

**KOMMISJONSVEDTAK****2017/EØS/26/30**

av 27. november 2009

**om endring av vedtak 2002/364/EF om felles tekniske spesifikasjoner for medisinsk utstyr til  
in vitro-diagnostikk**

[meddelt under nummer K(2009) 9464]

(2009/886/EF)(\*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESSKAP HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 98/79/EF av 27. oktober 1998 om medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk<sup>(1)</sup>, særlig artikkel 5 nr. 3 annet ledd, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Felles tekniske spesifikasjoner for medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk er fastsatt i kommisjonsvedtak 2002/364/EF<sup>(2)</sup>.
- 2) Av hensyn til menneskers helse og for å gjenspeile den tekniske utvikling, herunder utviklingen i medisinsk utstys yttelse og analytiske følsomhet, bør de felles tekniske spesifikasjonene fastsatt i vedtak 2002/364/EF gjennomgås på nytt.
- 3) Definisjonen av hurtigprøve bør forbedres slik at den blir mer presis. Av klarhetshensyn bør ytterligere definisjoner legges til.
- 4) For å bringe de felles tekniske spesifikasjonene i samsvar med dagens vitenskapelige og tekniske praksis er det nødvendig å ajourføre en rekke vitenskapelige og tekniske referanser.

(\*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 318 av 4.12.2009, s. 25, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 164/2012 av 28. september 2012 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til Den europeiske unions tidende nr. 70 av 13.12.2012, s. 18.

<sup>(1)</sup> EFT L 331 av 7.12.1998, s. 1.

<sup>(2)</sup> EFT L 131 av 16.5.2002, s. 17.

- 5) Kravene til screeningprøver for påvisning av HIV bør presiseres. For å sikre at de felles tekniske spesifikasjonene gjenspeiler ytelseskriterier som svarer til dagens teknologi, er det nødvendig å legge til krav til kombinerte HIV-antigen/-antistoffprøver og en ytterligere spesifisering av krav til prøver i forbindelse med bestemte analyser.

- 6) Vedlegget til vedtak 2002/364/EF bør derfor endres og av klarhetshensyn erstattes.

- 7) På grunn av en saksbehandlingsfeil ble kommisjonsvedtak 2009/108/EF av 3. februar 2009 om endring av vedtak 2002/364/EF om felles tekniske spesifikasjoner for medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk<sup>(3)</sup> vedtatt uten at Europaparlamentet fikk anledning til å utøve sin rett til kontroll i henhold til artikkel 8 i rådsbeslutning 1999/468/EF av 28. juni 1999 om fastsettelse av nærmere regler for utøvelsen av den gjennomføringsmyndighet som er gitt Kommisjonen<sup>(4)</sup>. Vedtak 2009/108/EF bør derfor erstattes med dette vedtak.

- 8) Produsenter hvis utstyr allerede er brakt i omsetning, bør innrømmes en overgangsperiode for å tilpasse seg de nye felles tekniske spesifikasjonene. Av hensyn til menneskers helse bør produsenter som ønsker det, på den annen side kunne anvende de nye felles tekniske spesifikasjonene før overgangsperioden utløper.

- 9) Tiltakene fastsatt i dette vedtak er i samsvar med uttalelse fra komiteen nedsatt ved artikkel 6 nr. 2 i rådsdirektiv 90/385/EØF<sup>(5)</sup> –

<sup>(3)</sup> EUT L 39 av 10.2.2009, s. 34.

<sup>(4)</sup> EFT L 184 av 17.7.1999, s. 23.

<sup>(5)</sup> EFT L 189 av 20.7.1990, s. 17.

GJORT DETTE VEDTAK:

*Artikkel 1*

Vedlegget til vedtak 2002/364/EF erstattes med teksten i vedlegget til dette vedtak.

*Artikkel 2*

Vedtak 2009/108/EF oppheves.

