

KOMMISSIONEN

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

reevalueringsskriterier 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⁾ —

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.

Udfærdiget i Bruxelles, den 7. maj 2002.

På Kommissionens vegne

Erkki LIIKANEN

Medlem af Kommissionen

⁽¹⁾ EFT L 331 af 7.12.1998, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17.

BILAG

FTS — Fælles tekniske specifikationer for medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik

1. ANVENDELSESOMRÅDE

Disse fælles tekniske specifikationer gælder for udstyr, der er opført i bilag II, liste A:

- reagenser og reagensprodukter, med tilhørende kalibrator- og kontrolmaterialer, til bestemmelse af følgende blodtyper: ABO-system, Rh (C, c, D, E, e) anti-Kell
- reagenser og reagensprodukter, med tilhørende kalibrator- og kontrolmaterialer, til påvisning, bekræftelse og kvantificering i humant prøvemateriale af markører for HIV-infektion (HIV 1 og 2), HTLV I og II, samt hepatitis B, C og D.

2. DEFINITIONER

(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

I FTS-sammenhæng kan analytisk sensitivitet 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)

I dette dokument benyttes »NAT« om prøvninger til påvisning og/eller kvantificering af nukleinsyrer, enten ved amplifikation af en målsekvens, amplifikation af et signal eller hybridisering.

Hurtigtest

I denne sammenhæng forstås ved »hurtigtest« prøver, som kun kan anvendes enkeltvis eller i små serier, og som er beregnet til at give et hurtigt resultat i forbindelse med »near patient testing«.

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.

Totalsystemfejlrate

Totalsystemfejlraten er fejlfrekvensen, når hele processen udføres efter fabrikantens forskrifter

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 reagens-produkters ydeevne med hensyn til påvisning, bekræftelse 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, der er markedsført til brug ved screenings- og/eller diagnosticeringstest, skal opfylde samme krav til sensitivitet og specificitet (jf. tabel 1).
- 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 ved 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 validere udstyrets funktion og brugsanvisningerne.
- 3.1.4. Alle evalueringer af ydeevnen skal udføres på grundlag af en direkte sammenligning med et anerkendt udstyr med acceptabel ydeevne. Det udstyr, der anvendes som sammenligningsgrundlag, skal være forsynet med CE-mærkningen, såfremt det er markedsført 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 opfølgingsprøver.
- 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 forskellige stadier i den/de pågældende sygdom(me), forskellige antistofmønstre, forskellige genotyper, forskellige subtyper osv.
- 3.1.8. For udstyr til blodscreening (bortset fra HBsAg-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-test skal det nye udstyr have en generel ydeevne, som mindst er på niveau med det anerkendte udstyrs (se princip 3.1.4). Den diagnostiske testsensitivitet i den tidlige infektionsfase (serokonversion) skal repræsentere det højeste tekniske niveau. Resultaterne af yderligere prøvninger af de samme eller supplerende serokonversions-paneler skal, hvad enten de udføres af det bemyndigede organ eller fabrikanten, bekræfte de oprindelige data for evaluering af ydeevnen (jf. tabel 1).
- 3.1.9. Negative prøver, der anvendes i forbindelse med evaluering af ydeevnen, skal defineres således, at de afspejler den målpopulation, prøven tager sigte på — bloddonorer, hospitaliserede patienter, gravide kvinder osv.
- 3.1.10. Ved evaluering af ydeevnen i forbindelse med screening-assays (tabel 1) skal undersøgelsen vedrøre bloddonorpopulationer fra mindst to blod-donationscentre og bestå af konsekutive bloddonationer, som ikke er blevet udvalgt således, at de udelukker førstegangsdonorer.
- 3.1.11. Udstyret skal have en specificitet på mindst 99,5 % for bloddonationer, medmindre andet er 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.
- 3.1.12. 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 risikoenalyse, der skal foretages til opfyldelse af de væsentlige krav, der gælder for ethvert nyt udstyr; analysen kan f.eks. også 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 og antistoffer mod gær.

