

DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2022/1107 DER KOMMISSION**vom 4. Juli 2022****zur Festlegung gemeinsamer Spezifikationen für bestimmte In-vitro-Diagnostika der Klasse D gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission ⁽¹⁾, insbesondere Artikel 9 Absatz 1,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Für bestimmte In-vitro-Diagnostika der Klasse D, die in den Geltungsbereich der Verordnung (EU) 2017/746 fallen, gibt es in Bezug auf bestimmte Anforderungen nach Anhang I dieser Verordnung keine harmonisierten Normen, und es besteht die Notwendigkeit, Belangen hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit Rechnung zu tragen, da das mit der Verwendung dieser Produkte verbundene Risiko für die öffentliche Gesundheit und die Patientensicherheit erheblich ist. Es ist daher angezeigt, gemeinsame Spezifikationen für diese Produkte im Hinblick auf diese Anforderungen festzulegen.
- (2) Die Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽²⁾ wird durch die Verordnung (EU) 2017/746 ersetzt. Die in der Entscheidung 2002/364/EG der Kommission ⁽³⁾ festgelegten Gemeinsamen Technischen Spezifikationen für bestimmte unter die Richtlinie 98/79/EG fallende Produkte sind nach wie vor relevant. Diese Gemeinsamen Technischen Spezifikationen wurden daher berücksichtigt und erforderlichenfalls aktualisiert, damit sie dem Stand der Technik entsprechen.
- (3) Um Herstellern, anderen Wirtschaftsakteuren, Benannten Stellen und anderen Beteiligten die Möglichkeit zu geben, sich auf diese Verordnung einzustellen, und um ihre ordnungsgemäße Anwendung sicherzustellen, ist es angebracht, ihren Geltungsbeginn zu verschieben. Im Interesse der öffentlichen Gesundheit und der Patientensicherheit sollte es den Herstellern jedoch gestattet sein, die in dieser Verordnung festgelegten gemeinsamen Spezifikationen auf freiwilliger Basis vor dem Geltungsbeginn dieser Verordnung einzuhalten.
- (4) Um ein gleichbleibend hohes Sicherheits- und Leistungsniveau der Produkte zu gewährleisten, sollte als Übergangsmaßnahme vorgesehen werden, dass bei Produkten, die der Entscheidung 2002/364/EG entsprechen, bis zum Geltungsbeginn der vorliegenden Verordnung davon ausgegangen wird, dass sie den Anforderungen hinsichtlich bestimmter Leistungsmerkmale gemäß Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 entsprechen.
- (5) Die Koordinierungsgruppe Medizinprodukte wurde konsultiert.
- (6) Die in der vorliegenden Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ausschusses für Medizinprodukte —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

*Artikel 1***Gemeinsame Spezifikationen**

Mit dieser Verordnung werden gemeinsame Spezifikationen für bestimmte In-vitro-Diagnostika der Klasse D in Bezug auf die Anforderungen hinsichtlich der Leistungsmerkmale gemäß Anhang I Abschnitt 9.1 Buchstaben a und b, Abschnitt 9.3 und Abschnitt 9.4 Buchstabe a der Verordnung (EU) 2017/746 festgelegt.

⁽¹⁾ ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 176.

⁽²⁾ Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (AbI. L 331 vom 7.12.1998, S. 1).

⁽³⁾ Entscheidung 2002/364/EG der Kommission vom 7. Mai 2002 über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-Vitro-Diagnostika (AbI. L 131 vom 16.5.2002, S. 17).

Anhang I enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte, die unter die Anhänge II bis XIII fallen, wie in dem genannten Anhang angegeben.

Anhang II enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis von Blutgruppen-Antigenen in den Blutgruppensystemen ABO, Rh, Kell, Duffy und Kidd.

Anhang III enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV).

Anhang IV enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem humanen T-Zell-Leukämie-Virus (human T-cell lymphotropic virus, HTLV).

Anhang V enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV).

Anhang VI enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV).

Anhang VII enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV).

Anhang VIII enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis von Markern für die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK).

Anhang IX enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Zytomegalovirus (cytomegalovirus, CMV).

Anhang X enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV).

Anhang XI enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis von Markern für eine Infektion mit *Treponema pallidum*.

Anhang XII enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis und zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit *Trypanosoma cruzi*.

Anhang XIII enthält gemeinsame Spezifikationen für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem schweren akuten Atemwegssyndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

Im Sinne dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck

1. „echt positiv“ eine Probe, die bekanntermaßen positiv hinsichtlich des Zielmarkers ist und von dem Produkt korrekt angezeigt wird;
2. „falsch negativ“ eine Probe, die bekanntermaßen positiv hinsichtlich des Zielmarkers ist, von dem Produkt jedoch nicht korrekt angezeigt wird;
3. „falsch positiv“ eine Probe, die bekanntermaßen negativ hinsichtlich des Zielmarkers ist, von dem Produkt jedoch nicht korrekt angezeigt wird;
4. „Nachweisgrenze“ die kleinste Menge des Zielmarkers, die sich nachweisen lässt;
5. „Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken“ („NAT“) Methoden zum Nachweis und/oder zur Quantifizierung von Nukleinsäuren entweder durch Amplifikation einer Zielsequenz oder durch Amplifikation eines Signals oder auch durch Hybridisierung;
6. „NAT-System“ eine Kombination von Produkten zur Extraktion, zur Amplifikation und zum Nachweis von Nukleinsäuren;
7. „Schnelltest“ ein qualitatives oder semi-quantitatives In-vitro-Diagnostikum, das einzeln oder in Kleinserien verwendet wird, bei dem mit nicht automatisierten Verfahren gearbeitet wird (mit Ausnahme des Ablesens der Ergebnisse) und das dazu konzipiert wurde, ein rasches Ergebnis anzuzeigen;

8. „Robustheit“ das Ausmaß, in dem ein Analyseverfahren von kleinen, absichtlichen Veränderungen der Verfahrensparameter unbeeinflusst bleibt, und die Verlässlichkeit des Analyseverfahrens unter normalen Einsatzbedingungen;
9. „Kreuzreaktivität“ die Fähigkeit von Nicht-Ziel-Analyten oder -Markern, aufgrund der Ähnlichkeit zu falsch positiven Testergebnissen zu führen, z. B. die Fähigkeit nichtspezifischer Antikörper zur Bindung an ein Testantigen in einem Antikörpertest oder die Fähigkeit von Nicht-Ziel-Nukleinsäuren zur Reaktivität in einem NAT-Test;
10. „Interferenz“ die Fähigkeit von nicht miteinander im Zusammenhang stehenden Stoffen, die Testergebnisse zu beeinflussen;
11. „Fehlerrate des Gesamtsystems“ die Häufigkeit von Fehlern, wenn das gesamte Verfahren nach den Angaben des Herstellers durchgeführt wurde;
12. „erstmaliger Test“ ein Produkt, das zum Nachweis eines Markers oder Analyten verwendet wird und auf das der Einsatz eines Bestätigungstests folgen kann; Produkte, die ausschließlich zur Überwachung eines zuvor bestimmten Markers oder Analyten verwendet werden, gelten nicht als erstmalige Tests;
13. „Bestätigungstest“ ein Produkt, das zur Bestätigung des reaktiven Ergebnisses eines erstmaligen Tests eingesetzt wird;
14. „Ergänzungstest“ ein Produkt, das dazu dient, weitere Informationen für die Auslegung des Testergebnisses eines anderen Tests zu liefern;
15. „Virustypisierungsprodukt“ ein Produkt, das zur Typisierung mithilfe bereits als positiv bekannter Proben, nicht aber zur Primärdiagnose einer Infektion oder zu Screeningzwecken eingesetzt wird;
16. „95 % positiver Cut-Off-Wert“ die Analytenkonzentration, bei der in 95 % der Testläufe positive Befunde angezeigt werden, und zwar bei Verdünnungsreihen eines internationalen Referenzmaterials, soweit verfügbar, z. B. eines internationalen Standards der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) oder eines daran kalibrierten Referenzmaterials.

Artikel 3

Übergangsvorschriften

(1) Vom 25. Juli 2022 bis zum 25. Juli 2024 wird bei Produkten, die den in der Entscheidung 2002/364/EG dargelegten Gemeinsamen Technischen Spezifikationen entsprechen, davon ausgegangen, dass sie den Anforderungen hinsichtlich der Leistungsmerkmale gemäß Anhang I Abschnitt 9.1 Buchstaben a und b, Abschnitt 9.3 und Abschnitt 9.4 Buchstabe a der Verordnung (EU) 2017/746 entsprechen.

Während dieses Zeitraums ist von den Herstellern von Produkten, die nicht den Gemeinsamen Technischen Spezifikationen gemäß der Entscheidung 2002/364/EG entsprechen, angemessen nachzuweisen, dass die von ihnen gewählten Lösungen ein diesen mindestens gleichwertiges Sicherheits- und Leistungsniveau gewährleisten.

(2) Vom 25. Juli 2022 bis zum 25. Juli 2024 wird bei Produkten, die den in der vorliegenden Verordnung dargelegten gemeinsamen Spezifikationen entsprechen, davon ausgegangen, dass sie den Anforderungen hinsichtlich der Leistungsmerkmale gemäß Anhang I Abschnitt 9.1 Buchstaben a und b, Abschnitt 9.3 und Abschnitt 9.4 Buchstabe a der Verordnung (EU) 2017/746 entsprechen.

Artikel 4

Inkrafttreten und Geltungsbeginn

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt ab dem 25. Juli 2024.

Artikel 3 jedoch gilt ab dem 25. Juli 2022.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 4. Juli 2022

Für die Kommission
Die Präsidentin
Ursula VON DER LEYEN

ALLGEMEINE GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN

Teil I — Anforderungen hinsichtlich der Leistungsmerkmale von Produkten, die unter die Anhänge II bis XIII fallen

Leistungsmerkmale	Anforderung
Alle in Anhang I Abschnitt 9.1 Buchstaben a und b, Abschnitt 9.3 und Abschnitt 9.4 Buchstabe a der Verordnung (EU) 2017/746 aufgeführten Leistungsmerkmale	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die Bestimmung der Leistungsmerkmale muss in direktem Vergleich mit einem Produkt erfolgen, 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 2. Bei Produkten zur Ermittlung des Status von Proben, die zur Bestimmung der Leistungsmerkmale verwendet werden, muss es sich um dem Stand der Technik entsprechende Produkte mit CE-Kennzeichnung handeln. 3. Treten bei der Bestimmung der Leistungsmerkmale abweichende Ergebnisse auf, so sind sie möglichst weitgehend durch eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen aufzuklären: <ul style="list-style-type: none"> — durch eine Bewertung der abweichenden Probe in weiteren Produkten, — durch die Verwendung eines alternativen Verfahrens oder Markers, — durch die Überprüfung des Patienten im Hinblick auf seinen klinischen Status und seine Diagnose, — durch das Testen von Folgeproben. 4. Die Bestimmung der Leistungsmerkmale muss an einer Population erfolgen, die der europäischen Bevölkerung entspricht.
Fehlerrate des Gesamtsystems	5. Als Bestandteil der erforderlichen Risikoanalyse ist die zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems in wiederholten Tests an schwach positiven Proben zu ermitteln.
Analytische Sensitivität, analytische Spezifität, Interferenz	6. Bei Produkten, die zur Verwendung mit Plasma bestimmt sind, hat der Hersteller 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 Plasmaproben (bei Produkten zum Nachweis und/oder zur Quantifizierung von Infektionserregern 25 positiven und 25 negativen) zu führen.
Analytische und diagnostische Spezifität, Interferenz und Kreuzreaktivität	7. Der Hersteller hat die potenziell störenden Substanzen, die bewertet werden sollen, unter Berücksichtigung der Zusammensetzung der Reagenzien und des Aufbaus des Produkts auszuwählen.
Gleichbleibende Qualität der Chargen	<ol style="list-style-type: none"> 8. Bei Produkten zum Nachweis von Antigenen und Antikörpern muss durch die Chargenprüfkriterien des Herstellers sichergestellt werden, dass für jede Charge die relevanten Antigene, Epitope und Antikörper einheitlich und durchgängig erkennbar sind und dass jede Charge für die angegebenen Probentypen geeignet ist. 9. Die Chargenfreigabetests des Herstellers für erstmalige Tests müssen mindestens 100 Proben mit negativem Befund für den relevanten Analyten umfassen ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Diese Anforderung gilt nicht für Produkte, die unter die Tabellen 1 und 2 des Anhangs XIII fallen.

