II

(Rättsakter som antagits i enlighet med EG- och Euratomfördragen och vars offentliggörande inte är obligatoriskt)

BESLUT

KOMMISSIONEN

KOMMISSIONENS BESLUT

av den 3 februari 2009

om ändring av beslut 2002/364/EG om gemensamma tekniska specifikationer för medicintekniska produkter avsedda för *in vitro*-diagnostik

[delgivet med nr K(2009) 565]

(Text av betydelse för EES)

(2009/108/EG)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR FATTAT DETTA BESLUT

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 98/79/EG av den 27 oktober 1998 om medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik [1], särskilt artikel 5.3 andra stycket, och

av följande skäl:

(1) De gemensamma tekniska specifikationerna för medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik fastställs i kommissionens beslut 2002/364/EG [2].

(2) Med hänsyn till folkhälsan och för att avspegla den tekniska utvecklingen, bl.a. utvecklingen av produkternas prestanda och analytiska sensitivitet, bör man se över de gemensamma tekniska specifikationerna i beslut 2002/364/EG.

(3) Definitionen av snabbtest bör förbättras så att den är mer exakt. För tydlighetens skull bör fler definitioner införas.

(4) För att anpassa de gemensamma tekniska specifikationerna till den vetenskapliga och tekniska verkligheten krävs det att ett antal vetenskapliga och tekniska referenser uppdateras.

(5) Kraven på screeningtester för HIV bör klargöras. För att säkerställa att de gemensamma tekniska specifikationerna innehåller de prestandakriterier som är anpassade till dagens teknik är det nödvändigt att lägga till prestandakrav på de kombinerade antigen-/antikroppstesterna för HIV och ytterligare precisera kraven på prov för vissa analyser.

(6) Bilagan till beslut 2002/364/EG bör därför ändras i enlighet med detta och för tydlighetens skull ersättas.

(7) Tillverkare vars produkter redan finns på marknaden bör ges en övergångsperiod så att de hinner anpassa sig till de nya gemensamma tekniska specifikationerna. Med hänsyn till folkhälsan bör dock de tillverkare som så önskar få börja tillämpa de nya gemensamma tekniska specifikationerna före övergångsperiodens utgång.

(8) De åtgärder som föreskrivs i detta beslut är förenliga med yttrandet från den kommitté som inrättats genom artikel 6.2 i rådets direktiv 90/385/EEG [3].

[1] EGT L 331, 7.12.1998, s. 1.
[2] EGT L 131, 16.5.2002, s. 17.
[3] EGT L 189, 20.7.1990, s. 17.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Bilagan till beslut 2002/364/EG ska ersättas med bilagan till det här beslutet.

Artikel 2

Detta beslut ska tillämpas från och med den 1 december 2010 på de produkter som släppts ut på marknaden före den 1 december 2009.

Det ska tillämpas från och med den 1 december 2009 för alla andra produkter.

Medlemsstaterna ska dock låta tillverkarna tillämpa kraven i bilagan före de datum som anges i första och andra stycket.

Artikel 3

Detta beslut riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 3 februari 2009.

På kommissionens vägnar

Günter VERHEUGEN

Vice ordförande

BILAGA

”BILAGA

GEMENSAMMA TEKNISKA SPECIFIKATIONER FÖR MEDICINTEKNISKA PRODUKTER FÖR *IN VITRO*-DIAGNOSTIK

1. TILLÄMPNINGSOMRÅDE

De tekniska specifikationer som fastställs i denna bilaga är tillämpliga på förteckning A i bilaga II till direktiv 98/79/EG.

2. DEFINITIONER OCH TERMER

(diagnostisk) sensitivitet

Sannolikheten att produkten ger ett positivt svar vid förekomst av målmarkören.

sant positiv

Ett prov som man vet är positivt för målmarkören och som produkten har klassificerat rätt.

falskt negativ

Ett prov som man vet är positivt för målmarkören och som produkten har felklassificerat.

