II

(Actes pris en application des traités CE/Euratom dont la publication n'est pas obligatoire)

DÉCISIONS

COMMISSION

DÉCISION DE LA COMMISSION

du 3 février 2009

modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

[notifiée sous le numéro C(2009) 565]

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(2009/108/CE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [1], et notamment son article 5, paragraphe 3, deuxième alinéa,

considérant ce qui suit:

(1) Les spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro sont établies dans la décision 2002/364/CE de la Commission [2].

(2) Dans l'intérêt de la santé publique et en vue de tenir compte des progrès techniques et notamment de l'évolution des performances et de la sensibilité analytique des dispositifs, il y a lieu de réviser les spécifications techniques communes fixées dans la décision 2002/364/CE.

(3) Les tests rapides devraient être définis avec plus de précision. D'autres définitions devraient être introduites pour des raisons de clarté.

(4) Il est nécessaire de mettre à jour un certain nombre de références scientifiques et techniques afin d'adapter les spécifications techniques communes aux pratiques scientifiques et techniques actuelles.

(5) Il convient de clarifier les exigences concernant les tests de dépistage du VIH. Afin de garantir que les spécifications techniques communes tiennent compte des critères de performance conformes à l'état de la technique, il est nécessaire d'ajouter des exigences concernant les tests combinés anticorps/antigène du VIH ainsi que des précisions supplémentaires sur les échantillons exigés pour un certain nombre de tests.

(6) Il convient donc de modifier en conséquence l'annexe de la décision 2002/364/CE et, par souci de clarté, de la remplacer.

(7) Les fabricants dont les dispositifs sont déjà sur le marché devraient bénéficier d'une période transitoire pour s'adapter aux nouvelles spécifications techniques communes. Par ailleurs, dans l'intérêt de la santé publique, les fabricants qui le souhaitent devraient avoir la possibilité d'appliquer les nouvelles spécifications techniques communes avant l'expiration de la période transitoire.

(8) Les mesures prévues par la présente décision sont conformes à l'avis du comité institué par l'article 6, paragraphe 2, de la directive 90/385/CEE du Conseil [3],

[1] JO L 331 du 7.12.1998, p. 1.
[2] JO L 131 du 16.5.2002, p. 17.
[3] JO L 189 du 20.7.1990, p. 17.

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DÉCISION:

Article premier

L'annexe de la décision 2002/364/CE est remplacée par le texte de l'annexe de la présente décision.

Article 2

La présente décision s'applique à compter du 1er décembre 2010 pour les dispositifs mis pour la première fois sur le marché avant le 1er décembre 2009.

Elle s'applique à compter du 1er décembre 2009 pour tous les autres dispositifs.

Les États membres autoriseront néanmoins les fabricants à appliquer les exigences visées dans l'annexe avant les dates précisées aux paragraphes 1 et 2 du présent article.

Article 3

Les États membres sont destinataires de la présente décision.

Fait à Bruxelles, 3 février 2009.

Par la Commission
Günter VERHEUGEN
Vice-président

ANNEXE

«ANNEXE

SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES COMMUNES (STC) DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

1. PORTÉE DU RÈGLEMENT

Les spécifications techniques communes définies dans la présente annexe s'appliquent aux fins de l'annexe II, liste A, de la directive 98/79/CE.

2. DÉFINITIONS ET TERMINOLOGIE

Sensibilité (diagnostique)

La probabilité qu'un dispositif donne un résultat positif en présence du marqueur cible.

Vrai positif

Un échantillon connu positif pour le marqueur cible et classé correctement par le dispositif.

Faux négatif

Un échantillon connu positif pour le marqueur cible et classé négativement de façon erronée par le dispositif.

Spécificité (diagnostique)

La probabilité qu'un dispositif donne un résultat négatif en l'absence du marqueur cible.

Faux positif

Un échantillon connu négatif pour le marqueur cible et classé positivement de façon erronée par le dispositif.

Vrai négatif

Un échantillon négatif connu pour le marqueur cible et classé correctement par le dispositif.

Sensibilité analytique

On entend par "sensibilité analytique" la limite de détection, soit la plus petite quantité de marqueur cible pouvant être détectée avec précision.

Spécificité analytique

On entend par "spécificité analytique" la capacité de la méthode à déterminer uniquement le marqueur cible.

