Dieser Text dient lediglich zu Informationszwecken und hat keine Rechtswirkung. Die EU-Organe übernehmen keine Haftung für seinen Inhalt. Verbindliche Fassungen der betreffenden Rechtsakte einschließlich ihrer Präambeln sind nur die im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und auf EUR-Lex verfügbaren Texte. Diese amtlichen Texte sind über die Links in diesem Dokument unmittelbar zugänglich

►**B**

ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION

vom 7. Mai 2002

über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-Vitro-Diagnostika

(Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2002) 1344)

(Text von Bedeutung für den EWR)

(2002/364/EG)

(ABl. L 131 vom 16.5.2002, S. 17)

Geändert durch:

		Amtsblatt		
		Nr.	Seite	Datum
►**M1**	Entscheidung 2009/108/EG der Kommission vom 3. Februar 2009	L 39	34	10.2.2009
►**M2**	Entscheidung 2009/886/EG der Kommission vom 27. November 2009	L 318	25	4.12.2009
►**M3**	Beschluss 2011/869/EU der Kommission vom 20. Dezember 2011	L 341	63	22.12.2011
►**M4**	Durchführungsbeschluss (EU) 2019/1244 der Kommission vom 1. Juli 2019	L 193	1	19.7.2019

▼B

ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION

vom 7. Mai 2002

über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-Vitro-Diagnostika

(Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2002) 1344)

(Text von Bedeutung für den EWR)

(2002/364/EG)

Artikel 1

Die im Anhang der vorliegenden Entscheidung aufgeführten Technischen Spezifikationen werden als Gemeinsame Technische Spezifikationen für die in Anhang II Liste A der Richtlinie 98/79/EG genannten In-Vitro-Diagnostika verabschiedet.

Artikel 2

Diese Entscheidung ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

▼M2

ANHANG

GTS — GEMEINSAME TECHNISCHE SPEZIFIKATIONEN FÜR IN-VITRO-DIAGNOSTIKA

1 ANWENDUNGSBEREICH

Die in diesem Anhang aufgeführten technischen Spezifikationen gelten für die Zwecke von Anhang II Liste A der Richtlinie 98/79/EG.

2 BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

(Diagnostische) Sensitivität

Die Wahrscheinlichkeit, dass das Produkt bei Vorhandensein des Zielmarkers einen positiven Befund anzeigt.

Echt positiv

Der positive Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist bekannt und wird von dem Produkt korrekt angezeigt.

Falsch negativ

Der positive Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist bekannt, wird von dem Produkt jedoch nicht korrekt angezeigt.

(Diagnostische) Spezifität

Die Wahrscheinlichkeit, dass das Produkt bei Nichtvorhandensein des Zielmarkers einen negativen Befund anzeigt.

Falsch positiv

Der negative Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist bekannt, wird von dem Produkt jedoch nicht korrekt angezeigt.

Echt negativ

Der negative Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist bekannt und wird von dem Produkt korrekt angezeigt.

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität kann als Nachweisgrenze definiert werden, d. h. die kleinste Menge des Zielmarkers, die sich genau nachweisen lässt.

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität gibt an, in welchem Maße sich mit dem Verfahren ausschließlich der Zielmarker nachweisen lässt.

Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken (NAT)

Der Begriff „NAT“ bezeichnet Tests für den Nachweis bzw. die Quantifizierung von Nukleinsäuren entweder durch Amplifikation einer Zielsequenz oder durch Amplifikation eines Signals oder auch durch Hybridisierung.

Schnelltest

Der Begriff „Schnelltest“ bezeichnet qualitative oder semi-quantitative In-vitro-Diagnostika, die einzeln oder in Kleinserien verwendet werden, bei denen mit nicht automatisierten Verfahren gearbeitet wird und die dazu konzipiert wurden, ein rasches Ergebnis anzuzeigen.

Robustheit

Die Robustheit eines Analyseverfahrens sagt aus, in welchem Ausmaß ein Analyseverfahren von kleinen, absichtlichen Veränderungen der Verfahrensparameter unbeeinflusst bleibt, und gibt an, wie verlässlich es unter normalen Einsatzbedingungen ist.

▼M2

Fehlerrate des Gesamtsystems

Die Fehlerrate des Gesamtsystems gibt an, wie häufig Fehler auftreten, wenn das gesamte Verfahren nach den Angaben des Herstellers durchgeführt wurde.