- 3.1.13. 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.
- 3.1.14. For udstyr, der er beregnet til at anvendes sammen med plasma, skal ydeevneevalueringen verificere udstyrets ydeevne under anvendelse af alle de antikoagulanter, som af fabrikanten angives at skulle anvendes med udstyret. Dette skal påvises for mindst 50 donationer.
- 3.1.15. Som led i den krævede risikoanalyse skal totalsystemfejlraten, der fører til falsk negative resultater, bestemmes i gentagne assays af svagt positive prøver.

3.2. Yderligere krav til nukleinsyre-amplifikationsteknikker (NAT)

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

- 3.2.1. For målsekvens-amplifikationsassays 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.
- 3.2.2. Den analytiske sensitivitets- eller detektionsgrænse for NAT-assays skal udtrykkes ved 95 % positiv cut-off værdi. Dette er den komponent-koncentration, hvor 95 % af testkørslerne giver positive resultater efter seriefortyndinger af et internationalt referencemateriale, f.eks. en WHO-standard eller et kalibreret referencemateriale.
- 3.2.3. Genotype-detektion skal påvises ved passende validering af primer- eller sonde-design og skal desuden også valideres ved testning af karakteriserede genotype-prøver.
- 3.2.4. 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.
- 3.2.5. 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.
- 3.2.6. Ved undersøgelse af eventuel carry-over-effekt skal robusthedsundersøgelserne omfatte mindst fem testkørsler med alternerende høj-positive og negative prøver. De høj-positive prøver skal omfatte prøver med naturligt forekommende høj virusiteter.
- 3.2.7. Totalsystemfejlraten, der fører til falsk negative resultater, skal bestemmes ved testning af svagt positive prøver. Svagt positive prøver skal indeholde en viruskoncentration svarende til $3 \times$ den 95 % positive cut-off viruskoncentration

3.3. Fælles tekniske specifikationer for fabrikantens frigivelsesprøvning af reagenser og reagensprodukter med hensyn til påvisning, bekræftelse 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)

- 3.3.1. Fabrikantens kriterier for frigivelsesprøvning skal sikre, at enhver batch konsekvent identificerer de relevante antigener, epitoper og antistoffer.
- 3.3.2. Fabrikantens batchfrigivelsesprøvning skal omfatte mindst 100 prøver, der er negative for den relevante analysand

3.4. Fælles tekniske specifikationer for evaluering af reagensers og reagens-produkters ydeevne med hensyn til bestemmelse af følgende blodtypeantigener: ABO-system (A, B), Rh (C, c, D, E, e) og Kell (K)

Kriterier for evaluering af reagensers og reagensprodukters ydeevne med hensyn til bestemmelse af følgende blodtyper: ABO-system (A,B), Rh (C, c, D, E, e) og Kell (K) findes i tabel 9.

- 3.4.1. Alle ydeevneevalueringer skal gennemføres på grundlag af en direkte sammenligning med et anerkendt udstyr med acceptabel ydeevne. Det udstyr, der anvendes til sammenligning, være forsynet med CE-mærkningen, hvis det er markedsført på tidspunktet for evalueringen af ydeevnen.
- 3.4.2. Såfremt der som led i en evaluering identificeres afvigende testresultater/prøvningsresultater, skal diskrepanserne så vidt muligt afklares ved hjælp af f.eks.:
- evaluering af den afvigende prøve i yderligere testsystemer
 - anvendelse af en alternativ metode.
- 3.4.3. Ydeevneevalueringer skal udføres på en population, der svarer til den europæiske befolkning.

- 3.4.4. Positive prøver, der anvendes i forbindelse med evaluering af ydeevnen, skal udvælges således, at de afspejler variant- og svag antigenekspresion.
- 3.4.5. 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.
- 3.4.6. For udstyr, der er beregnet til at anvendes sammen med plasma, skal ydeevneevalueringen verificere udstyrets ydeevne under anvendelse af alle de antikoagulanter, som af fabrikanten angives at skulle anvendes sammen med udstyret. Dette skal påvises for mindst 50 donationer.
- 3.5. **Fælles tekniske specifikationer for fabrikantens frigivelsesprøvning af reagenser og reagensprodukter med hensyn til bestemmelse af følgende blodtype-antigener: ABO-system (A, B), Rh (C, c, D, E, e) og Kell (K)**
- 3.5.1. Kriterierne for fabrikantens frigivelsestestning skal sikre, at enhver batch konsekvent identificerer de relevante antigener, epitoper og antistoffer.
- 3.5.2. Kravene til fabrikantens batchfrigivelsesprøvning er angivet i tabel 10.

