

9. Nummer 2.2.1.4 wird wie folgt geändert:

a) Punkt 1 Buchstabe a erhält folgende Fassung:

„a) dem 0,5fachen (****), 1,0fachen und 1,5fachen des RPA oder

(****) Ist für die Validierung eines nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoffes eine Konzentration des 0,5fachen des RPA nicht mit angemessenem Aufwand erreichbar, so kann die Konzentration des 0,5fachen RPA ersetzt werden durch die niedrigste Konzentration zwischen dem 0,5fachen und dem 1,0fachen des RPA, die sinnvoll erreichbar ist, oder durch das LCL, falls dieses niedriger ist als das 0,5fache des RPA."

b) Nummer 5 erhält folgende Fassung:

„5. Mindestens zweimalige Wiederholung dieser Schritte (für insgesamt mindestens 18 Replikate je Konzentrationsniveau) mit verschiedenen Chargen Leerwertmaterials, anderen Bearbeitenden und möglichst vielen unterschiedlichen Umgebungsbedingungen, beispielsweise anderen Chargen von Reagenzien, anderen Lösungsmitteln, anderen Raumtemperaturen, anderen Geräten oder anderen Parametern."

10. In Nummer 2.2.2 erhält der Satz nach Tabelle 6 folgende Fassung:

„Die Berechnung der Methodeneigenschaften ist gemäß der Beschreibung von Jülicher et al. (*****) oder gemäß ISO/TS 23471:2022 (******) vorzunehmen.

(*****) Jülicher, B., Gowik, P., und Uhlig, S. (1998), „Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept". In: *Analyst*, Nr. 123, S. 173.

(******) ISO/TS 23471:2022 — Experimental designs for evaluation of uncertainty — Use of factorial designs for determining uncertainty functions."

11. Nummer 2.5 Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„Falls die erforderlichen Stabilitätsdaten nicht verfügbar sind, sollten die nachstehenden Ansätze verfolgt werden. Darüber hinaus ermöglicht auch die Anwendung eines isochronen Ansatzes (*******) mit einem Lagerungstemperatursystem, das dem in Tabelle 7 dieses Anhangs beschriebenen System ähnelt, die Bestimmung potenzieller Instabilitäten des Analyten und eine Schätzung geeigneter Lagerungszeiten, und kann auch verwendet werden.

(*******) Lamberty, A., Schimmel, H., und Pauwels, J. (1998), „The study of the stability of reference materials by isochronous measurement". In: *Fres. J. Anal. Chem.*, Nr. 360, S. 359."

12. Nummer 2.5.2 erhält folgende Fassung:

„2.5.2. *Bestimmung der Stabilität des/der Analyten in Matrix*

1. Nach Möglichkeit ist gewachsenes Probenmaterial zu verwenden. Wenn kein solches Material zur Verfügung steht, ist eine mit dem Analyten dotierte Leerwertmatrix zu verwenden.

2. Wenn relevantes gewachsenes Probenmaterial verfügbar ist, ist es zu homogenisieren, vorzugsweise, solange die Matrix noch frisch ist. Die Matrix ist in fünf Proben aufzuteilen, und aus jeder Probe ist ein Aliquot zu analysieren.

3. Wenn kein gewachsenes Probenmaterial verfügbar ist, sollte etwas Leerwertmatrix homogenisiert werden. Die Matrix ist in fünf Proben aufzuteilen. Jede Probe ist mit dem Analyten in etwa dem relevanten Konzentrationsniveau, der vorzugsweise in einer geringen Menge wässriger Lösung gelöst werden sollte, zu dotieren. Aus jeder Probe ist sofort ein Aliquot zu analysieren.

4. Die Proben (Teilproben) des homogenisierten gewachsenen Probenmaterials oder der dotierten Leerwertmatrix sind bei einer Temperatur zu lagern, die den im Labor für eine bestimmte Analyten-Matrix-Kombination festgelegten Lagerungsbedingungen entspricht, und es ist die Konzentration des Analyten nach kurzfristiger, mittelfristiger und langfristiger Lagerung (mindestens so lange, wie die Probe normalerweise im Labor gelagert wird) zu bestimmen.

5. Der Mittelwert von fünf Aliquoten einer gelagerten Probe darf maximal um die laborinterne Reproduzierbarkeit der Methode vom Mittelwert der fünf frisch hergestellten Aliquote abweichen. Der Mittelwert der fünf frisch hergestellten Aliquote ist als Grundlage für die Berechnung der prozentualen Differenz heranzuziehen.

6. Die maximal akzeptable Lagerungszeit und die optimalen Lagerungsbedingungen sind zu dokumentieren."

13. Nummer 2.7 wird wie folgt geändert:

a) Nummer 1 Buchstabe b erhält folgende Fassung:

„b) Methode 2: Untersuchung von dotiertem Leerwertmaterial, dotiert auf dem Konzentrationsniveau der ursprünglich gewählten STC. Mit dieser Konzentration sind 20 dotierte Leerwertproben zu analysieren, damit eine zuverlässige Basis für diese Bestimmung gewährleistet wird. Wenn bei diesem Konzentrationsniveau ≤ 5 % falsch negative Ergebnisse verbleiben, ist das Niveau gleich dem Nachweisvermögen der Methode. Werden > 5 % falsch negative Ergebnisse erzielt, so ist die gewählte STC zu erhöhen und die Untersuchung zu wiederholen, um die Einhaltung der Anforderung von ≤ 5 % falsch negativen Ergebnissen zu überprüfen."

b) Nummer 2 Absatz 2 wird gestrichen.

14. Nummer 2.9 Absatz 1 erhält folgende Fassung:

„Die absolute Wiederfindungsrate der Methode muss nicht bestimmt werden, wenn ein interner Standard, ein Matrixstandard oder beide Standards verfügbar sind. In allen übrigen Fällen ist die absolute Wiederfindungsrate der Methode zu bestimmen."

15. In Nummer 2.10 erhält der letzte Absatz folgende Fassung:

„Der Variationskoeffizient für den MF (für den IS normalisierter Standard) darf die in Tabelle 2 dieses Anhangs aufgeführten Werte nicht überschreiten."

16. Kapitel 3 Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„Bei der Routineanalyse ist die Analyse zertifizierter Referenzmaterialien die bevorzugte Option zum Nachweis der Leistungsfähigkeit der Methode. Da zertifizierte Referenzmaterialien, welche die relevanten Analyten in den erforderlichen Konzentrationen enthalten, nur selten verfügbar sind, können alternativ auch Referenzmaterialien verwendet werden, die von den EU-Referenzlaboratorien oder von Laboratorien mit einer Akkreditierung gemäß ISO/IEC 17043:2023 (********) bereitgestellt und charakterisiert wurden. Eine weitere Alternative ist die Verwendung interner Referenzmaterialien, die aber regelmäßig überprüft werden müssen.

_____

(********) ISO/IEC 17043:2023 Konformitätsbewertung — Allgemeine Anforderungen an Eignungsprüfungen."