Bestätigungstest

Der Begriff „Bestätigungstest“ bezeichnet einen Test, der zur Bestätigung des Reaktionsergebnisses eines Screeningtests eingesetzt wird.

Virustypisierungstest

Bei einem Virustypisierungstest handelt es sich um einen Test, der zur Typisierung mithilfe bereits als positiv bekannter Proben, nicht aber zur Primärdiagnose einer Infektion oder zu Screeningzwecken eingesetzt wird.

Proben der HIV-Serokonversion

Proben der HIV-Serokonversion sind wie folgt definiert:

— p24-Antigen- und/oder HIV-RNA-positiv,

— von allen Antikörper-Screeningtests erkannt,

— Bestätigungstests mit positivem oder nicht eindeutigem Befund.

Proben der frühen HIV-Serokonversion

Proben der frühen HIV-Serokonversion sind wie folgt definiert:

— p24-Antigen- und/oder HIV-RNA-positiv,

— nicht von allen Antikörper-Screeningtests erkannt,

— Bestätigungstests mit negativem oder nicht eindeutigem Befund.

3 GEMEINSAME TECHNISCHE SPEZIFIKATIONEN (GTS) FÜR PRODUKTE, DIE IN ANHANG II LISTE A DER RICHTLINIE 98/79/EG AUFGEFÜHRT SIND

3.1 **GTS für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern einer Infektion mit HIV (HIV 1 und 2), HTLV I und II sowie Hepatitis B, C und D in Proben menschlichen Ursprungs**

Allgemeine Grundsätze

▼M4

3.1.1 Produkte zum Nachweis von Virusinfektionen müssen den in Tabelle 1 und Tabelle 5 genannten Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Virustypen und nachweisbaren Entitäten (Antigen und/oder Antikörper) genügen. Siehe dazu auch Grundsatz 3.1.11 für Screeningtests.

▼M2

3.1.2 Produkte, die vom Hersteller für den Test von anderen Körperflüssigkeiten als Serum oder Plasma bestimmt sind, z. B. Urin, Speichel usw., müssen den gleichen GTS-Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen wie Serum- oder Plasmatests. Bei der Leistungsbewertung sind Proben derselben Individuen sowohl mittels der zuzulassenden Tests als auch mittels eines Serum- bzw. Plasmatests zu untersuchen.

3.1.3 Produkte, die vom Hersteller für die Eigenanwendung, d. h. die Anwendung in einer häuslichen Umgebung, bestimmt sind, müssen den gleichen GTS-Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen wie entsprechende Produkte für die Anwendung in einem professionellen Umfeld. Die betreffenden Teile der Leistungsbewertung sind von geeigneten Laienanwendern durchzuführen (oder zu wiederholen), um die Funktionsweise des Produkts und seine Bedienungsanleitung zu validieren.

▼M2

3.1.4 Sämtliche Leistungsbewertungen sind in direktem Vergleich mit einem Produkt durchzuführen, das dem Stand der Technik entspricht. Für den Vergleich muss ein CE-gekennzeichnetes Produkt verwendet werden, sofern ein solches zum Zeitpunkt der Leistungsbewertung am Markt verfügbar ist

3.1.5 Treten innerhalb einer Bewertung abweichende Testergebnisse auf, so sind sie möglichst weitgehend aufzuklären, beispielsweise

— durch eine Bewertung der abweichenden Probe in weiteren Tests,

— durch die Verwendung eines alternativen Verfahrens oder Markers,

— durch die Überprüfung des Patienten im Hinblick auf seinen klinischen Status und seine Diagnose und

— durch das Testen von Folgeproben.

3.1.6 Leistungsbewertungen sind an einer Population durchzuführen, die der europäischen Bevölkerung entspricht.

3.1.7 In einer Leistungsbewertung verwendete positive Proben sind so auszuwählen, dass sie verschiedene Stadien der betreffenden Krankheit (en), unterschiedliche Antikörpermuster, unterschiedliche Genotypen, Subtypen, Mutanten usw. widerspiegeln.

3.1.8 Die Sensitivität bei echt positiven und Serokonversionsproben ist wie folgt zu bewerten:

3.1.8.1 Die diagnostische Sensitivität von Produkten während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. Unabhängig davon, ob von der benannten Stelle oder dem Hersteller weitere Tests an den gleichen oder an zusätzlichen Serokonversionspanels vorgenommen werden, müssen die Ergebnisse die ursprünglichen Daten der Leistungsbewertung bestätigen (siehe Tabelle 1). Serokonversionspanels sollten mit (einer) negativen Blutprobe(n) beginnen und die Intervalle zwischen den Blutabnahmen sollten kurz sein.