*Artikkel 3*

Dette vedtak får anvendelse fra 1. desember 2010 for utstyr brakt i omsetning for første gang før 1. desember 2009.

Det får anvendelse fra 1. desember 2009 for alt annet utstyr.

Medlemsstatene skal imidlertid tillate at produsenter anvender kravene fastsatt i vedlegget før datoene fastsatt i første og annet ledd.

*Artikkel 4*

Dette vedtak er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 27. november 2009.

*For Kommisjonen*

Günter VERHEUGEN

*Visepresident*

## VEDLEGG

## «VEDLEGG

**FELLES TEKNISKE SPESIFIKASJONER FOR MEDISINSK UTSTYR TIL IN VITRO-DIAGNOSTIKK**

## 1. VIRKEOMRÅDE

De felles tekniske spesifikasjonene fastsatt i dette vedlegg gjelder for utstyr som er oppført på liste A i vedlegg II til direktiv 98/79/EF.

## 2. DEFINISJONER OG BEGREPER

**(Diagnostisk) følsomhet**

Sannsynligheten for at utstyret gir et positivt resultat når målmarkøren er til stede.

**Sant positiv**

En prøve som man vet er positiv for målmarkøren, og som utstyret har klassifisert riktig.

**Falskt negativ**

En prøve som man vet er positiv for målmarkøren, og som utstyret har klassifisert feil.

**(Diagnostisk) spesifisitet**

Sannsynligheten for at utstyret gir et negativt resultat ved fravær av målmarkøren.

**Falskt positiv**

En prøve som man vet er negativ for målmarkøren, og som utstyret har klassifisert feil.

**Sant negativ**

En prøve som man vet er negativ for målmarkøren, og som utstyret har klassifisert riktig.

**Analytisk følsomhet**

Analytisk følsomhet kan uttrykkes som påvisningsgrensen, dvs. den minste mengden av målmarkøren som kan påvises nøyaktig.

**Analytisk spesifisitet**

Med «analytisk spesifisitet» menes metodens evne til å bestemme bare målmarkøren.

**Nukleinsyreamplifikasjonsteknikk (NAT)**

I dette dokumentet benyttes forkortelsen «NAT» for teknikker for påvisning og/eller mengdebestemmelse av nukleinsyrer enten gjennom amplifikasjon av en målsekvens, amplifikasjon av et signal eller hybridisering.

**Hurtigprøve**

Med «hurtigprøve» menes kvalitativt eller semikvantitativt medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk som anvendes enkeltvis eller i små serier med ikke-automatiserte metoder, og som er utformet med tanke på å gi et hurtig resultat.

**Robusthet**

En analysemetodes robusthet uttrykker metodens evne til å forbli upåvirket av små, men tilskattede variasjoner i metodeparametrene og gir en indikasjon på metodens pålitelighet ved normal bruk.

**Feilrate i hele systemet**

Med «feilraten i hele systemet» menes feilfrekvensen når hele framgangsmåten gjennomføres etter produsentens anvisninger.

**Bekreftende prøve**

Med «bekreftende prøve» menes en analyse som brukes til å verifisere et reaktivt resultat fra en screeningprøve.

**Prøve for virustypebestemmelse**

Med «prøve for virustypebestemmelse» menes en prøve som brukes til typebestemmelse med allerede kjente positive prøver, og som ikke brukes til primærdiagnostisering av infeksjon eller til screening.

**Prøver for påvisning av HIV-serokonvertering**

Med «prøver for påvisning av HIV-serokonvertering» menes prøver

- som er positive for p24-antigen og/eller HIV-RNA,
- som påvises i alle prøver for antistoff-screening, og
- som i bekreftende prøver gir positivt eller ubestemt resultat.

**Prøver for påvisning av tidlig HIV-serokonvertering**

Med «prøver for påvisning av tidlig HIV-serokonvertering» menes prøver

- som er positive for p24-antigen og/eller HIV-RNA,
- som ikke påvises i alle prøver for antistoff-screening, og
- som i bekreftende prøver gir ubestemt eller negativt resultat.

