

# COMMISSION

## 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)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro <sup>(1)</sup>, et notamment son article 5, paragraphe 3, deuxième alinéa,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 98/79/CE établit les exigences essentielles auxquelles doivent satisfaire les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro mis sur le marché et dispose que la conformité avec les normes harmonisées permet de les présumer conformes aux exigences essentielles pertinentes.
- (2) Par dérogation à ces principes généraux, l'établissement de spécifications techniques communes prend en compte la pratique actuelle de certains États membres dans lesquels, pour certains dispositifs destinés principalement à l'évaluation de la sécurité des dons de sang et d'organes, ces spécifications sont adoptées par les autorités publiques. Ces spécifications techniques communes peuvent être utilisées pour l'évaluation et la réévaluation des performances.
- (3) Des experts scientifiques représentant les diverses parties concernées ont été associés à l'élaboration des spécifications techniques communes.
- (4) La directive 98/79/CE dispose que les États membres doivent présumer conformes aux exigences essentielles les dispositifs conçus et fabriqués conformément aux spécifications techniques communes élaborées pour certains dispositifs appartenant à la catégorie du plus haut risque. Ces spécifications doivent établir, d'une

manière appropriée, les critères d'évaluation et de réévaluation des performances, les critères de libération des lots, les méthodes de référence et les matériaux de référence.

- (5) Les fabricants doivent, en règle générale, être tenus de respecter les spécifications techniques communes. Si, pour des raisons dûment justifiées, ils ne se conforment pas à ces spécifications, ils doivent adopter des solutions de niveau au moins équivalent à celles-ci.
- (6) Les mesures prévues par la présente décision sont conformes à l'avis du comité créé par l'article 6, paragraphe 2, de la directive 90/385/CEE du Conseil <sup>(2)</sup>,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DÉCISION:

#### *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.

Fait à Bruxelles, le 7 mai 2002.

*Par la Commission*

Erkki LIIKANEN

*Membre de la Commission*

<sup>(1)</sup> JO L 331 du 7.12.1998, p. 1.

<sup>(2)</sup> JO L 189 du 20.7.1990, p. 17.

## ANNEXE

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

## 1. CHAMP D'APPLICATION

Les présentes spécifications techniques communes s'appliquent aux dispositifs de l'annexe II, liste A:

- réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des groupes sanguins suivants: système ABO, rhésus (C, c, D, E, e), anti-Kell,
- réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, 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 hépatite B, C et D.

## 2. DÉFINITIONS

**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**

Aux fins de l'application des spécifications techniques communes (STC), on entend par «sensibilité analytique» la limite de détection, soit la plus petite quantité de marqueur cible pouvant être détectée avec précision.

**Spécificité analytique**

La capacité de la méthode à déterminer uniquement le marqueur cible.

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

Aux fins du présent document, 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**

Aux fins du présent document, on entend par «test rapide» le test pouvant uniquement être réalisé séparément ou pour une série limitée et conçu pour donner un résultat rapide lorsqu'il est pratiqué auprès du patient.

**Robustesse**

Par «robustesse» d'une technique d'analyse, on entend une mesure de 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.

**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.

3. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES COMMUNES (STC) POUR LES PRODUITS 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), et HTLV I et II et des hépatites B, C et D**

*Principes généraux*

- 3.1.1. Les dispositifs de détection d'infections virales mis sur le marché pour les tests de dépistage et/ou de diagnostic sont soumis aux mêmes exigences de sensibilité et de spécificité (tableau 1).
- 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 autodiagnostic, 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.
- 3.1.4. Toutes les évaluations des performances doivent être fondées sur la comparaison directe avec un dispositif reconnu aux performances acceptables. 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, ces discordances doivent être 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,
  - 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, etc.
- 3.1.8. En ce qui concerne les tests sanguins de dépistage (sauf les tests AgHBs), tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs par le dispositif devant obtenir le marquage CE (tableau 1). Quant aux tests AgHBs, les performances globales du nouveau dispositif doivent être au moins équivalentes à celles du dispositif reconnu (point 3.1.4). La sensibilité du test de diagnostic en phase précoce (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).
- 3.1.9. 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).
- 3.1.10. 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.
- 3.1.11. 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.
- 3.1.12. Dans le cadre de l'évaluation des performances, les dispositifs sont évalués en vue de déterminer l'effet d'éventuelles substances interférentes 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, 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).

- 3.1.13. 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.
- 3.1.14. 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.
- 3.1.15. 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.