Techniques d'amplification des acides nucléiques (NAT)

On entend par "NAT" les tests de détection et/ou de quantification d'acides nucléiques, soit par amplification d'une séquence cible ou d'un signal, soit par hybridation.

Test rapide

On entend par "test rapide" les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qualitatif ou semi-quantitatif, utilisés séparément ou pour une série limitée, faisant appel à des procédures non automatisées et conçus pour donner un résultat rapide.

Robustesse

Par "robustesse" d'une technique d'analyse, on entend sa capacité à ne pas être affectée par des variations faibles mais délibérées des paramètres de la méthode, et qui fournit une indication sur sa fiabilité dans les conditions normales d'utilisation.

Taux d'échec global

Par "taux d'échec global", on entend la fréquence des échecs lorsque l'ensemble de la procédure est réalisée conformément aux prescriptions du fabricant.

Test de confirmation

On entend par "test de confirmation" un test utilisé pour confirmer un résultat réactif obtenu lors d'un test de dépistage.

Test de typage du virus

On entend par "test de typage du virus" un test utilisé pour le typage au moyen d'échantillons positifs déjà connus et non pour le diagnostic primaire d'une infection ou pour le dépistage.

Échantillons de séroconversion au VIH

Les "échantillons de séroconversion au VIH" désignent les échantillons:

— antigène p24 positifs et/ou ARN-VIH positifs,

— qui ont été identifiés par l'ensemble des tests de dépistage des anticorps, et

— qui ont obtenu un résultat indéterminé ou positif lors des tests de confirmation.

Échantillons de séroconversion précoce au VIH

Les "échantillons de séroconversion précoce au VIH" désignent les échantillons:

— antigène p24 positifs et/ou ARN-VIH positifs,

— qui n'ont pas été identifiés par l'ensemble des tests de dépistage des anticorps et

— qui ont obtenu un résultat indéterminé ou négatif lors des tests de confirmation.

3. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES COMMUNES (STC) POUR LES PRODUITS RELEVANT DE L'ANNEXE II, LISTE A, DE LA DIRECTIVE 98/79/CE

3.1. **STC pour l'évaluation des performances des réactifs et des produits réactifs pour la détection, la confirmation et la quantification dans des échantillons humains des marqueurs de l'infection VIH (VIH 1 et 2), et HTLV I et II et des hépatites B, C et D**

Principes généraux

3.1.1. Les dispositifs de détection d'infections virales mis sur le marché pour les tests de dépistage et/ou de diagnostic sont soumis aux exigences de sensibilité et de spécificité précisées au tableau 1. Voir également le point 3.1.11 pour les tests de dépistage.

3.1.2. Les dispositifs destinés par le fabricant à des tests réalisés sur des fluides corporels autres que le sérum et le plasma (par exemple, urine, salive) doivent satisfaire aux mêmes exigences au regard des STC concernant la sensibilité et la spécificité que les tests sur le sérum ou le plasma. L'évaluation des performances de ces tests sur ces fluides doit être réalisée en comparaison avec les tests réalisés sur le sérum ou le plasma provenant du même patient, que les tests sur le sérum ou le plasma respectif.

3.1.3. Les dispositifs destinés par le fabricant à des autodiagnostics, tels l'usage à domicile, sont soumis aux mêmes STC concernant la sensibilité et la spécificité que les dispositifs similaires à usage professionnel. Les éléments pertinents de l'évaluation des performances doivent être conduits (ou répétés) par les utilisateurs profanes appropriés pour valider le fonctionnement du dispositif et la notice d'utilisation.

3.1.4. Toutes les évaluations des performances sont fondées sur la comparaison directe avec un dispositif reconnu aux performances acceptables. Le dispositif utilisé pour la comparaison doit porter le marquage CE s'il est sur le marché au moment de l'évaluation des performances.

3.1.5. Si une évaluation donne des résultats discordants, les discordances sont résolues autant que possible, par exemple:

— par l'évaluation de l'échantillon discordant par des tests complémentaires,

— par l'utilisation d'autres méthodes ou marqueurs,

— par l'examen de l'état clinique et du diagnostic du patient, ainsi que

— par le test d'échantillons provenant de prélèvements séquentiels.

3.1.6. Les évaluations des performances sont pratiquées sur une population comparable à celle de l'Europe.

3.1.7. Les échantillons positifs utilisés pour l'évaluation des performances doivent être sélectionnés de sorte à représenter les différents stades d'infection, différents profils d'anticorps, différents génotypes, différents sous-types, mutants, etc.