(diagnostisk) specificitet

Sannolikheten att produkten uppvisar ett negativt resultat vid frånvaro av målmarkören

falskt positiv

Ett prov som man vet är negativt för målmarkören och som produkten har felklassificerat.

sant negativ

Ett prov som man vet är negativt för målmarkören och som produkten har klassificerat rätt.

analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet kan uttryckas som gränsen för detektion, dvs. minsta mängd av målmarkör som korrekt kan upptäckas.

analytisk specificitet

Med analytisk specificitet avses metodens förmåga att bestämma enbart målmarkör.

nukleinsyraamplifieringsteknik (NAT)

Med termen ’NAT’ avses tester för påvisande och/eller kvantifiering av nukleinsyra antingen genom amplifiering av målsekvenser, amplifiering av en signal eller hybridisering.

snabbtest

Med snabbtest avses kvalitativa eller semikvantitativa medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik som används enskilt eller i små serier med icke-automatiserade tillvägagångssätt och som är avsedda att snabbt ge resultat.

robusthet

En analytisk process robusthet är dess förmåga att inte påverkas av små men avsiktliga variationer i metodparametrarna och är en indikation på metodens tillförlitlighet under normala användningsförhållanden.

felfrekvens inom hela systemet

Med felfrekvens inom hela systemet avses den felfrekvens man får när hela processen utförs på det sätt som tillverkaren avsett.

konfirmationstest

Med konfirmationstest avses en test för att bekräfta ett reaktivt resultat av en screeningtest.

virustypningstest

Med virustypningstest avses en test för typbestämning med redan kända positiva prov, och testen används inte för primär diagnostik av infektion eller för screening.

HIV-serokonversionsprov

HIV-serokonversionsprov:

— p24-antigen- och/eller HIV RNA-positiva,

— reaktiva i alla antikroppsscreeningtester,

— positiva eller indeterminanta i konfirmationstester.

tidiga HIV-serokonversionsprov

Tidiga HIV-serokonversionsprov:

— p24-antigen- och/eller HIV RNA-positiva,

— ej reaktiva i alla antikroppsscreeningtester,

— indeterminanta eller negativa i konfirmationstester.

3. GEMENSAMMA TEKNISKA SPECIFIKATIONER FÖR DE PRODUKTER SOM AVSES I FÖRTECKNING A I BILAGA II TILL DIREKTIV 98/79/EG

3.1 **Gemensamma tekniska specifikationer för utvärdering av prestanda för reagenser och reagerande produkter för påvisande, konfirmation och kvantifiering av markörer för HIV-infektion (HIV 1 och 2), HTLV I och II samt hepatit B, C och D i prov från människa**

Allmänna principer

3.1.1 Produkter för påvisande av virusinfektioner, som släppts ut på marknaden för att användas antingen för screening eller för diagnostiska tester ska uppfylla de krav på sensitivitet och specificitet som anges i tabell 1. Se även princip 3.1.11 för screeningtester.

3.1.2 Produkter som enligt tillverkarens avsikt ska kunna användas för undersökning av andra kroppsvätskor än serum eller plasma, till exempel urin eller saliv, ska uppfylla samma krav på sensitivitet och specificitet i de gemensamma tekniska specifikationerna som serum- och plasmatester. Vid prestandautvärdering ska man undersöka prov från samma individ i både de tester som ska godkännas och i respektive serum- och plasmatester.

3.1.3 Produkter som tillverkaren avsett för självtestning, dvs. för användning i hemmiljö, ska uppfylla samma krav på sensitivitet och specificitet i de gemensamma tekniska specifikationerna som gäller för motsvarande produkter avsedda för yrkesmässigt bruk. Relevanta delar av prestandautvärderingen ska utföras (eller upprepas) av representativa lekmän för utvärdering av produktens funktion och bruksanvisningar.

3.1.4 Alla utvärderingar av prestanda ska utföras genom direkt jämförelse med en etablerad produkt med prestanda som motsvarar det allmänt erkända tekniska utvecklingsstadiet. Den produkt som använts för jämförelsen ska vara CE-märkt om den finns på marknaden vid tidpunkten för utvärderingen av prestanda.

3.1.5 Om avvikande testresultat upptäcks under en utvärdering ska dessa resultat omprövas så långt det är möjligt, till exempel genom

— utvärdering av det avvikande provet med ytterligare analyssystem,

— användning av en alternativ metod eller markör,

— genomgång av patientens kliniska status och diagnos, och

— analys av uppföljningsprov.

