

## II

(Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte, die in Anwendung des EG-Vertrags/Euratom-Vertrags erlassen wurden)

## ENTSCHEIDUNGEN UND BESCHLÜSSE

## KOMMISSION

## ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION

vom 3. Februar 2009

**zur Änderung der Entscheidung 2002/364/EG über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-vitro-Diagnostika**

(Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2009) 565)

(Text von Bedeutung für den EWR)

(2009/108/EG)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika <sup>(1)</sup>, insbesondere auf Artikel 5 Absatz 3 Unterabsatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen für In-vitro-Diagnostika sind in der Entscheidung 2002/364/EG der Kommission <sup>(2)</sup> festgelegt.

(2) Im Interesse der öffentlichen Gesundheit und zur Berücksichtigung des technischen Fortschritts, der unter anderem bei der Leistungsfähigkeit und der analytischen Sensitivität von In-vitro-Diagnostika zu verzeichnen ist, ist es angezeigt, die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen zu überarbeiten, die in der Entscheidung 2002/364/EG festgelegt sind.

(3) Der Begriff „Schnelltest“ sollte genauer definiert werden. In dem Bemühen um Klarheit sollten zudem weitere Definitionen eingeführt werden.

(4) Damit die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen mit der heutigen wissenschaftlichen und technischen Praxis im Einklang stehen, müssen zahlreiche wissenschaftliche und technische Verweise aktualisiert werden.

(5) Die Anforderungen an HIV-Screeningtests sollten präzisiert werden. Damit gewährleistet ist, dass die Leistungskriterien in den Gemeinsamen Technischen Spezifikationen dem Stand der Technik entsprechen, müssen Anforderungen für kombinierte HIV-Antikörper/Antigen-Tests aufgenommen und weitere Spezifikationen für die Probenanforderungen bei bestimmten Assays aufgenommen werden.

(6) Der Anhang der Entscheidung 2002/364/EG sollte daher entsprechend geändert und aus Gründen der Klarheit ersetzt werden.

(7) Hersteller, deren Produkte sich bereits in Verkehr befinden, sollten eine Übergangszeit erhalten, damit sie sich auf die neuen Gemeinsamen Technischen Spezifikationen einstellen können. Gleichzeitig sollten im Interesse der öffentlichen Gesundheit jene Hersteller, die dies möchten, die neuen Gemeinsamen Technischen Spezifikationen bereits vor Ablauf der Übergangszeit anwenden dürfen.

(8) Die in dieser Entscheidung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des durch Artikel 6 Absatz 2 der Richtlinie 90/385/EWG des Rates <sup>(3)</sup> eingerichteten Ausschusses —

<sup>(1)</sup> ABl. L 331 vom 7.12.1998, S. 1.

<sup>(2)</sup> ABl. L 131 vom 16.5.2002, S. 17.

<sup>(3)</sup> ABl. L 189 vom 20.7.1990, S. 17.

HAT FOLGENDE ENTSCHEIDUNG ERLASSEN:

*Artikel 1*

Der Anhang der Entscheidung 2002/364/EG wird durch den Anhang dieser Entscheidung ersetzt.

*Artikel 2*

Diese Entscheidung gilt ab dem 1. Dezember 2010 für In-vitro-Diagnostika, die erstmals vor dem 1. Dezember 2009 in Verkehr gebracht werden.

Für alle anderen In-vitro-Diagnostika gilt sie ab dem 1. Dezember 2009.

Die Mitgliedstaaten gestatten den Herstellern jedoch, die Anforderungen des Anhangs vor den in Absatz 1 und 2 genannten Zeitpunkten anzuwenden.

*Artikel 3*

Diese Entscheidung ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 3. Februar 2009

*Für die Kommission*  
Günter VERHEUGEN  
*Vizepräsident*

## ANHANG

## „ANHANG

**GTS — GEMEINSAME TECHNISCHE SPEZIFIKATIONEN FÜR IN-VITRO-DIAGNOSTIKA**

## 1. ANWENDUNGSBEREICH

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

## 2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

**(Diagnostische) Sensitivität**

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

**Echt positiv**

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

**Falsch negativ**

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

**(Diagnostische) Spezifität**

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

**Falsch positiv**

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

**Echt negativ**

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

**Analytische Sensitivität**

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

**Analytische Spezifität**

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

**Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken (NAT)**

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

**Schnelltest**

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

**Robustheit**

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

**Fehlerrate des Gesamtsystems**

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

**Bestätigungstest**

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

**Virustypisierungstest**

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

**Proben der HIV-Serokonversion**

Proben der HIV-Serokonversion sind wie folgt definiert:

- p24-Antigen- und/oder HIV-RNA-positiv,
- von allen Antikörper-Screeningtests erkannt,
- Bestätigungstests mit positivem oder nicht eindeutigem Befund.

