II

(Besluiten op grond van het EG- en het Euratom-Verdrag waarvan publicatie niet verplicht is)

BESLUITEN/BESCHIKKINGEN

COMMISSIE

BESCHIKKING VAN DE COMMISSIE

van 3 februari 2009

tot wijziging van Beschikking 2002/364/EG betreffende gemeenschappelijke technische specificaties voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek

(Kennisgeving geschied onder nummer C(2009) 565)

(Voor de EER relevante tekst)

(2009/108/EG)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek [1], en met name op artikel 5, lid 3, tweede alinea,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) De gemeenschappelijke technische specificaties voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek zijn vastgelegd in Beschikking 2002/364/EG van de Commissie [2].

(2) Met het oog op de volksgezondheid en in verband met de technische vooruitgang, onder meer de ontwikkelingen in de prestaties en de analytische gevoeligheid van hulpmiddelen, moeten de gemeenschappelijke technische specificaties van Beschikking 2002/364/EG worden herzien.

(3) Het begrip sneltest moet nauwkeuriger worden gedefinieerd. Voor de duidelijkheid moeten nog enkele definities worden opgenomen.

(4) Om de gemeenschappelijke technische specificaties in overeenstemming te brengen met de huidige wetenschappelijke en technische praktijk moet een aantal wetenschappelijke en technische referenties worden geactualiseerd.

(5) De eisen voor hiv-screeningstests moeten nader worden gepreciseerd. Om ervoor te zorgen dat de in de gemeenschappelijke technische specificaties opgenomen prestatiecriteria in overeenstemming zijn met de huidige technologie moeten er eisen worden toegevoegd voor gecombineerde hiv-antilichaam/antigeentests en moeten de aan de monsters te stellen eisen voor bepaalde tests nader worden gespecificeerd.

(6) De bijlage bij Beschikking 2002/364/EG moet daarom dienovereenkomstig worden gewijzigd en voor de duidelijkheid worden vervangen.

(7) Er moet een overgangsperiode komen zodat fabrikanten van hulpmiddelen die al in de handel zijn zich aan de nieuwe gemeenschappelijke technische specificaties kunnen aanpassen. Anderzijds moeten fabrikanten met het oog op de volksgezondheid de mogelijkheid hebben om de nieuwe gemeenschappelijke technische specificaties desgewenst al voor het einde van de overgangsperiode toe te passen.

(8) De in deze beschikking vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het bij artikel 6, lid 2, van Richtlijn 90/385/EEG van de Raad [3] ingestelde comité,

[1] PB L 331 van 7.12.1998, blz. 1.
[2] PB L 131 van 16.5.2002, blz. 17.
[3] PB L 189 van 20.7.1990, blz. 17.

HEEFT DE VOLGENDE BESCHIKKING GEGEVEN:

Artikel 1

De bijlage bij Beschikking 2002/364/EG wordt vervangen door de tekst in de bijlage bij deze beschikking.

Artikel 2

Deze beschikking is met ingang van 1 december 2010 van toepassing op hulpmiddelen die vóór 1 december 2009 voor het eerst in de handel zijn gebracht.

Voor alle andere hulpmiddelen is zij met ingang van 1 december 2009 van toepassing.

De lidstaten staan echter toe dat fabrikanten de in de bijlage opgenomen eisen vóór de in de eerste en tweede alinea genoemde data toepassen.

Artikel 3

Deze beschikking is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 3 februari 2009.

Voor de Commissie
Günter VERHEUGEN
Vicevoorzitter

BIJLAGE

„BIJLAGE

GEMEENSCHAPPELIJKE TECHNISCHE SPECIFICATIES (GTS) VOOR MEDISCHE HULPMIDDELEN VOOR IN-VITRODIAGNOSTIEK

1. WERKINGSSFEER

De gemeenschappelijke technische specificaties in deze bijlage gelden voor de toepassing van lijst A van bijlage II bij Richtlijn 98/79/EG.

2. DEFINITIES EN TERMEN

(diagnostische) gevoeligheid

De kans dat het hulpmiddel een positief resultaat geeft in aanwezigheid van de doelmerker.

terecht positief

Een specimen waarvan bekend is dat het positief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel correct ingedeeld wordt.

fout-negatief

Een specimen waarvan bekend is dat het positief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel verkeerd ingedeeld wordt.