3.1.6 Utvärderingarna av prestanda ska göras på en population som motsvarar den europeiska populationen.

3.1.7 Positiva prov som används vid utvärderingen av prestanda ska väljas så att de återspeglar olika stadier i respektive sjukdom, olika antikroppsmönster, olika genotyper, olika subtyper, mutanter osv.

3.1.8 Sensitivitet med sant positiva prov och serokonversionsprov ska utvärderas på följande sätt:

3.1.8.1 Testers diagnostiska sensitivitet under mycket tidig infektionsfas (tidig serokonversion) ska representera det allmänt erkända tekniska utvecklingsstadiet. Resultaten av ytterligare tester av samma eller andra serokonversionspaneler ska, antingen de utförs av det anmälda organet eller av tillverkaren, bekräfta de ursprungliga resultaten av utvärderingen av prestanda (se tabell 1). Serokonversionspaneler bör börja med ett eller flera negativa blodprov och bör ha täta blodtappningsintervall.

3.1.8.2 För produkter för blodscreening (med undantag av HBsAg-tester och anti-HBc-tester) ska alla sant positiva prov och serokonversionsprov identifieras som positiva av den produkt som ska CE-märkas (tabell 1). För HBsAg-tester och anti-HBc-tester ska den nya produktens totala prestanda vara minst jämförbar med den etablerade produktens prestanda (se 3.1.4).

3.1.8.3. När det gäller HIV-screeningtester ska

— alla HIV-serokonversionsprov identifieras som positiva, och

— minst 40 tidiga HIV-serokonversionsprov analyseras. Resultaten bör överensstämma med det allmänt erkända tekniska utvecklingsstadiet.

3.1.9 Prestandautvärdering av screeningtester ska inkludera 25 positiva dagsfärska serumprov och/eller plasmaprov (om det finns vid sällsynta infektioner) (≤ 1 dag efter provtagning).

3.1.10 Negativa prov som används vid en utvärdering av prestanda ska definieras så att de motsvarar målpopulationen för vilken testen är avsedd, till exempel blodgivare, inlagda patienter eller gravida kvinnor.

3.1.11 För prestandautvärdering av screeningtester (tabell 1) ska blodgivarpopulationer undersökas från minst två blodgivarcentraler och bestå av konsekutiva bloddonationer som inte har valts för att utesluta förstagångsgivare.

3.1.12 Produkterna ska ha en specificitet på minst 99,5 % för bloddonationer om inte annat anges i de bifogade tabellerna. Specificiteten ska beräknas med användning av frekvensen av upprepade reaktiva (dvs. falskt positiva) resultat hos blodgivare som är negativa för målmarkören.

3.1.13 Produkterna ska utvärderas för fastställande av effekten av eventuellt interfererande substanser, som en del av utvärderingen av prestanda. Vilka möjliga interfererande substanser som ska utvärderas beror i viss grad på reagensens sammansättning och testens utformning. Möjliga interfererande substanser ska fastställas som en del av den riskanalys som fastställs i de väsentliga kraven för varje ny produkt. Sådana störande faktorer kan vara bland annat:

— prov som representerar 'besläktade' infektioner,

— prov från mångföderskor, dvs. kvinnor som haft flera graviditeter, eller patienter med positiv reumatoidfaktor,

— för rekombinanta antigen, humana antikroppar mot komponenter i expressionssystemet, t.ex. antikroppar mot E. coli eller jästceller.

3.1.14 För produkter som av tillverkaren är avsedda att användas med serum och plasma måste utvärderingen av prestanda påvisa att de fungerar lika väl med serum som med plasma. Detta ska påvisas genom undersökning av minst 50 donationer (25 positiva och 25 negativa).

3.1.15 För produkter avsedda att användas med plasma ska utvärderingen av prestanda verifiera produktens prestanda för alla antikoagulanter som enligt tillverkaren kan användas med produkten. Detta ska påvisas genom undersökning av minst 50 donationer (25 positiva och 25 negativa).