Teil II — Anforderungen hinsichtlich der Leistungsmerkmale von Produkten, die in den Anhängen III bis XIII aufgeführt sind

Leistungsmerkmal	Anforderung
Analytische und diagnostische Sensitivität	<p>10. Produkte, die vom Hersteller für den Test von anderen Körperflüssigkeiten als Serum oder Plasma bestimmt sind, z. B. Urin, Speichel usw., müssen den gleichen Anforderungen genügen wie Serum- oder Plasmaprodukte. Der Hersteller hat Proben derselben Individuen sowohl mittels der zuzulassenden Produkte als auch mittels eines Serum- bzw. Plasmaprodukts zu untersuchen (!).</p> <p>11. Produkte, die für die Eigenanwendung bestimmt sind, müssen den gleichen Anforderungen genügen wie entsprechende Produkte für die Anwendung in einem professionellen Umfeld.</p> <p>12. 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.</p> <p>13. Serokonversionspanels müssen mit (einer) negativen Blutprobe(n) beginnen und die Intervalle zwischen den Blutabnahmen sind möglichst kurz zu halten. Ist dies nicht möglich, müssen die Hersteller im Bericht über die Leistungsbewertung eine entsprechende Begründung anführen.</p> <p>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 25 positiven Spenden zu führen.</p> <p>15. Bei Produkten zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Antigenen oder Nukleinsäuren ist (sind) das (die) Zielantigen(e) bzw. die Zielnukleinsäureregion(en) in der Gebrauchsanweisung anzugeben.</p> <p>16. Bei Produkten zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Antikörpern gegen einen Infektionserreger ist (sind) das (die) Zielantigen(e) dieser Antikörper in der Gebrauchsanweisung anzugeben.</p>
Analytische und diagnostische Spezifität	<p>17. Produkte, die vom Hersteller für den Test von anderen Körperflüssigkeiten als Serum oder Plasma bestimmt sind, z. B. Urin, Speichel usw., müssen den gleichen Anforderungen genügen wie Serum- oder Plasmaprodukte. Bei der Leistungsbewertung sind Proben derselben Individuen sowohl mittels der zuzulassenden Produkte als auch mittels eines Serum- bzw. Plasmaprodukts zu untersuchen (!).</p> <p>18. Produkte, die für die Eigenanwendung bestimmt sind, müssen den gleichen Anforderungen genügen wie entsprechende Produkte für die Anwendung in einem professionellen Umfeld.</p> <p>19. In einer Leistungsbewertung verwendete negative Proben sind so auszuwählen, dass sie die Zielpopulation widerspiegeln, für die das Produkt bestimmt ist, beispielsweise Blutspender, Krankenhauspatienten, Schwangere usw.</p> <p>20. Die Spezifität beruht auf einem reaktiven Ergebnis (d. h. einem falsch positiven Befund) bei wiederholter Testung von Proben, die hinsichtlich des Zielmarkers negativ sind.</p> <p>21. 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 25 negativen Spenden zu führen.</p>

Analytische und diagnostische Spezifität, Interferenz und Kreuzreaktivität	<p>22. Der Hersteller muss unter anderem folgende Proben, soweit zutreffend, einbeziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Proben, die verwandte Infektionen darstellen, — Multigravida-Proben, d. h. Proben von Frauen, die mehrmals schwanger waren; weiterhin Proben von Patienten, die einen positiven Befund in Bezug auf den Rheumafaktor (RF) aufweisen, — Proben, die menschliche Antikörper gegen Komponenten des Expressionssystems, wie beispielsweise Anti-E.-coli oder Anti-Hefe aufweisen.
Von Laien durchgeführte Leistungsbewertung	<p>23. Die betreffenden Teile der Leistungsbewertung sind von geeigneten Laien durchzuführen (oder zu wiederholen), um die Funktionsweise des Produkts und seine Gebrauchsanweisung zu validieren. Die für die Leistungsbewertung ausgewählten Laien müssen für die vorgesehenen Anwendergruppen repräsentativ sein.</p>
<p>(¹) Diese Anforderung gilt nicht für Produkte, die unter die Tabellen 4, 5 und 6 des Anhangs XIII fallen.</p>	

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS VON BLUTGRUPPEN-ANTIGENEN IN DEN BLUTGRUPPENSYSTEMEN AB0, RH, KELL, DUFFY UND KIDD

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis von Blutgruppen-Antigenen in den Blutgruppensystemen AB0, Rh, Kell, Duffy und Kidd.

Tabelle 1 gilt für die Leistungsbewertung von Produkten zum Nachweis von Blutgruppen-Antigenen in den Blutgruppensystemen AB0, Rh, Kell, Duffy und Kidd.

Tabelle 2 gilt für die vom Hersteller durchzuführende Prüfung der gleichbleibenden Qualität der Chargen für Reagenzien und Reagenzprodukte zur Bestimmung von Blutgruppenantigenen in den Blutgruppensystemen AB0, Rh, Kell, Duffy und Kidd (Testreagenzien, Kontrollmaterialien).

Tabelle 1. Leistungsbewertung von Produkten zum Nachweis von Blutgruppen-Antigenen in den Blutgruppensystemen AB0, Rh, Kell, Duffy und Kidd

Spezifität des Reagenz	Anzahl der vom Hersteller angegebenen Tests je Methode	Für ein neues Produkt zu testende Gesamtprobenzahl	Für eine neue Formulierung zu testende Gesamtprobenzahl oder Verwendung klar charakterisierter Reagenzien	Allgemeine Qualifikationskriterien	Spezifische Qualifikationskriterien	Akzeptanzkriterien
Anti-AB01 (Anti-A), Anti-AB02 (Anti-B), Anti-AB03 (Anti-A,B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Klinische Proben: 10 % der Testpopulation Proben von Neugeborenen: > 2 % der Testpopulation	AB0-Proben müssen > 40 % für Anti-A und Anti-B positive Proben enthalten, die Proben der Gruppe A, der Gruppe B und der Gruppe AB enthalten können.	Alle Reagenzien müssen hinsichtlich der behaupteten Reaktivität des Produkts eine Leistung aufweisen, die mit der von CE-gekennzeichneten Produkten vergleichbar ist, die dem Stand der Technik entsprechen. Bei Produkten, die die CE-Kennzeichnung tragen und deren Anwendungsbereich oder Verwendungsart geändert oder erweitert wurde, sind weitere Tests gemäß den in Spalte 2 („Anzahl der vom Hersteller angegebenen Tests pro Methode“) aufgeführten Anforderungen durchzuführen.
Anti-RH1 (Anti-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		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. Schwache und/oder partielle D-Zellen müssen > 2 % der für Anti-RH1 (Anti-D) positiven Proben ausmachen.	
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			
Anti-JK1 (Jk ^a), Anti-JK2 (Jk ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			
Anti-FY1 (Fy ^a), Anti-FY2 (Fy ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

Anmerkung: Die für die Leistungsbewertung verwendeten positiven Proben sind so auszuwählen, dass sie auch eine abweichende und schwache Antigen-Expression widerspiegeln.

Tabelle 2. Vom Hersteller durchzuführende Prüfung der gleichbleibenden Qualität der Chargen für Reagenzien und Reagenzprodukte zur Bestimmung von Blutgruppenantigenen in den Blutgruppensystemen AB0, Rh, Kell, Duffy und Kidd

1. Testreagenzien

Blutgruppenreagenzien	Mindestanzahl der im Rahmen von Spezifitätstests zu testenden Kontrollzellen				Akzeptanzkriterien		
	Positive Reaktionen				Negative Reaktionen		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-ABO1 (Anti-A)	2	2	2 (!)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-ABO2 (Anti-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-ABO3 (Anti-A,B)	2	2	2 (!)	2	4		
	R1r	R2r	D schwach		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

Jede Charge eines Reagenzes muss im Einklang mit den Ergebnissen aus den Leistungsbewertungsdaten eindeutig positive oder negative Ergebnisse in allen vom Hersteller angegebenen Verfahren aufweisen.

Anti-RH3 (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		
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)		
Anti-JK1 (Anti-Jk ^a)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)		
Anti-JK2 (Anti-Jk ^b)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)		
Anti-FY1 (Anti-Fy ^a)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)		
Anti-FY2 (Anti-Fy ^b)	4					3		

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

(!) Nur, wenn Reaktivität auf diese Antigene angegeben ist

2. Kontrollmaterialien (Erythrozyten)

Der Phänotyp der Erythrozyten, die für die Kontrolle der vorstehenden Blutgruppenreagenzien verwendet werden, ist unter Verwendung eines etablierten Produkts (mehrerer etablierter Produkte) zu bestätigen.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM HUMANEN IMMUNSCHWÄCHEVIRUS (HIV)

Geltungsbereich

1. Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für HIV-1/2-Antikörper (Anti-HIV 1/2) sowie für erstmalige kombinierte Antigen-/Antikörpertests für HIV 1/2 (HIV 1/2 Ag/Ak), bei denen es sich nicht um Schnelltests handelt.

Tabelle 2 gilt für erstmalige Tests für Anti-HIV 1/2 und HIV 1/2 Ag/Ak, bei denen es sich um Schnelltests handelt.

Tabelle 3 gilt für Bestätigungstests für Anti-HIV 1/2.

Tabelle 4 gilt für Antigentests für HIV-1 sowie für HIV-Ag/Ak-Tests.

Tabelle 5 gilt für qualitative und quantitative NAT-Produkte für HIV-Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA).

Tabelle 6 gilt für HIV-1/2-Selbsttests.

Begriffsbestimmungen

2. Für die Zwecke dieses Anhangs gelten folgende Begriffsbestimmungen:

(1) „Probe der HIV-Serokonversion“ ist wie folgt definiert:

- p24-Antigen- und/oder HIV-RNA-positiv,
- von den erstmaligen Antikörper-Tests erkannt und
- Bestätigungstests mit positivem oder unbestimmtem Befund.

(2) „Probe der frühen HIV-Serokonversion“ ist wie folgt definiert:

- p24-Antigen- und/oder HIV-RNA-positiv,
- nicht von den erstmaligen Antikörper-Tests erkannt und
- Bestätigungstests mit negativem oder unbestimmtem Befund.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: Anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ak (Anforderungen an den Antikörpernachweis)

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 darunter 40 Nicht-B-Subtypen darunter 25 positive frische Serumproben vom gleichen Tag (≤ 1 Tag nach Probenahme)	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden.

		Alle verfügbaren HIV/1-Subtypen müssen mit mindestens 3 Proben je Subtyp vertreten sein.	
	Serokonversionspanels	≥ 30 Panels Es müssen mindestens 40 Proben der frühen HIV-Serokonversion getestet werden.	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. Für alle Proben der HIV-Serokonversion muss ein positiver Befund angezeigt werden.
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 (z. B. RF+, von verwandten Virusinfektionen, von Schwangeren, von Personen, die kürzlich gegen einen Infektionserreger geimpft wurden)	

⁽¹⁾ Es sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinanderfolgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.

