

KOMMISSIONEN

KOMMISSIONENS BESLUT

av den 7 maj 2002

om gemensamma tekniska specifikationer för medicintekniska produkter avsedda för in vitro-diagnostik

[delgivet med nr K(2002) 1344]

(Text av betydelse för EES)

(2002/364/EG)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR FATTAT
DETTA BESLUT

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 98/79/EG av den 27 oktober 1998 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik⁽¹⁾, särskilt artikel 5.3 andra stycket i detta, och

av följande skäl:

- (1) I direktiv 98/79/EG föreskrivs de väsentliga krav som medicintekniska produkter avsedda för in vitro-diagnostik måste uppfylla då de släpps ut på marknaden och överensstämmelse med harmoniserade standarder innebär en presumtion för överensstämmelse med de relevanta väsentliga kraven.
- (2) Som ett undantag från dessa allmänna principer skall, när gemensamma tekniska specifikationer upprättas, hänsyn tas till nuvarande praxis i vissa medlemsstater, enligt vilken sådana specifikationer, när det gäller vissa produkter som används huvudsakligen för att utvärdera säkerheten vid försörjningen med blod och vid organdonationer, antas av de offentliga myndigheterna. Dessa gemensamma tekniska specifikationer kan användas för att utvärdera, inbegripet ompröva, prestanda.
- (3) De olika berörda parternas vetenskapliga experter har medverkat vid utarbetandet av de gemensamma tekniska specifikationerna.
- (4) I direktiv 98/79/EG föreskrivs att medlemsstaterna skall förutsätta att de väsentliga kraven är uppfyllda i fråga om produkter som är konstruerade och tillverkade i enlighet med de gemensamma tekniska specifikationerna som har utarbetats för vissa produkter i den högsta

riskkategorin. Dessa specifikationer skall fastställa lämpliga kriterier för utvärdering och omprövning av prestanda, kriterier för kontroll av en sats före utsläppande på marknaden, referensmetoder och referensmaterial.

- (5) Huvudregeln är att tillverkarna skall följa de gemensamma tekniska specifikationerna. Om tillverkarna av vederbörligen motiverade skäl inte följer dessa specifikationer skall de använda lösningar som är åtminstone likvärdiga med dessa.
- (6) De åtgärder som föreskrivs i detta beslut är förenliga med yttrandet från den kommitté som inrättats genom artikel 6.2 i rådets direktiv 90/385/EEG⁽²⁾.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

De tekniska specifikationer som fastställs i bilagan till detta beslut skall antas som gemensamma tekniska specifikationer för medicintekniska produkter avsedda för in vitro-diagnostik i förteckning A i bilaga II till direktiv 98/79/EG.

Artikel 2

Detta beslut riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 7 maj 2002.

På kommissionens vägnar

Erkki LIIKANEN

Ledamot av kommissionen

⁽¹⁾ EGT L 331, 7.12.1998, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 189, 20.7.1990, s. 17.

BILAGA

GEMENSAMMA TEKNISKA SPECIFIKATIONER FÖR MEDICINTEKNISKA PRODUKTER AVSEDDA FÖR IN VITRO-DIAGNOSTIK

1. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE

Dessa gemensamma tekniska specifikationer gäller för de produkter som avses i lista A i bilaga II.

- Reagenser och reagerande produkter, inbegripet kalibrerings- och kontrollmaterial, för bestämning av följande blodgruppssystem: ABO-systemet, Rh-systemet (C, c, D, E, e), Kell-systemet anti-Kell.
- Reagenser och reagerande produkter, inbegripet kalibrerings- och kontrollmaterial, för påvisande, bekräftelse och kvantifiering av markörer för HIV-infektion (HIV 1 och 2), HTLV I och II samt hepatit B, C och D i prover från människa.