3.1.16 Som en del av den obligatoriska riskanalysen ska den felfrekvens inom hela systemet som ger falskt negativa resultat fastställas genom upprepade analyser av svagt positiva prov.

3.1.17 Om en ny medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik i förteckning A i bilaga II inte specifikt omfattas av den gemensamma tekniska specifikationen gäller den gemensamma tekniska specifikationen för en relaterad produkt. Relaterade produkter kan identifieras på olika grunder, t.ex. genom samma eller liknande användningsområde eller likartade risker.

3.2 **Tilläggskrav för kombinerade antigen-/antikroppstester för HIV**

3.2.1 Kombinerade antigen-/antikroppstester för påvisande av HIV avseende HIV-antikroppar och p24-antigen vilka gör anspråk på att kunna användas för påvisande av enbart p24-antigen, ska följa tabellerna 1 och 5 och omfatta kriterier för analytisk sensitivitet för p24-antigen.

3.2.2 Kombinerade antigen-/antikroppstester för påvisande av HIV avseende HIV-antikroppar och p24-antigen som inte gör anspråk på att kunna användas för påvisande av enbart p24-antigen, ska följa tabellerna 1 och 5, men inte omfatta kriterier för analytisk sensitivitet för p24-antigen.

3.3 **Tilläggskrav för nukleinsyraamplifikationstekniker (NAT)**

Kriterierna för utvärdering av prestanda för NAT-tester återfinns i tabell 2.

3.3.1 För amplifikationstester för målsekvenser ska en funktionskontroll för varje testprov (intern kontroll) motsvara det allmänt erkända tekniska utvecklingsstadiet. Så långt det är möjligt ska denna kontroll göras genom hela processen, dvs. under extraktion, amplifiering/hybridisering och detektion.

3.3.2 Den analytiska sensitiviteten eller detektionsgränsen för NAT-tester ska anges som 95 positivt cut off-värde. Detta är den analytkoncentration där 95 % av genomförda tester ger positiva resultat när man använder seriespädningar av ett internationellt referensmaterial, t.ex. en WHO-standard eller ett kalibrerat referensmaterial.

3.3.3 Genotypbestämning ska visas med en lämplig validering av konstruktionen av primer eller probe, och ska också valideras genom undersökning av prov med kända egenskaper och med fastställd genotyp.

3.3.4 Resultaten av kvantitativa NAT-tester ska gå att spåra till internationella standarder eller kalibrerade referensmaterial, om sådana finns, och uttryckas i internationella enheter som används inom det särskilda tillämpningsområdet.

3.3.5 NAT-tester kan användas för att påvisa virus i antikroppsnegativa prov, dvs. preserokonversionsprov. Virus i immunkomplex kan uppträda olika jämfört med fria viruspartiklar, t.ex. under centrifugering. Därför är det viktigt att ta med antikroppsnegativa (preserokonversions-) prov i studier av robusthet.

3.3.6 För undersökning av möjlig korskontamination ska minst fem testkörningar göras med omväxlande negativa och starkt positiva prov under robusthetsstudierna. De starkt positiva proven ska bestå av prov med naturligt förekommande höga virustitrar.

3.3.7 Felfrekvensen inom hela systemet som leder till falskt negativa resultat ska fastställas genom analys av svagt positiva prov. Svagt positiva prov ska innehålla en viruskoncentration som motsvarar 3 gånger det 95 % positiva cut off-värdet på viruskoncentrationer.

3.4 **Gemensamma tekniska specifikationer för tillverkarens kontroll för frisläppande på marknaden av reagenser och reagerande produkter för påvisande, konfirmation och kvantifiering av markörer för HIV-infektion (HIV 1 och 2), HTLV I och II samt hepatit B, C och D (endast immunologiska undersökningar) i prov från människa**

3.4.1 Tillverkarens kontrollkriterier för frisläppande på marknaden ska garantera att varje sats konsekvent identifierar relevanta antigener, epitoper och antikroppar.

3.4.2 Tillverkarens kontroll för frisläppande på marknaden av en sats för screeningtester ska omfatta minst 100 prov som är negativa för den berörda analyten.