(diagnostische) specificiteit

De kans dat het hulpmiddel een negatief resultaat geeft in afwezigheid van de doelmerker.

fout-positief

Een specimen waarvan bekend is dat het negatief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel verkeerd ingedeeld wordt.

terecht negatief

Een specimen waarvan bekend is dat het negatief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel correct ingedeeld wordt.

analytische gevoeligheid

Kan uitgedrukt worden als de aantoonbaarheidsgrens, dat wil zeggen de kleinste hoeveelheid doelmerker die nauwkeurig kan worden aangetoond.

analytische specificiteit

Het vermogen van de methode om uitsluitend de doelmerker te bepalen.

amplificatietechnieken voor nucleïnezuur (NAT)

De term „NAT" wordt gebruikt voor tests voor het detecteren en/of kwantificeren van nucleïnezuren hetzij door amplificatie van een doelsequentie, hetzij door amplificatie van een signaal, hetzij door hybridisatie.

sneltest

Sneltests zijn kwalitatieve of semikwantitatieve medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek die voor een enkel specimen afzonderlijk of in een kleine reeks worden gebruikt, niet-geautomatiseerde procedures omvatten en ontworpen zijn om een snel resultaat te verschaffen.

robuustheid

De robuustheid van een analytische procedure is het vermogen ervan niet beïnvloed te worden door kleine maar doelbewuste variaties in methodeparameters en verschaft een aanwijzing van de betrouwbaarheid ervan bij normaal gebruik.

faalpercentage van het gehele systeem

Het faalpercentage van het gehele systeem is de faalfrequentie wanneer het volledige proces volgens de voorschriften van de fabrikant uitgevoerd wordt.

bevestigingstest

Een bevestigingstest is een test om een reactief resultaat van een screeningstest te bevestigen.

virustyperingstest

Een virustyperingstest is een typeringstest met al bekende positieve monsters die niet gebruikt wordt voor de primaire diagnose van infectie of voor screening.

hiv-seroconversiemonsters

Hiv-seroconversiemonsters zijn monsters die:

— positief zijn voor p24-antigeen en/of hiv-RNA,

— door alle antilichaamscreeningstests worden herkend, en

— waarvan de bevestigingstests positief of onbestemd zijn.

vroege hiv-seroconversiemonsters

Vroege hiv-seroconversiemonsters zijn monsters die:

— positief zijn voor p24-antigeen en/of hiv-RNA,

— niet door alle antilichaamscreeningstests worden herkend, en

— waarvan de bevestigingstests onbestemd of negatief zijn.

3. GEMEENSCHAPPELIJKE TECHNISCHE SPECIFICATIES (GTS) VOOR PRODUCTEN BEDOELD IN LIJST A VAN BIJLAGE II BIJ RICHTLIJN 98/79/EG

3.1. **GTS voor het onderzoek van de doeltreffendheid van reagentia en reactieve producten voor het detecteren, bevestigen en kwantificeren van de aanwezigheid in menselijke specimens van merkers van besmetting met hiv (hiv-1 en -2), HTLV-I en -II, en hepatitis B, C en D**

Algemene beginselen

3.1.1. Hulpmiddelen voor het aantonen van virusinfecties, die in de handel gebracht worden voor gebruik als screenings- of diagnostische test, moeten aan de in tabel 1 vermelde eisen inzake gevoeligheid en specificiteit voldoen. Zie ook beginsel 3.1.11 voor screeningstests.

3.1.2. Hulpmiddelen die door de fabrikant bestemd zijn voor het testen van andere lichaamsvloeistoffen dan serum of plasma, bv. urine, speeksel enz., moeten aan dezelfde GTS-eisen inzake gevoeligheid en specificiteit voldoen als serum- of plasmatests. Het doeltreffendheidsonderzoek omvat het testen van monsters afkomstig van dezelfde personen, zowel met de goed te keuren tests als met respectievelijk een serum- of plasmatest.

3.1.3. Hulpmiddelen die door de fabrikant bestemd zijn voor zelftesten, dat wil zeggen in een thuissituatie, moeten aan dezelfde GTS-eisen inzake gevoeligheid en specificiteit voldoen als de desbetreffende hulpmiddelen voor professioneel gebruik. De desbetreffende delen van het doeltreffendheidsonderzoek moeten door onervaren gebruikers uitgevoerd (of herhaald) worden om de werking van het hulpmiddel en de gebruiksaanwijzing te valideren.

3.1.4. Alle doeltreffendheidsonderzoeken moeten worden uitgevoerd door rechtstreekse vergelijking met een goedgekeurd hulpmiddel dat in overeenstemming is met de stand van de techniek. Het voor de vergelijking gebruikte hulpmiddel moet voorzien zijn van een CE-markering indien het op het tijdstip van het doeltreffendheidsonderzoek in de handel is.