2. DEFINITIONER

(diagnostisk) sensitivitet

Sannolikheten att produkten ger ett positivt svar vid förekomst av målmarkören.

sant positiv

Ett prov som man vet är positivt för målmarkören och som produkten har klassificerat rätt.

falskt negativ

Ett prov som man vet är positivt för målmarkören och som produkten har felklassificerat.

(diagnostisk) specificitet

Sannolikheten att produkten uppvisar ett negativt resultat vid frånvaro av målmarkören.

falskt positiv

Ett prov som man vet är negativt för målmarkören och som produkten har felklassificerat.

sant negativ

Ett prov som man vet är negativt för målmarkören och som produkten har klassificerat rätt.

analytisk sensitivitet

I de gemensamma tekniska specifikationerna kan den uttryckas som gränsen för detektion, dvs. minsta mängd av målmarkör som korrekt kan upptäckas.

analytisk specificitet

Metodens förmåga att bestämma enbart målmarkör.

nukleinsyraamplifieringsteknik (NAT)

I detta dokument avses med termen "NAT" tekniker för påvisande och kvantifiering av nukleinsyra antingen genom amplifiering av målsekvenser, amplifiering av en signal eller hybridisering.

snabbtest

I detta dokument avses med termen "snabbtest" de tester som enbart kan användas enskilt eller i små serier och som är avsedda att snabbt ge resultat vid patientnära undersökning.

robusthet

En analytisk process' robusthet är ett mått på dess förmåga att inte påverkas av mindre eller avsiktliga variationer i metodparametrarna och är en indikation på metodens tillförlitlighet under normala användningsförhållanden.

felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet är den felfrekvens man får när hela processen utförs på det sätt som tillverkaren avsett.

3. GEMENSAMMA TEKNISKA SPECIFIKATIONER FÖR DE PRODUKTER SOM DEFINIERAS I FÖRTECKNING A I BILAGA II TILL DIREKTIV 98/79/EG**3.1 Gemensamma tekniska specifikationer för utvärdering av prestanda för reagenser och reagerande produkter för påvisande, bekräftelse och kvantifiering av markörer för HIV-infektion (HIV 1 och 2), HTLV I och II samt hepatit B, C och D i prover från människa:***Allmänna principer*