3.1.8.2 Bei Blut-Screening-Produkten (mit Ausnahme der HBsAg- und der Anti-HBc-Tests) muss das Produkt, das die CE-Kennzeichnung erhalten soll, für alle echt positiven Proben einen positiven Befund anzeigen (Tabelle 1). Bei HBsAg- und Anti-HBc-Tests muss das neue Produkt eine Gesamtleistung erbringen, die derjenigen des etablierten Produkts (vgl. Grundsatz 3.1.4) zumindest gleichwertig ist.

3.1.8.3 Bei HIV-Tests:

— muss für alle Proben der HIV-Serokonversion ein positiver Befund angezeigt werden und

— es müssen mindestens 40 Proben der frühen HIV-Serokonversion getestet werden. Die Ergebnisse sollten dem Stand der Technik entsprechen.

3.1.9 Die Leistungsbewertung von Screeningtests muss (sofern bei seltenen Infektionen erhältlich) 25 positive frische Serum- bzw. Plasmaproben vom gleichen Tag umfassen (≤ ein Tag nach Blutabnahme).

3.1.10 In einer Leistungsbewertung verwendete negative Proben sind so auszuwählen, dass sie die Zielpopulation widerspiegeln, für die der Test bestimmt ist, beispielsweise Blutspender, Krankenhauspatienten, Schwangere usw.

3.1.11 Bei Leistungsbewertungen für Screeningtests (Tabelle 1) sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinander folgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.

▼M2

3.1.12 Sofern in den beigefügten Tabellen nicht anders angegeben, müssen die Produkte bei Blutspenden eine Spezifität von mindestens 99,5 % aufweisen. Die Spezifität wird berechnet, indem man berücksichtigt, wie häufig bei Blutspendern, die hinsichtlich des Zielmarkers negativ sind, bei wiederholter Testung ein reaktives Ergebnis (d. h. ein falsch positiver Befund) auftritt.

3.1.13 Als Teil der Leistungsbewertung sind die Produkte auch im Hinblick auf die Wirkung potenziell störender Substanzen zu bewerten. Welche potenziell störenden Substanzen bewertet werden, hängt bis zu einem gewissen Grad von der Zusammensetzung des Reagens und dem Versuchsaufbau ab. Die Ermittlung potenziell störender Stoffe ist Bestandteil der Risikoanalyse, die nach den grundlegenden Anforderungen für jedes neue Produkt vorgeschrieben ist; dies kann beispielsweise auch Folgendes umfassen:

— Proben, die „verwandte“ Infektionen darstellen,

— Multipara-Proben, d. h. Proben von Frauen, die mehrmals schwanger waren; weiterhin Proben von Patienten, die einen positiven Rheumafaktor-Befund aufweisen,

— bei rekombinanten Antigenen Proben, die menschliche Antikörper gegen Komponenten des Expressionssystems, wie beispielsweise Anti-E.-coli oder Anti-Hefe aufweisen.

3.1.14 Bei Produkten, die vom Hersteller zur Untersuchung von Serum und Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Serum-Plasma-Entsprechung nachzuweisen. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden (25 positiven und 25 negativen) zu führen.

3.1.15 Bei Produkten, die zur Verwendung mit Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Leistung des Produkts unter Verwendung aller Antikoagulanzien nachzuweisen, die der Hersteller für die Verwendung mit diesem Produkt angibt. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden (25 positiven und 25 negativen) zu führen.

3.1.16 Als Bestandteil der erforderlichen Risikoanalyse ist die zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems in wiederholten Tests an schwach positiven Proben zu ermitteln.

3.1.17 Wenn es für ein neues unter Anhang II Liste A fallendes In-vitro-Diagnostikum keine Gemeinsamen Technischen Spezifikationen gibt, so sind die GTS für ein verwandtes Produkt maßgeblich. Verwandte Produkte lassen sich anhand verschiedener Kriterien feststellen, z. B. derselbe oder ähnlicher Verwendungszweck oder ähnliche Risiken.

▼M4

3.2 **Zusätzliche Anforderungen an kombinierte HIV- und HCV-Antigen/-Antikörper-Tests**

3.2.1 Kombinierte HIV-Antigen/Antikörper-Tests, die zum Nachweis des HIV-1-p24-Antigens und der HIV-1/2-Antikörper bestimmt sind, müssen den in Tabelle 1 und Tabelle 5 genannten Anforderungen an die Sensitivität und Spezifität genügen.