**Proben der frühen HIV-Serokonversion**

Proben der frühen HIV-Serokonversion sind wie folgt definiert:

- p24-Antigen- und/oder HIV-RNA-positiv,
- nicht von allen Antikörper-Screeningtests erkannt,
- Bestätigungstests mit negativem oder nicht eindeutigen Befund.

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

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

*Allgemeine Grundsätze*

- 3.1.1. Produkte zum Nachweis von Virusinfektionen, unabhängig davon, ob diese zur Verwendung als Screening- oder Diagnosetests in Verkehr gebracht werden, müssen den in Tabelle 1 aufgeführten Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen. Siehe dazu auch Grundsatz 3.1.11 für Screeningtests.
- 3.1.2. Produkte, die vom Hersteller für den Test von anderen Körperflüssigkeiten als Serum oder Plasma bestimmt sind, z. B. Urin, Speichel usw., müssen den gleichen GTS-Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen wie Serum- oder Plasmatests. Bei der Leistungsbewertung sind Proben derselben Individuen sowohl mittels der zuzulassenden Tests als auch mittels eines Serum- bzw. Plasmatests zu untersuchen.
- 3.1.3. Produkte, die vom Hersteller für die Eigenanwendung, d. h. die Anwendung in einer häuslichen Umgebung, bestimmt sind, müssen den gleichen GTS-Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen wie entsprechende Produkte für die Anwendung in einem professionellen Umfeld. Die betreffenden Teile der Leistungsbewertung sind von geeigneten Laienanwendern durchzuführen (oder zu wiederholen), um die Funktionsweise des Produkts und seine Bedienungsanleitung zu validieren.
- 3.1.4. Sämtliche Leistungsbewertungen sind in direktem Vergleich mit einem Produkt durchzuführen, das dem Stand der Technik entspricht. Für den Vergleich muss ein CE-gekennzeichnetes Produkt verwendet werden, sofern ein solches zum Zeitpunkt der Leistungsbewertung am Markt verfügbar ist
- 3.1.5. Treten innerhalb einer Bewertung abweichende Testergebnisse auf, so sind sie möglichst weitgehend aufzuklären, beispielsweise
- durch eine Bewertung der abweichenden Probe in weiteren Tests,
  - durch die Verwendung eines alternativen Verfahrens oder Markers,
  - durch die Überprüfung des Patienten im Hinblick auf seinen klinischen Status und seine Diagnose und
  - durch das Testen von Folgeproben.
- 3.1.6. Leistungsbewertungen sind an einer Population durchzuführen, die der europäischen Bevölkerung entspricht.
- 3.1.7. In einer Leistungsbewertung verwendete positive Proben sind so auszuwählen, dass sie verschiedene Stadien der betreffenden Krankheit(en), unterschiedliche Antikörpermuster, unterschiedliche Genotypen, Subtypen, Mutanten usw. widerspiegeln.
- 3.1.8. Die Sensitivität bei echt positiven und Serokonversionsproben ist wie folgt zu bewerten:
- 3.1.8.1. Die diagnostische Sensitivität von Produkten während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. Unabhängig davon, ob von der benannten Stelle oder dem Hersteller weitere Tests an den gleichen oder an zusätzlichen Serokonversionspanels vorgenommen werden, müssen die Ergebnisse die ursprünglichen Daten der Leistungsbewertung bestätigen (siehe Tabelle 1). Serokonversionspanels sollten mit (einer) negativen Blutprobe(n) beginnen und die Intervalle zwischen den Blutabnahmen sollten kurz sein.