3.1.8. La sensibilité des échantillons vrais positifs et des échantillons de séroconversion est évaluée de la façon suivante:

3.1.8.1. La sensibilité du test de diagnostic durant la séroconversion représente l'état de la technique. Les vérifications complémentaires du même panel ou d'autres panels de séroconversion, qu'elles soient effectuées par l'organisme notifié ou par le fabricant, doivent confirmer les données initiales de l'évaluation des performances (tableau 1). Les panels de séroconversion devraient commencer par un test sanguin négatif et l'intervalle entre les tests sanguins devrait être court.

3.1.8.2. En ce qui concerne les tests sanguins de dépistage (sauf les tests AgHBs et anti-HBc), tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs par le dispositif devant obtenir le marquage CE (tableau 1). Quant aux tests AgHBs et anti-HBc, les performances globales du nouveau dispositif doivent être au moins équivalentes à celles du dispositif reconnu (voir point 3.1.4).

3.1.8.3. Concernant les tests VIH:

— tous les échantillons de séroconversion au VIH doivent être identifiés comme étant positifs, et

— au moins 40 échantillons de séroconversion précoce au VIH doivent être testés. les résultats doivent être conformes à l'état de la technique.

3.1.9. L'évaluation des performances des tests de dépistage doit inclure 25 échantillons (dans la mesure où ils sont disponibles pour les infections rares) de sérum et/ou de plasma frais du jour même (≤ 1 jour après le prélèvement).

3.1.10. Les échantillons négatifs utilisés lors d'une évaluation des performances doivent être représentatifs de la population cible du test (par exemple, donneurs de sang, patients hospitalisés, femmes enceintes).

3.1.11. Pour les évaluations des performances des tests de dépistage (tableau 1), les populations de donneurs de sang étudiées doivent provenir d'au moins deux centres de dons et doivent représenter des dons consécutifs non sélectionnés pour exclure les premiers donneurs.

3.1.12. Les dispositifs doivent avoir une spécificité d'au moins 99,5 % pour les dons de sang, sauf mention contraire dans les tableaux joints. La spécificité est calculée sur la base de la fréquence des résultats positifs répétables (faux positifs) parmi les donneurs de sang négatifs pour le marqueur cible.

3.1.13. Les dispositifs doivent être évalués en vue d'établir les substances interférentes potentielles, dans le cadre de l'évaluation des performances. Les substances interférentes potentielles à évaluer dépendent dans une certaine mesure de la composition du réactif et de la configuration du test. Elles sont identifiées dans le cadre de l'analyse du risque imposée par les exigences essentielles applicables à chaque nouveau dispositif, mais peuvent inclure, par exemple:

— des échantillons représentant des infections "apparentées",

— des échantillons provenant de femmes multipares (c'est-à-dire de femmes qui ont déjà enfanté plusieurs fois) ou de patients positifs pour le facteur rhumatoïde,

— pour les antigènes recombinants, des anticorps humains contre les composants du système d'expression (par exemple, anti-E.coli, anti-levure).

3.1.14. En ce qui concerne les dispositifs destinés par le fabricant à l'utilisation avec du sérum et du plasma, l'évaluation des performances doit démontrer l'équivalence sérum/plasma. Cette démonstration doit porter sur au moins 50 dons (25 positifs et 25 négatifs).

3.1.15. En ce qui concerne les dispositifs destinés par le fabricant à l'utilisation avec du plasma, l'évaluation des performances porte sur les performances du dispositif utilisant tous les anticoagulants indiqués par le fabricant pour l'utilisation du dispositif. Cette démonstration doit porter sur au moins 50 dons (25 positifs et 25 négatifs).

3.1.16. Dans le cadre de l'analyse du risque imposée, le taux d'échec global donnant des résultats faussement négatifs est déterminé par des tests répétés sur des échantillons faiblement positifs.

3.1.17. Si un nouveau dispositif médical de diagnostic in vitro relevant de l'annexe II, liste A, n'est pas couvert spécifiquement par les spécifications techniques communes, il convient de prendre en compte les spécifications techniques d'un dispositif apparenté. Les dispositifs apparentés peuvent être identifiés sur la base de différentes caractéristiques, par exemple une destination identique ou similaire ou des risques similaires.