### 3.2. Exigences supplémentaires applicables aux techniques d'amplification des acides nucléiques (NAT)

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

- 3.2.1. En ce qui concerne les tests d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon test (contrôle interne) doit représenter l'état de l'art. Ce contrôle doit être utilisé si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
- 3.2.2. 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 où 95 % des résultats sont positifs après dilutions en cascade d'un matériel de référence international comme, par exemple, un standard de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou des matériaux de référence étalonnés.
- 3.2.3. 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.
- 3.2.4. 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.
- 3.2.5. Les tests NAT doivent être utilisés pour détecter les virus dans les échantillons négatifs en anticorps, tels les échantillons de préséroconversion. 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 (préséroconversion).
- 3.2.6. 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.
- 3.2.7. 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 %.

### 3.3. 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 hépatite B, C et D (tests immunologiques uniquement)

- 3.3.1. 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.
- 3.3.2. La vérification de la libération par le fabricant doit porter sur au moins 100 échantillons négatifs pour l'analyte en question.

### 3.4. STC pour l'évaluation des performances des réactifs et des produits réactifs pour la détermination des antigènes de groupe sanguin: système ABO (A, B), rhésus (C, c, D, E, e) et Kell (K)

Le tableau 9 présente les critères d'évaluation des performances des réactifs et des produits réactifs pour la détermination des groupes sanguins: système ABO (A, B), rhésus (C, c, D, E, e) et Kell (K).

- 3.4.1. Toutes les évaluations des performances sont fondées sur la comparaison directe avec un dispositif reconnu aux performances acceptables. Le dispositif utilisé pour la comparaison doit porter le marquage CE s'il est sur le marché au moment de l'évaluation des performances.
- 3.4.2. 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.
- 3.4.3. Les évaluations des performances sont pratiquées sur une population comparable à celle de l'Europe.

- 3.4.4. Les échantillons positifs utilisés pour l'évaluation des performances sont sélectionnés en incluant des phénotypes variants et affaiblis.
- 3.4.5. Dans le cadre de l'évaluation des performances, les dispositifs sont évalués en vue de déterminer l'effet d'éventuelles substances interférentes qui dépendent dans une large 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.
- 3.4.6. 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.
- 3.5. **STC pour la vérification de la libération par le fabricant des réactifs et des produits réactifs pour la détermination des antigènes de groupe sanguin: système ABO (A, B), rhésus (C, c, D, E, e) et Kell (K)**
- 3.5.1. 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.
- 3.5.2. Le tableau 10 présente les exigences de vérification de la libération par le fabricant.

Tableau 1: Tests de dépistage: anti-VIH 1 et 2, anti-HTLV I et II, anti-VHC, AgHBs, anti-HBc

|                          |  | Anti-VIH 1 et 2  | Anti-HTLV I et II                        | Anti-VHC   | AgHBs   | Anti-HBc   |
|--------------------------|--|--|--|--|---|--|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs  | 400 VIH 1<br>100 VIH 2<br>y compris 40 sous-types non-B,<br>tous les sous-types VIH 1 doivent être représentés par au moins 3 échantillons/sous-type | 300 HTLV I<br>100 HTLV II                | 400<br>y compris génotypes 1a-4a:<br>au moins 20 échantillons/<br>génotype<br>génotypes 4 non-a et 5:<br>au moins 10 échantillons/<br>génotype | 400<br>y compris prise en compte de sous-types                                    | 400<br>y compris évaluation d'autres marqueurs 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  |  |  |  | 0,5 ng/ml (standard français/britannique en attendant le standard de l'OMS)       |  |
| 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 avec réaction croisée potentielle (FR+, virus apparentés, femmes enceintes, etc.) | 100  | 100                                      | 100  | 100   | 100  |

Tableau 2: Tests NAT pour VIH 1, VHC, HBV, HTLV I/II (qualitatifs et quantitatifs; autres que typage moléculaire)