3.2.2 Kombinierte Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antigen/Antikörper-Tests, die zum Nachweis des HCV-Antigens und der HCV-Antikörper bestimmt sind, müssen den in Tabelle 1 und Tabelle 5 genannten Anforderungen an die Sensitivität und Spezifität genügen. Die HCV-Serokonversionspanels zur Erprobung von kombinierten HCV-Antigen/Antikörper-Tests müssen mit einer oder mehreren negativen Blutproben beginnen und Proben der frühen HCV-Infektion umfassen (HCV-Kernantigen und/oder HCV-RNA-positiv, aber anti-HCV-negativ). Kombinierte HCV-Antigen/Antikörper-Tests müssen gegenüber „reinen“ HCV-Antikörper-Tests eine erhöhte Sensitivität im Frühstadium der HCV-Infektion aufweisen.

▼M2

3.3 **Zusätzliche Anforderungen für Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken (NAT)**

Die Kriterien für die Leistungsbewertung von NAT-Assays sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

3.3.1 Bei Assays zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Diese Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und den Nachweis überprüfen.

▼M4

3.3.2 Die analytische Sensitivität oder die Nachweisgrenze bei NAT-Assays ist durch den 95 % positiven Cut-Off-Wert anzugeben. Dieser Wert entspricht der Analytenkonzentration, bei der in 95 % der Testläufe positive Befunde angezeigt werden, und zwar bei Verdünnungsreihen eines internationalen Referenzmaterials, soweit verfügbar, z. B. eines internationalen Standards der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder eines daran kalibrierten Referenzmaterials.

3.3.2a Qualitative HIV-NAT-Assays zum Nachweis von HIV in Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen oder in einem ihrer Derivate, um ihre Eignung für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe zu bewerten, sind sowohl für den Nachweis von HIV-1 als auch von HIV-2 auszulegen.

3.3.2b Qualitative HIV-NAT-Assays, bei denen es sich nicht um Virustypisierungstests handelt, sind so auszulegen, dass der potenzielle Ausfall einer HIV-1-NAT-Zielregion – unter anderem durch die Verwendung zweier unabhängiger Zielregionen – kompensiert werden kann.

▼M2

3.3.3 Die Genotyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.

3.3.4 Die Ergebnisse quantitativer NAT-Assays müssen sich auf internationale Standards oder an ihnen kalibrierte Referenzmaterialien, sofern vorhanden, zurückführen lassen und in internationalen Einheiten ausgedrückt werden, die in dem speziellen Anwendungsbereich verwendet werden.

3.3.5 NAT-Assays können zum Virusnachweis in antikörper-negativen Proben, d. h. Proben aus der Präserokonversionsphase, verwendet werden. Viren innerhalb von Immunkomplexen können sich, beispielsweise während eines Zentrifugiervorgangs, anders als freie Viren verhalten. Daher ist es wichtig, dass in Robustheitsstudien antikörper-negative Proben (aus der Präserokonversionsphase) enthalten sind.

3.3.6 Zur Untersuchung möglicher Verschleppungen sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die hoch positiven Proben sollen auch Proben mit natürlich auftretenden, hohen Virustitern umfassen.

3.3.7 Die Fehlerrate des Gesamtsystems, die zu falsch negativen Befunden führt, ist durch das Testen schwach positiver Proben zu ermitteln. Diese schwach positiven Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.

▼M2

3.4 **GTS für Freigabetests des Herstellers bei Reagenzien und Reagenzprodukten zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern einer Infektion mit HIV (HIV 1 und 2), HTLV I und II sowie Hepatitis B, C und D in Proben menschlichen Ursprungs (nur Immunoassays)**

3.4.1 Durch die Kriterien für die Freigabetests des Herstellers ist sicherzustellen, dass für jede Charge die relevanten Antigene, Epitope und Antikörper einheitlich und durchgängig erkennbar sind.

3.4.2. Die Chargenfreigabetests des Herstellers für Screeningtests müssen mindestens 100 Proben mit negativem Befund für den relevanten Analyten umfassen.