Tabelle 2. Schnelltests: Anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ak (Anforderungen an den Antikörpernachweis)

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 darunter 40 Nicht-B-Subtypen Alle verfügbaren HIV/1-Subtypen müssen mit mindestens 3 Proben je Subtyp vertreten sein.	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden.
	Serokonversionspanels	≥ 30 Panels Es müssen mindestens 40 Proben der frühen HIV-Serokonversion getestet werden.	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. Für alle Proben der HIV-Serokonversion muss ein positiver Befund angezeigt werden.
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 200 Proben von Schwangeren ≥ insgesamt 100 weitere Proben mit möglicher Kreuzreaktion (z. B. RF+, von verwandten Infektionen)	

Tabelle 3. Bestätigungstests: Anti-HIV 1/2

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 200 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln	Bestimmung als „bestätigt positiv“ oder „unbestimmt“, nicht als „negativ“
	Serokonversionspanels	≥ 15 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels ≥ 40 Proben der frühen HIV-Serokonversion	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. Für alle Proben der HIV-Serokonversion muss ein positiver Befund angezeigt werden.
Diagnostische Spezifität	Blutspender	≥ 200	Keine falsch positiven Befunde/keine Neutralisierung
	Krankenhauspatienten	≥ 200	
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 50 (darunter Proben von Schwangeren, Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests)	

Tabelle 4. Antigentests: HIV-1, HIV Ag/Ak (Anforderungen an den Antigennachweis)

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 50 HIV-1-Antigen-positive Proben ≥ 50 Zellkulturüberstände, darunter auch verschiedene HIV-1-Subtypen und HIV-2	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden (gegebenenfalls nach Neutralisierung).
	Serokonversionspanels	≥ 20 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels ≥ 40 Proben der frühen HIV-Serokonversion	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. Für alle Proben der HIV-Serokonversion muss ein positiver Befund angezeigt werden.

Analytische Sensitivität	Erstes Internationales Referenzreagenz HIV-1-p24-Antigen, NIBSC-Code: 90/636		≤ 2 IE/ml
Diagnostische Spezifität	Blutspender	≥ 200	≥ 99,5 % nach Neutralisierung oder, wenn kein Neutralisationstest vorliegt, nach Klärung des Probenstatus
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 50	

Tabelle 5. Qualitative und quantitative NAT-Produkte für HIV-RNA

1. Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
2. Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenlegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
3. Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenlegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.
5. Qualitative HIV-NAT-Produkte zum Nachweis von HIV in Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen oder in einem ihrer Derivate, um ihre Eignung für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe zu bewerten, sind für den Nachweis sowohl von HIV-1 als auch von HIV-2 auszulegen.
6. Qualitative HIV-NAT-Produkte, bei denen es sich nicht um Virustypisierungsprodukte handelt, sind so auszulegen, dass der potenzielle Ausfall einer HIV-1-NAT-Zielregion durch die Verwendung zweier unabhängiger Zielregionen kompensiert werden kann.

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Internationaler Standard der WHO für HIV-1-RNA, Internationaler Standard der WHO für HIV-2-RNA oder daran kalibrierten Referenzmaterialien	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt.	Dem Stand der Technik entsprechend

		Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. (1) Quantitative NAT: Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen	
HIV-Geno-/Subtyp-Sensitivität	Alle relevanten Genotypen/Subtypen, vorzugsweise von internationalen Referenzmaterialien Potenzieller Ersatz für seltene HIV-Subtypen (mit geeigneten Verfahren zu quantifizieren): Zellkulturüberstände, In-vitro-Transkripte, Plasmide	Qualitative NAT: mindestens 10 Proben/Genotyp oder Subtyp Quantitative NAT: Verdünnungsreihen zum Nachweis der Effizienz der quantitativen Bestimmung	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben, die die Routinebedingungen der Anwender widerspiegeln (z. B. keine Vorauswahl von Exemplaren)	Quantitative NAT: ≥ 100 Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Systemen zu erzeugen	Dem Stand der Technik entsprechend
	Serokonversionspanels	Qualitative NAT: ≥ 10 Panels Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Systemen zu erzeugen	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Spezifität	Blutspenderproben	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 10 Proben, die für humane Retroviren (z. B. HTLV) positiv sind	Dem Stand der Technik entsprechend
Verschleppungen	Hoch HIV-RNA-positiv; HIV-RNA-negativ	Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Nachweis in Abhängigkeit vom Antikörperstatus	HIV-RNA-positive Proben: Anti-HIV-negativ, Anti-HIV-positiv	Proben vor der Serokonversion (Anti-HIV-negativ) und nach der Serokonversion (Anti-HIV-positiv)	Dem Stand der Technik entsprechend

Fehlerrate des Gesamtsystems	Schwach HIV-RNA-positiv	≥ 100 schwach HIV-RNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv
------------------------------	-------------------------	--	----------------

(¹) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

Tabelle 6. Zusätzliche Anforderungen an HIV-1/2-Selbsttests

Leistungsmerkmal	Proben (¹)	Zahl der Laien
Ergebnisauswertung (²)	Auswertung der Ergebnisse (³) durch Laien unter Berücksichtigung folgender Reaktivitätswerte: — nicht reaktiv — reaktiv — schwach reaktiv (⁴) — ungültig	≥ 100
Diagnostische Sensitivität	Bekannt positiv getestete Laien	≥ 200
Diagnostische Spezifität	Laien, die ihren Status nicht kennen	≥ 400
	Laien, die einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind	≥ 200

(¹) Für jede zur Verwendung mit dem Produkt angegebene Körperflüssigkeit wie Vollblut, Urin und Speichel usw.; die Sensitivität und Spezifität des Produkts zur Eigenanwendung bei einem Einsatz durch Laien ist anhand des bestätigten Infektionsstatus des Patienten zu definieren.

(²) Die Studie zur Ergebnisauswertung muss das Ablesen und die Auswertung der Testergebnisse durch wenigstens 100 Laien umfassen, wobei jeder Laie Testergebnisse aus dem festgelegten Bereich der Ergebnisreaktivität ablesen muss. Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

(³) Die Tests sind vor der Studie zur Ergebnisauswertung durchzuführen, wobei nach Möglichkeit der vom Hersteller vorgesehene Probentyp zu verwenden ist. Die Tests können an fingierten Proben auf der Grundlage der natürlichen Matrix des jeweiligen Probentyps durchgeführt werden.

(⁴) Ein größerer Anteil der Proben muss im schwach positiven Bereich nahe dem Cut-off-Wert oder der Nachweisgrenze des Tests liegen.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM HUMANEN T-ZELL-LEUKÄMIE-VIRUS (HTLV)

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem humanen T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für Antikörper gegen HTLV I oder II (Anti-HTLV I/II), bei denen es sich nicht um Schnelltests handelt.

Tabelle 2 gilt für erstmalige Tests für Anti-HTLV I/II, bei denen es sich um Schnelltests handelt.

Tabelle 3 gilt für Bestätigungstests für Anti-HTLV I/II.

Tabelle 4 gilt für NAT-Produkte für Anti-HTLV I/II.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: Anti-HTLV I/II

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II darunter 25 positive frische Serumproben vom gleichen Tag (≤ 1 Tag nach Probenahme)	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden.
	Serokonversionspanels	Festzulegen, wenn verfügbar	Gegebenenfalls muss die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion dem Stand der Technik entsprechen.
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 (z. B. RF+, von verwandten Virusinfektionen, von Schwangeren)	

⁽¹⁾ Es sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinanderfolgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.

Tabelle 2. Schnelltests: Anti-HTLV I/II

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden.
	Serokonversionspanels	Festzulegen, wenn verfügbar	Gegebenenfalls muss die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion dem Stand der Technik entsprechen.
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender)	≥ 1 000	≥ 99 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 200 Proben von Schwangeren ≥ insgesamt 100 weitere Proben mit möglicher Kreuzreaktion (z. B. RF+, von verwandten Infektionen)	

Tabelle 3. Bestätigungstests: Anti-HTLV I/II

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 200 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Bestimmung als „bestätigt positiv“ oder „unbestimmt“, nicht als „negativ“
	Serokonversionspanels	Festzulegen, wenn verfügbar	Gegebenenfalls muss die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion dem Stand der Technik entsprechen.
Diagnostische Spezifität	Blutspender	≥ 200	Keine falsch positiven Befunde
	Krankenhauspatienten	≥ 200	
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 50 (darunter Proben von Schwangeren, Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests)	

Tabelle 4. NAT-Produkte für HTLV I/II

1. Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
2. Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
3. Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Internationale Referenzpräparate	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt. Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. (1) Quantitative NAT: Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen	Dem Stand der Technik entsprechend
HTLV-I- und HTLV-II-Genotyp-Sensitivität	Alle relevanten Genotypen, vorzugsweise von internationalen Referenzmaterialien Potenzieller Ersatz für seltene HTLV-Genotypen (mit geeigneten Verfahren zu quantifizieren): Zellkulturüberstände, In-vitro-Transkripte, Plasmide	Qualitative NAT: mindestens 10 Proben/ Genotyp oder Subtyp Quantitative NAT: Verdünnungsreihen zum Nachweis der Effizienz der quantitativen Bestimmung	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Spezifität	Blutspenderproben	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend

Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 10 Proben, die für humane Retroviren (z. B. HIV-1, HIV-2) positiv sind	Dem Stand der Technik entsprechend
Verschleppungen	Hoch HTLV-RNA-positiv; HTLV-RNA-negativ	Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Nachweis in Abhängigkeit vom Antikörperstatus	HTLV-RNA-positive Proben: Anti-HTLV-negativ, Anti-HTLV-positiv	Proben vor der Serokonversion (Anti-HTLV-negativ) und nach der Serokonversion (Anti-HTLV-positiv)	Dem Stand der Technik entsprechend
Fehlerrate des Gesamtsystems	Schwach HTLV-RNA-positiv	≥ 100 schwach HTLV-RNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv

(¹) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM HEPATITIS-C-VIRUS (HCV)

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für HCV-Antikörper (Anti-HCV) sowie für kombinierte Antigen-/Antikörpertests für HCV (HCV Ag/Ak), bei denen es sich nicht um Schnelltests handelt.

Tabelle 2 gilt für erstmalige Tests für Anti-HCV und HCV Ag/Ak, bei denen es sich um Schnelltests handelt.

Tabelle 3 gilt für Bestätigungs- und Ergänzungstests für Anti-HCV.

Tabelle 4 gilt für Antigentests für HCV sowie für HCV-Ag/Ak-Tests.

Tabelle 5 gilt für qualitative und quantitative NAT-Produkte für HCV-RNA.

Tabelle 6 gilt für HCV-Selbsttests.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: Anti-HCV, HCV Ag/Ak (Anforderungen an den Antikörpernachweis)

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	<p>≥ 400</p> <p>darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln</p> <p>HCV-Genotypen 1–4: > 20 Proben je Genotyp (einschließlich nicht-A-Subtypen von Genotyp 4);</p> <p>HCV-Genotypen 5 und 6: jeweils > 5 Proben;</p> <p>darunter 25 positive frische Serumproben vom gleichen Tag (≤ 1 Tag nach Probenahme)</p>	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden.
	Serokonversionspanels	<p>≥ 30 Panels</p> <p>Die HCV-Serokonversionspanels zur Erprobung von kombinierten HCV-Antigen-/Antikörper-Tests (HCV Ag/Ak) müssen mit einer oder mehreren negativen Blutproben beginnen und Proben der frühen HCV-Infektion umfassen (HCV-Kernantigen und/oder HCV-RNA-positiv, aber Anti-HCV-negativ).</p>	<p>Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.</p> <p>HCV-Ag/Ak-Tests müssen gegenüber „reinen“ HCV-Antikörper-Tests eine erhöhte Sensitivität im Frühstadium der HCV-Infektion aufweisen.</p>

Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 (z. B. RF+, von verwandten Virusinfektionen, von Schwangeren)	

⁽¹⁾ Es sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinanderfolgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.

