Dette dokument er et dokumentationsredskab, og institutionerne påtager sig intet ansvar herfor

►**B**

KOMMISSIONENS BESLUTNING

af 7. maj 2002

om fælles tekniske specifikationer for medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik

(meddelt under nummer K(2002) 1344)

(EØS-relevant tekst)

(2002/364/EF)

(EFT L 131 af 16.5.2002, s. 17)

Ændret ved:

		Tidende		
		nr.	side	dato
►**M1**	Kommissionens beslutning 2009/108/EF af 3. februar 2009	L 39	34	10.2.2009
►**M2**	Kommissionens beslutning 2009/886/EF af 27. november 2009	L 318	25	4.12.2009
►**M3**	Kommissionens afgørelse 2011/869/EU af 20. december 2011	L 341	63	22.12.2011

Berigtiget ved:

►**C1** Berigtigelse, EUT L 348 af 29.12.2009, s. 94 (2002/364/EF)

▼B

KOMMISSIONENS BESLUTNING

af 7. maj 2002

om fælles tekniske specifikationer for medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik

(meddelt under nummer K(2002) 1344)

(EØS-relevant tekst)

(2002/364/EF)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 98/79/EF af 27. oktober 1998 om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik ([1]), særlig artikel 5, stk. 3, andet afsnit, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Direktiv 98/79/EF fastsætter de væsentlige krav, som medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik skal opfylde, når det markedsføres, og overensstemmelse med harmoniserede standarder giver en formodning om overensstemmelse med de relevante væsentlige krav.

(2) Som en undtagelse fra de generelle principper tages der ved udarbejdelsen af fælles tekniske specifikationer hensyn til, at det i nogle medlemsstater er almindelig praksis, at disse specifikationer for bestemt udstyr, der især anvendes til sikkerhedsvurdering af donorblod og organdonationer, fastsættes af de offentlige myndigheder. Disse fælles tekniske specifikationer kan anvendes ved evaluering, herunder revaluering af ydeevne.

(3) Videnskabelige eksperter fra forskellige berørte parter har været inddraget i udarbejdelsen af de fælles tekniske specifikationer.

(4) Direktiv 98/79/EF fastslår, at medlemsstaterne skal anse udstyr for at opfylde de væsentlige krav, hvis det er konstrueret og fremstillet i overensstemmelse med de fælles tekniske specifikationer, der er udarbejdet for udstyr i den højeste risikokategori. I disse specifikationer fastsættes på hensigtsmæssig vis evaluerings-kriterier og reevaluereingskriterier for ydeevne, batchfrigivelseskriterier, reference-metoder og referencemateriale.

(5) Fabrikanter skal som hovedregel overholde de fælles tekniske specifikationer. Hvis fabrikanterne af behørigt dokumenterede årsager ikke overholder disse specifikationer, skal de anvende løsninger, der mindst er på niveau med disse.

(6) De i denne beslutning fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra det udvalg, der er nedsat ved artikel 6, stk. 2, i Rådets direktiv 90/385/EØF ([2]) —

([1]) EFT L 331 af 7.12.1998, s. 1.
([2]) EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17.

▼B

VEDTAGET FØLGENDE BESLUTNING:

Artikel 1

De tekniske specifikationer, der er omhandlet i bilaget til denne beslutning, vedtages som fælles tekniske specifikationer for det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, der er opført på liste A i bilag II til direktiv 98/79/EF.

Artikel 2

Denne beslutning er rettet til medlemsstaterne.

▼M2

BILAG

FÆLLES TEKNISKE SPECIFIKATIONER FOR MEDICINSK UDSTYR TIL IN VITRO-DIAGNOSTIK

1. ANVENDELSESOMRÅDE

De i dette bilag fastsatte fælles tekniske specifikationer gælder for udstyr, der er opført i liste A i bilag II til direktiv 98/79/EF.

2. DEFINITIONER OG UDTRYK

(Diagnostisk) sensitivitet

Sandsynligheden for, at udstyret giver et positivt resultat ved tilstedeværelse af målmarkøren.

Sand positiv

En prøve, der vides at være positiv for målmarkøren, og som klassificeres korrekt af udstyret.

Falsk negativ

En prøve, der vides at være positiv for målmarkøren, og som fejlklassificeres af udstyret.

(Diagnostisk) specificitet

Sandsynligheden for, at udstyret giver et negativt resultat i målmarkørens fravær.

Falsk positiv

En prøve, der vides at være negativ for målmarkøren, og som fejlklassificeres af udstyret.