3.2. **Exigences supplémentaires applicables aux tests combinés anticorps/antigène du VIH**

3.2.1. Les tests combinés anticorps/antigènes du VIH destinés à la détection des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24, qui sont destinés également à la recherche isolée de l'antigène p24, doivent être conformes aux tableaux 1 et 5, y compris les critères de sensibilité analytique concernant l'antigène p24.

3.2.2. Les tests combinés anticorps/antigènes du VIH destinés à la détection des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24, qui ne sont pas destinés à la recherche isolée de l'antigène p24, doivent être conformes aux tableaux 1 et 5, à l'exclusion des critères de sensibilité analytique concernant l'antigène p24.

3.3. **Exigences supplémentaires applicables aux techniques d'amplification des acides nucléiques (NAT)**

Le tableau 2 présente les critères d'évaluation des performances des NAT.

3.3.1. En ce qui concerne les tests d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon test (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.

3.3.2. La sensibilité analytique ou limite de détection des NAT doit être exprimée par une valeur limite positive à 95 %, c'est-à-dire la concentration en analyte où 95 % des résultats sont positifs après dilutions en cascade d'un matériel de référence international comme, par exemple, un standard de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou des matériaux de référence étalonnés.

3.3.3. La détection du génotype doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.

3.3.4. Les tests NAT quantitatifs doivent suivre les standards internationaux ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

3.3.5. Les tests NAT peuvent être utilisés pour détecter les virus dans les échantillons négatifs en anticorps, tels les échantillons de pré-séroconversion. Le comportement des virus en complexes immuns peut différer de celui des virus libres, par exemple, au cours d'une étape de centrifugation. Il est donc important que les études de robustesse incluent les échantillons négatifs en anticorps (pré-séroconversion).

3.3.6. En ce qui concerne les recherches des effets reportés potentiels, au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les échantillons fortement positifs doivent contenir des échantillons présentant des titres viraux élevés apparaissant naturellement.

3.3.7. Le taux d'échec global au niveau des résultats faussement négatifs doit être déterminé en testant des échantillons faiblement positifs. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration virale positive à 95 %.

3.4. **STC pour la vérification de la libération par le fabricant de réactifs et de produits réactifs pour la détection, la confirmation et la quantification dans des échantillons humains de marqueurs de l'infection VIH (VIH 1 et 2), HTLV I et II et hépatite B, C et D (tests immunologiques uniquement)**

3.4.1. Les critères de vérification de la libération par le fabricant assurent que chaque lot identifie de manière cohérente les antigènes, les épitopes et les anticorps en question.

3.4.2. La vérification de la libération par le fabricant pour les tests de dépistage doit porter sur au moins 100 échantillons négatifs pour l'analyte en question.

3.5. **STC pour l'évaluation des performances des réactifs et des produits réactifs pour la détermination des antigènes de groupe sanguin suivants: système de groupe sanguin ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); système rhésus: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); système Kell: KEL1 (K)**

Le tableau 9 présente les critères d'évaluation des performances des réactifs et produits réactifs pour la détermination des antigènes des groupes sanguins: système de groupe sanguin ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); système rhésus: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); système Kell: KEL1 (K).

3.5.1. Toutes les évaluations des performances sont fondées sur la comparaison directe avec un dispositif reconnu aux performances acceptables. Le dispositif utilisé pour la comparaison doit porter le marquage CE s'il est sur le marché au moment de l'évaluation des performances.

3.5.2. Si une évaluation donne des résultats discordants, les discordances sont résolues autant que possible, par exemple:

— par l'évaluation de l'échantillon discordant par des tests complémentaires,

— par l'utilisation d'une autre méthode.

3.5.3. Les évaluations des performances sont pratiquées sur une population comparable à celle de l'Europe.

3.5.4. Les échantillons positifs utilisés pour l'évaluation des performances sont sélectionnés en incluant des phénotypes variants et affaiblis.

3.5.5. Dans le cadre de l'évaluation des performances, les dispositifs doivent être évalués en vue de déterminer l'effet d'éventuelles interférences, qui dépendent dans une certaine mesure de la composition du réactif et de la configuration du test. Elles sont identifiées dans le cadre de l'analyse du risque imposée par les exigences essentielles applicables à chaque nouveau dispositif.