Tabelle 2. Schnelltests: Anti-HCV, HCV Ag/Ak (Anforderungen an den Antikörpernachweis)

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln HCV-Genotypen 1–4: > 20 Proben je Genotyp (einschließlich nicht-A-Subtypen von Genotyp 4); HCV-Genotypen 5 und 6: jeweils > 5 Proben;	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden.
	Serokonversionspanels	≥ 30 Panels Die HCV-Serokonversionspanels zur Erprobung von kombinierten HCV-Antigen-/Antikörper-Tests (HCV Ag/Ak) müssen mit einer oder mehreren negativen Blutproben beginnen und Proben der frühen HCV-Infektion umfassen (HCV-Kernantigen und/oder HCV-RNA-positiv, aber Anti-HCV-negativ).	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. HCV-Ag/Ak-Tests müssen gegenüber „reinen“ HCV-Antikörper-Tests eine erhöhte Sensitivität im Frühstadium der HCV-Infektion aufweisen.
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender) ¹	≥ 1 000	≥ 99 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 200 Proben von Schwangeren ≥ insgesamt 100 weitere Proben mit möglicher Kreuzreaktion (z. B. RF+, von verwandten Infektionen)	

Tabelle 3. Bestätigungs- und Ergänzungstests: Anti-HCV/Anti-HCV

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 300 darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien und Proben, die verschiedene Antikörpermuster widerspiegeln HCV-Genotypen 1–4: > 20 Proben (einschließlich Nicht-A-Subtypen von Genotyp 4); HCV-Genotyp 5: > 5 Proben; HCV-Genotyp 5: Sofern vorhanden	Bestimmung als „bestätigt positiv“ oder „unbestimmt“, nicht als „negativ“
	Serokonversionspanels	≥ 15 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.
Diagnostische Spezifität	Blutspender	≥ 200	Keine falsch positiven Befunde/keine Neutralisierung
	Krankenhauspatienten	≥ 200	
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 50 (darunter Proben von Schwangeren, Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests)	

Tabelle 4. Antigentests: HCV-Antigen, HCV Ag/Ak (Anforderung an den Antigennachweis)

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 25 HCV-Kernantigen- und/oder HCV-RNA-positive aber Anti-HCV-negative Proben, einschließlich HCV-Genotypen 1–6 (sofern ein Genotyp nicht verfügbar ist, ist eine Begründung zu liefern)	Für alle echt positiven Proben muss ein positiver Befund angezeigt werden.
	Serokonversionspanels	≥ 20 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels Die HCV-Serokonversionspanels zur Erprobung von kombinierten HCV-Antigen-/Antikörper-Tests müssen mit einer oder mehreren negativen Blutproben beginnen und Proben der frühen HCV-Infektion umfassen (HCV-Kernantigen und/oder HCV-RNA-positiv, aber Anti-HCV-negativ).	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen. Kombinierte HCV-Antigen/Antikörper-Tests müssen gegenüber „reinen“ HCV-Antikörper-Tests eine erhöhte Sensitivität im Frühstadium der HCV-Infektion aufweisen.

Analytische Sensitivität	Internationaler HCV-Kernantigen-Standard der WHO (PEI 129096/12)	Verdünnungsreihen	
Diagnostische Spezifität	Blutspender	≥ 200	≥ 99,5 % nach Neutralisierung oder, wenn kein Neutralisationstest vorliegt, nach Klärung des Probenstatus
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 50	

Tabelle 5. Qualitative und quantitative NAT-Produkte für HCV-RNA

1. Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
2. Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
3. Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Internationaler Standard der WHO für HCV-RNA (oder daran kalibrierte Referenzmaterialien)	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt. Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. (1) Quantitative NAT: Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen	Dem Stand der Technik entsprechend

HCV-Genotyp-Sensitivität	Alle relevanten Genotypen/Subtypen, vorzugsweise von internationalen Referenzmaterialien Potenzieller Ersatz für seltene HCV-Genotypen (mit geeigneten Verfahren zu quantifizieren): In-vitro-Transkripte, Plasmide	Qualitative NAT: ≥ 10 Proben/Genotyp oder Subtyp Quantitative NAT: Verdünnungsreihen zum Nachweis der Effizienz der quantitativen Bestimmung	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben, die die Routinebedingungen der Anwender widerspiegeln (z. B. keine Vorauswahl von Exemplaren)	Quantitative NAT: ≥ 100 Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Systemen zu erzeugen	Dem Stand der Technik entsprechend
	Serokonversionspanels	Qualitative NAT: ≥ 10 Panels Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Systemen zu erzeugen	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Spezifität	Blutspenderproben	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	> 10 Proben, die für humane Flaviviren (z. B. HGV, YFV) positiv sind	Dem Stand der Technik entsprechend
Verschleppungen	Hoch HCV-RNA-positiv; HCV-RNA-negativ	Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Nachweis in Abhängigkeit vom Antikörperstatus	HCV-RNA-positive Proben: Anti-HCV-negativ, Anti-HCV-positiv	Proben vor der Serokonversion (Anti-HCV-negativ) und nach der Serokonversion (Anti-HCV-positiv)	Dem Stand der Technik entsprechend
Fehlerrate des Gesamtsystems	HCV-RNA schwach positiv	≥ 100 schwach HCV-RNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv

(¹) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

Tabelle 6. Zusätzliche Anforderungen an HCV-Selbsttests

Leistungsmerkmal	Proben ⁽¹⁾	Zahl der Laien
Ergebnisauswertung ⁽²⁾	Auswertung der Ergebnisse ⁽³⁾ durch Laien unter Berücksichtigung folgender Reaktivitätswerte:	≥ 100
	— nicht reaktiv	
	— reaktiv	
	— schwach reaktiv ⁽⁴⁾	
— ungültig		
Diagnostische Sensitivität	Bekannt positiv getestete Laien	≥ 200
Diagnostische Spezifität	Laien, die ihren Status nicht kennen	≥ 400
	Laien, die einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind	≥ 200

⁽¹⁾ Für jede zur Verwendung mit dem Produkt angegebene Körperflüssigkeit wie Vollblut, Urin und Speichel usw.; die Sensitivität und Spezifität des Produkts zur Eigenanwendung bei einem Einsatz durch Laien ist anhand des bestätigten Infektionsstatus des Patienten zu definieren.

⁽²⁾ Die Studie zur Ergebnisauswertung muss das Ablesen und die Auswertung der Testergebnisse durch wenigstens 100 Laien umfassen, wobei jeder Laie Testergebnisse aus dem festgelegten Bereich der Ergebnisreaktivität ablesen muss. Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

⁽³⁾ Die Tests sind vor der Studie zur Ergebnisauswertung durchzuführen, wobei nach Möglichkeit der vom Hersteller vorgesehene Probentyp zu verwenden ist. Die Tests können an fingierten Proben auf der Grundlage der natürlichen Matrix des jeweiligen Probentyps durchgeführt werden.

⁽⁴⁾ Ein größerer Anteil der Proben muss im schwach positiven Bereich nahe dem Cut-off-Wert oder der Nachweisgrenze des Tests liegen.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM HEPATITIS-B-VIRUS (HBV)

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und für Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen (Anti-HBc), bei denen es sich nicht um Schnelltests handelt.

Tabelle 2 gilt für erstmalige Tests für HBsAg und Anti-HBc, bei denen es sich um Schnelltests handelt.

Tabelle 3 gilt für Bestätigungstests für HBsAg.

Tabelle 4 gilt für Tests für Hepatitis-B-Virusmarker: Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper (Anti-HBs), IgM-Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen (Anti-HBc IgM), Antikörper gegen das Hepatitis-Be-Antigen (Anti-HBe) und Hepatitis-Be-Antigen (HBeAg).

Tabelle 5 gilt für qualitative und quantitative NAT-Produkte für HBV-Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA).

Tabelle 6 gilt für HBV-Selbsttests.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: HBsAg, Anti-HBc

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	<p>≥ 400</p> <p>Anti-HBc-Tests: einschließlich Bewertung anderer HBV-Marker</p> <p>HBsAg-Tests: einschließlich unterschiedlicher HBV-Genotypen/-Subtypen/-Mutanten</p> <p>Anti-HBc oder HBsAg: darunter 25 positive frische Serumproben vom gleichen Tag (≤ 1 Tag nach Probenahme)</p>	Die Gesamtleistung muss der des Vergleichsprodukts zumindest gleichwertig sein.
	Serokonversionspanels	<p>HBsAg-Tests: ≥30 Panels</p> <p>Anti-HBc-Tests: festzulegen, wenn verfügbar</p>	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen (dies ist gegebenenfalls bei Anti-HBc der Fall).
Analytische Sensitivität	Dritter internationaler Standard der WHO für HBsAg (Subtypen ayw1/adw2, HBV-Genotyp B4, NIBSC-Code: 12/226)		Für HBsAg-Tests: < 0,130 IE/ml

Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 (z. B. RF+, von verwandten Virusinfektionen, von Schwangeren)	

⁽¹⁾ Es sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinanderfolgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.

Tabelle 2. Schnelltests: HBsAg, Anti-HBc

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 einschließlich Bewertung anderer HBV-Marker einschließlich unterschiedlicher HBV-Genotypen/- Subtypen/-Mutanten	Die Gesamtleistung muss der des Vergleichsprodukts zumindest gleichwertig sein.
	Serokonversionspanels	HBsAg-Tests: ≥ 30 Panels Anti-HBc-Tests: festzulegen, wenn verfügbar	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen (dies ist gegebenenfalls bei Anti-HBc der Fall).
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender)	≥ 1 000	HBsAg-Tests: ≥ 99 % Anti-HBc-Tests: ≥ 99 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 200 Proben von Schwangeren ≥ insgesamt 100 weitere Proben mit möglicher Kreuzreaktion (z. B. RF+, von verwandten Infektionen)	

Tabelle 3. Bestätigungstests: HBsAg

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 300 darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien darunter 20 „hoch positive“ Proben (> 26 IE/ml) 20 Proben im Cut-Off-Bereich	Korrekte Bestimmung als positiv (oder unbestimmt), nicht negativ
	Serokonversionspanels	≥ 15 Serokonversionspanels/Niedrigtiterpanels	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.
Analytische Sensitivität	Dritter internationaler Standard der WHO für HBsAg, Subtypen ayw1/adw2, HBV-Genotyp B4, NIBSC-Code: 12/226		
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 10 falsch positive Befunde aus der Leistungsbewertung des erstmaligen Tests	Keine falsch positiven Befunde/keine Neutralisierung
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 50	

Tabelle 4. Tests für HBV-Marker: Anti-HBs, Anti-HBc IgM, Anti-HBe, HBeAg

Leistungsmerkmal		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 100 Impflinge ≥ 100 natürlich infizierte Personen	≥ 200 darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/chronisch usw.)	≥ 200 darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/chronisch usw.)	≥ 200 darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/chronisch usw.)	≥ 98 % (für Anti-HBc IgM: anwendbar nur auf Proben aus dem akuten Infektionsstadium)
	Serokonversionspanels	10 Anti-HBs- Serokonversionspanels oder Folgereihen	Sofern verfügbar	Sofern verfügbar	Sofern verfügbar	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen (dies ist gegebenenfalls bei Anti- HBc IgM, Anti-HBe und HBeAg der Fall).