Sand negativ

En prøve, der vides at være negativ for målmarkøren, og som klassificeres korrekt af udstyret.

Analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet kan udtrykkes som detektionsgrænsen, dvs. den mindste mængde af målmarkøren, som kan påvises præcist.

Analytisk specificitet

Metodens evne til alene at bestemme målmarkøren.

Nukleinsyre-amplifikationsteknikker (NAT)

Betegnelsen »NAT« anvendes om test til påvisning og/eller kvantificering af nukleinsyrer enten ved amplifikation af en målsekvens, amplifikation af et signal eller hybridisering.

Hurtigtest

Ved »hurtigtest« forstås kvalitativt eller semikvantitativt medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, som kun kan anvendes enkeltvis eller i små serier, og som involverer ikke-automatiserede metoder og er beregnet til at give et hurtigt resultat.

Robusthed

Robusthed er et mål for en analysemetodes evne til at forblive upåvirket af små, men tilsigtede ændringer i metodeparametrene og er desuden en indikation for metodens pålidelighed ved normal anvendelse.

▼M2

Totalsystemfejlrate

Totalsystemfejlraten er fejlhyppigheden, når hele processen udføres efter fabrikantens forskrifter.

Verifikations-assay

Verifikations-assay anvendes til at få bekræftet et reaktivt resultat fra et screening-assay.

Virustyping-assay

Virustyping-assay anvendes til at foretage typebestemmelse med i forvejen kendte positive prøver, der ikke anvendes til primær infektionsdiagnose eller screening.

HIV-serokonversionsprøver

HIV-serokonversionsprøver betyder:

— p24 antigen- og/eller HIV RNA-positiv, og

— genkendt af samtlige antistof-screeningtest, og

— positive eller ubestemte verifikations-assays.

Tidlige HIV-serokonversionsprøver

Tidlige HIV-serokonversionsprøver betyder:

— p24 antigen- og/eller HIV RNA-positiv, og

— ikke genkendt af samtlige antistof-screeningtest,og

— ubestemte eller negative verifikations-assays.

3. FÆLLES TEKNISKE SPECIFIKATIONER (FTS) FOR PRODUKTER, DER ER OPFØRT PÅ LISTE A I BILAG II TIL DIREKTIV 98/79/EF

3.1. **Fælles tekniske specifikationer for evaluering af reagensers og reagensprodukters ydeevne med hensyn til påvisning, verifikation og kvantificering i humant prøvemateriale af markører for HIV-infektion (HIV 1 og 2), HTLV I og II samt hepatitis B, C, D**

Generelle principper

3.1.1. Udstyr til påvisning af virusinfektioner, bragt i omsætning til brug ved enten screenings- og/eller diagnosticeringstest, skal opfylde kravene til sensitivitet og specificitet i tabel 1. Se også punkt 3.1.11 vedrørende screening-assays.

3.1.2. Udstyr, der af fabrikanten er beregnet til testning af andre legemsvæsker end serum og plasma, f.eks. urin og spyt, skal opfylde de samme FTS-krav til sensitivitet og specificitet som serum- og plasmatest. Ved evalueringen af ydeevnen testes prøver fra de samme individer i de test, der skal godkendes, og i et hertil relateret serum- eller plasma-assay.

3.1.3. Udstyr, der af fabrikanten er bestemt til selvtestning, dvs. til anvendelse i et hjemligt miljø, skal opfylde de samme FTS-krav til sensitivitet og specificitet som det udstyr, der er beregnet til at anvendes af fagfolk. Relevante dele af evalueringen af ydeevnen skal udføres (eller gentages) af lægfolk med henblik på at vurdere udstyrets funktion og brugsanvisningerne.

▼M2

3.1.4. Alle evalueringer af ydeevnen skal udføres på grundlag af en direkte sammenligning med et anerkendt udstyr, der repræsenterer det højeste tekniske niveau. Det udstyr, der anvendes som sammenligningsgrundlag, skal være forsynet med CE-mærkning, såfremt det er bragt i omsætning på tidspunktet for evalueringen af ydeevnen.

3.1.5. Såfremt der som led i en evaluering identificeres afvigende prøveresultater, skal disse resultater så vidt muligt efterprøves ved hjælp af f.eks.:

— evaluering af den afvigende prøve i yderligere testsystemer

— anvendelse af en alternativ metode eller markør

— gennemgang af patientens kliniske status og diagnose

— testning af opfølgningsprøver.