- 3.1.1 Produkter för påvisande av virusinfektioner, som släppts ut på marknaden antingen för screening av blodprodukter eller diagnostiska tester skall uppfylla samma krav på sensitivitet och specificitet (se tabell 1).
- 3.1.2 Produkter som enligt tillverkarens avsikt skall kunna användas för undersökning av andra kroppsvätskor än serum eller plasma, till exempel urin eller saliv, skall uppfylla samma krav på sensitivitet och specificitet i de gemensamma tekniska specifikationerna som gäller för serum- och plasmatester. Vid utvärderingen av prestanda skall prover tas från samma individ i de båda testerna som skall godkännas och dessa prover skall testas med en motsvarande metod för serum eller plasma.
- 3.1.3 Produkter som tillverkaren avsett för självtestning, dvs. produkter som enligt tillverkarens avsikt skall kunna användas i hemmiljö skall uppfylla samma krav på sensitivitet och specificitet i de gemensamma tekniska specifikationerna som gäller för motsvarande produkter avsedda för yrkesmässigt bruk. Relevanta delar av utvärderingen av prestanda skall utföras (eller upprepas) av representativa lekmän för utvärdering av produktens funktion och bruksanvisningar.
- 3.1.4 Alla utvärderingar av prestanda skall utföras genom direkt jämförelse med en etablerad produkt med acceptabla prestanda. Den produkt som använts för jämförelsen skall CE-märkas om den var på marknaden vid tidpunkten för utvärderingen av prestanda.
- 3.1.5 Om en del av utvärderingen uppvisar avvikande testresultat skall dessa resultat omprövas så långt det är möjligt, till exempel genom
- utvärdering av det avvikande provet med ytterligare analysystem,
 - användande av en alternativ metod eller markör,
 - genomgång av patientens kliniska status och diagnos, och
 - analys av uppföljningsprover.
- 3.1.6 Utvärderingarna av prestanda skall göras på en population som motsvarar populationen i Europa.
- 3.1.7 Positiva prover som används vid utvärderingen av prestanda skall väljas så att de återspeglar olika stadier i respektive sjukdom, olika antikroppsmonster, olika genotyper, olika subtyper osv.
- 3.1.8 För produkter för blodscreening (med undantag av HBsAg-analyser) skall alla sant positiva prover identifieras som positiva av den produkt som skall CE-märkas. (Tabell 1). För HBsAg-tester skall den nya produktens totala prestanda vara minst jämförbar med den etablerade produktens prestanda (se princip 3.1.4). Den diagnostiska sensitiviteten under det tidiga infektionsstadiet (serokonversion) skall nå upp till det allmänt erkända tekniska utvecklingsstadiet. Om ytterligare tester av samma eller ytterligare serokonversionspaneler utförs av instansen till vilket anmälan inlämnas eller tillverkaren skall resultaten bekräfta de ursprungliga uppgifterna över utvärderingen av prestanda (se tabell 1).
- 3.1.9 Negativa prover som används vid en utvärdering av prestanda skall definieras så att de motsvarar målpopulationen för vilken testen är avsedd, till exempel blodgivare, intagna patienter eller gravida kvinnor.
- 3.1.10 För utvärdering av prestanda för screeningmetoder (tabell 1) skall blodgivarpopulationer undersökas från minst två blodgivarcentraler och bestå av efterföljande blodgivningar som inte har valts för att utesluta förstagångsgivare.
- 3.1.11 Produkterna skall ha en specificitet på minst 99,5 % för bloddonationer om inte annat anges i de bifogade tabellerna. Specificiteten skall beräknas enligt frekvensen för upprepade reaktiva (dvs. falskt positiva) resultat hos blodgivare som är negativa för målmarkören.
- 3.1.12 Produkterna skall utvärderas för att fastställa effekten av eventuellt interfererande substanser som en del av utvärderingen av prestanda. Vilka eventuellt interfererande substanser som skall utvärderas beror i viss grad på reagensernas sammansättning och metodens utformning. Eventuellt interfererande substanser skall fastställas som en del av den riskanalys som förutsätts enligt de väsentliga kraven för varje ny produkt. Sådana störande faktorer kan vara bland annat:
- Prover som representerar "besläktade" infektioner.

- Prover från multipara mödrar, dvs. kvinnor som haft flera graviditeter eller patienter med positiv reumatoidfaktor.
- För rekombinanta antigeners del, humana antikroppar mot komponenter i expressionssystemet, till exempel anti *E. Coli* eller anti jäst antikroppar.

- 3.1.13 För produkter som av tillverkaren är avsedda att användas med serum och plasma måste utvärderingen av prestanda påvisa att de fungera lika väl med serum som med plasma. Detta skall påvisas genom undersökning av minst 50 donationer.
- 3.1.14 För produkter som är avsedda att användas med plasma skall utvärderingen av prestanda verifiera produktens prestanda för alla antikoagulanter som enligt tillverkaren kan användas med produkten. Detta skall påvisas genom undersökning av minst 50 donationer.
- 3.1.15 Som en del av den obligatoriska riskanalysen skall den felfrekvens inom hela systemet som ger falskt negativa resultat fastställas genom upprepade bestämningar av svagt positiva prover.

3.2 Tilläggskrav för nukleinsyraamplifikationsteknik (NAT)

Kriterierna för utvärdering av prestanda för NAT-metoder återfinns i tabell 2.