3.5 **GTS für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: AB0-Blutgruppensystem AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A, B), Rhesus-Blutgruppensystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), Kell-Blutgruppensystem KEL1 (K)**

Die Kriterien für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: AB0-Blutgruppensystem AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A, B), Rhesus-Blutgruppensystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), Kell-Blutgruppensystem KEL1 (K) sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

3.5.1 Sämtliche Leistungsbewertungen sind in direktem Vergleich mit einem eingeführten Produkt durchzuführen, das dem Stand der Technik entspricht. Für den Vergleich muss ein CE-gekennzeichnetes Produkt verwendet werden, sofern ein solches zum Zeitpunkt der Leistungsbewertung am Markt verfügbar ist

3.5.2 Treten innerhalb einer Bewertung abweichende Testergebnisse auf, so sind sie möglichst weitgehend aufzuklären, beispielsweise

— durch eine Bewertung der abweichenden Probe in weiteren Tests,

— durch die Verwendung eines alternativen Verfahrens.

3.5.3 Leistungsbewertungen sind an einer Population durchzuführen, die der europäischen Bevölkerung entspricht.

3.5.4 Die für die Leistungsbewertung verwendeten positiven Proben sind so auszuwählen, dass sie auch eine abweichende und schwache Antigen-Expression widerspiegeln.

3.5.5 Als Teil der Leistungsbewertung sind die Produkte auch im Hinblick auf die Wirkung potenziell störender Substanzen zu bewerten. Welche potenziell störenden Substanzen bewertet werden, hängt bis zu einem gewissen Grad von der Zusammensetzung des Reagens und dem Versuchsaufbau ab. Die Ermittlung potenziell störender Substanzen ist Bestandteil der Risikoanalyse, die nach den grundlegenden Anforderungen für jedes neue Produkt vorgeschrieben ist.

3.5.6 Bei Produkten, die zur Verwendung mit Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Leistung des Produkts unter Verwendung aller Antikoagulanzien nachzuweisen, die der Hersteller für die Verwendung mit diesem Produkt angibt. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden zu führen.

3.6 **GTS für Freigabetests des Herstellers bei Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: AB0-Blutgruppensystem AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A, B), Rhesus-Blutgruppensystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), Kell-Blutgruppensystem KEL1 (K)**

▼M2

3.6.1 Durch die Kriterien für die Freigabetests des Herstellers ist sicherzustellen, dass für jede Charge die relevanten Antigene, Epitope und Antikörper einheitlich und durchgängig erkennbar sind.

3.6.2 Die Anforderungen an die Chargenfreigabetests der Hersteller sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

▼M3

3.7 **GTS für Tests zum Screening von Blutspenden zum Nachweis der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)**

GTS für Tests zum Screening von Blutspenden zum Nachweis der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) sind in Tabelle 11 enthalten.

▼M4

Tabelle 1

Screeningtests: Anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ak, Anti-HTLV I/II, Anti-HCV, HCV Ag/Ak, HBsAg, Anti-HBc

		Anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ak	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV, HCV Ag/Ak	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	400 HIV-1 100 HIV-2 darunter 40 Nicht-B-Subtypen, alle verfügbaren HIV/1-Subtypen müssen mit mindestens 3 Proben je Subtyp vertreten sein	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positive Proben) darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln Genotypen 1-4: > 20 Proben je Genotyp (einschließlich nicht-A-Subtypen von Genotyp 4); 5: > 5 Proben 6: sofern verfügbar	400 darunter Berücksichtigung der Subtypen	400 einschließlich Bewertung anderer HBV-Marker
	Serokonversionspanels	20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	Festzulegen, wenn verfügbar	20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	Festzulegen, wenn verfügbar
Analytische Sensitivität	Standards				0,130 IE/ml (Internationaler Standard der WHO: Dritter Internationaler Standard für HBsAg, Subtypen ayw1/adw2, HBV-Genotyp B4, NIBSC-Code: 12/226)	
Spezifität	Nicht selektierte Spender (einschließlich Erstspender)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Krankenhauspatienten	200	200	200	200	200
	Blutproben mit möglicher Kreuzreaktion (RF-positiv, verwandte Viren, Schwangere usw.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabelle 2

NAT-Tests bei HIV 1, HCV, HBV und HTLV I/II (qualitative und quantitative Tests, nicht molekulare Typisierung)