3.1.5. Indien bij een onderzoek afwijkende testresultaten geïdentificeerd worden, moeten deze resultaten voor zover mogelijk rechtgezet worden, bijvoorbeeld:

— door onderzoek van het afwijkende monster met andere testsystemen,

— door gebruik van een alternatieve methode of merker,

— door herbeoordeling van de klinische toestand van de patiënt en van de diagnose, en

— door het testen van follow-upmonsters.

3.1.6. Doeltreffendheidsonderzoeken moeten worden uitgevoerd bij een aan de Europese populatie gelijkwaardige populatie.

3.1.7. Bij het doeltreffendheidsonderzoek gebruikte positieve specimens moeten zodanig gekozen worden dat ze de verschillende stadia van de desbetreffende ziekte(n), verschillende antilichaampatronen, verschillende genotypes, verschillende subtypes, mutanten enz. weerspiegelen.

3.1.8. De gevoeligheid met terecht positieve en seroconversiemonsters wordt als volgt beoordeeld:

3.1.8.1. De gevoeligheid van de diagnostische test tijdens de seroconversie moet in overeenstemming zijn met de stand van de techniek. Ongeacht of aanvullende tests van dezelfde of van aanvullende seroconversiepanels door de aangemelde instantie dan wel door de fabrikant worden uitgevoerd, moeten de resultaten de aanvankelijke gegevens van het doeltreffendheidsonderzoek bevestigen (zie tabel 1). Seroconversiepanels moeten beginnen met een of meer negatieve bloedmonsters en de tussenpozen tussen de bloedafnames moeten kort zijn.

3.1.8.2. Voor hulpmiddelen voor bloedonderzoek (met uitzondering van HBsAg- en anti-HBc-tests), moeten alle terecht positieve monsters door het van een CE-markering te voorziene hulpmiddel als positief geïdentificeerd worden (tabel 1). Voor HBsAg- en anti-HBc-tests moet de prestatie als geheel van het nieuwe hulpmiddel ten minste gelijkwaardig zijn aan die van het al goedgekeurde hulpmiddel (zie 3.1.4).

3.1.8.3. Voor hiv-tests geldt het volgende:

— alle hiv-seroconversiemonsters moeten als positief worden geïdentificeerd, en

— er moeten ten minste 40 vroege hiv-seroconversiemonsters worden getest. De resultaten moeten in overeenstemming zijn met de stand van de techniek.

3.1.9. Het doeltreffendheidsonderzoek van screeningstests moet worden uitgevoerd op 25 positieve monsters (indien die beschikbaar zijn als het gaat om zeldzame infecties) van vers serum en/of plasma van „dezelfde dag" (d.w.z. niet meer dan één dag na de afname).

3.1.10. De voor een doeltreffendheidsonderzoek gebruikte negatieve specimens moeten zodanig worden gekozen dat ze de doelpopulatie waarvoor de test bestemd is, bijvoorbeeld bloeddonors, ziekenhuispatiënten, zwangere vrouwen enz., weerspiegelen.

3.1.11. Voor doeltreffendheidsonderzoek van screeningstests (tabel 1) moeten de bloeddonorpopulaties van ten minste twee bloedinzamelingscentra onderzocht worden en opeenvolgende bloeddonaties omvatten, waarbij bloeddonors die voor de eerste maal bloed geven, niet uitgesloten worden.

3.1.12. Hulpmiddelen moeten een specificiteit van ten minste 99,5 % op bloeddonaties vertonen, tenzij anders aangegeven in de bijgevoegde tabellen. De specificiteit moet worden berekend aan de hand van de frequentie van herhaaldelijk reactieve (dat wil zeggen fout-positieve) resultaten bij bloeddonors die negatief zijn voor de doelmerker.

3.1.13. Als onderdeel van het doeltreffendheidsonderzoek moet het effect van mogelijk storende stoffen worden vastgesteld. De te onderzoeken mogelijk storende stoffen zijn in zekere mate afhankelijk van de samenstelling van het reagens en van de configuratie van de test. De identificatie van mogelijk storende stoffen is een onderdeel van de risicoanalyse die vereist is in het kader van de essentiële eisen waaraan elk nieuw hulpmiddel moet voldoen; het kan gaan om:

— specimens die „verwante" infecties vertegenwoordigen,

— specimens van multiparae, dat wil zeggen vrouwen die meer dan één zwangerschap achter de rug hebben, of van patiënten die reumafactor in het bloed hebben,

— voor recombinante antigenen, menselijke antilichamen tegen componenten van het expressiesysteem, bijvoorbeeld anti-E. coli of anti-gist.