**3. FELLES TEKNISKE SPESIFIKASJONER FOR PRODUKTER SOM ER OPPFØRT PÅ LISTE A I VEDLEGG II TIL DIREKTIV 98/79/EF****3.1. Felles tekniske spesifikasjoner for vurdering av ytelsen til reagenser og reagensprodukter for påvisning, bekreftelse og mengdebestemmelse av markører for HIV-infeksjon (HIV 1 og 2), HTLV I og II samt hepatitt B, C og D i prøver fra mennesker***Allmenne prinsipper*

- 3.1.1. Utstyr som påviser virusinfeksjoner og som er brakt i omsetning for å brukes til screeningprøver og/eller diagnostiske prøver, skal oppfylle kravene til følsomhet og spesifisitet som er fastsatt i tabell 1. Se også prinsipp 3.1.11 for screeningprøver.
- 3.1.2. Utstyr som fra produsentens side er beregnet på prøving av andre kroppsvæsker enn serum eller plasma, f.eks. urin, spytt osv., skal oppfylle samme krav til følsomhet og spesifisitet i de felles tekniske spesifikasjonene som gjelder serum- eller plasmaprøver. Ved vurdering av ytelse skal prøver fra samme individer undersøkes både med utstyret som skal godkjennes, og med tilsvarende utstyr for serum eller plasma.
- 3.1.3. Utstyr som fra produsentens side er beregnet til eget bruk, dvs. til hjemmebruk, skal oppfylle samme krav til følsomhet og spesifisitet i de felles tekniske spesifikasjonene som gjelder tilsvarende utstyr for yrkesmessig bruk. Relevante deler av vurderingen av ytelse skal foretas (eller gjentas) av egnede legfolk for å vurdere funksjonen av utstyret og bruksanvisningen.
- 3.1.4. All vurdering av ytelse skal foretas i direkte sammenligning med utstyr som overholder det nåværende utviklingstrinn i teknikken. Utstyret som brukes til sammenligningen, skal være CE-merket dersom det er brakt i omsetning på tidspunktet for vurderingen av ytelse.
- 3.1.5. Dersom avvikende prøvingsresultater påvises som del av en vurdering, skal disse resultatene etterprøves i den grad det er mulig, ved for eksempel å
  - vurdere den avvikende prøven i ytterligere forsøkssystemer,
  - benytte en alternativ metode eller markør,
  - gjennomgå pasientens kliniske status og diagnose og
  - analysere oppfølgingsprøver.
- 3.1.6. Vurderinger av ytelse skal foretas på en populasjon tilsvarende den europeiske populasjon.
- 3.1.7. Positive prøver som brukes i vurderingen av ytelse, skal velges ut slik at de gjenspeiler ulike sykdomsstadier, ulike antistoffmønstre, ulike genotyper, ulike undertyper, mutanter osv.
- 3.1.8. Følsomhet med sant positive prøver og serokonverteringsprøver skal evalueres som følger:
  - 3.1.8.1. Den diagnostiske følsomheten på det tidlige infeksjonsstadiet (serokonvertering) skal representere det nåværende utviklingstrinn i teknikken. Resultatene av tilleggsprøver av samme eller supplerende serokonverteringspaneler skal, enten de utføres av det meldte organ eller av produsenten, bekrefte de opprinnelige data om vurdering av ytelse (se tabell 1). Serokonverteringspaneler bør starte med én eller flere negative blodprøver med korte intervaller mellom prøvene.