3.5 **Gemensamma tekniska specifikationer för utvärdering av prestanda för reagenser och reagerande produkter för bestämning av följande blodgruppsantigener: ABO-blodgruppssystem ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), RH-blodgruppssystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), och KEL:s blodsgruppssystem KEL1 (K)**

Kriterier för utvärdering av prestanda för reagenser och reagerande produkter för bestämning av följande blodgruppsantigener: ABO-blodgruppssystem ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); RH-blodgruppssystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); och KEL:s blodsgruppssystem KEL1 (K), finns i tabell 9.

3.5.1 Alla utvärderingar av prestanda ska utföras genom direkt jämförelse med en etablerad produkt med prestanda som motsvarar det allmänt erkända tekniska utvecklingsstadiet. Den produkt som använts för jämförelsen ska vara CE-märkt om den finns på marknaden vid tidpunkten för utvärderingen av prestanda.

3.5.2 Om avvikande testresultat upptäcks under en utvärdering ska dessa resultat omprövas så långt det är möjligt, till exempel genom

— utvärdering av det avvikande provet med ytterligare testsystem,

— användning av en alternativ metod.

3.5.3 Utvärderingarna av prestanda ska göras på en population som motsvarar den europeiska populationen.

3.5.4 Positiva prov som används vid utvärderingen av prestanda ska väljas så att de avspeglar varierande och svag antigenexpression.

3.5.5 Produkterna ska utvärderas för fastställande av effekten av möjliga interfererande substanser, som en del av utvärderingen av prestanda. Vilka möjliga interfererande substanser som ska utvärderas beror i viss grad på reagensens sammansättning och testens utformning. Möjliga interfererande substanser ska identifieras som en del av den riskanalys som fastställs i de väsentliga kraven för varje ny produkt.

3.5.6 För produkter avsedda att användas med plasma ska utvärderingen av prestanda verifiera produktens prestanda för alla antikoagulanter som enligt tillverkaren kan användas med produkten. Detta ska påvisas genom undersökning av minst 50 donationer.

3.6 **Gemensamma tekniska specifikationer för tillverkarens kontrollkriterier för frisläppande på marknaden av reagenser och reagerande produkter för bestämning av blodgruppsantigener i ABO-blodgruppssystem ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), RH-blodgruppssystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), och KEL:s blodsgruppssystem KEL1 (K)**

3.6.1 Tillverkarens kontrollkriterier för frisläppande på marknaden ska garantera att varje sats konsekvent identifierar relevanta antigener, epitoper och antikroppar.

3.6.2 Kraven på tillverkarens kontroll för frisläppande av en sats på marknaden återfinns i tabell 10.

Tabell 1

Screeningtester: anti-HIV 1 och 2, anti-HTLV I och II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prov	400 HIV 1 100 HIV 2 inkl. 40 non-B-subtyper; alla kända HIV 1-subtyper ska representeras med minst 3 prov per subtyp	300 HTLV I 100 HTLV II	400 (positiva prov) Inkl. prov från olika infektionsstadier och som motsvarar olika antikroppsmönster. Genotyp 1–4: > 20 prov/genotyp (inkl. non-a-subtyper av genotyp 4); 5: > 5 prov; 6: om tillgängliga	400 inkl. subtyper	400 inkl. utvärdering av andra HBV-markörer
	Serokonversionspaneler	20 paneler Ytterligare 10 paneler (hos anmälda organ eller tillverkare)	Definieras när tillgänglig	20 paneler Ytterligare 10 paneler (hos anmälda organ eller tillverkare)	20 paneler Ytterligare 10 paneler (hos anmälda organ eller tillverkare)	Definieras när tillgänglig
Analytisk sensitivitet	Standarder				0,130 IU/ml (Second International Standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC code: 00/588)	
Specificitet	Oselekterade givare (inkl. förstagångsgivare)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Intagna patienter	200	200	200	200	200
	Potentiellt korsreagerande blodprov (RF+, besläktade virus, gravida kvinnor osv.)	100	100	100	100	100