3.1.14. Voor hulpmiddelen die volgens de bedoeling van de fabrikant met serum en plasma gebruikt worden, moet bij het doeltreffendheidsonderzoek de gelijkwaardigheid voor serum en plasma aangetoond worden. Dit moet voor ten minste 50 donaties gebeuren (25 positieve en 25 negatieve).

3.1.15. Voor hulpmiddelen bestemd voor gebruik met plasma moet bij het doeltreffendheidsonderzoek de prestatie van het hulpmiddel bij gebruik van alle anticoagulantia die volgens de fabrikant bij het hulpmiddel gebruikt kunnen worden, gecontroleerd worden. Dit moet voor ten minste 50 donaties gebeuren (25 positieve en 25 negatieve).

3.1.16. Als onderdeel van de vereiste risicoanalyse moet het faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden, in herhaalde tests op laag-positieve specimens bepaald worden.

3.1.17. Als een nieuw medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek dat tot lijst A van bijlage II behoort niet specifiek onder de gemeenschappelijke technische specificatie valt, moet de gemeenschappelijke technische specificatie van een verwant hulpmiddel in aanmerking worden genomen. Een verwant hulpmiddel is bijvoorbeeld een hulpmiddel met hetzelfde of een vergelijkbaar beoogd doel of met soortgelijke risico's.

3.2. **Bijkomende vereisten voor gecombineerde hiv-antilichaam/antigeentests**

3.2.1. Gecombineerde hiv-antilichaam/antigeentests voor detectie van anti-hiv en p24-antigeen waarvoor afzonderlijke p24-antigeendetectie wordt aangegeven, moeten voldoen aan de tabellen 1 en 5, met inbegrip van de criteria voor de analytische gevoeligheid voor p24-antigeen.

3.2.2. Gecombineerde hiv-antilichaam/antigeentests voor detectie van anti-hiv en p24-antigeen waarvoor geen afzonderlijke p24-antigeendetectie wordt aangegeven, moeten voldoen aan de tabellen 1 en 5, met uitzondering van de criteria voor de analytische gevoeligheid voor p24-antigeen.

3.3. **Bijkomende vereisten voor amplificatietechnieken voor nucleïnezuur (NAT)**

De criteria voor het doeltreffendheidsonderzoek van NAT-tests zijn weergegeven in tabel 2.

3.3.1. Voor amplificatietests van doelsequenties moet voor elk testmonster een functionele controle (interne controle) overeenkomstig de stand van de techniek plaatsvinden. Deze controle moet voor zover mogelijk voor het gehele proces gebeuren, dat wil zeggen extractie, amplificatie/hybridisatie, detectie.

3.3.2. De analytische gevoeligheid of aantoonbaarheidsgrens voor NAT-tests moet uitgedrukt worden als 95 % positieve afkapwaarde. Dit is de analytconcentratie waarbij 95 % van de tests positieve resultaten geven na seriële verdunningen van internationaal referentiemateriaal, bijvoorbeeld een WHO-standaard of gekalibreerde referentiematerialen.

3.3.3. De detectie van genotypes moet worden aangetoond door validatie van het primer- of probe-ontwerp en moet ook worden gevalideerd door het testen van gekarakteriseerde gegenotypeerde monsters.

3.3.4. De resultaten van kwantitatieve NAT-tests moeten te herleiden zijn tot internationale standaarden of gekalibreerde referentiematerialen, indien beschikbaar, en moeten in de in het specifieke toepassingsgebied gebruikte internationale eenheden worden uitgedrukt.

3.3.5. NAT-tests kunnen worden gebruikt voor het opsporen van virussen in antilichaam-negatieve monsters, dat wil zeggen pre-seroconversiemonsters. Virussen binnen immuuncomplexen kunnen zich anders gedragen dan vrije virussen, bijvoorbeeld tijdens een centrifugatiestap. Het is derhalve belangrijk dat tijdens robuustheidsstudies ook antilichaam-negatieve (pre-seroconversie-)monsters onderzocht worden.

3.3.6. Voor het onderzoek van mogelijke carry-over moeten in het kader van robuustheidstudies ten minste vijf testruns op afwisselend hoog-positieve en negatieve specimens uitgevoerd worden. De hoog-positieve monsters moeten bestaan uit monsters met van nature hoge virustiters.