- 3.2.1 För amplifikationsmetoder för målsekvenser skall en funktionskontroll göras för varje analys (intern kontroll) motsvarande den allmänt erkända tekniska utvecklingsnivån. Så långt det är möjligt skall denna kontroll användas genom hela processen, dvs. under extraktion, amplifiering/hybridisering, detektion.
- 3.2.2 Den analytiska sensitiviteten eller detektionsgränsen för NAT-metoder skall anges med 95 % positivt cut-off-värde. Detta är den analytkoncentration där 95 % av testerna ger positiva resultat när man använder spädningsserier av ett internationellt referensmaterial, t.ex. en WHO-standard eller ett kalibrerat referensmaterial.
- 3.2.3 Förmåga att påvisa genotyp skall beläggas genom att utformningen av primer eller sond (probe) valideras på ett ändamålsenligt sätt, samt genom att prov med kända egenskaper och fastställd genotyp valideras.
- 3.2.4 Resultaten av kvantitativa NAT-metoder skall gå att spåras till internationella standarder eller kalibrerade referensmaterial, om sådana finns, och uttryckas i internationella enheter som används inom det särskilda tillämpningsområdet.
- 3.2.5 NAT-metoder kan användas för att påvisa virus i antikroppsnegativa prover, dvs. preserokonversionsprover. Virus i immunkomplex kan uppträda olika jämfört med fria viruspartiklar, t.ex. vid centrifugering. Därför är det viktigt att ta med antikroppsnegativa (pre-serokonversions) prover i robusthetsstudierna.
- 3.2.6 För undersökning av eventuell korskontamination skall minst fem testkörningar göras med omväxlande negativa och klart positiva prover under robusthetsstudierna. De klart positiva proverna skall bestå av prover med naturligt förekommande höga virustiter.
- 3.2.7 Felfrekvensen inom hela systemet som orsakar falskt negativa resultat skall fastställas genom testning av lätt positiva prover. Svagt positiva prover skall innehålla en viruskoncentration som motsvarar 3 x 95 % positiva cut-off-värdet för viruskoncentrationer.

3.3 Gemensamma tekniska specifikationer för tillverkarens kontroll för frisläppande på marknaden av reagenser och reagerande produkter för påvisande, bekräftelse och kvantifiering av markörer för HIV-infektion (HIV 1 och 2), HTLV I och II samt hepatit B, C och D (endast immunologiska undersökningar) i prover från människa

- 3.3.1 Tillverkarens kontrollkriterier för frisläppande på marknaden skall garantera att varje sats konsekvent identifierar relevanta antigener, epitoper och antikroppar.
- 3.3.2 Tillverkarens kontroll för frisläppande av en sats på marknaden skall omfatta minst 100 prover som är negativa för den berörda analyten.

3.4 Gemensamma tekniska specifikationer för utvärdering av prestanda för reagenser och reagerande produkter för bestämning av blodgruppsantigenerna i: ABO-systemet (A,B), Rh-systemet (C, c, D, E, e) och anti-Kell (K)

Kriterier för utvärdering av prestanda för reagenser och reagerande produkter för bestämning av blodgrupperna: ABO-systemet (A,B), rhesus (C, c, D, E, e) och Kell (K) återfinns i tabell 9.

- 3.4.1 Alla utvärderingar av prestanda skall utföras genom direkt jämförelse med en etablerad produkt med accepterade prestanda. Den produkt som använts för jämförelsen skall CE-märkas om den är på marknaden vid tidpunkten för utvärderingen av prestanda.
- 3.4.2 Om en del av utvärderingen uppvisar avvikande testresultat skall dessa resultat omprövas så långt det är möjligt, till exempel genom
- utvärdering av det avvikande provet med ytterligare testsystem,
 - att en alternativ metod används.
- 3.4.3 Utvärderingarna av prestanda skall göras på en population som motsvarar den europeiska populationen.