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
NAT	qualitativ	quantitativ	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
Sensitivität Nachweisgrenze Nachweis der analytischen Sensitivität (IE/ml; festgelegt nach WHO-Standards oder daran kalibrierten Referenzmaterialien)	Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)	Nachweisgrenze: wie bei qualitativen Tests; Quantifizierungsgrenze: Verdünnungen (halb-log. 10 oder weniger) kalibrierter Referenzpräparate, Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen ist nachzuweisen.	Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)		Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)		Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
NAT	qualitativ	quantitativ	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
Genotyp/Subtyp-Bestimmung/Effizienz der quantitativen Bestimmung	Mindestens 10 Proben je Subtyp (sofern vorhanden)	Verdünnungsreihen aller relevanten Genotypen/Subtypen, vorzugsweise von Referenzmaterialien, sofern vorhanden	Mindestens 10 Proben je Genotyp (sofern vorhanden)		Sofern kalibrierte Referenzmaterialien für den Genotyp vorhanden sind		Sofern kalibrierte Referenzmaterialien für den Genotyp vorhanden sind		
	Zellkulturüberstände (könnten seltene HIV-1-Subtypen ersetzen)	Mit geeigneten Verfahren quantifizierte Transkripte oder Plasmide dürfen verwendet werden.							
	Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]) soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, In-vitro-Transkripte mögliche Alternative		Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]) soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, In-vitro-Transkripte mögliche Alternative		Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]) soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, In-vitro-Transkripte mögliche Alternative		Gemäß EP-Validierungsleitlinie ([1]) soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, In-vitro-Transkripte mögliche Alternative		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
NAT	qualitativ	quantitativ	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
Diagnostische Spezifität negative Proben	500 Blutspender	100 Blutspender	500 Blutspender		500 Blutspender		500 einzelne Blutspenden		
Marker mit möglicher Kreuzreaktion	Durch Nachweis eines geeigneten Testdesigns (z. B. Sequenzvergleich) und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für humane Retroviren (z. B. HTLV) positiv sind	Wie bei qualitativen Tests	Durch Testdesign und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für humane Flaviviren (z. B. HGV, YFV) positiv sind		Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für andere DNA-Viren positiv sind		Durch Testdesign und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für humane Retroviren (z. B. HIV-) positiv sind		
Robustheit		Wie bei qualitativen Tests							
Kreuzkontaminierung	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben		Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben		Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben		Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
NAT	qualitativ	quantitativ	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
Inhibition	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens		Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens		Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens		Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens		
Zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben		Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben		Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben		Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben		99/100 Tests sind positiv

([1]) Leitlinie des Europäischen Arzneibuchs.

Anmerkung: Als Akzeptanzkriterium für die „zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems“ gilt 99 positive Befunde bei 100 Tests.Für quantitative NATs ist an mindestens 100 positiven Proben eine Studie durchzuführen, die den Routinebedingungen der Anwender entspricht (z. B. keine Vorauswahl der Proben). Parallel dazu sind Vergleichsdaten mit einem anderen NAT-Testsystem zu gewinnen.Für qualitative NATs ist die diagnostische Sensitivität an mindestens 10 Serokonversionspanels zu untersuchen. Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Testsystemen zu erzeugen.

▼M2

Tabelle 3

Schnelltests für Anti-HIV 1 und 2, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HTLV I und II

		Anti-HIV1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV-I/II	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests
	Serokonversionspanels	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests	Kriterien wie bei Screeningtests
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 potenziell störende Proben	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 potenziell störende Proben	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 potenziell störende Proben	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 100 potenziell störende Proben	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 potenziell störende Proben	≥ 99 % (Anti-HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Tabelle 4

Bestätigungs-/Ergänzungstests für Anti-HIV 1 und 2, Anti-HTLV I und II, Anti-HCV, HBsAg

		Anti-HIV-Bestätigungstest	Anti-HTLV-Bestätigungstest	HCV-Ergänzungstest	HbsAg-Bestätigungstest	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	200 HIV-1 und 100 HIV-2	200 HTLV-I und 100 HTLV-II	300 HCV (positive Proben)	300 HBsAg	Korrekte Bestimmung als positiv (oder unbestimmt), nicht negativ
		Darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln		Darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln. Genotypen 1-4: > 20 Proben (einschließlich Nicht-A-Subtypen von Genotyp 4); 5: > 5 Proben, 6: sofern vorhanden	Darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien 20 hoch positive Proben (> 26 IE/ml); 20 Proben im Cut-Off-Bereich	
	Serokonversionspanels	15 Serokonversionspanels/ Niedrigtiterpanels		15 Serokonversionspanels/ Niedrigtiterpanels	15 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels	
Analytische Sensitivität	Standards				zweite Internationale Norm für HbsAg, Subtyp adw2, Genotyp A, NIBSC-Code 00/588	
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	200 Blutspenden	200 Blutspenden	200 Blutspenden	10 falsch positive Befunde aus der Leistungsbewertung des Screeningtests ([1])	Keine falsch positiven Befunde/ ([1]) keine Neutralisierung
		200 klinische Proben, darunter auch von Schwangeren	200 klinische Proben, darunter auch von Schwangeren	200 klinische Proben, darunter auch von Schwangeren		
		50 potenziell störende Proben, darunter auch Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests	50 potenziell störende Proben, darunter auch Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests	50 potenziell störende Proben, darunter auch Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests	50 potenziell störende Proben	