Tabell 2

NAT-tester för HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitativa och kvantitativa tester, inte molekylära typbestämningar)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptanskriterier
NAT	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	
Sensitivitet Detektionsgräns Detektion av analytisk sensitivitet (IU/ml; definieras enligt WHO:s standard eller kalibrerat referensmaterial)	Enligt EP-valideringsriktlinjer [1]: flera spädningsserier i gränsvärdekoncentration; statistisk analys (t.ex. Probitanalys) på grundval av minst 24 replikat; beräkning av 95 % cut off-värde	Detektionsgräns: samma som för kvalitativa tester; kvantifieringsgräns: spädningar av kalibrerade referensberedningar (halv log 10 eller mindre), definition av lägsta och högsta kvantifieringsgräns, precision, exakthet, 'lineart' mätområde, 'dynamiskt område'. Reproducerbarhet på olika koncentrationsnivåer ska anges	Enligt EP-valideringsriktlinjer [1]: flera spädningsserier i gränsvärdekoncentration; statistisk analys (t.ex. Probitanalys) på grundval av minst 24 replikat; beräkning av 95 % cut off-värde		Enligt EP-valideringsriktlinjer [1]: flera spädningsserier i gränsvärdekoncentration; statistisk analys (t.ex. Probitanalys) på grundval av minst 24 replikat; beräkning av 95 % cut off-värde		Enligt EP-valideringsriktlinjer [1]: flera spädningsserier i gränsvärdekoncentration; statistisk analys (t.ex. Probitanalys) på grundval av minst 24 replikat; beräkning av 95 % cut off-värde		
Genotyps-/subtypsdetektion/kvantifieringseffektivitet	Minst 10 prov/subtyp (i den mån de är tillgängliga)	Spädningsserier för alla relevanta genotyper/subtyper, helst av referensmaterial, om tillgängligt	Minst 10 prov/genotyp (i den mån de är tillgängliga)		Om kalibrerat genotypsreferensmaterial är tillgängligt		Om kalibrerat genotypsreferensmaterial är tillgängligt		

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptanskriterier
NAT	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	
	Cellkultursupernatanter (kan ersätta sällsynta HIV 1-subtyper) Enligt EP-valideringssriktlinjer ([1]): *in vitro*-transkript kan vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt	Transkript eller plasmider som kvantifierats med lämpliga metoder får användas	Enligt EP-valideringssriktlinjer ([1]): *in vitro*-transkript kan vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt		Enligt EP-valideringssriktlinjer ([1]): *in vitro*-transkript kan vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt		Enligt EP-valideringssriktlinjer ([1]): in vitro-transkript kan vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt		
Diagnostisk specificitet, negativa prov	500 blodgivare	100 blodgivare	500 blodgivare		500 blodgivare		500 enskilda bloddonationer		
Potentiella korsreaktiva markörer	Med lämplig dokumentation av testutformning (t.ex. sekvensjämförelse) och/eller undersökning av minst 10 humana retroviruspositiva (t.ex. HTLV-) prov	Samma som för kvalitativa tester	Med testutformning och/eller undersökning av minst 10 humana flaviviruspositiva (t.ex. HGV-, YFV-) prov		Med testutformning och/eller undersökning av minst 10 andra DNA-viruspositiva prov		Med testutformning och/eller undersökning av minst 10 humana retrovirus positiva (t.ex. HIV-) prov		
Robusthet		Samma som för kvalitativa tester							

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptanskriterier
NAT	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester Samma som för HIV kvantitativa	
Korskontaminering	Minst 5 körningar med omväxlande starkt positiva (naturligt förekommande) och negativa prov		Minst 5 körningar med omväxlande starkt positiva (naturligt förekommande) och negativa prov		Minst 5 körningar med omväxlande starkt positiva (naturligt förekommande) och negativa prov		Minst 5 körningar med omväxlande starkt positiva (naturligt förekommande) och negativa prov		
Inhibition	Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren		Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren		Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren		Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren		
Felfrekvens inom hela systemet som ger falskt negativa resultat	Minst 100 prov till vilka man lagt till virus med 3 × 95 % pos. cut off-koncentration		Minst 100 prov till vilka man lagt till virus med 3 × 95 % pos. cut off-koncentration		Minst 100 prov till vilka man lagt till virus med 3 × 95 % pos. cut off-koncentration		Minst 100 prov till vilka man lagt till virus med 3 × 95 % pos. cut off-koncentration		99/100 positiva testresultat

([1]) Europeiska farmakopén (European Pharmacopoeia guideline).