- 3.4.4 Positiva prover som används vid utvärderingen av prestanda skall väljas så att de avspeglar varierande och svag antigenexpression.
- 3.4.5 Produkterna skall utvärderas för fastställande av effekten av eventuellt interfererande substanser, vilket utgör en del av utvärderingen av prestanda. Vilka eventuellt interfererande substanser som skall utvärderas beror i viss grad på reagensens sammansättning och metodens utformning. Eventuellt interfererande substanser skall identifieras som en del av den riskanalys som förutsätts enligt de väsentliga kraven för varje ny produkt.
- 3.4.6 För produkter avsedda att användas med plasma skall utvärderingen av prestanda verifiera produktens prestanda för alla antikoagulanter som enligt tillverkaren kan användas med produkten. Detta skall påvisas genom undersökning av minst 50 donationer.
- 3.5 **Gemensamma tekniska specifikationer för tillverkarens kontrollkriterier för frisläppande på marknaden av reagenser och reagerande produkter för bestämning av blodgruppsantigener i: ABO-systemet (A,B), Rh-systemet (C, c, D, E, e) och Kell (K).**
- 3.5.1 Tillverkarens kontrollkriterier för frisläppande på marknaden skall garantera att varje sats konsekvent identifierar relevanta antigener, epitoper och antikroppar.
- 3.5.2 Kraven på tillverkarens kontroll för frisläppande av en sats på marknaden återfinns i tabell 10.

Tabell 1: "Screeningmetoder": anti-HIV 1 och 2, anti-HTLV I och II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prover	400 HIV-1 100 HIV-2 inbegripet 40 non-B subtyper, alla kända HIV/1 subtyper skall representeras med minst 3 prover per subtyp	300 HTLV- I 100 HTLV- II	400 inbegripet genotyper 1a-4a: minst 20 prover/genotyp genotyper 4 non-a och 5: minst 10 prover/genotyp	400 inbegripet subtyper	400 inbegripet utvärdering av andra HBV-markörer
	Serokonversionspaneler	20 paneler ytterligare 10 paneler (hos anmäl. organ eller tillverkare)	Definieras när tillgänglig	20 paneler Ytterligare 10 paneler (hos anmälda organ eller tillver- kare)	20 paneler Ytterligare 10 paneler (hos anmälda organ eller tillver- kare)	Definieras när tillgänglig
Analytisk sensitivitet	Standarder				0,5 ng/ml (fransk/brittisk standar tills WHO:s stan- dard blir tillgänglig)	
Selektivitet	Oselekerade givare (inbe- gripet förstagångsgivare)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Intagna patienter	200	200	200	200	200
	Potentiellt korsreagerande blodprover (RF+ besläktade virus, gravida kvinnor osv.)	100	100	100	100	100

Tabell 2: Nukleinsyraamplifikationstekniker (NAT) för HIV-1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitativa och kvantitativa tester, inte molekylära typbestämningar)

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Villkor för godkännande
	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	
				<p>Samma som för HIV kvantitativa</p>		<p>Samma som för HIV kvantitativa</p>		<p>Samma som för HIV kvantitativa</p>	
<p>Detektionsgräns för sensitivitet, detektion av analytisk sensitivitet (IU/ml; definieras enligt WHO:s standard eller kalibrerat referensmaterial)</p>	<p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!); flera utspädningsserier i borderline-koncentration; statistisk analys (t.ex. Probit-analys) på grundval av minst 24 replikat, beräkning av 95 % cut-off värde</p>	<p>Detektionsgräns: samma som för kvalitativa tester; kvantifieringsgräns: utspädningar av kalibrerade referensberedningar (halv log 10 eller mindre), definition av lägsta och högsta kvantifieringsgräns, precision, exakthet, "lineärt" mätområde, "dynamiskt område". Reproducerbarhet på olika koncentrationsnivåer skall anges.</p>	<p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!); flera utspädningsserier i borderline-koncentration; statistisk analys (t.ex. Probit-analys) på grundval av minst 24-replik, beräkning av 95 % cut-off värde</p>		<p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!); flera utspädningsserier i borderline-koncentration; statistisk analys (t.ex. Probit-analys) på grundval av minst 24 replikat, beräkning av 95 % cut-off värde</p>		<p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!); flera utspädningsserier i borderline-koncentration; statistisk analys (t.ex. Probit-analys) på grundval av minst 24 replikat, beräkning av 95 % cut-off värde</p>		
<p>Genotyps/subtypdetektion/kvantifikationseffektivitet</p>	<p>Minst 10 prover per subtyp (så långt de är tillgängliga) cellkultur supernatanter (kan ersätta sällsynta HIV-1 subtyper)</p> <p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!) <i>in vitro</i> transkript vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt, transkript <i>in vitro</i> får användas.</p>	<p>Utspädningsserier för alla relevanta genotyper/subtyper, helst av referensmaterial, om tillgängligt Transkript eller plasmider som kvantifierats med lämpliga metoder får användas.</p>	<p>Minst 10 prover per genotyp (så långt de är tillgängliga)</p> <p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!) kan <i>in vitro</i> transkript vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt</p>		<p>Så långt kalibrerat genotypsreferensmaterial är tillgängligt</p> <p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!) kan <i>in vitro</i> transkript vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt transkript <i>in vitro</i> får användas.</p>		<p>Så långt kalibrerat genotypsreferensmaterial är tillgängligt</p> <p>Enligt EP-valideringsriktlinjer (!) kan <i>in vitro</i> transkript vara en möjlighet om kalibrerat referensmaterial av subtyp finns tillgängligt</p>		

HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Villkor för godkännande
NAT	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	Kvantitativa tester	Kvalitativa tester	
				Samma som för HIV kvantitativa		Samma som för HIV kvantitativa		
Diagnostisk specificitet negativa prover	500 blodgivare	100 blodgivare	500 blodgivare		500 blodgivare		500 enskilda bloddonationer	
Potentiella korsreaktiva markörer	Med lämplig dokumentation av assay design (t.ex. sekvensjämförelse) och/eller testning av minst 10 humana (t.ex. HTLV) retroviruspositiva prover	Samma som för kvalitativa tester	Med assay design och/eller testning av minst 10 humana flaviviruspositiva (t.ex. HGV, YFV) prover		Med assay design och/eller testning av minst 10 andra DNA-viruspositiva prover		Med assay design och/eller testning av minst 10 humana (t.ex. HIV-) retroviruspositiva prover	
Robusthet		Samma som för kvalitativa tester						
Korskontamination	Minst 5 körningar med omväxlande klart positiva (förekommer naturligt) och negativa prover		Minst 5 körningar med omväxlande klart positiva (förekommer naturligt) och negativa prover		Minst 5 körningar med omväxlande klart positiva (förekommer naturligt) och negativa prover		Minst 5 körningar med omväxlande klart positiva (förekommer naturligt) och negativa prover	
Inhibition	Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren		Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren		Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren		Intern kontroll helst genom hela NAT-proceduren	
Felfrekvens inom hela systemet som ger falskt negativa resultat	Minst 100 prover till vilka man lagt till virus med 3 x 95 % positiv cut-off koncentration		Minst 100 prover till vilka man lagt till virus med 3 x 95 % positiv cut-off koncentration		Minst 100 prover till vilka man lagt till virus med 3 x 95 % positiv cut-off koncentration		Minst 100 prover till vilka man lagt till virus med 3 x 95 % positiv cut-off koncentration	99 % positiva bestämningar

(¹) European Pharmacopoeia guideline.

Anm.: Villkor för godkännande för "felfrekvens inom hela systemet som ger falskt negativa resultat" är 99/100 positiva bestämningar.