- 3.1.8.2. Bei Blut-Screening-Produkten (mit Ausnahme der HBsAg- und der Anti-HBc-Tests) muss das Produkt, das die CE-Kennzeichnung erhalten soll, für alle echt positiven Proben einen positiven Befund anzeigen (Tabelle 1). Bei HBsAg- und Anti-HBc-Tests muss das neue Produkt eine Gesamtleistung erbringen, die derjenigen des etablierten Produkts (vgl. Grundsatz 3.1.4) zumindest gleichwertig ist.
- 3.1.8.3. Bei HIV-Tests:
- muss für alle Proben der HIV-Serokonversion ein positiver Befund angezeigt werden und
  - es müssen mindestens 40 < Proben der frühen HIV-Serokonversion getestet werden. Die Ergebnisse sollten dem Stand der Technik entsprechen.
- 3.1.9. Die Leistungsbewertung von Screeningtests muss (sofern bei seltenen Infektionen erhältlich) 25 positive frische Serum- bzw. Plasmaproben vom gleichen Tag umfassen (≤ ein Tag nach Blutabnahme).
- 3.1.10. In einer Leistungsbewertung verwendete negative Proben sind so auszuwählen, dass sie die Zielpopulation widerspiegeln, für die der Test bestimmt ist, beispielsweise Blutspender, Krankenhauspatienten, Schwangere usw.
- 3.1.11. Bei Leistungsbewertungen für Screeningtests (Tabelle 1) sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinander folgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.
- 3.1.12. Sofern in den beigefügten Tabellen nicht anders angegeben, müssen die Produkte bei Blutspenden eine Spezifität von mindestens 99,5 % aufweisen. Die Spezifität wird berechnet, indem man berücksichtigt, wie häufig bei Blutspendern, die hinsichtlich des Zielmarkers negativ sind, bei wiederholter Testung ein reaktives Ergebnis (d. h. ein falsch positiver Befund) auftritt.
- 3.1.13. Als Teil der Leistungsbewertung sind die Produkte auch im Hinblick auf die Wirkung potenziell störender Substanzen zu bewerten. Welche potenziell störenden Substanzen bewertet werden, hängt bis zu einem gewissen Grad von der Zusammensetzung des Reagens und dem Versuchsaufbau ab. Die Ermittlung potenziell störender Stoffe ist Bestandteil der Risikoanalyse, die nach den grundlegenden Anforderungen für jedes neue Produkt vorgeschrieben ist; dies kann beispielsweise auch Folgendes umfassen:
- Proben, die ‚verwandte‘ Infektionen darstellen,
  - Multipara-Proben, d. h. Proben von Frauen, die mehrmals schwanger waren; weiterhin Proben von Patienten, die einen positiven Rheumafaktor-Befund aufweisen,
  - bei rekombinanten Antigenen Proben, die menschliche Antikörper gegen Komponenten des Expressionssystems, wie beispielsweise Anti-E.-coli oder Anti-Hefe aufweisen.
- 3.1.14. Bei Produkten, die vom Hersteller zur Untersuchung von Serum und Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Serum-Plasma-Entsprechung nachzuweisen. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden (25 positiven und 25 negativen) zu führen.
- 3.1.15. Bei Produkten, die zur Verwendung mit Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Leistung des Produkts unter Verwendung aller Antikoagulanzen nachzuweisen, die der Hersteller für die Verwendung mit diesem Produkt angibt. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden (25 positiven und 25 negativen) zu führen.
- 3.1.16. Als Bestandteil der erforderlichen Risikoanalyse ist die zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems in wiederholten Tests an schwach positiven Proben zu ermitteln.
- 3.1.17. Wenn es für ein neues unter Anhang II Liste A fallendes In-vitro-Diagnostikum keine Gemeinsamen Technischen Spezifikationen gibt, so sind die GTS für ein verwandtes Produkt maßgeblich. Verwandte Produkte lassen sich anhand verschiedener Kriterien feststellen, z. B. derselbe oder ähnlicher Verwendungszweck oder ähnliche Risiken.
- 3.2. Zusatzanforderungen an kombinierte HIV-Antikörper/Antigen-Tests**
- 3.2.1. Für kombinierte HIV-Antikörper/Antigen-Tests, die für den Nachweis der Anti-HIV-Antikörper und des p24-Antigens bestimmt sind und die zudem dem Einzelnachweis des p24-Antigens dienen, sind die Tabellen 1 und 5 maßgebend, einschließlich der Kriterien für die analytische Sensitivität für das p24-Antigen.
- 3.2.2. Für kombinierte HIV-Antikörper/Antigen-Tests, die für den Nachweis der Anti-HIV-Antikörper und des p24-Antigens bestimmt sind und die nicht dem Einzelnachweis des p24-Antigens dienen, sind die Tabellen 1 und 5 maßgebend, ausschließlich der Kriterien für die analytische Sensitivität für das p24-Antigen.
- 3.3. Zusätzliche Anforderungen für Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken (NAT)**
- Die Kriterien für die Leistungsbewertung von NAT-Assays sind der Tabelle 2 zu entnehmen.
- 3.3.1. Bei Assays zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Diese Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und den Nachweis überprüfen.