- 3.1.8.2. For utstyr til blodscreening (med unntak av HBsAg- og anti-HBc-prøver) skal alle sant positive prøver identifiseres som positive av utstyret som skal CE-merkes (tabell 1). For HBsAg- og anti-HBc-prøver skal det nye utstyret ha en samlet ytelse som minst tilsvare det anerkjente utstyrets ytelse (se 3.1.4).
- 3.1.8.3. For HIV-prøver
- skal alle prøver for påvisning av HIV-serokonvertering identifiseres som positive, og
  - minst 40 prøver for påvisning av tidlig HIV-serokonvertering skal undersøkes. Resultatene skal svare til det nåværende utviklingstrinn i teknikken.
- 3.1.9. For vurdering av ytelsen ved screeningprøver skal 25 positive (om tilgjengelig når det gjelder sjeldne infeksjoner) prøver av ferskt serum (tatt samme dag) og/eller plasma ( $\leq 1$  dag etter prøvetaking) undersøkes.
- 3.1.10. Negative prøver som brukes i en vurdering av ytelse, skal defineres slik at de gjenspeiler den målpopulasjon prøven er beregnet på, for eksempel blodgivere, sykehuspasienter, gravide kvinner osv.
- 3.1.11. For vurdering av ytelsen ved screeningprøver (tabell 1) skal blodgiverpopulasjoner undersøkes fra minst to blodgiversentraler og bestå av etterfølgende blodgivinger som ikke er valgt for å utelukke førstegangsgivere.
- 3.1.12. Utstyret skal ha en spesifisitet på minst 99,5 % for blodgivinger, med mindre annet er angitt i de vedlagte tabellene. Spesifisiteten skal beregnes ut fra frekvensen av gjentatte reaktive (dvs. falskt positive) resultater hos blodgivere som er negative for målmarkøren.
- 3.1.13. Som en del av vurderingen av ytelse skal utstyr vurderes for å fastslå virkningen av potensielt forstyrrende stoffer. Hvilke potensielt forstyrrende stoffer som skal vurderes, vil til en viss grad avhenge av reagensens sammensetning og analysens utforming. Potensielt forstyrrende stoffer skal identifiseres som en del av den risikoanalyse som kreves i henhold til de grunnleggende krav til alt nytt utstyr, men kan for eksempel omfatte
- prøver som representerer «beslektede» infeksjoner,
  - prøver fra flergangsfødende, dvs. kvinner som har hatt mer enn én graviditet, eller fra pasienter med positiv revmatoid faktor,
  - for rekombinante antigener, humane antistoffer mot komponenter i ekspresjonssystemet, f.eks. anti-E. coli eller anti-gjær.
- 3.1.14. For utstyr som av produsenten er beregnet på å brukes med serum og plasma, må vurderingen av ytelse påvise at utstyret fungerer like godt med serum som med plasma. Dette skal påvises for minst 50 blodgivinger (25 positive og 25 negative).
- 3.1.15. For utstyr beregnet på bruk med plasma, skal vurderingen av ytelse verifisere utstyrets ytelse ved bruk av alle antikoagulerende midler som ifølge produsenten kan brukes med utstyret. Dette skal påvises for minst 50 blodgivinger (25 positive og 25 negative).
- 3.1.16. Som del av den obligatoriske risikoanalysen skal den feilraten i hele systemet som gir falskt negative resultater, fastsettes gjennom gjentatte analyser av svakt positive prøver.
- 3.1.17. Dersom nytt medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk oppført på liste A i vedlegg II ikke er uttrykkelig omfattet av de felles tekniske spesifikasjonene, gjelder de felles tekniske spesifikasjonene for beslektet utstyr. Beslektet utstyr kan identifiseres på forskjellig grunnlag, for eksempel på grunnlag av samme eller lignende bruksområde eller tilsvarende risiko.
- 3.2. Tilleggskrav for kombinerte HIV-antigen-/antistoffprøver**
- 3.2.1. Kombinerte HIV-antigen-/antistoffprøver beregnet på påvisning av anti-HIV og p24-antigen som er ment å kunne brukes til påvisning av bare p24-antigen, skal følge tabell 1 og 5, herunder kriteriene for analytisk følsomhet for p24-antigen.
- 3.2.2. Kombinerte HIV-antigen-/antistoffprøver beregnet på påvisning av anti-HIV og p24-antigen som ikke er ment å kunne brukes til påvisning av bare p24-antigen, skal følge tabell 1 og 5, med unntak av kriteriene for analytisk følsomhet for p24-antigen.
- 3.3. Tilleggskrav for nukleinsyreamplifikasjonsteknikker (NAT)**
- Kriteriene for vurdering av ytelse for NAT-prøver er oppført i tabell 2.
- 3.3.1. For amplifikasjonsprøver for målsekvenser skal en funksjonskontroll som representerer det nåværende utviklingstrinn i teknikken, foretas av hver analyseprøve (intern kontroll). Denne kontrollen skal så langt det er mulig brukes i hele prosessen, dvs. ekstraksjon, amplifikasjon/hybridisering, påvisning.