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 repræ- senteret med mindst 3 prøver pr. subtype	300 HTLV I 100 HTLV II	400 inkl. genotyper 1a-4a: mindst 20 prøver/genotype genotype 4 non-a og 5: mindst 10 prøver/genotype	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 fore- ligger	20 paneler 10 yderligere paneler (hos bemyndiget organ eller fabrikant)	20 paneler 10 yderligere paneler (hos bemyndiget organ eller fabrikant.)	Skal defineres, når de fore- ligger
Analytisk sensitivitet	Standarder				0,5 ng/ml (fransk/britisk standard indtil WHO-stand- ard foreligger)	
Specificitet	Ikke-selekerede donorer (inkl. førstegangsdonorer)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitaliserede patienter	200	200	200	200	200
	Potentielt krydsreagerende blodprøver (RF+, beslæg- tede virus, gravide kvinder osv.)	100	100	100	100	100

Table 2: Nat-assays for HIV 1, HCV, HBV og HTLV I og II (kvalitative og kvantitative test; ikke molekylær typebestemmelse)

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Accept-kriterier
NAT	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ	
				Som for HIV kvantitativ test		Som for HIV kvantitativ test			
Sensitivitets-detektionsgrænse Definition af analytisk sensitivitet (IU/ml; defineret på grundlag af WHO-standarder eller kalibrerede referencematerialer)	I overensstemmelse med EP-valideringsguideline (!): 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 (!): flere fortyndingsserier i borderlinekoncentration; statistisk analyse (f.eks. Probit-analyse) på grundlag af mindst 24 replikater, beregning af 95 % cut-off værdi		I overensstemmelse med EP-valideringsguideline (!): flere fortyndingsserier i borderlinekoncentration; statistisk analyse (f.eks. Probit-analyse) på grundlag af mindst 24 replikater, beregning af 95 % cut-off værdi		I overensstemmelse med EP-valideringsguideline (!): flere fortyndingsserier i borderlinekoncentration; statistisk analyse (f.eks. Probit-analyse) på grundlag af mindst 24 replikater, beregning af 95 % cut-off værdi		
Genotype/subtypepåvisning/kvantificeringseffektivitet	<p>Mindst 10 prøver pr. subtype (for så vidt som de foreligger) cellekultur-supernatanter (kan erstatte sjældne HIV 1 subtyper).</p> <p>Ifølge EP-valideringsguideline (1) kan in vitro-transkripter være en mulighed, for så vidt som kalibrerede subtype-referencematerialer foreligger</p>	Fortyndingsserier af alle relevante genotyper/subtyper, fortrinsvis af referencematerialer, for så vidt som sådanne findes. Transkripter eller plasmider kvantificeret ved egnede metoder kan anvendes.	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		

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Accept- kriterier
NAT	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Kvantitativ	
				Som for HIV kvantitativ test		Som for HIV kvantitativ test			
Diagnostisk specificitet negative prøver	500 bloddonorer	100 bloddonorer	500 bloddonorer		500 bloddonorer		500 individuelle blod- donationer		
Potentielle krydsreaktive markører	Ved passende assay- designvidens (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) posi- tive eksempler		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 eksempler		
Robusthed		Som for kvalitative test							
Krydskontaminering	Mindst 5 testkørsler med alternerende høj- positive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		Mindst 5 testkørsler med alternerende høj- positive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		Mindst 5 testkørsler med alternerende høj- positive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		Mindst 5 testkørsler med alternerende høj- positive (der vides at forekomme naturligt) og negative prøver		
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. resul- tater	Mindst 100 virus-spike- prøver med $3 \times 95\%$ pos. cut-off koncentra- tion		Mindst 100 virus- spikeprøver med $3 \times 95\%$ pos. cut-off koncentration		Mindst 100 virus-spike- prøver med $3 \times 95\%$ pos. cut-off koncentra- tion		Mindst 100 virus-spike- prøver med $3 \times 95\%$ pos. cut-off koncentra- tion		99/100 assays positive

(¹) Europæisk Farmakopé guideline.