3.3.7. Het faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden moet door het testen van laag-positieve monsters bepaald worden. Laag-positieve specimens moeten een virusconcentratie bevatten die overeenkomt met driemaal de 95 % positieve afkapvirusconcentratie.

3.4. **GTS voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven van reagentia en reactieve producten voor het detecteren, bevestigen en kwantificeren van de aanwezigheid in menselijke specimens van merkers van besmetting met hiv (hiv-1 en -2), HTLV-I en -II, en hepatitis B, C en D (alleen immunologische tests)**

3.4.1. De criteria voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven moeten er borg voor staan dat elke partij systematisch de relevante antigenen, epitopen en antilichamen aantoont.

3.4.2. De door de fabrikant uitgevoerde tests voor screeningstests met het oog op het vrijgeven van de partijen moeten ten minste 100 voor de desbetreffende analyt negatieve specimens omvatten.

3.5. **GTS voor het doeltreffendheidsonderzoek van reagentia en reactieve producten voor het bepalen van de bloedgroepantigenen van het ABO-systeem: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), het Rh-systeem: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e) en het Kell-systeem: KEL1 (K)**

De criteria voor het doeltreffendheidsonderzoek van reagentia en reactieve producten voor het bepalen van de bloedgroepantigenen van het ABO-systeem: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), het Rh-systeem: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e) en het Kell-systeem: KEL1 (K) zijn opgenomen in tabel 9.

3.5.1. Alle doeltreffendheidsonderzoeken moeten worden uitgevoerd door rechtstreekse vergelijking met een goedgekeurd hulpmiddel dat in overeenstemming is met de stand van de techniek. Het voor de vergelijking gebruikte hulpmiddel moet voorzien zijn van een CE-markering indien het op het tijdstip van het doeltreffendheidsonderzoek in de handel is.

3.5.2. Indien bij een onderzoek afwijkende testresultaten geïdentificeerd worden, moeten deze resultaten voor zover mogelijk rechtgezet worden, bijvoorbeeld:

— door onderzoek van het afwijkende monster met andere testsystemen,

— door gebruik van een alternatieve methode.

3.5.3. Doeltreffendheidsonderzoeken moeten worden uitgevoerd bij een aan de Europese populatie gelijkwaardige populatie.

3.5.4. Bij het doeltreffendheidsonderzoek gebruikte positieve specimens moeten zodanig gekozen worden dat ze wisselende en zwakke antigeenexpressie weerspiegelen.

3.5.5. Als onderdeel van het doeltreffendheidsonderzoek moet het effect van mogelijk storende stoffen worden vastgesteld. De te onderzoeken mogelijk storende stoffen zijn in zekere mate afhankelijk van de samenstelling van het reagens en van de configuratie van de test. De identificatie van mogelijke storende stoffen is een onderdeel van de risicoanalyse die vereist is in het kader van de essentiële eisen waaraan elk nieuw hulpmiddel moet voldoen.

3.5.6. Voor hulpmiddelen bestemd voor gebruik met plasma moet bij het doeltreffendheidsonderzoek de prestatie van het hulpmiddel bij gebruik van alle door de fabrikant opgegeven anticoagulantia die bij het hulpmiddel gebruikt kunnen worden, gecontroleerd worden. Dit moet voor ten minste 50 donaties gebeuren.

3.6. **GTS voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven van reagentia en reactieve producten voor het bepalen van de bloedgroepantigenen van het ABO-systeem: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), het Rh-systeem: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e) en het Kell-systeem: KEL1 (K)**

3.6.1. De criteria voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven moeten er borg voor staan dat elke partij systematisch de relevante antigenen, epitopen en antilichamen aantoont.

3.6.2. De eisen waaraan de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven van de partijen moeten voldoen, zijn opgenomen in tabel 10.

Tabel 1

Screeningstests: anti-hiv-1 en -2, anti-HTLV-I en -II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		anti-hiv-1/2	anti-HTLV-I/II	anti-HCV	HBsAg	anti-HBc
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	400 hiv-1 100 hiv-2 met inbegrip van 40 non-B-subtypes, moeten alle beschikbare hiv-1-subtypes vertegenwoordigd zijn door ten minste 3 monsters per subtype	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positieve monsters) met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia en die verschillende antilichaampatronen weerspiegelen. Genotype 1-4: > 20 monsters per genotype (met inbegrip van non-a-subtypes van genotype 4); 5: > 5 monsters; 6: indien beschikbaar	400 rekening houdend met het subtype	400 met inbegrip van de evaluatie van andere HBV-merkers
	Seroconversiepanels	20 panels 10 bijkomende panels (bij aangemelde instantie of fabrikant)	Te bepalen wanneer beschikbaar	20 panels 10 bijkomende panels (bij aangemelde instantie of fabrikant)	20 panels 10 bijkomende panels (bij aangemelde instantie of fabrikant)	Te bepalen indien beschikbaar
Analytische gevoeligheid	Standaarden				0,130 IE/ml (tweede internationale standaard voor HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC-code: 00/588)	
Specificiteit	Niet-geselecteerde donors (met inbegrip van donors die voor de eerste maal bloed geven)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Ziekenhuispatiënten	200	200	200	200	200
	Bloedspecimens die mogelijk kruisreactie vertonen (RF+, verwante virussen, zwangere vrouwen enz.)	100	100	100	100	100