- 3.3.2. Den analytiske følsomhet eller påvisningsgrensen for NAT-prøver skal angis med 95 % positiv avskjæringsverdi. Dette er analyttkonsentrasjonen der 95 % av resultatene er positive etter seriefortynninger av et internasjonalt referansemateriale, f.eks. en WHO-standard eller et kalibrert referansemateriale.
- 3.3.3. Evne til å påvise genotype skal demonstreres ved hjelp av hensiktsmessig validering av primer- eller sondeutforming og skal også valideres gjennom prøving av karakteriserte genotyper.
- 3.3.4. Resultater av kvantitative NAT-prøver skal kunne spores til internasjonale standarder eller kalibrerte referansematerialer, dersom slike finnes, og skal oppgis i internasjonale enheter som anvendes på det aktuelle bruksområdet.
- 3.3.5. NAT-prøver kan brukes for å påvise virus i antistoff-negative prøver, dvs. pre-serokonverteringsprøver. Virus i immunkomplekser kan opptre forskjellig fra frie virus, for eksempel ved sentrifugering. Det er derfor viktig at undersøkelsene av robusthet omfatter antistoff-negative prøver (pre-serokonverteringsprøver).
- 3.3.6. Ved undersøkelse av potensiell krysskontaminering skal minst fem serier med vekselvis sterkt positive og negative prøver utføres i forbindelse med undersøkelsen av robusthet. De sterkt positive prøvene skal omfatte prøver med naturlig forekommende høye virusiteter.
- 3.3.7. Feilraten i hele systemet som forårsaker falskt negative resultater, skal bestemmes ved analyse av svakt positive prøver. Svakt positive prøver skal inneholde en viruskonsentrasjon som tilsvarer 3 x 95 % positiv avskjæringsverdi for viruskonsentrasjonen.
- 3.4. **Felles tekniske spesifikasjoner for produsentens prøving før frigivelse av reagenser og reagensprodukter for påvisning, bekreftelse og mengdebestemmelse i prøver fra mennesker av markører for HIV-infeksjon (HIV 1 og 2), HTLV I og II og hepatitt B, C, D (bare immunologiske prøver)**
- 3.4.1. Produsentens kriterier for prøving før frigivelse skal sikre at alle partier konsekvent påviser de relevante antigener, epitoper og antistoffer.
- 3.4.2. Produsentens prøving av partiet med screeningprøver før det frigis skal omfatte minst 100 prøver som er negative for den relevante analytten.
- 3.5. **Felles tekniske spesifikasjoner for vurdering av reagenser og reagensprodukters ytelse med hensyn til bestemmelse av følgende blodgruppeantigener: ABO-system ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); rhesus RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell KEL1 (K)**
- Kriterier for vurdering av reagenser og reagensprodukters ytelse med hensyn til bestemmelse av blodgruppeantigener: ABO-system ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); rhesus RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell KEL1 (K) finnes i tabell 9.
- 3.5.1. All vurdering av ytelse skal foretas i direkte sammenligning med utstyr som overholder det nåværende utviklingstrinn i teknikken. Utstyret som brukes til sammenligningen, skal være CE-merket dersom det er brakt i omsetning på tidspunktet for vurderingen av ytelse.
- 3.5.2. Dersom avvikende prøvingsresultater påvises som del av en vurdering, skal disse resultatene etterprøves i den grad det er mulig, ved for eksempel å
- vurdere den avvikende prøven i ytterligere analyser,
  - benytte en alternativ metode.
- 3.5.3. Vurderinger av ytelse skal foretas på en populasjon tilsvarende den europeiske populasjon.
- 3.5.4. Positive prøver som brukes i vurdering av ytelse, skal velges ut slik at de avspeiler varierende og svak antigenekspresjon.
- 3.5.5. Som en del av vurderingen av ytelse skal utstyr vurderes for å fastslå virkningen av potensielt forstyrrende stoffer. Hvilke potensielt forstyrrende stoffer som skal vurderes, vil til en viss grad avhenge av reagensens sammensetning og prøvens utforming. Potensielt forstyrrende stoffer skal identifiseres som en del av den risikoanalyse som kreves i henhold til de grunnleggende krav til alt nytt utstyr.
- 3.5.6. For utstyr beregnet på bruk med plasma, skal vurderingen av ytelse verifisere utstyrets ytelse ved bruk av alle antikoagulerende midler som ifølge produsenten kan brukes med utstyret. Dette skal påvises for minst 50 blodgivninger.
- 3.6. **Felles tekniske spesifikasjoner for produsentens prøving før frigivelse av reagenser og reagensprodukter for bestemmelse av blodgruppeantigener: ABO-system ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); rhesus RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell KEL1 (K)**
- 3.6.1. Produsentens kriterier for prøving før frigivelse skal sikre at alle partier konsekvent påviser de relevante antigener, epitoper og antistoffer.
- 3.6.2. Kravene til produsentens prøving av partier før frigivelse er oppført i tabell 10.

