**Ce texte constitue seulement un outil de documentation et n'a aucun effet juridique. Les institutions de l'Union déclinent toute responsabilité quant à son contenu. Les versions faisant foi des actes concernés, y compris leurs préambules, sont celles qui ont été publiées au Journal officiel de l'Union européenne et sont disponibles sur EUR-Lex. Ces textes officiels peuvent être consultés directement en cliquant sur les liens qui figurent dans ce document**

►**B**

# DÉCISION DE LA COMMISSION

**du 7 mai 2002**

**portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro**

*[notifiée sous le numéro C(2002) 1344]*

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

(2002/364/CE)

(JO L 131 du 16.5.2002, p. 17)

Modifiée par:

| | | Journal officiel | | |
|---|---|---|---|---|
| | | n° | page | date |
| ►**M1** | Décision 2009/108/CE de la Commission du 3 février 2009 | L 39 | 34 | 10.2.2009 |
| ►**M2** | Décision 2009/886/CE de la Commission du 27 novembre 2009 | L 318 | 25 | 4.12.2009 |
| ►**M3** | Décision 2011/869/UE de la Commission du 20 décembre 2011 | L 341 | 63 | 22.12.2011 |
| ►**M4** | Décision d'exécution (UE) 2019/1244 de la Commission du 1er juillet 2019 | L 193 | 1 | 19.7.2019 |

▼B

# DÉCISION DE LA COMMISSION

**du 7 mai 2002**

**portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro**

*[notifiée sous le numéro C(2002) 1344]*

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

(2002/364/CE)

*Article premier*

Les spécifications techniques établies à l'annexe de la présente directive sont adoptées en tant que spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de l'annexe II, liste A, de la directive 98/79/CE.

*Article 2*

Les États membres sont destinataires de la présente décision.

▼M2

*ANNEXE*

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

1. PORTÉE DU RÈGLEMENT

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

2. DÉFINITIONS ET TERMINOLOGIE

**Sensibilité (diagnostique)**

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

**Vrai positif**

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

**Faux négatif**

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

**Spécificité (diagnostique)**

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

**Faux positif**

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

**Vrai négatif**

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

**Sensibilité analytique**

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

**Spécificité analytique**

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

**Techniques d'amplification des acides nucléiques (NAT)**

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

**Test rapide**

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

**Robustesse**

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

▼M2

**Taux d'échec global**

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

**Test de confirmation**

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

**Test de typage du virus**

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

**Échantillons de séroconversion au VIH**

Les «échantillons de séroconversion du VIH» désignent les échantillons:

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

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

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

**Échantillons de séroconversion précoce au VIH**

Les «échantillons de séroconversion précoce du VIH» désignent les échantillons:

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

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

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

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

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

*Principes généraux*

▼M4

3.1.1. Les dispositifs de détection d'infections virales sont soumis aux exigences de sensibilité et de spécificité précisées au tableau 1 et au tableau 5 en fonction du type de virus et des entités détectées (antigènes et/ou anticorps). Voir également le point 3.1.11 pour les tests de dépistage.

▼M2

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

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

▼M2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.8.3. Concernant les tests VIH:

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

— au moins 40 échantillons de séroconversion précoce au VIH doivent être testés. Les résultats doivent être conformes à l'état de l'art.

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

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

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

▼M2

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

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

— des échantillons représentant des infections «apparentées»,

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

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

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

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

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

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

▼M4

3.2. **Exigences supplémentaires applicables aux tests combinés antigènes et anticorps du VIH et du VHC**

3.2.1. Les tests combinés antigènes et anticorps du VIH destinés à la détection de l'antigène p24 du VIH-1 et des anticorps VIH-1/2 sont soumis aux exigences de sensibilité et de spécificité précisées au tableau 1 et au tableau 5.

3.2.2. Les tests combinés antigènes et anticorps du virus de l'hépatite C (VHC) destinés à la détection des antigènes du VHC et des anticorps VHC sont soumis aux exigences de sensibilité et de spécificité précisées au tableau 1 et au tableau 5. Les panels de séroconversion du VHC destinés à l'évaluation des tests combinés antigènes et anticorps du VHC doivent commencer par un ou plusieurs tests sanguins négatifs et comporter des membres relevant d'une infection précoce par le VHC (positifs à l'antigène de capside du VHC et/ou à l'ARN du VHC mais négatifs aux anti-VHC). Les tests combinés antigènes et anticorps du VHC doivent démontrer une amélioration de la sensibilité à l'infection précoce par le VHC par rapport aux tests portant uniquement sur les anticorps dirigés contre le VHC.