3.1.6. Ydeevneevaluering skal udføres på en population, der svarer til den europæiske befolkning.

3.1.7. Positive prøver, der anvendes i forbindelse med evaluering af ydeevnen, skal udvælges således, at de afspejler de forskellige stadier i den/de pågældende sygdom(me), forskellige antistofmønstre, forskellige genotyper, forskellige subtyper, mutanter osv.

3.1.8. Sensitivitet med sand positive prøver og serokonversionsprøver evalueres som følger:

3.1.8.1. Diagnostisk testsensitivitet under serokonversion skal repræsentere det højeste tekniske niveau. Resultaterne af yderligere prøvninger af de samme eller supplerende serokonversionspaneler skal, hvad enten de udføres af det bemyndigede organ eller fabrikanten, bekræfte de oprindelige data for evaluering af ydeevnen (se tabel 1). Serokonversionspaneler bør starte med en eller flere negative blodprøver med snævre tappeintervaller.

3.1.8.2. For udstyr til blodscreening (bortset fra HBsAg- og anti-HBc-test) skal alle sand positive prøver identificeres som positive af det udstyr, der skal forsynes med CE-mærkning (tabel 1). For så vidt angår HBsAg- og anti-HBc-test, skal det nye udstyr have en generel ydeevne, som mindst er på niveau med det anerkendte udstyrs (se punkt 3.1.4).

3.1.8.3. Hvad angår HIV-test:

— skal alle HIV-serokonversionsprøver identificeres som positive

— skal mindst 40 tidlige HIV-serokonversionsprøver testes. Resultaterne skal svare til det højeste tekniske niveau.

3.1.9. Evaluering af ydeevnen i forbindelse med screening-assays skal omfatte 25 positive (hvis sådanne findes, hvor det drejer sig om sjældne infektioner), »dagfriske« serum- og/eller plasmaprøver (≤ 1 dag efter prøvetagningen).

3.1.10. Negative prøver, der anvendes til evaluering af ydeevnen, skal defineres således, at de afspejler den målpopulation, prøven tager sigte på, f.eks. bloddonorer, hospitaliserede patienter, gravide kvinder osv.

3.1.11. Ved evaluering af ydeevnen i forbindelse med screening-assays (tabel 1) skal undersøgelsen vedrøre bloddonorpopulationer fra mindst to bloddonorcentre og bestå af konsekutive bloddonationer, som ikke er blevet udvalgt således, at de udelukker førstegangsdonorer.

▼M2

3.1.12. Udstyret skal have en specificitet på mindst 99,5 % for bloddonationer, medmindre andet et angivet i de ledsagende tabeller. Specificiteten beregnes på grundlag af hyppigheden af gentagne reaktive (dvs. falsk positive) resultater hos bloddonorer, der er negative for målmarkøren.

3.1.13. Udstyret skal som led i evalueringen af ydeevnen evalueres med henblik på at fastslå effekten af potentielle interfererende stoffer. Hvilke potentielle interfererende stoffer der skal evalueres, vil til en vis grad afhænge af reagenssammensætningen og assay-opsætningen. Potentielle interfererende stoffer skal identificeres som led i den risikoanalyse, der skal foretages til opfyldelse af de væsentlige krav, der gælder for ethvert nyt udstyr; analysen kan f.eks. omfatte:

— prøver, der repræsenterer »beslægtede« infektioner

— prøver fra flergangsfødende, dvs. kvinder, som har haft mere end én graviditet, og reumatoidfaktor-positive patienter

— for rekombinante antigener, humane antistoffer mod bestanddele af ekspressionssystemet, f.eks. anti-E. coli eller antistoffer mod gær.

3.1.14. For udstyr, der af fabrikanten er beregnet til at anvendes sammen med serum og plasma, skal evalueringen af ydeevnen påvise serum/plasma-ækvivalens. Dette skal påvises for mindst 50 donationer (25 positive og 25 negative).

3.1.15. For udstyr, der er beregnet til at anvendes sammen med plasma, skal evalueringen af ydeevnen verificere udstyrets ydeevne under anvendelse af alle de antikoagulanser, der af fabrikanten angives at skulle anvendes med udstyret. Dette skal påvises for mindst 50 donationer (25 positive og 25 negative).

3.1.16. Som led i den krævede risikoanalyse skal totalsystemfejlraten, der fører til falsk negative resultater, bestemmes i gentagne assays af svagt positive prøver.

3.1.17. Hvis nyt medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik henhørende under liste A i bilag II ikke specifikt er omfattet af den fælles tekniske specifikation, gælder den fælles tekniske specifikation for beslægtet udstyr. Beslægtet udstyr kan identificeres på forskelligt grundlag, f.eks. ved samme eller tilsvarende tilsigtet anvendelse eller ved samme risici.