Analytische Sensitivität	Standards	Zweiter internationaler Standard der WHO für Anti-Hepatitis-B-Oberflächenantigenes (Anti-HBs) humanes Immunglobulin, NIBSC-Code: 07/164		Erster internationaler Standard der WHO für Anti-Hepatitis-B-Virus-e-Antigen (Anti-HBe), PEI-Code 129095/12	Erster internationaler Standard der WHO für Hepatitis-B-Virus-e-Antigen (HBeAg), PEI-Code 129097/12 HBe	Anti-HBs: < 10 mIE/ml
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 500 darunter auch klinische Proben ≥ 50 potenziell störende Proben	≥ 200 Blutspenden ≥ 200 klinische Proben ≥ 50 potenziell störende Proben	≥ 200 Blutspenden ≥ 200 klinische Proben ≥ 50 potenziell störende Proben	≥ 200 Blutspenden ≥ 200 klinische Proben ≥ 50 potenziell störende Proben	≥ 98 %

Tabelle 5. Qualitative und quantitative NAT-Produkte für HBV-DNA

- Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
- Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
- Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
- Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Internationaler Standard der WHO für HBV-DNA (oder daran kalibrierte Referenzmaterialien)	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt. Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. ⁽¹⁾ Quantitative NAT: Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen	Dem Stand der Technik entsprechend

HBV-Genotyp-Sensitivität	Internationales Referenzpanel der WHO für HBV-DNA (HBV-Genotypen) Alle relevanten Genotypen/Subtypen, vorzugsweise von internationalen Referenzmaterialien Potenzieller Ersatz für seltene HBV-Genotypen (mit geeigneten Verfahren zu quantifizieren): Plasmide, synthetische DNA	Qualitative NAT: mindestens 10 Proben/Genotyp oder Subtyp Quantitative NAT: Verdünnungsreihen zum Nachweis der Effizienz der quantitativen Bestimmung	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben, die die Routinebedingungen der Anwender widerspiegeln (keine Vorauswahl von Exemplaren)	Quantitative NAT: ≥ 100 Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Systemen zu erzeugen	Dem Stand der Technik entsprechend
	Serokonversionspanels	Qualitative NAT: ≥ 10 Panels Parallel sind Vergleichsdaten von anderen NAT-Systemen zu erzeugen	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Spezifität	Blutspenderproben	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion		Dem Stand der Technik entsprechend
Verschleppungen	Hoch HBV-DNA-positiv; HBV-DNA-negativ	Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Nachweis in Abhängigkeit vom Antikörperstatus	HBV-DNA-positive Proben: Anti-HBV-negativ, Anti-HBV-positiv	Proben vor der Serokonversion (Anti-HBV-negativ) und nach der Serokonversion (Anti-HBV-positiv)	Dem Stand der Technik entsprechend
Fehlerrate des Gesamtsystems	HBV-DNA schwach positiv	≥ 100 schwach HBV-DNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv

(¹) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

Tabelle 6. Zusätzliche Anforderungen an HBV-Selbsttests

Leistungsmerkmal	Proben ⁽¹⁾	Zahl der Laien
Ergebnisauswertung ⁽²⁾	Auswertung der Ergebnisse ⁽³⁾ durch Laien unter Berücksichtigung folgender Reaktivitätswerte:	≥ 100
	— nicht reaktiv	
	— reaktiv	
	— schwach reaktiv ⁽⁴⁾	
	— ungültig	
Diagnostische Sensitivität	Bekannt positiv getestete Laien	≥ 200
Diagnostische Spezifität	Laien, die ihren Status nicht kennen	≥ 400
	Laien, die einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind	≥ 200

⁽¹⁾ Für jede zur Verwendung mit dem Produkt angegebene Körperflüssigkeit wie Vollblut, Urin und Speichel usw.; die Sensitivität und Spezifität des Produkts zur Eigenanwendung bei einem Einsatz durch Laien ist anhand des bestätigten Infektionsstatus des Patienten zu definieren.

⁽²⁾ Die Studie zur Ergebnisauswertung muss das Ablesen und die Auswertung der Testergebnisse durch wenigstens 100 Laien umfassen, wobei jeder Laie Testergebnisse aus dem festgelegten Bereich der Ergebnisreaktivität ablesen muss. Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

⁽³⁾ Die Tests sind vor der Studie zur Ergebnisauswertung durchzuführen, wobei nach Möglichkeit der vom Hersteller vorgesehene Probentyp zu verwenden ist. Die Tests können an fingierten Proben auf der Grundlage der natürlichen Matrix des jeweiligen Probentyps durchgeführt werden.

⁽⁴⁾ Ein größerer Anteil der Proben muss im schwach positiven Bereich nahe dem Cut-off-Wert oder der Nachweisgrenze des Tests liegen.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM HEPATITIS-D-VIRUS (HDV)

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV).

Tabelle 1 gilt für Produkte zum Nachweis (und zur Bestätigung) oder zur Quantifizierung der folgenden Marker für das Hepatitis-D-Virus: Antikörper gegen das Hepatitis-D-Virus (Anti-HDV), IgM-Antikörper gegen das Hepatitis-D-Virus (Anti-HDV IgM), das Delta-Antigen.

Tabelle 2 gilt für qualitative und quantitative NAT-Produkte für HDV-RNA.

Tabelle 1. Tests für HDV-Marker: Anti-HDV, Anti-HDV IgM, Delta-Antigen

Leistungsmerkmal		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta-Antigen	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 100 Spezifizierung der Marker für eine HBV-Koinfektion	≥ 50 Spezifizierung der Marker für eine HBV-Koinfektion	≥ 10 Spezifizierung der Marker für eine HBV-Koinfektion	≥ 98 %
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 200 darunter auch klinische Proben ≥ 50 potenziell störende Proben	≥ 200 darunter auch klinische Proben ≥ 50 potenziell störende Proben	≥ 200 darunter auch klinische Proben ≥ 50 potenziell störende Proben	≥ 98 %

Tabelle 2. Qualitative und quantitative NAT-Produkte für HDV-RNA

- Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
- Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
- Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
- Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Erster internationaler Standard der WHO für HDV-RNA, PEI-Code 7657/12	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt. Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. (1) Quantitative NAT: Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen	Dem Stand der Technik entsprechend
HDV-Genotyp-Sensitivität	Alle relevanten Genotypen/Subtypen, vorzugsweise von internationalen Referenzmaterialien Potenzieller Ersatz für seltene HDV-Genotypen (mit geeigneten Verfahren zu quantifizieren): Plasmide, synthetische RNA	Quantitative NAT: Verdünnungsreihen zum Nachweis der Effizienz der quantitativen Bestimmung	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Spezifität	Blutspenderproben	Qualitative NAT: ≥ 100 Quantitative NAT: ≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion		Dem Stand der Technik entsprechend
Verschleppungen	Hoch HDV-RNA-positiv; HDV-RNA-negativ	Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Fehlerrate des Gesamtsystems	HDV-RNA schwach positiv	≥ 100 schwach HDV-RNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv

(1) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

**GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS VON MARKERN FÜR DIE VARIANTE DER CREUTZFELDT-JACOB-KRANKHEIT
(vCJK)**

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis von Markern für die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK).

Tabelle 1 gilt für Produkte zum Nachweis von Markern für vCJK.

Tabelle 1. Produkte zum Nachweis von Markern für vCJK

Leistungsmerkmal	Material	Zahl der Proben	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Verdünnungen von vCJK-positivem Gehirnmateriale in Humanplasma (WHO-Bezugsnr. NHBY0/0003)	≥ 24 Replikate von je drei Verdünnungen des Materials mit der WHO-Nr. NHBY0/0003 (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	Nachweis in 23 der 24 Replikate mit der Verdünnung 1×10^4
	Verdünnungen von vCJK-positivem Milzmaterial in Humanplasma (10 % Milzhomogenat – NIBSC-Bezugsnr. NHSY0/0009)	≥ 24 Replikate von je drei Verdünnungen des Materials mit der NIBSC-Nr. NHSY0/0009 (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	Nachweis in 23 der 24 Replikate mit der Verdünnung 1×10
Diagnostische Sensitivität	Proben aus geeigneten Tiermodellen	Höchstmögliche verfügbare Probenzahl, ≥ 10 Proben	90 %
	Proben von Menschen mit bekannter klinischer vCJK	Höchstmögliche verfügbare Probenzahl, ≥ 10 Proben	90 %
		Nur falls keine 10 Proben verfügbar sind: — 6–9 getestete Proben — Test aller verfügbaren Proben	max. ein falsch negatives Ergebnis
Analytische Spezifität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 100	
Diagnostische Spezifität	Normale Humanplasmaproben aus einem Gebiet mit geringer Exposition gegenüber der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE)	≥ 5 000	≥ 99,5 %

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM ZYTOMEGALOVIRUS (CMV)

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Zytomegalovirus (CMV).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für Gesamtantikörper gegen CMV (Gesamt-Anti-CMV) und IgG-Antikörper gegen CMV (Anti-CMV IgG).

Tabelle 2 gilt für qualitative und quantitative NAT-Produkte für CMV-DNA.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: Gesamt-Anti-CMV und Anti-CMV IgG

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 darunter Proben von aktuellen und früheren CMV-Infektionen, Proben mit niedrigem und hoch positivem Titer	≥ 99 % Sensitivität für nachweisbare frühere Infektionen; ⁽¹⁾ die Gesamtsensitivität einschließlich der aktuellen Infektion ⁽²⁾ muss der des Vergleichsprodukts zumindest gleichwertig sein.
	Serokonversionspanels	Zu testen, wenn verfügbar	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.
Analytische Sensitivität	Standards	Internationaler Standard der WHO für Anti-CMV IgG (PEI-Code 136616/17) Bei Titer-Bestimmungen und quantitativen Angaben	
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 400 ⁽³⁾ CMV-negative Proben von nicht selektierten Spendern im Vergleich zu einem anderen CMV-Test.	≥ 99 %
	Krankenhauspatienten ⁽⁴⁾	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion ⁽⁵⁾	≥ insgesamt 100 (z. B. RF+, verwandte Viren oder sonstige Infektionserreger, Schwangere usw.)	

⁽¹⁾ Einschließlich der Prüfung anderer CMV-Parameter (z. B. CMV-IgM, Avidität, Immunoblot) oder früherer/nachfolgender Proben zur Feststellung des tatsächlichen Probenstatus.

⁽²⁾ Ergänzungstests zur Bestätigung der aktuellen CMV-Infektion (erstmalige oder erneute Infektion): z. B. CMV-IgM, IgG-Avidität, Immunoblot-Analyse.

⁽³⁾ Dies entspricht einer Ausgangszahl von 1000 Spendern bei einer angenommenen CMV-Prävalenz von 60 %.

⁽⁴⁾ Darunter Empfänger vor der Transplantation.

⁽⁵⁾ Einschließlich verwandter β-Herpes-Viren (HHV-6, HHV-7).

Tabelle 2. Qualitative und quantitative NAT-Produkte für CMV-DNA

1. Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
2. Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
3. Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Erster internationaler Standard der WHO für humane CMV-DNA (NIBSC-Code: 09/162; 5 000 000 IE/Ampulle) (oder daran kalibrierte Referenzmaterialien)	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt. Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. (1) Quantitative NAT: Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Sensitivität CMV-Stamm-Sensitivität	Patientenproben, die mit dem Vergleichsprodukt als CMV-DNA-positiv bestimmt wurden Verdünnungsreihen von CMV-positiven Zellkulturen können als möglicher Ersatz dienen	Qualitative NAT: ≥ 100 Quantitative NAT: ≥ 100 Verdünnungsreihen zum Nachweis der Effizienz der quantitativen Bestimmung	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Spezifität	Blutspenderproben	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend

Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 20 Darunter Proben menschlichen Ursprungs, die für verwandte humane Herpesviren, z. B. EBV, HHV6, VZV, positiv sind Zellkulturen, die für das Herpesvirus positiv sind, können als möglicher Ersatz dienen	Dem Stand der Technik entsprechend
Verschleppungen	Hoch CMV-DNA-positiv; CMV-DNA-negativ	Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Fehlerrate des Gesamtsystems	CMV-DNA schwach positiv	≥ 100 schwach CMV-DNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv

(¹) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für IgG-Antikörper gegen das EBV-Virus-Capsid-Antigen (Anti-EBV VCA IgG).

Tabelle 2 gilt für qualitative und quantitative NAT-Produkte für EBV-DNA.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: Anti-EBV VCA IgG

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 darunter Proben von aktuellen und früheren EBV-Infektionen, Proben mit niedrigem und hoch positivem Titer	≥ 99 % für nachweisbare frühere Infektionen; ⁽¹⁾ die Gesamtsensitivität einschließlich der aktuellen Infektion ⁽²⁾ muss der des Vergleichsprodukts zumindest gleichwertig sein.
	Serokonversionspanels	Zu testen, wenn verfügbar	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.
Analytische Sensitivität	Standards	Internationale Referenzreagenzien, sofern verfügbar	
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 200 ⁽³⁾ EBV-negative Proben von nicht selektierten Spendern im Vergleich zu einem anderen EBV-Produkt.	≥ 99 %
	Krankenhauspatienten ⁽⁴⁾	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 (z. B. RF+, verwandte Viren oder sonstige Infektionserreger, Schwangere usw.)	