▼M2

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

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

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

▼M4

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

3.3.2 *bis.* Les tests NAT qualitatifs pour le VIH destinés à être utilisés pour détecter la présence du VIH dans le sang, les composants sanguins, les cellules, les tissus ou les organes, ou leurs dérivés, afin d'évaluer si ceux-ci sont appropriés à la transfusion, à la transplantation ou à l'administration de cellules, doivent être conçus de manière à détecter aussi bien le VIH-1 que le VIH-2.

3.3.2 *ter.* Les tests NAT qualitatifs pour le VIH autres que les tests de typage du virus doivent être conçus de manière à ce que le risque d'échec d'une région ciblée par les NAT pour le VIH-1 soit pris en compte, par exemple en ciblant deux régions indépendantes.

▼M2

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

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

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

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

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

▼M2

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

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

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

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

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

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

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

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

— par l'utilisation d'une autre méthode.

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

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

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

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

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

▼M2

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

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

▼M3

3.7. **STC pour les tests sanguins de dépistage de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)**

Le tableau 11 présente les STC pour les tests sanguins de dépistage de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

▼M4

*Tableau 1*

**Tests de dépistage: anti-VIH 1/2, Ag/Ac VIH 1/2, anti-HTLV I/II, anti-VHC, Ag/Ac VHC, AgHBs, anti-HBc**

| | | anti-VIH 1/2, Ag/Ac VIH 1/2 | Anti-HTLV-I/II | Anti-VHC, Ag/Ac VHC | AgHBs | Anti-HBc |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs | 400 VIH-1<br>100 VIH-2<br>y compris 40 sous-types non-B, tous les sous-types de VIH-1 disponibles doivent être représentés par au moins 3 échantillons par sous-type | 300 HTLV-I<br>100 HTLV-II | 400 (échantillons positifs) comprenant des échantillons relevant de différents stades de l'infection et représentant des profils d'anticorps différents.<br>Génotype 1-4: > 20 échantillons par génotype (y compris sous-types non-A du génotype 4);<br>5: > 5 échantillons;<br>6: en fonction des disponibilités | 400<br>y compris prise en compte de sous-types | 400<br>y compris évaluation d'autres marqueurs du VHB |
| | Panels de séroconversion | 20 panels<br>10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant) | À définir en fonction des disponibilités | 20 panels<br>10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant) | 20 panels<br>10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant) | À définir en fonction des disponibilités |
| Sensibilité analytique | Standards | | | | 0,130 UI/ml (norme internationale de l'OMS: troisième norme internationale concernant l'AgHBs, sous-types ayw1/adw2, VHB génotype B4, code NIBSC: 12/226) | |
| Spécificité | Donneurs non sélectionnés (y compris premiers donneurs) | 5 000 | 5 000 | 5 000 | 5 000 | 5 000 |
| | Patients hospitalisés | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Échantillons pouvant présenter une réaction croisée (FR+, virus apparentés, femmes enceintes, etc.) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

▼M2

*Tableau 2*

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

| VIH 1 | | | VHC | | VHB | | VHB | | Critères d'acceptation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NAT | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | |
| Sensibilité<br>Limite de détection<br>Détection de la sensibilité analytique (UI/ml; sur la base de standards de l'OMS ou de matériaux de référence étalonnés) | Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (exemple: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 % | Limite de détection: comme pour les tests qualitatifs; limite de quantification: dilutions (demi-log 10 ou moins) de préparations de référence étalonnées, définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Démontrer la reproductibilité aux différents niveaux de concentration | Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (exemple: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 % | | Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (exemple: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 % | | Conformément à la recommandation de validation de la PE [1]: plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (exemple: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 | | |