Tabel 2

NAT-tests voor hiv-1, HCV, HBV, HTLV-I/II (kwalitatief en kwantitatief; geen moleculaire typering)

hiv-1			HCV		HBV		HTLV-I/II		Aanvaardingscriteria
NAT	kwalitatief	kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	
Gevoeligheid Aantoonbaarheidsgrens Bepaling van analytische gevoeligheid (IE/ml; bepaald met WHO-standaarden of gekalibreerde referentiematerialen)	Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren ([1]): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat tenminste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde	Aantoonbaarheidsgrens: zoals voor kwalitatieve tests; bepaalbaarheidsgrens: verdunningen (half-log 10 of minder) van gekalibreerde referentiepreparaten, definitie van onderste en bovenste bepaalbaarheidsgrens, precisie, juistheid, „lineair" meetbereik, „dynamisch bereik". Reproduceerbaarheid bij verschillende concentraties aantonen	Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren ([1]): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat tenminste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde		Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren ([1]): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat tenminste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde		Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren ([1]): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat tenminste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde		
Doeltreffendheid van aantoning en bepaling van genotypes/subtypes	Ten minste 10 monsters per subtype (voor zover beschikbaar)	Verdunningsreeksen van alle desbetreffende genotypes/subtypes, bij voorkeur van referentiematerialen, voor zover beschikbaar	Ten minste 10 monsters per genotype (voor zover beschikbaar)		Voor zover gekalibreerde genotypereferentiematerialen beschikbaar zijn		Voor zover gekalibreerde genotypereferentiematerialen beschikbaar zijn		

hiv-1			HCV		HBV		HTLV-I/II		Aanvaardingscriteria
NAT	kwalitatief	kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	
	Celkweeksupernatants (kunnen in de plaats komen van zeldzame hiv-1-subtypes Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1) voor zover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn; in-vitrokopieën kunnen een mogelijkheid zijn	Er kunnen met geschikte methoden gekwantificeerde kopieën of plasmiden worden gebruikt	Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1) voor zover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn; in-vitrokopieën kunnen een mogelijkheid zijn		Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1) voor zover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn; in-vitrokopieën kunnen een mogelijkheid zijn		Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1) voor zover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn; in-vitrokopieën kunnen een mogelijkheid zijn		
Diagnostische specificiteit negatieve monsters	500 bloeddonors	100 bloeddonors	500 bloeddonors		500 bloeddonors		500 afzonderlijke bloeddonaties		
Merkers die een kruisreactie kunnen veroorzaken	Aantonen door geschikt testontwerp (bv. vergelijking van sequenties) en/of het testen van ten minste 10 humaanretroviruspositieve (bv. HTLV) monsters	Zoals voor kwalitatieve tests	Door testontwerp en/of het testen van ten minste 10 humaanflavivirus-positieve (bv. HGV, YFV) monsters		Door testontwerp en/of het testen van ten minste 10 andere DNA-viruspositieve monsters		Door testontwerp en/of het testen van ten minste 10 humaanretrovirus-positieve (bv. hiv) monsters		
Robuustheid		Zoals voor kwalitatieve tests							

hiv-1			HCV		HBV		HTLV-I/II		Aanvaardingscriteria
NAT	kwalitatief	kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	kwalitatief	kwantitatief zoals voor hiv kwantitatief	
Kruisbesmetting	Ten minste 5 runs met afwisselend hoog-positieve (waarvan bekend is dat ze van nature voorkomen) en negatieve monsters		Ten minste 5 runs met afwisselend hoog-positieve (waarvan bekend is dat ze van nature voorkomen) en negatieve monsters		Ten minste 5 runs met afwisselend hoog-positieve (waarvan bekend is dat ze van nature voorkomen) en negatieve monsters		Ten minste 5 runs met afwisselend hoog-positieve (waarvan bekend is dat ze van nature voorkomen) en negatieve monsters		
Remming	Interne controle, bij voorkeur door het doorlopen van de volledige NAT-procedure		Interne controle, bij voorkeur door het doorlopen van de volledige NAT-procedure		Interne controle, bij voorkeur door het doorlopen van de volledige NAT-procedure		Interne controle, bij voorkeur door het doorlopen van de volledige NAT-procedure		
Faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden	Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × de 95 % positieve afkapconcentratie		Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × de 95 % positieve afkapconcentratie		Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × de 95 % positieve afkapconcentratie		Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × de 95 % positieve afkapconcentratie		99/100 tests positief