- 3.3.2. Die analytische Sensitivität oder die Nachweisgrenze bei NAT-Assays muss durch den 95 % positiven Cut-Off-Wert angegeben werden. Dieser Wert entspricht der Analytenkonzentration, bei der in 95 % der Testläufe positive Befunde angezeigt werden, und zwar bei Verdünnungsreihen eines internationalen Referenzmaterials, z. B. eines WHO-Standards oder eines daran kalibrierten Referenzmaterials.
- 3.3.3. Die Genotyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
- 3.3.4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Assays müssen sich auf internationale Standards oder an ihnen kalibrierte Referenzmaterialien, sofern vorhanden, zurückführen lassen und in internationalen Einheiten ausgedrückt werden, die in dem speziellen Anwendungsbereich verwendet werden.
- 3.3.5. NAT-Assays können zum Virusnachweis in antikörper-negativen Proben, d. h. Proben aus der Präserokonversionsphase, verwendet werden. Viren innerhalb von Immunkomplexen können sich, beispielsweise während eines Zentrifugiervorgangs, anders als freie Viren verhalten. Daher ist es wichtig, dass in Robustheitsstudien antikörper-negative Proben (aus der Präserokonversionsphase) enthalten sind.
- 3.3.6. Zur Untersuchung möglicher Verschleppungen sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die hoch positiven Proben sollen auch Proben mit natürlich auftretenden, hohen Virustitern umfassen.
- 3.3.7. Die Fehlerrate des Gesamtsystems, die zu falsch negativen Befunden führt, ist durch das Testen schwach positiver Proben zu ermitteln. Diese schwach positiven Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.
- 3.4. **GTS für Freigabetests des Herstellers bei Reagenzien und Reagenzprodukten zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern einer Infektion mit HIV (HIV 1 und 2), HTLV I und II sowie Hepatitis B, C und D in Proben menschlichen Ursprungs (nur Immunoassays)**
- 3.4.1. Durch die Kriterien für die Freigabetests des Herstellers ist sicherzustellen, dass für jede Charge die relevanten Antigene, Epitope und Antikörper einheitlich und durchgängig erkennbar sind.
- 3.4.2. Die Chargenfreigabetests des Herstellers für Screeningtests müssen mindestens 100 Proben mit negativem Befund für den relevanten Analyten umfassen.
- 3.5. **GTS für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: AB0-Blutgruppensystem AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A, B), Rhesus-Blutgruppensystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), Kell-Blutgruppensystem KEL1 (K)**
- Die Kriterien für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: AB0-Blutgruppensystem AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A, B), Rhesus-Blutgruppensystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), Kell-Blutgruppensystem KEL1 (K) sind der Tabelle 9 zu entnehmen.
- 3.5.1. Sämtliche Leistungsbewertungen sind in direktem Vergleich mit einem eingeführten Produkt durchzuführen, das dem Stand der Technik entspricht. Für den Vergleich muss ein CE-gekennzeichnetes Produkt verwendet werden, sofern ein solches zum Zeitpunkt der Leistungsbewertung am Markt verfügbar ist
- 3.5.2. Treten innerhalb einer Bewertung abweichende Testergebnisse auf, so sind sie möglichst weitgehend aufzuklären, beispielsweise
- durch eine Bewertung der abweichenden Probe in weiteren Tests,
  - durch die Verwendung eines alternativen Verfahrens.
- 3.5.3. Leistungsbewertungen sind an einer Population durchzuführen, die der europäischen Bevölkerung entspricht.
- 3.5.4. Die für die Leistungsbewertung verwendeten positiven Proben sind so auszuwählen, dass sie auch eine abweichende und schwache Antigen-Expression widerspiegeln.
- 3.5.5. Als Teil der Leistungsbewertung sind die Produkte auch im Hinblick auf die Wirkung potenziell störender Substanzen zu bewerten. Welche potenziell störenden Substanzen bewertet werden, hängt bis zu einem gewissen Grad von der Zusammensetzung des Reagens und dem Versuchsaufbau ab. Die Ermittlung potenziell störender Substanzen ist Bestandteil der Risikoanalyse, die nach den grundlegenden Anforderungen für jedes neue Produkt vorgeschrieben ist.
- 3.5.6. Bei Produkten, die zur Verwendung mit Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Leistung des Produkts unter Verwendung aller Antikoagulanzen nachzuweisen, die der Hersteller für die Verwendung mit diesem Produkt angibt. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden zu führen.
- 3.6. **GTS für Freigabetests des Herstellers bei Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: AB0-Blutgruppensystem AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A, B), Rhesus-Blutgruppensystem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), Kell-Blutgruppensystem KEL1 (K)**
- 3.6.1. Durch die Kriterien für die Freigabetests des Herstellers ist sicherzustellen, dass für jede Charge die relevanten Antigene, Epitope und Antikörper einheitlich und durchgängig erkennbar sind.
- 3.6.2. Die Anforderungen an die Chargenfreigabetests der Hersteller sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabella 1  
 „Screening“-Tests: Anti-HIV 1 und 2, Anti-HTLV I und II, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBc

	Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostische Sensitivität	400 HIV-1 100 HIV-2 darunter 40 Non-B-Subtypen, alle verfügbaren HIV-1-Subtypen sollten mit mindestens 3 Proben je Subtyp vertreten sein	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positive Proben) darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln Genotypen 1-4: > 20 Proben je Genotyp (einschließlich nicht-A-Subtypen von Genotyp 4); 5: > 5 Proben, 6: sofern vorhanden	400 400 darunter auch Berücksichtigung der Subtypen	400 400 einschließlich Bewertung anderer HBV-Marker
	Serokonversionspanels 20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	Festzulegen, wenn verfügbar	20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	Festzulegen, wenn verfügbar
Analytische Sensitivität	Standards			0,130 IE/ml (zweiter Internationaler Standard für HBsAg, Subtyp adw2, Genotyp A, NIBSC-Code 00/588)	
Spezifität	Nicht selektierte Spender (einschließlich Erstspender)	5 000	5 000	5 000	5 000
	Krankenhauspatienten	200	200	200	200
	Blutproben mit möglicher Kreuzreaktion (RF-positiv, verwandte Viren, Schwangere usw.)	100	100	100	100

Tabell 2

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

NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
	qualitativ	quantitativ	qualitativ	quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
<p>Sensitivität</p> <p>Nachweisgrenze</p> <p>Nachweis der analytischen Sensitivität (IE/ml; festgelegt nach WHO-Standards oder daran kalibrierten Referenzmaterialien)</p>	<p>Gemäß EU-Validierungseitlinie (1): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)</p>	<p>Nachweisgrenze: wie bei qualitativen Tests; Quantifizierungsgrenze: Verdünnungen (halb-log<sub>10</sub> oder weniger) kalibrierter Referenzpräparate, Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer“ Bereich: Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen ist nachzuweisen.</p>	<p>Gemäß EU-Validierungseitlinie (1): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)</p>	<p>quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests</p>	<p>qualitativ</p>	<p>Gemäß EU-Validierungseitlinie (1): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)</p>	<p>quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests</p>	<p>Gemäß EU-Validierungseitlinie (1): mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)</p>	<p>Sofern kalibrierte Referenzmaterialien für den Genotyp vorhanden sind</p>
<p>Genotyp/Subtyp-Bestimmung/Effizienz der quantitativen Bestimmung</p>	<p>Mindestens 10 Proben je Subtyp (sofern vorhanden)</p>	<p>Verdünnungsreihen aller relevanten Genotypen/Subtypen, vorzugsweise von Referenzmaterialien, sofern vorhanden</p>	<p>Mindestens 10 Proben je Genotyp (sofern vorhanden)</p>	<p>quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests</p>	<p>qualitativ</p>	<p>Sofern kalibrierte Referenzmaterialien für den Genotyp vorhanden sind</p>	<p>quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests</p>	<p>Sofern kalibrierte Referenzmaterialien für den Genotyp vorhanden sind</p>	<p>Sofern kalibrierte Referenzmaterialien für den Genotyp vorhanden sind</p>



NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
	qualitativ	quantitativ	qualitativ	quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
NAT	Zellkulturüberstände (können seltene HIV-1-Subtypen ersetzen)	Mit geeigneten Verfahren quantifizierte Transkripte oder Plasmide dürfen verwendet werden.	Gemäß EU-Validierungsleitlinie (1) soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, In-vitro-Transkripte mögliche Alternative	quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests	Gemäß EU-Validierungsleitlinie (1) soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, In-vitro-Transkripte mögliche Alternative	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	Gemäß EU-Validierungsleitlinie (1) soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, In-vitro-Transkripte mögliche Alternative	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
Diagnostische Spezifität negative Proben	500 Blutspender	100 Blutspender	500 Blutspender	quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests	500 Blutspender	500 Blutspender	500 einzelne Blutspender		
Marker mit möglicher Kreuzreaktion	Durch Nachweis eines geeigneten Testdesigns (z. B. Sequenzvergleich) und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für humane Retroviren (z. B. HTLV) positiv sind	Wie bei qualitativen Tests	Durch Testdesign und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für humane Flaviviren (z. B. HGV, YFV) positiv sind	quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für andere DNA-Viren positiv sind	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	Durch Testdesign und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für humane Retroviren (z. B. HIV) positiv sind		
Robustheit		Wie bei qualitativen Tests							

NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
	qualitativ	quantitativ	qualitativ	quantitative wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	qualitativ	quantitativ wie bei quantitativen HIV-Tests	
Kreuzkontaminierung	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	
Inhibition	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	
Zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben	99/100 Tests sind positiv

(<sup>1</sup>) Leitlinie des Europäischen Arzneibuchs.

Anmerkung: Als Akzeptanzkriterium für die „zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems“ gilt 99 positive Befunde bei 100 Tests.

Für quantitative NATs ist an mindestens 100 positiven Proben eine Studie durchzuführen, die den Routinebedingungen der Anwender entspricht (z. B. keine Vorauswahl der Proben). Parallel dazu sind Vergleichsdaten mit einem anderen NAT-Testsystem zu gewinnen.

Für qualitative NATs ist die diagnostische Sensitivität an mindestens 10 Serokonversionspanels zu untersuchen. Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Testsystemen zu erzeugen.

Tabella 3  
Schnelltests für Anti-HIV 1 und 2, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HTLV I und II

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

Tabella 4  
Bestätigungs-/Ergänzungstests für Anti-HIV 1 und 2, Anti-HTLV I und II, Anti-HCV, HBsAg

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

(1) Akzeptanzkriterium: keine Neutralisierung bei HBsAg-Bestätigungstest

Tabella 5  
HIV-1-Antigen

	HIV-1 Antigen Assay	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	Korrekte Bestimmung (nach Neutralisierung)
	Serokonversionspanels	
Analytische Sensitivität	Standards	$\leq 2$ IE/ml
		$\geq 99,5$ % nach Neutralisierung
Diagnostische Spezifität	50 HIV-1-Ag-positive Proben 50 Zellkulturüberstände, darunter auch verschiedene HIV-1-Subtypen und HIV-2 20 Serokonversionspanels/Niedrigiterpanels HIV-1-p24-Antigen, erstes Internationales Referenzreagens, NIBSC-Code 90/636 200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	

Tabella 6

**Serotypisierungs- und Genotypisierungstest: HCV**

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

Tabelle 7

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

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

Tabelle 8

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

	Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta Antigen	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben 100 Specifying HBV-markers	50 Specifying HBV-markers	10 Specifying HBV-markers	≥ 98 %
Diagnostische Spezifität	Negative specimens 200 Including klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Including klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Including klinische Proben 50 potenziell störende Proben	≥ 98 %

Tabelle 9

**Blutgruppen-Antigene in den Blutgruppensystemen AB0, Rh und Kell**

	1	2	3
Spezifität	Anzahl der Tests je empfohlenem Verfahren	Für ein neues Produkt zu testende Gesamtprobenzahl	Für eine neue Formulierung zu testende Gesamtprobenzahl, oder Verwendung klar charakterisierter Reagenzien
Anti-AB01 (Anti-A), Anti-AB02 (Anti-B), Anti-AB03 (Anti-A,B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

**Akzeptanzkriterium:**

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

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

**Eigenschaften:**

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

Tabelle 10

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

Testanforderungen an die Spezifität jedes Reagens

#### 1. Testreagenzien

Blutgruppenreagenzien	Mindestanzahl der zu testenden Kontrollzellen						
	Positive Reaktionen				Negative Reaktionen		
	A1	A2B	Ax		B	0	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	0		
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	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		

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

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

#### Akzeptanzkriterium:

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

#### 2. Kontrollmaterialien (Erythrozyten)

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