▼M2

| VIH 1 | | | VHC | | VHB | | VHB | | Critères d'acceptation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NAT | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | |
| Génotype/sous-type efficacité de la détection/ quantification | Au moins 10 échantillons par sous-type (en fonction des disponibilités)<br><br>Surnageants de culture cellulaire (pouvant remplacer les sous-types rares VIH 1)<br><br>Conformément à la recommandation de validation de la PE ([1]): dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option | Séries de dilution de tous les génotypes/sous-types adéquats, de préférence des matériaux de référence en fonction des disponibilités<br><br>Des transcrits ou plasmides quantifiés par les méthodes appropriées peuvent être utilisés | Au moins 10 échantillons par génotype (en fonction des disponibilités)<br><br>Conformément à la recommandation de validation de la PE ([1]): dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option | | Dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles<br><br>Conformément à la recommandation de validation de la PE ([1]): dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option | | Dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles<br><br>Conformément à la recommandation de validation de la PE ([1]): dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option | | |

▼M2

| VIH 1 | | | VHC | | VHB | | VHB | | Critères d'acceptation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NAT | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | |
| Spécificité diagnostique Échantillons négatifs | 500 donneurs de sang | 100 donneurs de sang | 500 donneurs de sang | | 500 donneurs de sang | | 500 dons de sang individuels | | |
| Marqueurs à réaction croisée potentielle | Démonstration de l'adéquation de la conception du test (exemple: par comparaison de séquences) et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour un rétrovirus humain (exemple: HTLV) | Comme pour les tests qualitatifs | Démonstration de l'adéquation de la conception du test et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour un flavivirus humain (exemple: HGV, YFV) | | Démonstration de l'adéquation de la conception du test et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour d'autres virus à ADN | | Démonstration de l'adéquation de la conception du test et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour un rétrovirus humain (exemple: VIH) | | |
| Robustesse | | Comme pour les tests qualitatifs | | | | | | | |
| Contamination croisée | Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs | | Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs | | Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs | | Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs | | |

▼M2

| VIH 1 | | | VHC | | VHB | | VHB | | Critères d'acceptation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NAT | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | Tests qualitatifs | Tests quantitatifs<br>Comme pour les tests quantitatifs VIH | |
| Inhibition | Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète | | Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète | | Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète | | Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète | | |
| Taux d'échec global au niveau des résultats faussement négatifs | Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 % | | Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 % | | Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 % | | Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration virale positive à 95 % | | 99/100 tests positifs |

([1]) Guide de la Pharmacopée européenne.

*Notes:* Critère d'acceptation du «taux d'échec global au niveau des résultats faussement négatifs»: 99/100 tests positifs.Pour les tests NAT quantitatifs, une étude doit être réalisée sur au moins 100 échantillons positifs reflétant les conditions de routine des utilisateurs (par exemple, pas de présélection des échantillons). Des résultats comparatifs avec un autre système de test NAT doivent être établis en parallèle.Pour les tests NAT qualitatifs, une étude sur la sensibilité diagnostique doit être effectuée sur au moins 10 panels de séroconversion. Des résultats comparatifs avec un autre système de test NAT doivent être établis en parallèle.

▼M2

*Tableau 3*

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

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

▼M2

*Tableau 4*

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

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

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

▼M4

*Tableau 5*

**Antigène VIH 1, Ag/Ac VIH, antigène VHC, Ag/Ac VHC**

| | | Tests antigènes VIH-1 et Ag/Ac VIH | Tests antigènes VHC et Ag/Ac VHC | Critères d'acceptation |
|---|---|---|---|---|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs | 50 positifs à l'antigène du VIH-1<br>50 surnageants de culture cellulaire comprenant différents sous-types du VIH-1 et le VIH-2 | 25 échantillons positifs à l'antigène de capside du VHC et/ou à l'ARN du VHC mais négatifs à l'anti-VHC, comprenant les génotypes 1-6 du VHC (si l'on ne dispose pas d'un génotype, une justification doit être fournie) | Voir principe général au point 3.1.8. |
| | Panels de séroconversion (1) | 20 panels de séroconversion/panels à faible titre | 20 panels de séroconversion/panels à faible titre | |
| Sensibilité analytique | Standards | Antigène p24 du VIH-1, premier réactif de référence international, code NIBSC: 90/636 | Pour l'étude de la limite de détection de l'antigène de capside du VHC, il y a lieu d'utiliser les dilutions de la norme internationale de l'OMS concernant l'antigène de capside du VHC: (Code du produit «HCV Core Ag»: PEI 129096/12) | Pour l'antigène p24 du VIH-1: ≤ 2 UI/ml |
| Spécificité diagnostique | | 200 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents | 200 dons de sang, 200 échantillons cliniques, 50 échantillons potentiellement interférents | > 99,5 % après neutralisation ou, si aucun test de neutralisation n'est disponible, après résolution de l'état de l'échantillon selon les principes généraux du point 3.1.5 |

(1) Le nombre total de panels de séroconversion pour les essais combinés Ag/Ac (des tableaux 1 et 5) ne doit pas être supérieur à 30.