⁽¹⁾ Einschließlich der Prüfung anderer EBV-Marker und -Parameter (z. B. VCA-IgM, EBNA-1 IgG, Immunblot) oder früherer/nachfolgender Proben zur Feststellung des tatsächlichen Probenstatus.

⁽²⁾ Ergänzungstests zur Bestätigung der aktuellen EBV-Infektion (erstmalige oder erneute Infektion): z. B. VCA-IgM, IgG-Avidität, Immunoblot-Analyse.

⁽³⁾ Bei einer angenommenen EBV-Prävalenz von 80 %, was einer Ausgangszahl von 1000 Spendern entspricht.

⁽⁴⁾ Darunter Empfänger vor der Transplantation.

Tabelle 2. Qualitative und quantitative NAT-Produkte für EBV-DNA

1. Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
2. Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenlegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
3. Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenlegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Erster internationaler Standard der WHO für humane EBV-DNA (09/260; 5 000 000 IE/Ampulle) (oder daran kalibrierte Referenzmaterialien)	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt. Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. (!) Quantitative NAT: Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Sensitivität EBV-Stamm-Sensitivität	Patientenproben, die mit dem Vergleichsprodukt als EBV-DNA-positiv bestimmt wurden Verdünnungsreihen von EBV-positiven Zellkulturen können als möglicher Ersatz dienen	Qualitative NAT: ≥ 100 Quantitative NAT: ≥ 100 Verdünnungsreihen zum Nachweis der Effizienz der quantitativen Bestimmung	
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	\geq insgesamt 20 Darunter Proben menschlichen Ursprungs, die für verwandte humane Herpesviren, z. B. CMV, HHV6, VZV, positiv sind Zellkulturen, die für das Herpesvirus positiv sind, können als möglicher Ersatz dienen	Dem Stand der Technik entsprechend

Verschleppungen	Hoch EBV-DNA-positiv; EBV-DNA negativ	Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Fehlerrate des Gesamtsystems	EBV-DNA schwach positiv	≥ 100 schwach EBV-DNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv

(¹) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS VON MARKERN FÜR EINE INFektion MIT *TREPONEMA PALLIDUM*

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis von Markern für *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für Antikörper gegen *T. pallidum* (Anti-*T.*-*pallidum*).

Tabelle 2 gilt für Bestätigungs- und Ergänzungstests für Anti-*T.*-*pallidum*.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: Anti-*T.*-*pallidum*

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ insgesamt 200 positive Proben, in verschiedenen Infektionsstadien, sofern verfügbar, einschließlich hoch positiver und schwach positiver Proben, durch mindestens zwei verschiedene serologische Tests (von denen einer ein Enzym-Immuntest ist) für verschiedene Antikörper gegen <i>T. pallidum</i> als positiv bestimmt	≥ 99,5 % Gesamtsensitivität
	Serokonversionspanels	Mindestens 1 Serokonversionspanel, wenn möglich ≥ 1, einschließlich einzelner Proben aus der frühen Infektionsphase	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.
Analytische Sensitivität	Standards	Internationale Standards der WHO NIBSC-Code 05/132, soweit verfügbar	
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Blutspender (einschließlich Erstspender) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 darunter die folgenden Proben: positiv für <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> , bestätigt durch IgG-Immunoblot; Anti-HIV-positiv RF+; andere verwandte mikrobielle/infektiöse Erreger; Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE); Antiphospholipid-Antikörper-positiv; Schwangere usw.	

⁽¹⁾ Es sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinanderfolgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.

Tabelle 2. Bestätigungs- und Ergänzungstests: Anti-T.-pallidum

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 300 positive Proben in verschiedenen Infektionsstadien (primäre Syphilis, sekundäre Syphilis Spätsyphilis), darunter hoch positive Proben, 50 schwach positive Proben, durch mindestens zwei verschiedene serologische Tests (von denen einer ein Enzym-Immuntest ist) für verschiedene Antikörper gegen T. pallidum	99 % Bestimmung als „bestätigt positiv“ oder „unbestimmt“
	Serokonversionspanels	Mindestens 1 Serokonversionspanel, wenn möglich ≥ 1, einschließlich einzelner Proben aus der frühen Infektionsphase	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.
Analytische Sensitivität	Standards	Internationale Standards der WHO NIBSC-Code 05/132	
Diagnostische Spezifität	Blutspender	≥ 200	≥ 99 %;
	Klinische Proben:	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 50 (darunter Proben von Schwangeren, Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests)	

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT TRYPANOSOMA CRUZI

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit Trypanosoma Cruzi (T. cruzi).

Tabelle 1 gilt für erstmalige Tests für Antikörper gegen T. cruzi (Anti-T.-cruzi).

Tabelle 2 gilt für Bestätigungs- und Ergänzungstests für Anti-T.-cruzi.

Tabelle 3 gilt für qualitative und quantitative NAT-Produkte für T.-cruzi-DNA.

Tabelle 1. Erstmalige Tests: Anti-T.-cruzi

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 positive Proben, darunter hoch positive Proben, die durch mindestens zwei verschiedene serologische Tests für verschiedene Antikörper gegen T. cruzi bestätigt wurden. Davon ≥ 25 Proben, die für Parasiten positiv sind, wie durch direkten Nachweis bestätigt.	99,5 % Gesamtsensitivität
	Serokonversionspanels	Festzulegen, wenn verfügbar	Die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion muss dem Stand der Technik entsprechen.
Analytische Sensitivität	Standards	Internationale Standards der WHO NIBSC-Code: 09/186 NIBSC-Code: 09/188	
Diagnostische Spezifität	Nicht selektierte Spender (einschließlich Erstspender) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Krankenhauspatienten	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 darunter die folgenden Proben: positiv für Anti-Toxoplasma-gondii, mindestens 5 Proben positiv für Anti-Leishmania; RF+; verwandte mikrobielle oder andere infektiöse Erreger; SLE-Patienten; Antiphospholipid-Antikörper-positive Patienten; Schwangere usw.	

⁽¹⁾ Es sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinanderfolgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.

Tabelle 2. Bestätigungs- und Ergänzungstests: Anti-T.-cruzi

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 300 positive Proben, darunter hoch positive Proben, die durch mindestens zwei verschiedene serologische Tests für verschiedene Antikörper gegen T. cruzi bestätigt wurden. Davon ≥ 25 Proben, die für Parasiten positiv sind, wie durch direkten Nachweis bestätigt.	≥ 99 % Bestimmung als „bestätigt positiv“ oder „unbestimmt“
	Serokonversionspanels	Je nach Verfügbarkeit	Gegebenenfalls muss die diagnostische Sensitivität während der Serokonversion dem Stand der Technik entsprechen.
Analytische Sensitivität	Standards	Internationale Standards der WHO NIBSC-Code: 09/186 NIBSC-Code: 09/188	
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 200	≥ 99 %
	Klinische Proben:	≥ 200	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 50 (darunter Proben von Schwangeren, Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests)	

Tabelle 3. NAT-Produkte für T.-cruzi-DNA

1. Bei Produkten zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Bei dieser Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und der Nachweis, überprüft werden.
2. Die Genotyp- und/oder Subtyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
3. Die potenzielle Kreuzreaktivität von Nicht-Ziel-Nukleinsäuresequenzen ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung zu analysieren und durch Testen ausgewählter Proben zu validieren.
4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Produkte 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.

Leistungsmerkmal	Proben	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Analytische Sensitivität	Charakterisiertes hausinternes Referenzpräparat (sofern keine internationalen Referenzmaterialien verfügbar sind)	Die NAT-Sensitivität und die NAT-Nachweisgrenze sind durch Verdünnungsreihen von Referenzmaterialien zu validieren, wobei Replikate (mindestens 24) bei unterschiedlichen Analytenkonzentrationen zu testen sind, einschließlich derjenigen mit einem Übergang von positiven zu negativen Ergebnissen im jeweiligen NAT-Produkt. Die Nachweisgrenze wird als 95 % positiver Cut-off-Wert (IE/ml) nach statistischer Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgedrückt. (1)	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Sensitivität: verschiedene <i>T.-cruzi</i> -Stämme/Isolate	Patientenproben aus verschiedenen Regionen, die mit dem Vergleichsprodukt als <i>T.-cruzi</i> -DNA-positiv bestimmt wurden; Sequenzvarianten	≥ 100 Verdünnungsreihen von <i>T.-cruzi</i> -positiven Zellkulturen (Isolaten) oder <i>T.-cruzi</i> -positiven Materialien aus Tiermodellen können als möglicher Ersatz dienen	Dem Stand der Technik entsprechend
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 100	Dem Stand der Technik entsprechend
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ 10 Proben menschlichen Ursprungs, die für andere Parasiten, z. B. Plasmodium-Arten, Trypanosoma brucei, positiv sind. Positive Zellkulturen können als möglicher Ersatz dienen	Dem Stand der Technik entsprechend
Verschleppungen		Es sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe <i>T.-cruzi</i> -Titer sein.	Dem Stand der Technik entsprechend
Fehlerrate des Gesamtsystems		≥ 100 schwach <i>T.-cruzi</i> -DNA-positive Proben sind zu testen. Diese Proben müssen eine <i>T.-cruzi</i> -Konzentration enthalten, die dem Dreifachen der <i>T.-cruzi</i> -Konzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.	≥ 99 % positiv

(1) Referenz: Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Abschnitt 2.6.21 über Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken, Validierung.

GEMEINSAME SPEZIFIKATIONEN FÜR PRODUKTE ZUM NACHWEIS ODER ZUR QUANTIFIZIERUNG VON MARKERN FÜR EINE INFEKTION MIT DEM SCHWEREN AKUTEN ATEMWEGSSYNDROM CORONAVIRUS 2

Geltungsbereich

Dieser Anhang gilt für Produkte zum Nachweis oder zur Quantifizierung von Markern für eine Infektion mit dem schweren akuten Atemwegssyndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Tabelle 1 gilt für die folgenden erstmaligen Tests (einschließlich Schnelltests) für Antikörper gegen SARS-CoV-2 (Anti-SARS-CoV-2): Gesamtantikörper, nur IgG, IgG kombiniert mit IgM und/oder IgA.

Tabelle 2 gilt für erstmalige Tests (einschließlich Schnelltests) zum Nachweis von Anti-SARS-CoV-2 IgM und/oder IgA.

Tabelle 3 gilt für Bestätigungs- oder Ergänzungstests für Anti-SARS-CoV-2.

Tabelle 4 gilt für SARS-CoV-2-Antigentests, einschließlich Antigen-Schnelltests.

Tabelle 5 gilt für NAT-Tests für SARS-CoV-2-RNA.

Tabelle 6 gilt für SARS-CoV-2-Antigen-Selbsttests, die bereits einer Leistungsbewertung für die Anwendung in einem professionellen Umfeld unterzogen wurden.

Tabelle 7 gilt für SARS-CoV-2-Antikörper-Selbsttests, die bereits einer Leistungsbewertung für die Anwendung in einem professionellen Umfeld unterzogen wurden.

Tabelle 1. Erstmalige Tests (einschließlich Schnelltests) für Anti-SARS-CoV-2: Gesamtantikörper, nur IgG, IgG kombiniert ⁽¹⁾ mit IgM und/oder IgA.