3.5.6. En ce qui concerne les dispositifs destinés par le fabricant à l'utilisation avec du plasma, l'évaluation des performances porte sur les performances du dispositif utilisant tous les anticoagulants indiqués par le fabricant pour l'utilisation du dispositif. Cette démonstration doit porter sur au moins 50 dons.

3.6. **STC pour la vérification de la libération par le fabricant des réactifs et produits réactifs pour la détermination des antigènes de groupe sanguin: système de groupe sanguin ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); système Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); système Kell: KEL1 (K)**

3.6.1. Les critères de vérification de la libération par le fabricant assurent que chaque lot identifie de manière cohérente les antigènes, les épitopes et les anticorps en question.

3.6.2. Le tableau 10 présente les exigences de vérification de la libération par le fabricant.

Tableau 1

Tests de dépistage: anti-VIH 1 et 2, anti-HTLV I et II, anti-VHC, AgHBs, anti-HBc

		Anti-VIH-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-VHC	AgHBs	Anti-HBc
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	400 VIH 1 100 VIH 2 y compris 40 sous-types non-B, tous les sous-types VIH 1 doivent être représentés par au moins 3 échantillons/sous-type	300 HTLV I 100 HTLV II	400 (échantillons positifs) comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et profils d'anticorps. Génotype 1-4: > 20 échantillons par génotype (y compris sous-types non-a du génotype 4); 5: > 5 échantillons; 6: en fonction des disponibilités	400 y compris prise en compte de sous-types	400 y compris évaluation d'autres marqueurs VHB
	Panels de séroconversion	20 panels 10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant)	À définir en fonction des disponibilités	20 panels 10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant)	20 panels 10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant)	À définir en fonction des disponibilités
Sensibilité analytique	Standards				0,130 IU/ml (deuxième standard international pour AgHBs, sous-type adw2, génotype A, code NIBSC: 00/588)	
Spécificité	Donneurs non sélectionnés (y compris premiers donneurs)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Patients hospitalisés	200	200	200	200	200
	Échantillons avec réaction croisée potentielle (FR+, virus apparentés, femmes enceintes, etc.)	100	100	100	100	100

Tableau 2

Tests NAT pour VIH 1, VHC, HBV, HTLV I/II (qualitatifs et quantitatifs; autres que typage moléculaire)

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Critères d'acceptation
NAT	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	
Sensibilité Limite de détection Détection de la sensibilité analytique (UI/ml; sur la base de standards de l'OMS ou de matériaux de référence étalonnés)	Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (ex.: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 %	Limite de détection: comme pour les tests qualitatifs; limite de quantification: dilutions (demi-log 10 ou moins) de préparations de référence étalonnées, définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure "linéaire", "champ dynamique". Démontrer la reproductibilité aux différents niveaux de concentration	Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (ex.: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 %		Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (ex.: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 %		Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (ex.: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 %		
Génotype/sous-type efficacité de la détection/ quantification	Au moins 10 échantillons par sous-type (en fonction des disponibilités)	Séries de dilution de tous les génotypes/sous-types adéquats, de préférence des matériaux de référence en fonction des disponibilités	Au moins 10 échantillons par génotype (en fonction des disponibilités)		Dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles		Dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles		

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Critères d'acceptation
NAT	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	
	Surnageants de culture cellulaire (pouvant remplacer les sous-types rares VIH 1) Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option	Des transcrits ou plasmides quantifiés par les méthodes appropriées peuvent être utilisés	Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option		Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option		Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option		
Spécificité diagnostique Échantillons négatifs	500 donneurs de sang	100 donneurs de sang	500 donneurs de sang		500 donneurs de sang		500 dons de sang individuels		
Marqueurs à réaction croisée potentielle	Démonstration de l'adéquation de la conception du test (ex.: par comparaison de séquences) et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour un rétrovirus humain (ex.: HTLV)	Comme pour les tests qualitatifs	Démonstration de l'adéquation de la conception du test et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour un flavivirus humain (ex.: HGV, YFV)		Démonstration de l'adéquation de la conception du test et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour d'autres virus à ADN		Démonstration de l'adéquation de la conception du test et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour un rétrovirus humain (ex.: VIH)		
Robustesse		Comme pour les tests qualitatifs							

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Critères d'acceptation
NAT	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	Tests qualitatifs	Tests quantitatifs Comme pour les tests quantitatifs VIH	
Contamination croisée	Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs		Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs		Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs		Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs		
Inhibition	Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète		Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète		Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète		Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète		
Taux d'échec global au niveau des résultats faussement négatifs	Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 %		Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 %		Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 %		Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 %		99/100 tests positifs

([1]) Guide de la Pharmacopée européenne

Notes: Critère d'acceptation du "taux d'échec global au niveau des résultats faussement négatifs": 99/100 tests positifs.