3.2. **Yderligere krav til kombinerede HIV-antistof-/antigen-test**

3.2.1. Kombinerede HIV-antistof-/antigen-test til påvisning af HIV-antistoffer og p24-antigener, som også er angivet til anvendelse til påvisning af single p24-antigen, skal følge tabel 1 og 5, inklusive kriterierne for analytisk sensitivitet for p24-antigen.

3.2.2. Kombinerede HIV-antistof-/antigen-test til påvisning af HIV-antistoffer og p24-antigener, som ikke er angivet til anvendelse til påvisning af single p24-antigen, skal følge tabel 1 og 5, eksklusive kriterierne for analytisk sensitivitet for p24-antigen.

3.3. **Yderligere krav til nukleinsyre-amplifikationsteknikker (NAT)**

Kriterierne for evaluering af ydeevnen for NAT-assays er angivet i tabel 2.

▼M2

3.3.1. For målsekvensamplifikations-assays skal en funktionskontrol for hvert prøvemateriale (intern kontrol) afspejle det højeste tekniske niveau. Denne kontrol skal så vidt muligt foretages under hele processen, dvs. ved ekstraktion, amplifikation/hybridisering og påvisning.

3.3.2. Den analytiske sensitivitets- eller detektionsgrænse for NAT-assays skal udtrykkes ved 95 % positiv cut-off værdi. Dette er den komponentkoncentration, hvor 95 % af testkørslerne giver positive resultater efter seriefortyndinger af et internationalt referencemateriale, f.eks. en WHO-standard eller et kalibreret referencemateriale.

3.3.3. Genotype-detektion skal påvises ved passende validering af primer- eller sondedesign og skal desuden også valideres ved testning af karakteriserede genotypeprøver.

3.3.4. Resultaterne af kvantitative NAT-assays skal kunne spores til internationale standarder eller kalibrerede referencematerialer, hvis sådanne findes, og udtrykkes i internationale enheder, der benyttes inden for det givne anvendelsesområde.

3.3.5. NAT-assays kan benyttes til at påvise virus i antistof-negative prøver, dvs. præ-serokonversionsprøver. Virus i immunkomplekser kan udvise en anden adfærd end frie virus, f.eks. ved centrifugering. Det er derfor vigtigt, at robusthedsundersøgelser omfatter antistof-negative (præ-serokonversions-) prøver.

3.3.6. Ved undersøgelse af eventuel carry-over-effekt skal robusthedsundersøgelserne omfatte mindst fem testkørsler med alternerende højpositive og negative prøver. De højpositive prøver skal omfatte prøver med naturligt forekommende høj virustiter.

3.3.7. Totalsystemfejlraten, der fører til falsk negative resultater, skal bestemmes ved testning af svagt positive prøver. Svagt positive prøver skal indeholde en viruskoncentration svarende til 3 gange den 95 % positive cut-off viruskoncentration.

3.4. **Fælles tekniske specifikationer for fabrikantens frigivelsesprøvning af reagenser og reagensprodukter med hensyn til påvisning, verifikation og kvantificering i humant prøvemateriale af markører for HIV-infektion (HIV 1 og 2), HTLV I og II samt hepatitis B, C, D (kun immunologiske assays)**

3.4.1. Fabrikantens kriterier for frigivelsesprøvning skal sikre, at enhver batch konsekvent identificerer de relevante antigener, epitoper og antistoffer.

3.4.2. Fabrikantens batchfrigivelsesprøvning skal omfatte mindst 100 prøver, der er negative for den relevante analysand.

3.5. **Fælles tekniske specifikationer for evaluering af reagensers og reagensprodukters ydeevne med hensyn til bestemmelse af følgende blodtypeantigener: ABO-system: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), Rh-system: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell: KEL1 (K)**

Kriterier for evaluering af reagensers og reagensprodukters ydeevne med hensyn til bestemmelse af følgende blodtypeantigener: ABO-system: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B), Rh-system: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell: KEL1 (K) findes i tabel 9.

▼M2

3.5.1. Alle evalueringer af ydeevne skal gennemføres på grundlag af en direkte sammenligning med et anerkendt udstyr på højeste tekniske niveau. Det udstyr, der anvendes til sammenligning, skal være forsynet med CE-mærkning, hvis det er bragt i omsætning på tidspunktet for evalueringen af ydeevnen.