Anm.: Acceptanskriterier för 'felfrekvens inom hela systemet som ger falskt negativa resultat' är 99/100 positiva testresultat.

För kvantitativa NAT-tester ska en undersökning göras på minst 100 positiva prov som avspeglar normala användningsförhållanden (t.ex. har proven inte valts ut i förhand). Jämförande resultat med andra NAT-testsystem ska genereras parallellt.

För kvalitativa NAT-tester ska det göras en undersökning om diagnostisk sensitivitet med hjälp av minst 10 serokonversionspaneler. Jämförande resultat med andra NAT-testsystem ska genereras parallellt.

Tabell 3

Snabbtester: anti-HIV 1 och 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I II

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Acceptanskriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prov	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester
	Serokonversionspaneler	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester	Samma kriterier som för screeningtester
Diagnostisk specificitet	Negativa prov	1 000 bloddonationer 200 kliniska prov 200 prov från gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prov	1 000 bloddonationer 200 kliniska prov 200 prov från gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prov	1 000 bloddonationer 200 kliniska prov 200 prov från gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prov	1 000 bloddonationer 200 kliniska prov 100 potentiellt interfererande prov	1 000 bloddonationer 200 kliniska prov 200 prov från gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prov	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabell 4

Konfirmationstester/kompletterande tester för anti-HIV 1 och 2, anti-HTLV I och II, anti-HCV, HBsAg

		Konfirmationstest för anti-HIV	Konfirmationstest för anti-HTLV	Kompletterande test för anti-HCV	Konfirmationstest för HBsAg	Acceptanskriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prov	200 HIV 1 och 100 HIV 2 Inkl. prov från olika infektionsstadier och som motsvarar olika antikroppsmönster	200 HTLV I och 100 HTLV II	300 HCV (positiva prov) Inkl. prov från olika infektionsstadier och som motsvarar olika antikroppsmönster. Genotyp 1–4: > 20 prov (inkl. non-a-subtyper av genotyp 4); 5: > 5 prov; 6: om tillgängliga	300 HBsAg Inkl. prov från olika infektionsstadier 20 'starkt positiva' prov (> 26 IU/ml); 20 prov i cut off-området	Korrekt identifiering som positiv (eller indeterminant), inte negativ
	Serokonversionspaneler	15 serokonversionspaneler/ paneler med låga titrar		15 serokonversionspaneler/ paneler med låga titrar	15 serokonversionspaneler/ paneler med låga titrar	
Analytisk sensitivitet	Standarder				Second International Standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC code: 00/588	
Diagnostisk specificitet	Negativa prov	200 bloddonationer 200 kliniska prov, inkl. från gravida kvinnor 50 potentiellt interfererande prov, inkl. prov med indeterminanta resultat i andra konfirmationstester	200 bloddonationer 200 kliniska prov, inkl. från gravida kvinnor 50 potentiellt interfererande prov, inkl. prov med indeterminanta resultat i andra konfirmationstester	200 bloddonationer 200 kliniska prov, inkl. från gravida kvinnor 50 potentiellt interfererande prov, inkl. prov med indeterminanta resultat i andra konfirmationstester	10 falskt positiva från utvärderingen av prestanda för screeningtester, om tillgängliga [1] 50 potentiellt interfererande prov	Inga falskt positiva resultat/ [1] ingen neutralisation

[1] Acceptanskriterier: ingen neutralisation för konfirmationstest för HBsAg.