Tabell 3: Snabbtester: anti-HIV 1 och 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I och II

		Anti VIH 1/2	Anti-HCV	HbsAg	Anti-HBe	Anti-HTLV I/III	Kriterier för godkännande
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prover	Samma kriterier som för screeningmetoder	Samma kriterier som för screeningmetoder	Samma kriterier som för screeningmetoder	Samma kriterier som för screeningmetoder	Samma kriterier som för screeningmetoder	Samma kriterier som för screeningmetoder
Diagnostisk specificitet	Negativa prover	1 000 bloddonationer 200 kliniska prover 200 prover av gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prover	1 000 bloddonationer 200 kliniska prover 200 prover av gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prover	1 000 bloddonationer 200 kliniska prover 200 prover av gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prover	1 000 bloddonationer 200 kliniska prover 100 potentiellt interfererande prover	1 000 bloddonationer 200 kliniska prover 200 prover av gravida kvinnor 100 potentiellt interfererande prover	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabell 4: Bekräftande/kompletterande testmetoder för anti-HIV 1 och 2, anti-HTLV I och II, anti-HCV, HBsAg

		Anti-HIV bekräftande testmetod	Anti-HTLV bekräftande testmetod	HCV kompletterande testmetod	HbsAG bekräftande testmetod	Kriterier för godkännande
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prover	200 HIV 1 och 100 HIV 2 Inbegriper prover från olika infektionsstadier och som motsvarar olika antikropps-mönster	200 HTLV I och 100 HTLV II	300 HCV Inbegriper prover från olika infektionsstadier och som motsvarar olika antikropps-mönster genotyper 1-4a: 15 prover; genotyper 4 (non a), 5: 5 prover; 6: om tillgängliga	300 HBsAG Inbegriper prover från olika infektionsstadier 20 "klart pos" prover (> 50 ng HBsAg/ml); 20 prover i cut-off-området	Korrekt identifiering som positiv (eller obestämd), inte negativ
	Serokonversionspaneler	15 serokonversionspaneler/paneler med låga titer		15 serokonversionspaneler/paneler med låga titer	15 serokonversionspaneler/paneler med låga titer	
Analytisk sensitivitet	Standarder				HBsAg standarder (AdM, NIBSC, WHO)	
Diagnostisk specificitet	Negativa prover	200 bloddonationer 200 kliniska prover inbegriper gravida kvinnor 50 potentiellt interfererande prover, inbegriper prover med obestämt resultat i andra bekräftande testmetoder	200 bloddonationer 200 kliniska prover inbegriper gravida kvinnor 50 potentiellt interfererande prover, inbegriper prover med obestämt resultat i andra bekräftande testmetoder	200 bloddonationer 200 kliniska prover inbegriper gravida kvinnor 50 potentiellt interfererande prover, inbegriper prover med obestämt resultat i andra bekräftande testmetoder	20 falskt positiva i motsvarande screeningmetod ⁽¹⁾ 50 potentiellt interfererande prover	

⁽¹⁾ Villkor för godkännande ingen neutralisering för HBsAg bekräftande testmetod.

Tabell 5: HIV 1 antigen

		HIV 1 antigen testmetod	Kriterier för godkännande
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prover	50 HIV 1 Ag-positiva 50 cellkultursupernatanter inbegripet olika HIV 1 subtyper och HIV 2	korrekt identifikation (efter neutralisering)
	Serokonversionspaneler	20 serokonversionspaneler/paneler med låg titer	
Analytisk sensitivitet	Standarder	AdM o eller 1:a internationella referens	< 50 pg/ml
Diagnostisk specificitet		200 bloddonationer 200 kliniska prover 50 potentiellt interfererande prover	≥ 99,5 % efter neutralisering

Tabell 6: Serotypningsmetod: HCV

		HCV 1 serotypningsmetod	Kriterier för godkännande
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prover	200 inklusive 1-4: > 20 prover. 4 (non a), 5: > 10 prover; 6: om tillgängliga	≥ 95 % överensstämmelse mellan serotypning och genotypning
Diagnostisk specificitet	Negativa prover	100	