Bemærk: Acceptkriteriet for »totalsystemfejlrate, der fører til falsk neg. resultater« er 99/100 assays positive.

Tabel 3: Hurtigttest: 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
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 %)

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 anti-stofmønstre	200 HTLV 1 og 100 HTLV II	300 HCV Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier, som afspejler forskellige anti-stofmønstre genotype 1 - 4a: 15 prøver; genotype 4 (non a), 5: 5 prøver; 6: såfremt sådanne foreligger	300 HBsAg Inkl. prøver fra forskellige infektionsstadier 20 »stærkt positive« prøver (> 50 ng HBsAg/ml); 20 prøver inden for cut-off-spektret	Korrekt identifikation som positiv (eller ubestemt), ikke negativ
	Serokonversionspaneler	15 serokonversionspaneler/lavtiterpaneler		15 serokonversionspaneler/lavtiterpaneler	15 serokonversionspaneler/lavtiterpaneler	
Analytisk sensitivitet	Standarder				HBsAg-standarder (AdM, NIBSC, WHO)	
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-assay	200 bloddonationer 200 kliniske prøver, herunder fra gravide kvinder 50 potentielt interfererende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre verifikations-assay	200 bloddonationer 200 kliniske prøver, herunder fra gravide kvinder 50 potentielt interfererende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre supplerende assays	20 falsk-positive i det tilsvarende screening-assay ⁽¹⁾ 50 potentielt interfererende prøver	Ingen falsk-positive resultater/ ⁽¹⁾ ingen neutralisation

⁽¹⁾ Acceptkriterium ingen neutralisation ved HBsAg-verifikations-assay.

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/lav-titerpaneler	
Analytisk sensitivitet	Standarder	AdM eller første internationale reference	< 50 pg/ml
Diagnostisk specificitet		200 bloddonationer 200 kliniske prøver 50 potentielt interfererende prøver	≥ 99,5 % efter neutralisation

Tabel 6: Serotyping-assay: HCV

		HCV-1 serotyping-assay	Acceptkriterier
Diagnostisk sensitivitet	Positive prøver	200 inkl. genotype 1-4a: > 20 prøver. 4 (non a); 5: > 10 prøver; 6: hvis sådanne foreligger	≥ 95 % overensstemmelse mellem serotyping og genotyping
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	100	

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.)	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-standard			PEI standard	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	500 inkl. kliniske prøver	200 bloddonationer	200 bloddonationer	200 bloddonationer	≥ 98 %
		50 potentielt interfererende prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	
			50 potentielt interfererende prøver	50 potentielt interfererende prøver	50 potentielt interfererende prøver	

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-mar- kører	50 med specificering af HBV-mar- kører	10 med specificering af HBV-mar- kører	≥ 98 %
Diagnostisk specificitet	Negative prøver	200 inkl. kliniske prøver	200 inkl. kliniske prøver	200 inkl. kliniske prøver	≥ 98 %
		50 potentielt interfererende prøver	50 potentielt interfererende prøver	50 potentielt interfererende prøver	

Tabel 9: **Blodtyperne ABO, Rh (C, c, D, E, e) og Kell**

	1	2	3
SPECIFICITET	Antal test pr. anbefalet metode	Samlet antal prøver, der skal testes i forbindelse med et produkt, der skal markedsføres	Samlet antal prøver, der skal testes i forbindelse med en ny sammensætning eller ved anvendelse af velkarakteriserede reagenser
Anti-A, B og 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

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 prøvning i overensstemmelse med kravene i kolonne 1 (ovenfor).

Ydeevneevalueringen af anti-D-reagenser skal omfatte test for en række svage RhD- og partielle Rh-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 Rh positive

Tabel 10: Batchfrigivelseskriterier for blodtyperne ABO, Rh (C, c, D, E, e) 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	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	Svag D		r'r	r''r
Anti-D	2	2	2 (*)		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r
Anti-C	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-c	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r
Anti-E	2	1	1		1	1
	R1R2	R2r	r''r		R2R2	
Anti-e	2	1	1		3	
	Kk				kk	
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 tilstedeværelsen 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.