([1]) Richtsnoeren van de Europese farmacopee.

NB: Aanvaardingscriteria voor „faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden" = 99/100 tests positief.

Voor kwantitatieve NAT's moet een onderzoek worden uitgevoerd op ten minste 100 positieve specimens die overeenkomen met de praktijkomstandigheden van de gebruikers (bv. geen voorselectie van de specimens). Parallel hieraan moeten vergelijkende resultaten met een ander NAT-systeem worden verkregen.

Voor kwalitatieve NAT's moet de diagnostische gevoeligheid worden onderzocht met ten minste 10 seroconversiepanels. Parallel hieraan moeten vergelijkende resultaten met een ander NAT-systeem worden verkregen.

Tabel 3

Sneltests: anti-hiv-1 en -2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV-I en -II

		anti-hiv1/2	anti-HCV	HBsAg	anti-HBc	anti-HTLV-I/II	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests
	Seroconversiepanels	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests	Zelfde criteria als voor screeningstests
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimens	1 000 bloeddonaties 200 klinische specimens 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonaties 200 klinische specimens 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonaties 200 klinische specimens 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonaties 200 klinische specimens 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonaties 200 klinische specimens 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabel 4

Bevestigings-/aanvullende tests voor anti-hiv-1 en -2, anti-HTLV-I en -II, anti-HCV, HBsAg

		anti-hiv bevestigingstest	anti-HTLV bevestigingstest	HCV aanvullende test	HBsAg bevestigingstest	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	200 hiv-1 en 100 hiv-2 Met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia en die verschillende antilichaampatronen weerspiegelen	200 HTLV-I en 100 HTLV-II	300 HCV (positieve monsters) Met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia en die verschillende antilichaampatronen weerspiegelen. Genotypes 1-4: > 20 monsters (met inbegrip van non-a-subtypes van genotype 4); 5: > 5 monsters; 6: indien beschikbaar	300 HBsAg Met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia 20 „hoogpositieve" monsters (> 26 IE/ml); 20 monsters in het afkapbereik	Correcte identificatie als positief (of onbestemd), niet negatief
	Seroconversiepanels	15 seroconversiepanels/panels met lage titer		15 seroconversiepanels/panels met lage titer	15 seroconversiepanels/panels met lage titer	
Analytische gevoeligheid	Standaarden				Tweede internationale standaard voor HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC-code: 00/588	
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimens	200 bloeddonaties 200 klinische monsters, met inbegrip van monsters afkomstig van zwangere vrouwen 50 mogelijk storende monsters, met inbegrip van monsters met onbestemde resultaten in andere bevestigingstests	200 bloeddonaties 200 klinische monsters, met inbegrip van monsters afkomstig van zwangere vrouwen 50 mogelijk storende monsters, met inbegrip van monsters met onbestemde resultaten in andere bevestigingstests	200 bloeddonaties 200 klinische monsters, met inbegrip van monsters afkomstig van zwangere vrouwen 50 mogelijk storende monsters, met inbegrip van monsters met onbestemde resultaten in andere bevestigingstests	10 fout-positieven als beschikbaar uit het doeltreffendheidsonderzoek van de screeningstest ([1]) 50 mogelijk storende monsters	Geen fout-positieve resultaten/ ([1]) geen neutralisatie

([1]) Aanvaardingscriteria: geen neutralisatie voor HBsAg bevestigingstest.