3.5.2. Hvis der som led i en evaluering identificeres afvigende testresultater, skal diskrepanserne så vidt muligt afklares ved hjælp af f.eks.:

— evaluering af den afvigende prøve i yderligere testsystemer

— anvendelse af en alternativ metode.

3.5.3. Evalueringer af ydeevne skal udføres på en population, der svarer til den europæiske befolkning.

3.5.4. Positive prøver, der anvendes i forbindelse med evaluering af ydeevnen, skal udvælges således, at de afspejler variant- og svag antigenekspression.

3.5.5. Udstyret skal som led i evalueringen af ydeevnen evalueres med henblik på at fastslå effekten af potentielle interfererende stoffer. Hvilke potentielle interfererende stoffer der skal evalueres, vil til en vis grad afhænge af reagenssammensætningen og assay-opsætningen. Potentielle interfererende stoffer skal identificeres som led i den risikoanalyse, der skal foretages til opfyldelse af de væsentlige krav, der gælder for ethvert nyt udstyr.

3.5.6. For udstyr, der er beregnet til at anvendes sammen med plasma, skal ydeevneevalueringen verificere udstyrets ydeevne under anvendelse af alle de antikoagulanser, som af fabrikanten angives at skulle anvendes sammen med udstyret. Dette skal påvises for mindst 50 donationer.

3.6. **Fælles tekniske specifikationer for fabrikantens frigivelsesprøvning af reagenser og reagensprodukter med hensyn til bestemmelse af følgende blodtypeantigener: ABO-system: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), Rh-system: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell: KEL1 (K)**

3.6.1. Kriterierne for fabrikantens frigivelsestestning skal sikre, at enhver batch konsekvent identificerer de relevante antigener, epitoper og antistoffer.

3.6.2. Kravene til fabrikantens batchfrigivelsesprøvning er angivet i tabel 10.

▼M3

3.7. **Fælles tekniske specifikationer for blodscreening-assays for variant Creutzfeldt-Jakobs sygdom (vCJD)**

De fælles tekniske specifikationer for blodscreening-assays for variant Creutzfeldt-Jakobs sygdom (vCJD) er anført i tabel 11.

▼M2

Tabel 1

Screening-assays: anti-HIV 1 og 2, anti-HTLV I og II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		anti-HIV-1/2	anti-HTLV-I/II	anti-HCV	HBsAg	anti-HBc
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	400 HIV-1 100 HIV-2 inkl. 40 non-B-subtyper, alle foreliggende HIV/1-subtyper bør være repræsenteret med mindst 3 prøver pr. subtype	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positive prøver) inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier afspejlende forskellige antistofmønstre. Genotype 1-4: > 20 prøver pr. genotype (inkl. non-a subtyper af genotype 4); 5: > 5 prøver 6: såfremt sådanne foreligger	400 inkl. subtyper	400 inkl. evaluering af andre HBV-markører
	Serokonversionspaneler	20 paneler 10 yderligere paneler (hos bemyndiget organ eller fabrikant)	Skal defineres, når de foreligger	20 paneler 10 yderligere paneler (hos bemyndiget organ eller fabrikant)	20 paneler 10 yderligere paneler (hos bemyndiget organ eller fabrikant)	Skal defineres, når de foreligger
Analytisk sensitivitet	Standarder				0,130 IU/ml (anden international standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC-kode: 00/588)	
Specificitet	Ikke-selekterede donorer (inkl. førstegangsdonorer)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitaliserede patienter	200	200	200	200	200
	Potentielt krydsreagerende blodprøver (RF+, beslægtede virus, gravide kvinder osv.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabel 2