| VIH 1   |  |  | VHC  |                                       | VHB   |                                       | HTLV I/II   |                                       | Critère d'acceptation |
|---|--|--|--|---------------------------------------|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------|
| NAT   | Tests qualitatifs  | Tests quantitatifs   | Tests qualitatifs  | Tests quantitatifs                    | Tests qualitatifs   | Tests quantitatifs                    | Tests qualitatifs   | Tests quantitatifs                    |                       |
|   |  |  |  | Comme pour les tests quantitatifs VIH |   | Comme pour les tests quantitatifs VIH |   | Comme pour les tests quantitatifs VIH |                       |
| Sensibilité<br>Limite de détection<br>Définition 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 <sup>(1)</sup> ; plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (par 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<br>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 <sup>(1)</sup> ; plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (par 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 <sup>(1)</sup> ; plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (par 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 <sup>(1)</sup> ; plusieurs séries de dilution autour de la concentration limite; analyses statistiques (par exemple: analyses de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats, calcul de la valeur limite à 95 %        |                                       |                       |
| Génotype/sous-type<br>efficacité de la détection/<br>quantification   | Au moins 10 échantillons par sous-type (en fonction des disponibilités)<br>Surnageants de culture cellulaire (pouvant remplacer les sous-types rares VIH-1)<br><br>Conformément à la recommandation de validation de la PE <sup>(1)</sup><br>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>Des transcrits ou plasmides quantifiés par les méthodes appropriées peuvent être utilisés   | Au moins 10 échantillons par sous-type (en fonction des disponibilités)<br><br>Conformément à la recommandation de validation de la PE <sup>(1)</sup><br>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 <sup>(1)</sup><br>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 <sup>(1)</sup><br>Dans la mesure où les sous-types de référence étalonnés sont disponibles; les transcrits in vitro peuvent être une option |                                       |                       |

| VIH 1   |   |                                  | VHC   |                                       | VHB  |                                       | HTLV I/II  |                                       | Critère d'acceptation   |
|---|---|----------------------------------|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|
| NAT   | Tests qualitatifs   | Tests quantitatifs               | Tests qualitatifs   | Tests quantitatifs                    | Tests qualitatifs  | Tests quantitatifs                    | Tests qualitatifs  | Tests quantitatifs                    |                         |
|   |   |                                  |   | Comme pour les tests quantitatifs VIH |  | Comme pour les tests quantitatifs VIH |  | Comme pour les tests quantitatifs VIH |                         |
| Spécificité diagnostique<br>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 (par exemple: par comparaison de séquences) et/ou en testant au moins 10 échantillons positifs pour un rétrovirus humain (par 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 (par 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 (par exemple: HIV) |                                       |                         |
| 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                 |                                       |                         |
| 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 fois la concentration virale positive à 95 %   |                                  | Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 fois la concentration virale positive à 95 %   |                                       | Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 fois la concentration virale positive à 95 %                                    |                                       | Au moins 100 échantillons infectés par le virus avec 3 fois la concentration virale positive à 95 %  |                                       | 99 % des tests positifs |

(<sup>1</sup>) Guide de la Pharmacopée européenne.

Note: Critère d'acceptation du «taux d'échec global au niveau des résultats faussement négatifs»: 99 % des tests positifs.

Tableau 3: Tests rapides anti-VIH 1 et 2, anti-VHC, AgHBs, anti-HBc, anti-HTLV I et II

|                          |                       | Anti-VIH 1 et 2   | Anti-VHC  | AgHBs   | Anti-HBc  | Anti-HTLV I et II   | Critères d'acceptation                           |
|--------------------------|-----------------------|---|---|---|---|---|--|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs | Critères identiques à ceux des test de dépistage  | Critères identiques à ceux des test de dépistage  | Critères identiques à ceux des test de dépistage  | Critères identiques à ceux des test de dépistage  | Critères identiques à ceux des test de dépistage  | Critères identiques à ceux des test 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>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 | ≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)                        |

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 1 et 100 HTLV II   | 300 VHC<br><br>Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et modèles d'anticorps génotypes 1-4a: 15 échantillons; génotypes 4 (non-a), 5: 5 échantillons; 6: en fonction des disponibilités                  | 300 AgHBs<br><br>Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection<br>20 échantillons «fortement positifs» (> 50 ng AgHBs/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/panels à faible titre   |   | 15 panels de séroconversion/panels à faible titre   | 15 panels de séroconversion/panels à faible titre  |   |
| Sensibilité analytique   | Standards                |   |   |   | Standards AgHBs (AdM, NIBSC, OMS)  |   |
| Sensibilité 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 | 20 faux positifs pour le test de dépistage correspondant <sup>(1)</sup><br><br>50 échantillons potentiellement interférents  | Pas de résultats faussement négatifs/ <sup>(1)</sup> pas de neutralisation  |

<sup>(1)</sup> Critère d'acceptation: pas de neutralisation pour le test de confirmation AgHBs.