Tabel 5

Hiv-1-antigeen

		hiv-1-antigeentest	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	50 hiv-1-Ag-positief 50 celkweeksupernatants, met inbegrip van verschillende hiv-1-subtypes en hiv-2	Correcte identificatie (na neutralisatie)
	Seroconversiepanels	20 seroconversiepanels/panels met lage titer	
Analytische gevoeligheid	Standaarden	hiv-p24-antigeen, eerste internationale referentiereagens, NIBSC-code: 90/636	≤ 2 IE/ml
Diagnostische specificiteit		200 bloeddonaties 200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	≥ 99,5 % na neutralisatie

Tabel 6

Serotyperings- en genotyperingstest: HCV

		HCV-serotyperings- en genotyperingstest	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	200 (positieve monsters) Met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia en die verschillende antilichaampatronen weerspiegelen. Genotypes 1-4: > 20 monsters (met inbegrip van non-a-subtypes van genotype 4); 5: > 5 monsters; 6: indien beschikbaar	≥ 95 % overeenkomst tussen serotypering en genotypering > 95 % overeenkomst tussen serotypering en sequencing
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimens	100	

Tabel 7

HBV-merkers: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

		anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	HBeAg	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	100 gevaccineerden 100 op natuurlijke wijze besmette personen	200 met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia (acuut/chronisch enz.) De aanvaardingscriteria moeten alleen worden toegepast op monsters van het acute infectiestadium	200 met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia (acuut/chronisch enz.)	200 met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia (acuut/chronisch enz.)	≥ 98 %
	Seroconversiepanels	10 follow-ups van anti-HBs seroconversies	Indien beschikbaar			
Analytische gevoeligheid	Standaarden	Eerste internationale referentiepreparaat van de WHO; NIBSC, Verenigd Koninkrijk			HBe-Referenzantigen 82; PEI, Duitsland	Anti-HBs: < 10 mIE/ml
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimens	500 bloeddonaties met inbegrip van klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 bloeddonaties 200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 bloeddonaties 200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 bloeddonaties 200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	≥ 98 %

Tabel 8

HDV-merkers: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta-antigeen

		anti-HDV	anti-HDV IgM	delta-antigeen	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	100 met bepaling van HBV-merkers	50 met bepaling van HBV-merkers	10 met bepaling van HBV-merkers	≥ 98 %
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimens	200 met inbegrip van klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 met inbegrip van klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 met inbegrip van klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	≥ 98 %

Tabel 9

Bloedgroepantigenen van het ABO-, Rh- en Kell-systeem

	1	2	3
Specificiteit	Aantal tests per aanbevolen methode	Totaal aantal te testen monsters voor een in de handel te brengen product	Totaal aantal te testen monsters voor een nieuwe formulering, of gebruik van goed gekarakteriseerde reagentia
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

Aanvaardingscriteria:

Alle bovenvermelde reagentia moeten testresultaten vertonen die vergelijkbaar zijn met die van goedgekeurde reagentia met aanvaardbare prestaties met betrekking tot de aangegeven reactiviteit van het hulpmiddel. Voor goedgekeurde reagentia waarvan de toepassing of het gebruik gewijzigd of uitgebreid werd, moeten bijkomende tests worden uitgevoerd in overeenstemming met de in kolom 1 (boven) vermelde eisen.

Het doeltreffendheidsonderzoek van anti-D-reagentia moet tests tegen een reeks zwakke Rh1 (D)- en gedeeltelijke Rh1 (D)-monsters, naargelang het beoogde gebruik van het product, omvatten.

Kwalificaties:

Klinische monsters: 10 % van de testpopulatie
Neonatale specimens: > 2 % van de testpopulatie
ABO-monsters: > 40 % A, B positief
„Zwak D": > 2 % Rh1 (D) positieven

Tabel 10

Criteria voor het vrijgeven van de partijen voor reagentia en reactieve producten voor het bepalen van bloedgroepantigenen van het ABO-, Rh- en Kell-systeem

Eisen inzake specificiteitstests op elk reagens

1. **Testreagentia**

Bloedgroepreagentia	Minimum aantal te testen controlecellen							
	Positieve reacties					Negatieve reacties		
	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	Zwak D			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-Rh3 (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		

(*) Alleen met aanbevolen technieken waarvoor reactiviteit tegen deze antigenen wordt aangegeven.

NB: Polyklonale reagentia moeten met een breder panel van cellen getest worden om de specificiteit te bevestigen en de aanwezigheid van ongewenste verontreinigende antilichamen uit te sluiten.

Aanvaardingscriteria:

Elke reagenspartij moet met alle aanbevolen technieken ondubbelzinnige positieve of negatieve resultaten vertonen, in overeenstemming met de resultaten van het doeltreffendheidsonderzoek.

2. **Controlematerialen (rode bloedcellen)**

Het fenotype van rode bloedcellen die bij de controle van bovenvermelde bloedtyperingsreagentia worden gebruikt, moet met goedgekeurde hulpmiddelen worden bevestigd."