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 400 darunter Proben aus einer frühen Infektion und nach der Serokonversion ⁽²⁾ (innerhalb der ersten 21 Tage und 21 Tage nach Auftreten der Symptome); darunter Proben von asymptomatischen oder subklinischen und leicht symptomatischen Personen (ambulante Behandlung); darunter Proben mit niedrigen und hohen Titern; darunter gegebenenfalls Proben von geimpften Personen; ⁽³⁾ Berücksichtigung genetischer Varianten	≥ 90 % Sensitivität ⁽⁴⁾ für Proben, die > 21 Tage nach Auftreten der Symptome entnommen wurden; ⁽⁵⁾ die Gesamtsensitivität einschließlich der frühen Infektionsphase muss der des Vergleichsprodukts ⁽⁶⁾ zumindest gleichwertig sein.
	Serokonversionspanels	Sofern vorhanden	Serokonversions-Sensitivität vergleichbar mit der anderer CE-gekennzeichneter Tests

Analytische Sensitivität	Referenzpräparate	Internationaler Standard (IS) der WHO für Anti-SARS-CoV-2 (NIBSC-Code 20/136); Internationales Referenzpanel (RP) der WHO für Anti-SARS-CoV-2-Antikörper (NIBSC-Codes 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	IS: für Titerbestimmungen/ quantitative (?) Ergebnisausgabe; RP: alle Antikörpertests
Diagnostische Spezifität	Negative Proben ⁽⁸⁾	≥ 400 Proben von nicht infizierten und nicht geimpften Personen ⁽⁹⁾	> 99 % Spezifität ⁽¹⁰⁾
		≥ 200 Krankenhauspatienten (ohne SARS-CoV-2-Infektion)	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 einschließlich RF+, Schwangere, Proben mit Antikörpern gegen die endemischen humanen Coronaviren 229E, OC43, NL63, HKU1 und andere Erreger von Atemwegserkrankungen wie Influenza A, B, RSV usw.	

⁽¹⁾ Angegebene Leistung für das kombinierte Gesamtergebnis; für Produkte mit gesonderten Angaben für IgM und/oder IgA siehe Tabelle 2.

⁽²⁾ Es sind genaue Angaben zum zeitlichen Abstand zwischen der Probenahme und dem Auftreten der Symptome (oder, falls verfügbar, dem Zeitpunkt der Infektion) zu machen.

⁽³⁾ Der Hersteller muss eine Begründung für die Eignung und den Zeitpunkt für die Sensitivitätsbewertung der relevanten Antikörper bei geimpften Personen vorlegen.

⁽⁴⁾ Auf der Grundlage eines bestätigten positiven SARS-CoV-2-NAT-Ergebnisses.

⁽⁵⁾ Angaben zur Sensitivität sind in Bezug auf die Zeit zwischen der Probenahme nach Auftreten der Symptome oder der ersten PCR-Diagnose und dem Test zu machen.

⁽⁶⁾ CE-Kennzeichnung gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 als Klasse D, sofern vorhanden.

⁽⁷⁾ Dies gilt für quantitative Tests, auch wenn es sich bei diesen um erstmalige Tests handelt.

⁽⁸⁾ Negative Proben müssen von Personen stammen, die sich noch nicht mit SARS-CoV-2 infiziert haben (von vor der Pandemie, sofern verfügbar).

⁽⁹⁾ Gegebenenfalls können auch Personen einbezogen werden, die mit einem anderen als dem im Produkt verwendeten Antigen geimpft wurden.

⁽¹⁰⁾ Falsch positive Ergebnisse sind durch erneute Testung mit anderen serologischen SARS-CoV-2-Tests, erforderlichenfalls mit einem anderen Testdesign und einer anderen Antigenbeschichtung als beim ersten Test, und/oder durch Bestätigungstests zu beheben.

Tabelle 2. Erstmalige Tests (einschließlich Schnelltests) für Anti-SARS-CoV-2: IgM- und/oder IgA-Nachweis

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 200 ⁽¹⁾ Proben ⁽²⁾ mit einem erheblichen Anteil aus der frühen Infektionsphase (innerhalb von 21 Tagen nach Auftreten der Symptome) im Vergleich zu Proben nach der Serokonversion (> 21 Tage nach Auftreten der Symptome); darunter Proben von asymptomatischen, subklinischen, leicht symptomatischen Personen (ambulante Behandlung); darunter gegebenenfalls frisch ⁽³⁾ geimpfte Personen; Berücksichtigung genetischer Varianten	≥ 80 % Sensitivität ⁽⁴⁾ für Proben, die in den ersten 21 Tagen nach Auftreten der Symptome entnommen wurden; ⁽⁵⁾ die Gesamtsensitivität muss der des Vergleichsprodukts ⁽⁶⁾ des gleichen Typs (d. h. IgM und/oder IgA) zumindest gleichwertig sein.

Serokonversionspanels	Sofern vorhanden	Serokonversions-Sensitivität vergleichbar mit der anderer CE-gekennzeichneter Tests	
Analytische Sensitivität	Standards	k. A.	k. A.
Diagnostische Spezifität	Negative Proben ⁽⁷⁾	≥ 200 Proben von nicht infizierten und nicht geimpften Personen ⁽⁸⁾	≥ 98 % Spezifität ⁽⁹⁾
		≥ 100 von Krankenhauspatienten (ohne SARS-CoV-2-Infektion)	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 100 einschließlich RF+, Schwangere, Proben mit Antikörpern gegen die endemischen humanen Coronaviren 229E, OC43, NL63, HKU1 und andere Erreger von Atemwegserkrankungen wie Influenza A, B, RSV usw.	

⁽¹⁾ Bei Produkten zum Nachweis von sowohl IgM als auch IgA 200 je Marker IgM und IgA.

⁽²⁾ Es sind genaue Angaben zum zeitlichen Abstand zwischen der Probenahme und dem Auftreten der Symptome (oder, falls verfügbar, dem Zeitpunkt der Infektion) zu machen.

⁽³⁾ Der Hersteller muss eine Begründung für die Eignung und den Zeitpunkt für die Sensitivitätsbewertung für IgM und IgA bei geimpften Personen vorlegen.

⁽⁴⁾ Auf der Grundlage eines bestätigten positiven SARS-CoV-2-NAT-Ergebnisses.

⁽⁵⁾ Angaben zur Sensitivität sind in Bezug auf die Zeit zwischen der Probenahme nach Auftreten der Symptome oder der ersten PCR-Diagnose und dem Test zu machen.

⁽⁶⁾ CE-Kennzeichnung gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 als Klasse D, sofern vorhanden.

⁽⁷⁾ Negative Proben müssen von Personen stammen, die sich noch nicht mit SARS-CoV-2 infiziert haben (von vor der Pandemie, sofern verfügbar).

⁽⁸⁾ Gegebenenfalls können auch Personen einbezogen werden, die mit einem anderen als dem im Produkt verwendeten Antigen geimpft wurden.

⁽⁹⁾ Falsch positive Ergebnisse sind durch erneute Testung mit anderen serologischen SARS-CoV-2-Tests, erforderlichenfalls mit einem anderen Testdesign und einer anderen Antigenbeschichtung als beim ersten Test, und/oder durch Bestätigungstests zu beheben. Zur Klärung falsch positiver Ergebnisse kann zusätzlich auf das Vorhandensein anderer Anti-SARS-CoV-2-Antikörpertypen (IgA, IgG, Gesamtantikörper) getestet werden.

Tabelle 3. Bestätigungs- oder Ergänzungstests ⁽¹⁾ für Anti-SARS-CoV-2

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥200 darunter Proben vor und nach der Serokonversion (innerhalb der ersten 21 Tage und 21 Tage nach Auftreten der Symptome)	Korrekte Bestimmung als „positiv“ (oder „unbestimmt“)
	Serokonversionspanels/ Niedrigtiterpanels	sofern vorhanden	

Analytische Sensitivität	Standards	k. A.	k. A.
Diagnostische Spezifität	Negative Proben ^(?)	≥ 200 der nicht infizierten/nicht geimpften Population	Keine falsch positiven Befunde; korrekte Bestimmung als „negativ“ (oder „unbestimmt“)
		≥ 200 von Krankenhauspatienten (ohne SARS-CoV-2-Infektion)	
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 50 einschließlich Proben mit Antikörpern gegen die endemischen humanen Coronaviren 229E, OC43, NL63, HKU1 und andere Erreger von Atemwegserkrankungen wie Influenza A, B, RSV usw. darunter Proben mit unbestimmten oder falsch positiven Befunden aus anderen Anti-SARS-CoV-2-Tests	

⁽¹⁾ Z. B. Immunoblot mit anderen Antigenen als denen, die im ursprünglichen Antikörpertest verwendet wurden.

^(?) Negative Proben müssen von Personen stammen, die sich noch nicht mit SARS-CoV-2 infiziert haben (von vor der Pandemie, sofern verfügbar).

Tabelle 4. Antigentests (einschließlich Schnelltests): SARS-CoV-2

Leistungsmerkmal	Probe	Probenzahl, Merkmale, Verwendung	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	≥ 100 ⁽¹⁾ NAT-positive Proben ^(?) aus einer frühen Infektion innerhalb der ersten 7 Tage nach Auftreten der Symptome; ^(?) die Proben müssen natürlich vorkommende Viruslasten darstellen; ⁽⁴⁾ Berücksichtigung genetischer Varianten ⁽⁵⁾ ; Berücksichtigung von Abweichungen bei der Entnahme und/oder Handhabung der Proben ⁽⁶⁾	Nachweis von > 80 % (Schnelltests); Nachweis von > 85 % (Labortests ⁽⁷⁾); im Vergleich zu SARS-CoV-2-NAT ⁽⁸⁾ , ⁽⁹⁾
Analytische Sensitivität	Standards	Sobald verfügbar	Festlegung einer Nachweisgrenze ⁽¹⁰⁾
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	≥ 300 von nicht infizierten Personen	Spezifität > 98 % (Schnelltests) Spezifität > 99 % (Labortests ⁽⁷⁾)
		≥ 100 von Krankenhauspatienten	
Kreuzreaktivität	Proben mit möglicher Kreuzreaktion	≥ insgesamt 50 darunter Proben, die für die endemischen humanen Coronaviren 229E, OC43, NL63, HKU1, Influenza A, B, RSV und andere Erreger von Atemwegserkrankungen, die für eine Differentialdiagnose infrage kommen, positiv sind; einschließlich der im Probenahmebereich vorhandenen Bakterien ⁽¹¹⁾	Etwaige Einschränkungen der Spezifität sind anzugeben.

- (¹) Ist das Produkt für mehr als einen Probentyp bestimmt, so sind für jeden Probentyp 100 Proben erforderlich. Ist dies in Ausnahmefällen nicht möglich (z. B. wenn die Probenentnahme sehr invasiv ist), muss der Hersteller eine Begründung und einen Nachweis der Matrixäquivalenz vorlegen.
- (²) Die Probenahme muss für Antigen- und NAT-Tests aufeinander abgestimmt sein, z. B. zwei gleichzeitige Proben von jeder Einzelprobe oder optimalerweise NAT-Tests und Antigen-Tests anhand derselben Probe (z. B. anhand des Eluat eines Abstrichs); der Puffer/das Transportmedium muss für Antigen-Tests geeignet sein; jede Volumenänderung des Puffers/Mediums für die Probenaufnahme zwischen Antigen- und NAT-Produkt ist eindeutig mitzuteilen.
- (³) Oder Zeitpunkt der Infektion, sofern bekannt, unter Berücksichtigung der Inkubationszeit.
- (⁴) D. h. ohne Vorauswahl; die Viruslasten und ihre Verteilung sind darzustellen, z. B. charakterisiert durch Ct-Werte der RT-PCR oder gegebenenfalls umgewandelt in Viruslast je ml oder Probe.
- (⁵) Abhängig vom Design des Produkts und der Art der genetischen Variante. Für die Zwecke der Bewertung muss jede relevante genetische Variante mit mindestens drei Proben vertreten sein.
- (⁶) Probenentnahme- und Extraktionsartikel wie Abstrichtupfer/Abstrichstäbchen, Extraktionspuffer usw. müssen Teil der Bewertung sein. Ist eine herstellereigene Probenahme/Probenvorbereitung nicht im Produkt enthalten, so ist die Produktleistung für eine verfügbare Palette von Produkten zur Probenahme zu untersuchen. Wird die Probe nicht sofort getestet, z. B. nach einer bestimmten Transportzeit, ist die Stabilität des Antigens zu untersuchen.
- (⁷) Andere als Schnelltests, d. h. formale laborbasierte Produkte, z. B. Enzym-Immuntests, automatisierte Tests usw.
- (⁸) Die Sensitivität von $\geq 80\%$ bzw. $\geq 85\%$ muss für alle angegebenen Probentypen gelten. Alle angegebenen Probentypen sind mit gepaarten NAT-Ergebnissen aus Nasopharyngealabstrichen zu vergleichen.
- (⁹) Der Zusammenhang zwischen der Sensitivität des Antigen-Tests und der NAT ist nachzuweisen; die Sensitivität kann in Bezug auf verschiedene Viruslastbereiche und die Infektiositätsschwelle nachgewiesen werden. Die verwendete NAT- und Extraktionsmethode sind zu beschreiben.
- (¹⁰) Sofern kein internationaler Standard verfügbar ist, kann die analytische Sensitivität durch Verdünnungsreihen von herstellereigenen Viruspräparaten, die mit anderen Antigen-Tests und NAT vergleichbar sind, getestet werden; wird ein inaktiviertes Virus verwendet, so sind die Auswirkungen der Inaktivierung und des Einfrierens/Auftauens auf das Antigen zu untersuchen.
- (¹¹) Z. B. Staphylokokken und Streptokokken, die Protein A oder G exprimieren.