Pour les tests NAT quantitatifs, une étude doit être réalisée sur au moins 100 échantillons positifs reflétant les conditions de routine des utilisateurs (par exemple, pas de présélection des échantillons). Des résultats comparatifs avec un autre système de test NAT doivent être établis en parallèle.

Pour les tests NAT qualitatifs, une étude sur la sensibilité diagnostique doit être effectuée sur au moins 10 panels de séroconversion. Des résultats comparatifs avec un autre système de test NAT doivent être établis en parallèle.

Tableau 3

Tests rapides: anti-VIH 1 et 2, anti-VHC, AgHBs, anti-HBc, anti-HTLV I et II

		Anti-VIH1/2	Anti-VHC	AgHBs	Anti-HBc	Anti-HTLV-I/II	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage
	Panels de séroconversion	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage	Critères identiques à ceux des tests de dépistage
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	1 000 dons de sang 200 échantillons cliniques 200 échantillons de femmes enceintes 100 échantillons potentiellement interférents	1 000 dons de sang 200 échantillons cliniques 200 échantillons de femmes enceintes 100 échantillons potentiellement interférents	1 000 dons de sang 200 échantillons cliniques 200 échantillons de femmes enceintes 100 échantillons potentiellement interférents	1 000 dons de sang 200 échantillons cliniques 100 échantillons potentiellement interférents	1 000 dons de sang 200 échantillons cliniques 200 échantillons de femmes enceintes 100 échantillons potentiellement interférents	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tableau 4

Tests complémentaires/de confirmation pour anti-VIH 1 et 2, anti-HTLV I et II, anti-VHC, AgHBs

		Test de confirmation anti-VIH	Test de confirmation anti-HTL V	Test complémentaire VHC	Test de confirmation AgHBs	Critère d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	200 VIH 1 et 100 VIH 2 Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et profils d'anticorps	200 HTLV I et 100 HTLV II	300 VHC (échantillons positifs) Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et profils d'anticorps. Génotypes 14: ≥ 20 échantillons (y compris sous-types non-a du génotype 4); 5: ≥ 5 échantillons; 6: en fonction des disponibilités	300 AgHBs Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection 20 échantillons "fortement positifs" (> 26 IU/ml); 20 échantillons proches de la valeur limite	Identification correcte comme positif (ou indéterminé) et non comme négatif
	Panels de séroconversion	15 panels de séroconversion/panel à faible titre		15 panels de séroconversion/panel à faible titre	15 panels de séroconversion/panel à faible titre	
Sensibilité analytique	Standards				(Deuxième standard international pour AgHBs, sous-type adw2, génotype A, code NIBSC: 00/588	
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	200 dons de sang 200 échantillons cliniques incluant des femmes enceintes 50 échantillons potentiellement interférents, y compris des échantillons ayant donné des résultats indéterminés pour d'autres tests de confirmation	200 dons de sang 200 échantillons cliniques incluant des femmes enceintes 50 échantillons potentiellement interférents, y compris des échantillons ayant donné des résultats indéterminés pour d'autres tests de confirmation	200 dons de sang 200 échantillons cliniques incluant des femmes enceintes 50 échantillons potentiellement interférents, y compris des échantillons ayant donné des résultats indéterminés pour d'autres tests de confirmation	10 faux positifs à l'issue de l'évolution des performances du test de dépistage ([1]) 50 échantillons potentiellement interférents	Pas de résultats faussement négatifs/ ([1]) pas de neutralisation

([1]) Critère d'acceptation: pas de neutralisation pour le test de confirmation AgHBs.