Tableau 5: Antigène VIH 1

|                          |                          | Test d'antigène VIH 1  | Critère d'acceptation                          |
|--------------------------|--------------------------|--|--|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs    | 50 positifs pour AgVIH 1<br>50 surnageants de culture cellulaire comprenant différents sous-types VIH 1 et VIH 2 | Identification correcte (après neutralisation) |
|                          | Panels de séroconversion | 20 panels de séroconversion/panels à faible titre  |  |
| Sensibilité analytique   | Standards                | ADM ou 1 <sup>e</sup> référence internationale   | < 50 pg/ml                                     |
| Spécificité diagnostique |                          | 200 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents                   | ≥ 99,5 % après neutralisation                  |

Tableau 6: Test de sérotypage VHC

|                          |                       | Test de sérotypage HCV 1   | Critère d'acceptation                                |
|--------------------------|-----------------------|--|--|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs | 200<br>y compris les génotypes 1-4: > 20 échantillons 4 (non-a);<br>5: > 10 échantillons;<br>6: en fonction des disponibilités | ≥ 95 % de concordance entre sérotypage et génotypage |
| Spécificité diagnostique | Échantillons négatifs | 100  |  |

Tableau 7: Marqueurs VHB: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, AgHBe

|                          |                          | Anti-HBs  | Anti-HBc IgM  | Anti-HBe  | AgHBe   | Critère d'acceptation |
|--------------------------|--------------------------|---|---|---|---|-----------------------|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs    | 100 sujets vaccinés<br>100 sujets naturellement infectés        | 200 comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.) | 200 comprenant des échantillons à différents stades de l'infection chronique, etc.) | 200 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                | Standard de l'OMS   |   |   | Standard PEI  | Anti-HBs: < 10 mUI/ml |
| Spécificité diagnostique | Échantillons négatifs    | 500 comprenant des échantillons cliniques                       | 200 dons de sang  | 200 dons de sang  | 200 dons de sang  | ≥ 98 %                |
|                          |                          | 50 échantillons potentiellement interférents                    | 200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents                | 200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents          | 200 échantillons cliniques<br>50 échantillons potentiellement interférents                |                       |

Tableau 8: Marqueurs VHD: anti-VHD, anti-VHD IgM, antigène Delta

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

Tableau 9: Groupes sanguins ABO, rhésus (C, c, D, E, e) 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-A, B et AB | 500                                     | 3 000   | 1 000   |
| Anti-D          | 500                                     | 3 000   | 1 000   |
| Anti-C, c, E    | 100                                     | 1 000   | 200   |
| Anti-e          | 100                                     | 500   | 200   |
| 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 figurant ci-dessus.

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

*Qualifications:*

Échantillons cliniques: 10 % de la population testée

Échantillons néonataux: > 2 % de la population testée

Échantillons ABO: > 40 % A, B positif

«D faible»: > 2 % des rhésus positifs.

Tableau 10: Critères de libération des lots pour les groupes sanguins ABO, rhésus (C, c, D, E, e) 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                   | O    |    |
| Anti-A                         | 2                   | 2   | 2 (*)    |   | 2                   | 2    |    |
|                                | B                   | A1B   |          |   | A1                  | O    |    |
| Anti-B                         | 2                   | 2   |          |   | 2                   | 2    |    |
|                                | A1                  | A2  | Ax       | B | O                   |      |    |
| Anti-AB                        | 2                   | 2   | 2        | 2 | 4                   |      |    |
|                                |                     |   |          |   |                     |      |    |
|                                | R1r                 | R2r   | D faible |   | r'r                 | r''r | rr |
| Anti-D                         | 2                   | 2   | 2 (*)    |   | 1                   | 1    | 1  |
|                                | R1R2                | R1r   | r'r      |   | R2R2                | r''r | rr |
| Anti-C                         | 2                   | 1   | 1        |   | 1                   | 1    | 1  |
|                                | R1R2                | R1r   | r'r      |   | R1R1                |      |    |
| Anti-c                         | 1                   | 2   | 1        |   | 3                   |      |    |
|                                | R1R2                | R2r   | r''r     |   | R1R1                | r'r  | rr |
| Anti-E                         | 2                   | 1   | 1        |   | 1                   | 1    | 1  |
|                                | R1R2                | R2r   | r''r     |   | R2R2                |      |    |
| Anti-e                         | 2                   | 1   | 1        |   | 3                   |      |    |
|                                | Kk                  |   |          |   | kk                  |      |    |
| 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.