NAT-assays for HIV 1, HCV, HBV og HTLV I og II (kvalitative og kvantitative test; ikke molekylærtypebestemmelse)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptkriterier
NAT	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	
Sensitivitet Detektionsgrænse Påvisning af analytisk sensitivitet (IU/ml; defineret på grundlag af WHO-standarder eller kalibrerede referencematerialer)	I overensstemmelse med EP-valideringsguideline ([1]): flere fortyndingsserier i borderlinekoncentration; statistisk analyse (f.eks. Probit-analyse) på grundlag af mindst 24 replikater, beregning af 95 % cut-off værdi	Detektionsgrænse: som for kvalitative test; kvantificeringsgrænse: fortyndinger (halv log 10 eller mindre) af kalibrerede referencepræparater, definition af nedre og øvre kvantificeringsgrænse, præcision, nøjagtighed, »lineær« målespektrum, »dynamisk spektrum«. Reproducerbarhed ved forskellige koncentrationsniveauer skal vises	I overensstemmelse med EP-valideringsguideline ([1]): flere fortyndingsserier i borderlinekoncentration; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grundlag af mindst 24 replikater, beregning af 95 % cut-off værdi		I overensstemmelse med EP-valideringsguideline ([1]): flere fortyndingsserier i borderlinekoncentration; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grundlag af mindst 24 replikater, beregning af 95 % cut-off værdi		I overensstemmelse med EP-valideringsguideline ([1]): flere fortyndingsserier i borderlinekoncentration; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grundlag af mindst 24 replikater, beregning af 95 % cut-off værdi		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptkriterier
NAT	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	
Genotype/subtypepåvisning/ kvantificeringseffektivitet	Mindst 10 prøver pr. subtype (for så vidt som de foreligger)	Fortyndingsserier af alle relevante genotyper/subtyper, fortrinsvis af referencematerialer, for så vidt som sådanne findes	Mindst 10 prøver pr. genotype (for så vidt som de foreligger)		For så vidt som kalibrerede genotype-referencematerialer foreligger		For så vidt som kalibrerede genotype-referencematerialer foreligger		
	Cellekultur-supernatanter (kan erstatte sjældne HIV 1-subtyper).	Transkripter eller plasmider kvantificeret ved egnede metoder kan anvendes							
	Ifølge EP-valideringsguideline ([1]) kan in vitro-transkripter være en mulighed, for så vidt som kalibrerede subtypereferencematerialer foreligger		Ifølge EP-valideringsguideline ([1]) kan in vitro-transkripter være en mulighed, for så vidt som kalibrerede subtypereferencematerialer foreligger		Ifølge EP-valideringsguideline ([1]) kan in vitro-transkripter være en mulighed, for så vidt som kalibrerede subtypereferencematerialer foreligger		Ifølge EP-valideringsguideline ([1]) kan in vitro-transkripter være en mulighed, for så vidt som kalibrerede subtypereferencematerialer foreligger		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptkriterier
NAT	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	
Diagnostisk specificitet negative prøver	500 bloddonorer	100 bloddonorer	500 bloddonorer		500 bloddonorer		500 individuelle bloddonationer		
Potentielle krydsreaktive markører	Ved passende assays-designeviden (f.eks. sekvenssammenligning) og/eller testning af mindst 10 humane retrovirus (f.eks. HTLV)-positive prøver	Som for kvalitative test	Ved assays-design og/eller testning af mindst 10 humane flavivirus (f.eks. HGV, YFV)-positive prøver		Ved assays-design og/eller testning af mindst 10 andre DNA virus-positive prøver		Ved assays-design og/eller testning af mindst 10 humane retrovirus (f.eks. HIV)-positive prøver		
Robusthed		Som for kvalitative test							
Krydskontaminering	Mindst 5 testkørsler med alternerende højpositive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		Mindst 5 testkørsler med alternerende højpositive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		Mindst 5 testkørsler med alternerende højpositive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		Mindst 5 testkørsler med alternerende højpositive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Acceptkriterier
NAT	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	Kvalitativ	Kvantitativ Som for HIV kvantitativ test	
Inhibition	Intern kontrol, fortrinsvis under hele NAT-proceduren		Intern kontrol, fortrinsvis under hele NAT-proceduren		Intern kontrol, fortrinsvis under hele NAT-proceduren		Intern kontrol, fortrinsvis under hele NAT-proceduren		
Totalsystemfejlrate, der fører til falsk neg. resultater	Mindst 100 virus-spikeprøver med 3 × 95 % pos. cut-off koncentration		Mindst 100 virus-spikeprøver med 3 × 95 % pos. cut-off koncentration		Mindst 100 virus-spikeprøver med 3 × 95 % pos. cut-off koncentration		Mindst 100 virus-spikeprøver med 3 × 95 % pos. cut-off koncentration		99/100 assays positive

([1]) Europæisk Farmakopé guideline.

Bemærk: Acceptkriteriet for »totalsystemfejlrate, der fører til falsk neg. resultater« er 99/100 assays positive.For kvantitative NAT skal der undersøges mindst 100 positive prøver, som afspejler de sædvanlige forhold hos brugerne (f.eks. inden præselektion af prøver). Sideløbende hermed skal der frembringes komparative resultater med andre NAT-testsystemer.For kvalitative NAT skal der undersøges mindst 10 serokonversionspaneler. Sideløbende hermed skal der genereres komparative resultater med andre NAT-testsystemer.