▼M2

*Tableau 6*

**Test de sérotypage et de génotypage: VHC**

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

▼M2

*Tableau 7*

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

| | | anti-HBs: | anti-HBc IgM | anti-HBe | AgHBe | Critères d'acceptation |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs | 100 sujets vaccinés<br>100 sujets naturellement infectés | 200<br>Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.) Les critères d'acceptation ne doivent s'appliquer qu'à des échantillons à un stade d'infection aigu. | 200<br>Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.) | 200<br>Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.) | ≥ 98 % |
| | Panels de séroconversion | 10 panels d'échantillon séquentiels ou séroconversions anti-HBs | En fonction des disponibilités | | | |
| Sensibilité analytique | Standards | WHO 1st International Reference Preparation 1977: NIBSC, United Kingdom | | | HBe – Referenzantigen 82; PEI Allemagne | anti-HBs: < 10 mUI/ml |
| Spécificité diagnostique | Échantillons négatifs | 500<br>Comprenant des échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents | 200 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents | 200 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents | 200 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents | ≥ 98 % |

▼M2

*Tableau 8*

**Marqueurs VHD: anti-VHD, anti-VHD IgM, Antigène Delta**

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

*Tableau 9*

**Antigènes des groupes sanguins dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh et Kell**

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

*Critères d'acceptation*

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

L'évaluation des performances des réactifs anti-D comprend des tests portant sur une série d'échantillons RH1 (D) faible et RH1 (D) partiel en fonction de la destination du produit.

*Qualifications:*

Échantillons cliniques: 10 % de la population testée
Échantillons néonatals: > 2 % de la population testée
Échantillons ABO: > 40 % A, B positifs
«D faible»: > 2 % des RH1 (D) positifs

▼M2

*Tableau 10*

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

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

1. **Réactifs de test**

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

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

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

*Critères d'acceptation:*

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

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

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

▼M3

*Tableau 11*

**Tests sanguins de dépistage de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)**

| | Matériaux | Nombre d'échantillons | Critère d'acceptation |
|---|---|---|---|
| Sensibilité analytique | Plasma humain surchargé en cerveau contenant du vMCJ (numéro de référence OMS NHBY0/0003) | 24 réplicats de chacune des trois dilutions du matériel, numéro de référence de l'OMS NHBY0/0003 ($1\times10^4$, $1\times10^5$, $1\times10^6$) | 23 des 24 réplicats détectés à $1\times10^4$ |
| | Plasma humain surchargé en rate contenant du vMCJ (homogénat de rate 10 % - numéro de référence NIBSC NHSY0/0009) | 24 réplicats de chacune des trois dilutions du matériel, numéro de référence NIBSC NHSY0/0009 ($1\times10$, $1\times10^2$, $1\times10^3$) | 23 des 24 réplicats détectés à $1\times10$ |
| Sensibilité diagnostique | A) Échantillons de modèles animaux appropriés | Autant d'échantillons que possible, dans les limites du raisonnable et des disponibilités, avec un minimum de dix échantillons | 90 % |
| | B) Échantillons provenant d'êtres humains présentant une manifestation clinique de vMCJ | Autant d'échantillons que possible, dans les limites du raisonnable et des disponibilités, avec un minimum de dix échantillons | 90 % |
| | | Uniquement lorsque dix échantillons ne sont pas disponibles:<br>— le nombre d'échantillons testés doit être compris entre six et neuf,<br>— tous les échantillons disponibles doivent être testés | au maximum un faux négatif |
| Spécificité analytique | Échantillons sanguins pouvant présenter une réaction croisée | 100 | |
| Spécificité diagnostique | Échantillons de plasma humain normal provenant d'une zone de faible exposition à l'ESB | 5 000 | au moins 99,5 % |