([1]) Akzeptanzkriterium: keine Neutralisierung bei HBsAg-Bestätigungstest.

▼M4

Tabelle 5

HIV-1-Antigen, HIV-Ag/Ak, HCV-Antigen, HCV Ag/Ak

		HIV-1-Antigen und HIV-Ag/Ak-Tests	HCV-Antigen und HCV-Ag/Ak-Tests	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	50 HIV-1-Antigen-positive Proben 50 Zellkulturüberstände, darunter auch verschiedene HIV-1-Subtypen und HIV-2	25 HCV-Kernantigen- und/oder HCV-RNA-positive aber Anti-HCV-negative Proben, einschließlich HCV-Genotypen 1-6 (sofern ein Genotyp nicht verfügbar ist, ist eine Begründung zu liefern)	Siehe den allgemeinen Grundsatz in Nummer 3.1.8.
	Serokonversionspanels ([1])	20 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels	20 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels	
Analytische Sensitivität	Standards	HIV-1-p24-Antigen, erstes Internationales Referenzreagens, NIBSC-Code: 90/636	Die HCV-Kernantigen-Nachweisgrenze ist mit Hilfe von Verdünnungen des internationalen HCV-Kernantigen-Standards der WHO zu untersuchen: (HCV-Kern-Antigen-Produktcode: PEI 129096/12)	Für das HIV-1-p24-Antigen: ≤ 2 IE/ml
Diagnostische Spezifität		200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Blutspenden, 200 klinische Proben, 50 potenziell störende Proben	≥ 99,5 % nach Neutralisierung oder, wenn kein Neutralisationstest vorliegt, nach Klärung des Probenstatus gemäß den allgemeinen Grundsätzen in Nummer 3.1.5

([1]) Die Gesamtzahl der Serokonversionspanels bei kombinierten Ag-/Ak-Tests (aus Tabellen 1 und 5) muss nicht größer als 30 sein.

▼M2

Tabelle 6

Serotypisierungs- und Genotypisierungstest: HCV

		HCV-Serotypisierungs- und Genotypisierungstest	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	200 (positive Proben) darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln Genotypen 1-4: > 20 Proben (einschließlich nicht-A-Subtypen von Genotyp 4); 5: > 5 Proben, 6: sofern vorhanden	≥ 95 % Übereinstimmung zwischen Serotypisierung und Genotypisierung > 95 % Übereinstimmung zwischen Genotypisierung und Sequenzierung
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	100	

▼M2

Tabelle 7

HBV-Marker: Anti-HBs, Anti-HBc IgM, Anti-HBe, HBeAg

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	100 Impflinge 100 natürlich infizierte Personen	200 darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/chronisch usw.) Das Akzeptanzkriterium sollte nur auf Proben aus dem akuten Infektionsstadium angewandt werden.	200 darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/chronisch usw.)	200 darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/chronisch usw.)	≥ 98 %
	Serokonversionspanels	10 Verläufe oder Anti-HBs-Serokonversionen	Sofern verfügbar			
Analytische Sensitivität	Standards	1. internationales WHO-Referenzpräparat 1977; NIBSC, Vereinigtes Königreich			HBe-Referenzantigen 82; PEI, Deutschland	Anti-HBs: < 10 mIE/ml
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	500 Blutspenden darunter auch klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	≥ 98 %

▼M2

Tabelle 8

HDV-Marker: Anti-HDV, Anti-HDV-IgM, Delta-Antigen

		Anti-HDV	Anti-HDV-IgM	Delta-Antigen	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	100 Spezifizierung HBV-Marker	50 Spezifizierung HBV-Marker	10 Spezifizierung HBV-Marker	≥ 98 %
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	200 darunter auch klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 darunter auch klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 darunter auch klinische Proben 50 potenziell störende Proben	≥ 98 %