Tabell 5

HIV 1-antigen

		HIV 1-antigentest	Acceptanskriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prov	50 HIV 1 Ag-positiva 50 cellkultursupernatanter inkl. olika HIV 1-subtyper och HIV 2	Korrekt identifiering (efter neutralisation)
	Serokonversionspaneler	20 serokonversionspaneler/paneler med låga titrar	
Analytisk sensitivitet	Standarder	HIV-1 p24-antigen, 1st International Reference Reagent, NIBSC code: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnostisk specificitet		200 bloddonationer 200 kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	≥ 99,5 % efter neutralisation

Tabell 6

Sero- och genotypningstester: HCV

		Sero- och genotypningstester: HCV	Acceptanskriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prov	200 (positiva prov) Inkl. prov från olika infektionsstadier och som motsvarar olika antikroppsmönster. Genotyp 1–4: > 20 prov (inkl. non-a-subtyper av genotyp 4); 5: > 5 prov; 6: om tillgängliga	≥ 95 % överensstämmelse mellan serotypning och genotypning ≥ 95 % överensstämmelse mellan genotypning och sekvensering.
Diagnostisk specificitet	Negativa prov	100	

Tabell 7

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

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Acceptanskriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prov	100 vaccinerade 100 naturligt infekterade personer	200 Inkl. prov från olika infektionsstadier (akut/kronisk osv.) Acceptanskriterierna bör endast tillämpas på prov från akuta infektionsstadier	200 Inkl. prov från olika infektionsstadier (akut/kronisk osv.)	200 Inkl. prov från olika infektionsstadier (akut/kronisk osv.)	≥ 98 %
	Serokonversionspaneler	10 uppföljningar eller anti-HB-serokonversioner	Om tillgängliga			
Analytisk sensitivitet	Standarder	WHO 1st International Reference Preparation 1977; NIBSC, Storbritannien			HBe - Referenzantigen 82; PEI, Tyskland	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostisk specificitet	Negativa prov	500 bloddonationer Inkl. kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	200 bloddonationer 200 kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	200 bloddonationer 200 kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	200 bloddonationer 200 kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	≥ 98 %

Tabell 8

HDV-markörer: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta-antigen

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigen	Acceptanskriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prov	100 Med specificering av HBV-markörer	50 Med specificering av HBV-markörer	10 Med specificering av HBV-markörer	≥ 98 %
Diagnostisk specificitet	Negativa prov	200 Inkl. kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	200 Inkl. kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	200 Inkl. kliniska prov 50 potentiellt interfererande prov	≥ 98 %

Tabell 9

Blodgruppsantigener i ABO-, RH- och KEL-systemen

	1	2	3
Specificitet	Antal tester per rekommenderad metod	Totalt antal prov som ska testas för en produkt som ska lanseras	Totalt antal prov som ska testas för en ny formulering eller användningen av välkarakteriserade reagenser
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

Acceptanskriterier:

Alla reagenser ovan ska uppvisa testresultat som är jämförbara med etablerade reagenser med acceptabla prestanda vad gäller produktens angivna reaktivitet. För etablerade reagenser vars tillämpning eller användning har ändrats eller utvidgats bör ytterligare tester göras i enlighet med kraven i kolumn 1.

Utvärderingen av prestanda för anti-D-reagenser ska omfatta tester mot ett antal svaga RH1 (D)- och partiella RH1 (D)-prov beroende på produktens avsedda användning.

Kvalifikationer:

Kliniska prov: 10 % av testpopulationen
Neonatala prov: > 2 % av testpopulationen
ABO-prov: > 40 % A-, B-positiva
'svagt D': > 2 % av RH1 (D)-positiva

Tabell 10

Kriterier för frisläppande av satser av reagenser och reagerande produkter för blodgruppsantigenbestämning i ABO-, RH- och KEL-systemen

Krav för undersökning av specificitet för varje reagens

1. **Testreagenser**

Blodgrupperingsreagenser	Minimiantal kontrollceller som ska testas							
	Positiva reaktioner					Negativa reaktioner		
	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	svagt 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-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		

(*) Endast med rekommenderade tekniker när reaktivitet mot dessa antigener har angetts.

Anm.: Polyklonala reagenser ska testas i förhållande till en bredare cellpanel för att bekräfta specificiteten och utesluta förekomsten av oönskade kontaminerande antikroppar.

Acceptanskriterier:

Varje reagenssats måste uppvisa entydiga positiva eller negativa resultat med alla rekommenderade tekniker i enlighet med de resultat man fått via data från utvärderingen av prestanda.

2. **Kontrollmaterial (röda celler)**

Fenotypen av röda celler som används vid kontrollen av blodgrupperingsreagenser som anges i förteckningen ovan ska bekräftas med en etablerad produkt."