Tabelle 5. NAT-Produkte für SARS-CoV-2-RNA

Leistungsmerkmal	Probe	SARS-CoV-2-RNA qualitativ	SARS-CoV-2-RNA quantitativ
Sensitivität			
Analytische Sensitivität: Nachweisgrenze	Erster internationaler Standard der WHO für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code 20/146; 7,70 log ₁₀ IE/ml) Sekundäre Standards, kalibriert am IS der WHO	Gemäß der NAT-Validierungsleitlinie im Europäischen Arzneibuch: mehrere Verdünnungsreihen bis zur Grenzkonzentration, statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %)	Gemäß der NAT-Validierungsleitlinie im Europäischen Arzneibuch: mehrere Verdünnungsreihen kalibrierter Referenzpräparate bis zur Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse) ausgehend von mindestens 24 Replikaten, Berechnung des Cut-Off-Wertes (95 %) als Nachweisgrenze
Quantifizierungsgrenze; Quantifizierungsmerkmale	Erster internationaler Standard der WHO für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code 20/146; 7,70 log ₁₀ IE/ml) Sekundäre Standards, kalibriert am IS der WHO		Verdünnungen (halb-log ₁₀ oder weniger) kalibrierter Referenzpräparate; Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Nachweisgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Messbereich, „dynamischer Bereich“. Die synthetische Zielnukleinsäure kann als sekundärer Standard verwendet werden, um höhere Konzentrationen zu erreichen. Die Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen ist nachzuweisen.

Diagnostische Sensitivität: verschiedene SARS-CoV-2-RNA-Stämme	Patientenproben aus verschiedenen Regionen und Ausbruchsklustern, die mit einem Vergleichsprodukt als SARS-CoV-2-RNA-positiv bestimmt wurden; Sequenzvarianten Verdünnungsreihen von SARS-CoV-2-positiven Zellkulturen (Isolate) können als möglicher Ersatz dienen	≥ 100 (!)	
Effizienz der quantitativen Bestimmung	SARS-CoV-2-RNA-positiv Patientenproben aus verschiedenen Regionen und Ausbruchsklustern; Sequenzvarianten mit quantitativen Werten, die mit dem Vergleichsprodukt ermittelt wurden Verdünnungsreihen von SARS-CoV-2 RNA-positiven Zellkulturen können als möglicher Ersatz dienen		≥ 100
Inklusivität	In-silico-Analyse (²); mindestens zwei unabhängige Ziel-Gen-Regionen in einem Testlauf (Doppelzieldesign)	Nachweis eines geeigneten Testdesigns: Primer-/Sondensequenzabgleiche mit veröffentlichten SARS-CoV-2-Sequenzen	Nachweis eines geeigneten Testdesigns: Primer-/Sondensequenzabgleiche mit veröffentlichten SARS-CoV-2-Sequenzen

Spezifität

Diagnostische Spezifität	SARS-CoV-2-RNA-negative Proben menschlichen Ursprungs	≥ 500	≥ 100
In-silico-Analyse (²)		Nachweis eines geeigneten Testdesigns (Sequenzabgleich); regelmäßige Überprüfung der Primer-/Sondensequenzen anhand der Einträge in der Sequenzdatenbank	Nachweis eines geeigneten Testdesigns (Sequenzabgleich); regelmäßige Überprüfung der Primer-/Sondensequenzen anhand der Einträge in der Sequenzdatenbank
Kreuzreaktivität	Proben, die (in verschiedenen Konzentrationen) für die verwandten humanen Coronaviren 229E, HKU1, OC43, NL63, MERS-CoV, gegebenenfalls SARS CoV-1, Influenzavirus A, B, RSV und Legionella pneumophila positiv sind; positive Zellkulturen können als möglicher Ersatz dienen	≥ insgesamt 20	≥ insgesamt 20

Robustheit

Verschleppungen		Mindestens 5 Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben. Die Virustiter der hoch positiven Proben müssen repräsentativ für natürlich vorkommende hohe Virustiter sein.	Mindestens 5 Testreihen 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
Zu falsch negativen Befunden führende Fehlerrate des Gesamtsystems: 99/100 Tests sind positiv		≥ 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben (3 x Nachweisgrenze)	≥ 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Wertes (95 %) angereicherte Proben (3 x Nachweisgrenze)

(¹) Ist das Produkt für mehr als einen Probenotyp bestimmt, so sind für jeden Probenotyp 100 Proben erforderlich. Ist dies in Ausnahmefällen nicht möglich (z. B. wenn die Probenentnahme sehr invasiv ist), muss der Hersteller eine Begründung und einen Nachweis der Matrixäquivalenz vorlegen.

(²) Der Hersteller muss den Nachweis regelmäßiger proaktiver Überwachungskontrollen anhand aktualisierter Datenbankeinträge in dem Bericht zur Überwachung der Leistung nach dem Inverkehrbringen festlegen.

Tabelle 6. Zusätzliche Anforderungen an SARS-CoV-2-Antigen-Selbsttests (¹)

Leistungsmerkmal	Proben (²)	Zahl der Laien
Ergebnisauswertung (³)	Auswertung der Ergebnisse (⁴) durch Laien unter Berücksichtigung folgender Reaktivitätswerte: — nicht reaktiv — reaktiv — schwach reaktiv (⁵) — ungültig	≥ 100
Diagnostische Sensitivität (⁶)	Bekannt positiv auf Antigene getestete Laien (⁷) (⁸)	≥ 30
Diagnostische Spezifität (⁹)	Laien, die ihren Status nicht kennen (⁹)	≥ 60

(¹) Es wird davon ausgegangen, dass die zugrunde liegende Leistung des Selbsttests bereits zuvor durch die Bewertung/Beurteilung eines professionellen Tests mit demselben Design wie der zu bewertende Selbsttest nachgewiesen worden ist. Gibt es für die betreffenden Proben aus der Eigenanwendung keine entsprechende professionelle Testvariante, so ist ein Vergleich mit dem Standardprobenotyp (z. B. Nasopharyngealabstriche für Antigentests, Serum oder Plasma für Antikörpertests) des entsprechenden professionellen Tests vorzunehmen.

(²) Für jeden für das Produkt angegebenen Probenotyp für die Eigenanwendung (z. B. Nasalprobe, Sputum, Speichel, Vollblut usw.).

(³) Die Studie zur Ergebnisauswertung muss das Ablesen und die Auswertung der Testergebnisse durch wenigstens 100 Laien umfassen, wobei jeder Laie Testergebnisse aus dem festgelegten Bereich der Ergebnisreaktivität ablesen muss. Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

(⁴) Die Tests sind vor der Studie zur Ergebnisauswertung durchzuführen, wobei nach Möglichkeit der vom Hersteller vorgesehene Probenotyp zu verwenden ist. Tests können an fingierten Proben auf der Grundlage der natürlichen Matrix des jeweiligen Probenotyps durchgeführt werden.

(⁵) Ein größerer Anteil der Proben muss im schwach positiven Bereich nahe dem Cut-off-Wert oder der Nachweisgrenze des Tests liegen.

(⁶) Im Vergleich zur RT-PCR. Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

(⁷) Personen, die vor dem Selbsttest das professionelle Diagnoseergebnis nicht kennen und das gesamte Testverfahren von der Probenentnahme über die Probenvorbehandlung (Abstrich, Pufferextraktion usw.) bis zum Ablesen durchführen.

(⁸) Probanden bis zu etwa 7 Tage nach Auftreten der Symptome.

(⁹) Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

Tabelle 7. Zusätzliche Anforderungen an SARS-CoV-2-Antikörper-Selbsttests ⁽¹⁾

Leistungsmerkmal	Proben ⁽²⁾	Zahl der Laien
Ergebnisauswertung ⁽³⁾	Auswertung der Ergebnisse ⁽⁴⁾ durch Laien unter Berücksichtigung folgender Reaktivitätswerte: — nicht reaktiv — reaktiv — schwach reaktiv ⁽⁵⁾ — ungültig	≥ 100
Diagnostische Sensitivität ⁽⁶⁾	Bekannt positiv auf Antikörper getestete Laien ⁽⁷⁾	≥ 100
Diagnostische Spezifität ⁽⁸⁾	Laien, die ihren Status nicht kennen ⁽⁵⁾	≥ 100

⁽¹⁾ Es wird davon ausgegangen, dass die zugrunde liegende Leistung des Selbsttests bereits zuvor durch die Bewertung/Beurteilung eines professionellen Tests mit demselben Design wie der zu bewertende Selbsttest nachgewiesen worden ist. Gibt es für die betreffenden Proben aus der Eigenanwendung keine entsprechende professionelle Testvariante, so ist ein Vergleich mit dem Standardprobentyp (z. B. Nasopharyngealabstriche für Antigentests, Serum oder Plasma für Antikörpertests) des entsprechenden professionellen Tests vorzunehmen.

⁽²⁾ Für jeden für das Produkt angegebenen Probentyp für die Eigenanwendung (z. B. Nasalprobe, Sputum, Speichel, Vollblut usw.).

⁽³⁾ Die Studie zur Ergebnisauswertung muss das Ablesen und die Auswertung der Testergebnisse durch wenigstens 100 Laien umfassen, wobei jeder Laie Testergebnisse aus dem festgelegten Bereich der Ergebnisreaktivität ablesen muss. Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

⁽⁴⁾ Die Tests sind vor der Studie zur Ergebnisauswertung durchzuführen, wobei nach Möglichkeit der vom Hersteller vorgesehene Probentyp zu verwenden ist. Tests können an fingierten Proben auf der Grundlage der natürlichen Matrix des jeweiligen Probentyps durchgeführt werden.

⁽⁵⁾ Ein größerer Anteil der Proben muss im schwach positiven Bereich nahe dem Cut-off-Wert oder der Nachweisgrenze des Tests liegen.

⁽⁶⁾ Mit einer Vorgeschichte einer Erstinfektion mit SARS-CoV-2, bestätigt anhand eines RT-PCR-Tests; im Vergleich zu einem früheren bestätigten Antikörperergebnis; Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.

⁽⁷⁾ Personen, die vor dem Selbsttest das professionelle Diagnoseergebnis nicht kennen und das gesamte Testverfahren von der Probenentnahme über die Probenvorbehandlung (Abstrich, Pufferextraktion usw.) bis zum Ablesen durchführen.

⁽⁸⁾ Der Hersteller muss die Übereinstimmung zwischen der Ablesung durch einen Laien und der Ablesung durch einen professionellen Anwender bestimmen.