Tabelle 9

Blutgruppen-Antigene in den Blutgruppensystemen AB0, Rh und Kell

	1	2	3
Spezifizität	Anzahl der Tests je empfohlenes Verfahren	Für ein neues Produkt zu testende Gesamtprobenzahl	Für eine neue Formulierung zu testende Gesamtprobenzahl, oder Verwendung klar charakterisierter Reagenzien
Anti-AB01 (Anti-A), Anti-AB02 (Anti-B), Anti-AB03 (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

Akzeptanzkriterien:

Alle vorstehenden Reagenzien müssen hinsichtlich der behaupteten Reaktivität des Produkts Testergebnisse aufweisen, die mit etablierten Reagenzien mit akzeptabler Leistung vergleichbar sind. Bei etablierten Reagenzien, deren Anwendungsbereich oder Verwendungsart geändert oder erweitert wurde, sind weitere Tests gemäß den in Spalte 1 (s. o.) aufgeführten Anforderungen durchzuführen.

Die Leistungsbewertung von Anti-D-Reagenzien muss auch Tests an einer Reihe von schwachen und partiellen RH1-Proben (D) umfassen, je nach Verwendungszweck des Produkts.

Eigenschaften:

Klinische Proben: 10 % der Testpopulation
Proben von Neugeborenen: > 2 % der Testpopulation
ABNull-Proben: > 40 % von A, B positiv
„D schwach“: > 2 % von RH1 (D) positiv

▼M2

Tabelle 10

Chargenfreigabekriterien für Reagenzien und Reagenzprodukte zur Bestimmung der Blutgruppen-Antigene in den Blutgruppensystemen ABO, Rh und Kell

Testanforderungen an die Spezifität jedes Reagens

1. **Testreagenzien**

Blutgruppenreagenzien	Mindestanzahl der zu testenden Kontrollzellen							
	Positive Reaktionen					Negative Reaktionen		
	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 schwach			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		

(*) Nur mittels empfohlener technischer Verfahren, wenn Reaktivität auf diese Antigene angegeben ist.

Anmerkung: Polyklonale Reagenzien sind an einem breiteren Zellpanel zu testen, um die Spezifität zu bestätigen und das Vorliegen einer unerwünschten Antikörperkontamination auszuschließen.

Akzeptanzkriterium:

Jede Charge eines Reagens muss im Einklang mit den Ergebnissen aus den Leistungsbewertungsdaten eindeutig positive oder negative Ergebnisse in allen empfohlenen technischen Verfahren aufweisen.

2. **Kontrollmaterialien (Erythrozyten)**

Der Phänotyp der Erythrozyten, die für die Kontrolle der vorstehenden Blutgruppenreagenzien verwendet werden, sollte unter Verwendung eines etablierten Produkts bestätigt werden.

▼M3

Tabelle 11

Tests zum Screening von Blutspenden zum Nachweis der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)

	Material	Zahl der Proben	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Verdünnungen von vCJK-positivem Gehirnmaterial in Humanplasma (WHO-Bezugsnr. NHBY0/0003)	24 Replikate von je drei Verdünnungen des Materials mit der WHO-Nr. NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	Nachweis in 23 der 24 Replikate mit der Verdünnung 1×10^4
	Verdünnungen von vCJK-positivem Milzmaterial in Humanplasma (10 % Milzhomogenat — NIBSC-Bezugsnr. NHSY0/0009)	24 Replikate von je drei Verdünnungen des Materials mit NIBSC-Nr. NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	Nachweis in 23 der 24 Replikate mit der Verdünnung 1×10
Diagnostische Sensitivität	A) Proben aus geeigneten Tiermodellen	Höchstmögliche verfügbare Probenzahl, mindestens 10 Proben	90 %
	B) Proben von Menschen mit bekannter klinischer vCJK	Höchstmögliche verfügbare Probenzahl, mindestens 10 Proben	90 %
		Nur falls keine 10 Proben verfügbar sind: — 6-9 getestete Proben — Test aller verfügbaren Proben	Höchstens ein falsch negatives Ergebnis
Analytische Spezifität	Potentiell kreuzreagierende Blutproben	100	
Diagnostische Spezifität	Normale Humanplasmaproben aus einem Gebiet mit geringer BSE-Exposition	5 000	Mindestens 99,5 %