▼M2

Tabel 3

Hurtigtest: anti-HIV 1 og 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I og II

		anti-HIV 1/2	anti-HCV	HBsAg	anti-HBc	anti-HTLV I/II	Acceptkriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays
	Serokonversionspaneler	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays	Samme kriterier som for screening-assays
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	1 000 bloddonationer 200 kliniske prøver 200 prøver fra gravide kvinder 100 potentielt interfererende prøver	1 000 bloddonationer 200 kliniske prøver 200 prøver fra gravide kvinder 100 potentielt interfererende prøver	1 000 bloddonationer 200 kliniske prøver 200 prøver fra gravide kvinder 100 potentielt interfererende prøver	1 000 bloddonationer 200 kliniske prøver 100 potentielt interfererende prøver	1 000 bloddonationer 200 kliniske prøver 200 prøver fra gravide kvinder 100 potentielt interfererende prøver	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Tabel 4

Verifikations-/supplerende assays for anti-HIV 1 og 2, anti-HTLV I og II, anti-HCV, HBsAg

		anti-HIV verifikations-assay	anti-HTLV verifikations-assay	HCV supplerende assay	HBsAg verifikations-assay	Acceptkriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	200 HIV-1 og 100 HIV-2 Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier, som afspejler forskellige antistofmønstre	200 HTLV-I og 100 HTLV-II	300 HCV (positive prøver) Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier, som afspejler forskellige antistofmønstre. Genotype 1-4: > 20 prøver (inkl. non-a subtyper af genotype 4) 5: > 5 prøver 6: såfremt sådanne foreligger	300 HBsAg Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier 20 »stærkt positive« prøver (> 26 IU/ml); 20 prøver inden for cut-offspektret	Korrekt identifikation som positiv (eller ubestemt), ikke negativ
	Serokonversionspaneler	15 serokonversionspaneler/ lavtiterpaneler		15 serokonversionspaneler/ lavtiterpaneler	15 serokonversionspaneler/lavtiterpaneler	
Analytisk sensitivitet	Standarder				Anden internationale standard for HBsAg, HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC-kode: 00/588	
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	200 bloddonationer 200 kliniske prøver, herunder fra gravide kvinder 50 potentielt interfererende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre verifikations-assays	200 bloddonationer 200 kliniske prøver, herunder fra gravide kvinder 50 potentielt interfererende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre verifikations-assays	200 bloddonationer 200 kliniske prøver, herunder fra gravide kvinder 50 potentielt interfererende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre supplerende assays	10 falsk positive, for så vidt som de foreligger fra ydeevneevalueringen af det tilsvarende screening-assay ([1]) 50 potentielt interfererende prøver	Ingen falsk positive resultater ([1])/ingen neutralisation

([1]) Acceptkriterier: ingen neutralisation ved HBsAg-verifikations-assay.

▼M2

Tabel 5

HIV 1-antigen

		HIV-1 Antigen-assay	Acceptkriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	50 HIV-1 Ag-positive 50 cellekultur-supernatanter omfattende forskellige HIV-1-subtyper og HIV-2	Korrekt identifikation (efter neutralisation)
	Serokonversionspaneler	20 serokonversionspaneler/lavtiterpaneler	
Analytisk sensitivitet	Standarder	HIV-1 p24-antigen, første internationale referencereagens, NIBSC-kode: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnostisk specificitet		200 bloddonationer 200 kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	≥ 99,5 % efter neutralisation

Tabel 6

Serotyping- og genotyping-assay: HCV

		HCV-serotyping- og -genotyping-assay	Acceptkriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	200 (positive prøver) Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier, som afspejler forskellige antistofmønstre. Genotype 1-4: > 20 prøver (inkl. non-a subtyper af genotype 4) 5: > 5 prøver 6: såfremt sådanne foreligger	≥ 95 % overensstemmelse mellem serotyping og genotyping ►C1 > 95 % overensstemmelse mellem genotyping og sekvensering ◄
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	100	

▼M2

Tabel 7

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

		anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	HBeAg	Acceptkriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	100 vaccinerede 100 naturligt inficerede personer	200 Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier (akut/kronisk osv.) Acceptkriterierne anvendes kun på prøver fra akut infektionsstadie	200 Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier (akut/kronisk osv.)	200 Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier (akut/kronisk osv.)	≥ 98 %
	Serokonversionspaneler	10 opfølgninger eller anti-HBs-serokonversioner	Når de foreligger			
Analytisk sensitivitet	Standarder	WHO's første internationale referencepræparat 1977; NIBSC, Det Forenede Kongerige			HBe — Referenzantigen 82; PEI Tyskland	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	500 bloddonationer inkl. kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	200 bloddonationer 200 kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	200 bloddonationer 200 kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	200 bloddonationer 200 kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	≥ 98 %