Tableau 5

Antigène VIH 1

		Test d'antigène VIH 1	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	50 positifs pour AgVIH 1 50 surnageants de culture cellulaire comprenant différents sous-types VIH 1 et VIH 2	Identification correcte (après neutralisation)
	Panels de séroconversion	20 panels de séroconversion/panels à faible titre	
Sensibilité analytique	Standards	Antigène p24 VIH-1, réactif de 1ère référence internationale, code NIBSC: 90/636	≤ 2 IU/ml
Spécificité diagnostique		200 dons de sang 200 échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 99,5 % après neutralisation

Tableau 6

Test de sérotypage et de génotypage: VHC

		Test de sérotypage et de génotypage VCH	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	200 (échantillons positifs) Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et profils d'anticorps. Génotypes 14: > 20 échantillons (y compris sous-types non-a du génotype 4); 5: > 5 échantillons; 6: en fonction des disponibilités	≥ 95 % de concordance entre sérotypage et génotypage > 95 % de concordance entre génotypage et séquençage
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	100	

Tableau 7

Marqueurs VHB: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, AgHBe

		Anti-HBs:	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	AgHBe	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	100 sujets vaccinés 100 sujets naturellement infectés	200 Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.) Les critères d'acceptation ne doivent s'appliquer qu'à des échantillons à un stade d'infection aigu.	200 Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.)	200 Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.)	≥ 98 %
	Panels de séroconversion	10 panels d'échantillon séquentiels ou séroconversions anti-HBs	En fonction des disponibilités			
Sensibilité analytique	Standards	1ère préparation de référence internationale de l'OMC 1977: NIBSC, Royaume-Uni			HBe – antigène de référence 82; PEI Allemagne	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	500 dons de sang Comprenant des échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	200 dons de sang 200 échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	200 dons de sang 200 échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	200 dons de sang 200 échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 98 %

Tableau 8

Marqueurs VHD: anti-VHD, anti-VHD IgM, antigène Delta

		Anti-VHC	Anti-VHD IgM	Antigène Delta	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	100 Indication des marqueurs VHB	50 Indication des marqueurs VHB	10 Indication des marqueurs VHB	≥ 98 %
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	200 Comprenant des échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	200 Comprenant des échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	200 Comprenant des échantillons cliniques 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 98 %

Tableau 9

Antigènes de groupe sanguin dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh et Kell

	1	2	3
Spécificité	Nombre de tests par méthode recommandée	Nombre total d'échantillons à tester pour le lancement d'un produit	Nombre total d'échantillons à tester pour une nouvelle formulation ou l'utilisation de réactifs bien caractérisés
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A, B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-C), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-E)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

Critères d'acceptation

L'ensemble des réactifs susmentionnés doivent donner des résultats de tests comparables à ceux des réactifs reconnus aux performances acceptables au regard de la réactivité prévue du dispositif. Pour les réactifs reconnus, en cas de changement ou d'extension de l'application ou de l'utilisation, d'autres tests doivent avoir lieu en fonction des exigences visées à la colonne 1 (ci-dessus).

L'évaluation des performances des réactifs anti-D comprend des tests portant sur une série d'échantillons Rh1 (D) faible et Rh1 (D) partiel en fonction de la destination du produit.

Qualifications:

Échantillons cliniques: 10 % de la population testée
Échantillons néonatals: > 2 % de la population testée
Échantillons ABO: > 40 % A, B positifs
"D faible": > 2 % des Rh1 (D) positifs

Tableau 10

Critères de libération des lots pour réactifs et produits réactifs pour la détermination des antigènes des groupes sanguins dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh et Kell

Exigences applicables à l'évaluation de la spécificité pour chaque réactif

1. **Réactifs de test**

Réactifs pour groupage sanguin	Nombre minimum de cellules de contrôle à tester							
	Réactions positives					Réactions négatives		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Anti-ABO3 (anti-A, B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	D faible			r'r	r"r	rr
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R2R2	r"r	rr
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R1R1		
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1			3		
	R1R2	R2r	r"r			R1R1	r'r	rr
Anti-RH 3 (anti-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r"r			R2R2		
Anti-RH5 (anti-E)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anti-KEL1 (anti-K)	4					3		

(*) Uniquement par techniques recommandées affirmant la réactivité contre ces antigènes.

Note: Les réactifs polyclonaux doivent être testés sur un plus grand panel de cellules pour confirmer la spécificité et exclure la présence d'anticorps contaminants indésirables.

Critères d'acceptation:

Chaque lot de réactif doit donner des résultats positifs ou négatifs sans équivoque pour l'ensemble des techniques recommandées conformément aux résultats obtenus des données d'évaluation des performances.

2. **Matériaux de contrôle (globules rouges)**

Le phénotype des globules rouges utilisés pour le contrôle des réactifs pour la détermination du type sanguin doit être confirmé en utilisant un dispositif reconnu.»