Tabell 7: HBV-markörer: anti HBs, anti HBc IgM, anti HBe, HBeAg

		Anti HBs	Anti HBc IgM	Anti HBe	HBeAg	Kriterier för godkännande
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prover	100 vaccinerade 100 naturligt infekterade personer	200 Inbegripet prover från olika infektionsstadier (akut/kronisk osv.)	200 Inbegripet prover från olika infektionsstadier (akut/kronisk osv.)	200 Inbegripet prover från olika infektionsstadier (akut/kronisk osv.)	≥ 98 %
	Serokonversionspaneler	100 uppföljningar eller anti-HB serokonversioner	Om tillgängliga			
Analytisk sensitivitet	Standarder	WHO:s standard			PEI: standard	Anti-HBs: < 10 mUI/ml
Diagnostisk specificitet	Negativa prover	500 inbegripet kliniska prover	200 bloddonationer	200 bloddonationer	200 bloddonationer	≥ 98 %
		50 inbegripet interfererande prover	200 kliniska prover 50 potentiellt interfererande prover	200 kliniska prover 50 potentiellt interfererande prover	200 kliniska prover 50 potentiellt interfererande prover	

Tabell 8: HDV-markörer: anti HDV, anti HDV IgM, delta antigen

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigen	Acceptanskriterier/för godkännande
Diagnostisk sensitivitet	Positiva prover	100 med specificering av HBV-markörer	50 med specificering av HBV-markörer	10 med specificering av HBV-markörer	≥ 98 %
Diagnostisk specificitet	Negativa prover	200 inbegripet kliniska prover 50 potentiellt interfererande prover	200 inbegripet kliniska prover 50 potentiellt interfererande prover	200 inbegripet kliniska prover 50 potentiellt interfererande prover	≥ 98 %

Tabell 9: **Blodgrupper ABO, rhesus (C, c, D, E, e) och Kell**

	1	2	3
Specificitet	Antal tester per rekommenderad metod	Totalt antal prover som skall testas för en produkt som skall lanseras	Totalt antal prover som skall testas för en ny formulering eller användningen av välkarakteriserade reagenser
Anti-A, B & AB	500	3 000	1 000
Anti-D	500	3 000	1 000
Anti-C, c, E	100	1 000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Kriterier för godkännande:

Alla reagenser ovan skall uppvisa testresultat som är jämförbara med etablerade reagenser med godkänd prestanda vad gäller produktens angivna reaktivitet. För etablerade reagenser vars tillämpning eller användning har ändrats eller utvidgats skall ytterligare tester göras i enlighet med kraven i kolumn 1 (ovan).

Utvärderingen av prestanda för anti-D-reagenser skall omfatta tester mot ett antal svaga RhD och partiella Rh-prover beroende på produktens avsedda användning.

Kvalifikationer:

Kliniska prover: 10 % av testpopulationen
 Neonatala prover: > 2 % av testpopulationen
 ABO-prover: > 40 % A,B pos
 "svagt D": > 2 % av rhesus-positiva

Tabell 10: Kriterier för frisläppande av satser för blodgrupperna ABO, rhesus (C, c, D, E, e) och Kell

Krav för specificitetstester för varje reagens

1. Testreagenser

Blodgrupperingsreagenser		Minimiantal kontrollceller som skall testas					
	Positiva reaktioner				Negativa reaktioner		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	Svagt D		r'r	r'r	rr
Anti-D	2	2	2 (*)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Anti-C	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti-c	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr
Anti-E	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r''r		R2R2		
Anti-e	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Anti-K	4				3		

(*) Endast med rekommenderade tekniker när reaktivitet mot dessa antigener har angivits.

Anm: Polyklonala reagenser skall testas i förhållande till en bredare cellpanel för att bekräfta specificiteten och utesluta förekomsten av oönskade kontaminerande antikroppar.

Kriterier för godkännande:

Varje reagenssats måste uppvisa entydiga positiva eller negativa resultat med alla rekommenderade tekniker i enlighet med de resultat man fått av data från utvärderingen av prestanda.

2. Kontrollmaterial (röda celler)

Fenotypen av röda celler som används vid kontrollen av blodgrupperingsreagenser som anges i förteckningen ovan skall bekräftas med en etablerad produkt.