▼M2

Tabel 8

HDV-markører: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta-antigen

		anti-HDV	anti-HDV IgM	Delta-antigen	Acceptkriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	100 Med specificering af HBV-markører	50 Med specificering af HBV-markører	10 Med specificering af HBV-markører	≥ 98 %
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	200 Inkl. kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	200 Inkl. kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	200 Inkl. kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	≥ 98 %

Tabel 9

Blodtypeantigener i blodtypesystemerne ABO, Rh og Kell

	1	2	3
Specificitet	Antal test pr. anbefalet metode	Samlet antal prøver, der skal testes i forbindelse med et produkt, der skal bringes i omsætning	Samlet antal prøver, der skal testes i forbindelse med en ny sammensætning eller ved anvendelse af velkarakteriserede 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

Acceptkriterier:

Alle de ovenanførte reagenser skal vise testresultater, der svarer til anerkendte reagenser med acceptabel ydeevne med hensyn til udstyrets angivne reaktionsevne. For anerkendte reagenser, hvor anvendelsesområdet er blevet ændret eller udvidet, bør der foretages yderligere testning i overensstemmelse med kravene i kolonne 1 (ovenfor).

Ydeevneevalueringen af anti-D-reagenser skal omfatte test for en række svage RH1 (D)- og partielle RH1 (D)-prøver, afhængigt af produkternes formål.

Kvalitetskrav:

Kliniske prøver: 10 % af testpopulationen
Neonatale prøver: > 2 % af testpopulationen
ABO-prøver: > 40 % A,B-positive
»svag D«: > 2 % af RH1 (D)-positive

▼M2

Table 10

Batchfrigivelseskriterier for reagenser og reagensprodukter til bestemmelse af antigener for blodtypesystemerne ABO, Rh og Kell

Krav til specificitetstestning for den enkelte reagens

1. **Testreagenser**

Blodtypereagenser	Mindsteantal kontrolceller, der skal testes							
	Positive reaktioner					Negative 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	Svag 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		

(*) Kun med anbefalede teknikker, hvor der angives reaktion med disse antigener.

Bemærk: Polyklonale reagenser skal testes i forhold til et bredere cellepanel for at bekræfte specificiteten og udelukke tilstedeværelse af uønskede kontaminerende antistoffer.

Acceptkriterier:

Hver reagensbatch skal udvise entydigt positive eller negative resultater ved alle anbefalede teknikker i overensstemmelse med de resultater, der er opnået på grundlag af data for ydeevneevalueringen.

2. **Kontrolmateriale (røde celler)**

Fænotypen af røde celler, der anvendes ved kontrol af de ovenanførte blodtypereagenser, bør bekræftes ved anvendelse af anerkendt udstyr.

▼M3

Tabel 11

Blodscreening-assays for variant Creutzfeldt-Jakobs sygdom (vCJD)

	Materiale	Antal prøver	Acceptkriterier
Analytisk sensitivitet	vCJD-hjerne, der tilsættes humant plasma (WHO-referencenummer NHBY0/0003)	24 replikater af hver af tre opløsninger af materialet med WHO-nummer NHBY0/0003 ($1x10^4$, $1x10^5$, $1x10^6$)	23 af de 24 replikater påvist ved 1×10^4
	vCJD-milt, der tilsættes humant plasma (10 % milt-homogenat — NIBSC-reference-nummer NHSY0/0009)	24 replikater af hver af tre opløsninger af materialet med NIBSC number NHSY0/0009 (1x10, $1x10^2$, $1x10^3$)	23 af de 24 replikater påvist ved 1×10
Diagnostisk sensitivitet	A) Prøve fra relevante dyremodeller	Så mange prøver som rimeligt muligt og tilgængeligt, og mindst 10 prøver	90 %
	B) Prøve fra mennesker med kendt klinisk vCJD	Så mange prøver som rimeligt muligt og tilgængeligt, og mindst 10 prøver	90 %
		Kun i tilfælde, hvor der ikke foreligger 10 prøver: — antallet af undersøgte prøver skal være mellem 6 og 9 — alle foreliggende prøver skal undersøges	Højst ét falsk negativt resultat
Analytisk specificitet	Potentielt krydsreagerende blodprøver	100	
Diagnostisk specificitet	Prøver af normalt humant plasma fra et område med lav eksponering for BSE	5 000	Mindst 99,5 %