Tabell 1

## Screeningprøver: anti-HIV 1 og 2, anti-HTLV I og II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	400 HIV-1 100 HIV-2 herunder 40 non-B- undertyper, alle kjente HIV 1-undertyper bør representeres med minst tre prøver per undertype	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positive prøver) herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier, som gjenspeiler ulike antistoffmønstre. Genotype 1-4: > 20 prøver per genotype (herunder undertyper av genotype 4 non-a); 5: > 5 prøver; 6: om tilgjengelig	400 herunder undertyper	400 herunder vurdering av andre HBV-markører
	Serokonverteringspaneler	20 paneler 10 tilleggspaneler (hos meldte organ eller produsent)	Defineres når tilgjengelig	20 paneler 10 tilleggspaneler (hos meldte organ eller produsent)	20 paneler 10 tilleggspaneler (hos meldte organ eller produsent)	Defineres når tilgjengelig
Analytisk følsomhet	Standarder				0,130 IU/ml (andre internasjonale standard for HBsAg, undertype adw2, genotype A, NIBSC-kode: 00/588)	
Spesifisitet	Uspesifiserte givere (herunder førstegangsgivere)	5000	5000	5000	5000	5000
	Sykehuspasienter	200	200	200	200	200
	Potensielt kryssreagerende blodprøver (RF+, beslektede virus, gravide kvinner osv.)	100	100	100	100	100

Tabell 2

## NAT-prøver for HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitative og kvantitative; ikke molekylær typebestemmelse)

NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Godkjenningskriterier
	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	
				Som for HIV-kvantitative		Som for HIV-kvantitative		Som for HIV-kvantitative	
Følsomhet Påvisningsgrense Påvisning av analytisk følsomhet (IU/ml; defineres ifølge WHO-standarder eller kalibrert referansmateriale)	Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> : flere fortynningsserier i grense-konsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi	Påvisningsgrense: som for kvalitative prøver: Grense for mengdebestemmelse: fortynninger (halv log 10 eller mindre) av kalibrerte referansepreparater, definisjon av nedre og øvre grense for mengdebestemmelse, presisjon, nøyaktighet, «lineært» måleområde, «dynamisk område». Reproduerbarhet på ulike konsentrasjonsnivåer skal angis	Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> : flere fortynningsserier i grense-konsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi		Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> : flere fortynningsserier i grense-konsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi		Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> : flere fortynningsserier i grense-konsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi		
Genotype-/undertype-påvisning/kvantifiserings-effektivitet	Minst 10 prøver per undertype (så langt de er tilgjengelige)	Fortynningsserier av alle relevante geno-/undertyper, helst av referansmaterialer, så langt de er tilgjengelige	Minst 10 prøver per genotype (så langt de er tilgjengelige)		Så langt kalibrert referansmateriale av genotype er tilgjengelig		Så langt kalibrert referansmateriale av genotype er tilgjengelig		



HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Godkjenningskriterier	
NAT	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver		Kvantitative prøver
				Som for HIV- kvantitative		Som for HIV- kvantitative			Som for HIV- kvantitative
	Cellekultur-supernatanter (kan erstatte sjeldne HIV 1-undertyper)	Transkripter eller plasmider kvantifisert gjennom egnede metoder kan brukes.							
	Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> kan <i>in vitro</i> -transkripter være et alternativ dersom kalibrert referanse-materiale av undertyper er tilgjengelig		Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> kan <i>in vitro</i> -transkripter være et alternativ dersom kalibrert referanse-materiale av undertyper er tilgjengelig		Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> kan <i>in vitro</i> -transkripter være et alternativ dersom kalibrert referanse-materiale av undertyper er tilgjengelig		Ifølge EP-retningslinjer for validering <sup>(1)</sup> kan <i>in vitro</i> -transkripter være et alternativ dersom kalibrert referanse-materiale av undertyper er tilgjengelig		
Diagnostisk spesifisitet negative prøver	500 blodgivere	100 blodgivere	500 blodgivere		500 blodgivere		500 individuelle blodgiverer		
Potensielle kryssreaktive markører	Med egnet dokumentasjon av prøvens utforming (f.eks. sekvenssammenlikning) og/eller analyse av minst 10 retrovirus-positive prøver (f.eks. HTLV) fra mennesker	Som for kvalitative prøver	Med egnet dokumentasjon av prøvens utforming og/eller analyse av minst 10 flavivirus-positive prøver (f.eks. HGV, YFV) fra mennesker		Med egnet dokumentasjon av prøvens utforming og/eller analyse av minst 10 andre DNA-viruspositive prøver		Med egnet dokumentasjon av prøvens utforming og/eller analyse av minst 10 retrovirus-positive prøver (f.eks. HIV) fra mennesker		
Robusthet		Som for kvalitative prøver							
Kryss-	Minst 5 serier		Minst 5 serier		Minst 5 serier		Minst 5 serier		

HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Godkjenningskriterier	
NAT	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver		Kvantitative prøver
				Som for HIV- kvantitative		Som for HIV- kvantitative			Som for HIV- kvantitative
kontaminering	med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opptre naturlig) og negative prøver		med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opptre naturlig) og negative prøver		med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opptre naturlig) og negative prøver		med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opptre naturlig) og negative prøver		
Hemming	Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren		Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren		Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren		Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren		
Feilraten i hele systemet som fører til falskt negative resultater	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv avskjæringsverdi for virus-konsentrasjon		Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv avskjæringsverdi for virus-konsentrasjon		Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv avskjæringsverdi for virus-konsentrasjon		Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv avskjæringsverdi for virus-konsentrasjon	99/100 positive prøver	

(<sup>1</sup>) Retningslinjer fra Den europeiske farmakopé.

*Merknad:* Kriterier for godkjenning av «feilrate i hele systemet som fører til falskt negative resultater» er 99/100 positive prøver.

For kvantitative NAT-prøver skal det utføres en undersøkelse av minst 100 positive prøver som gjenspeiler normale bruksforhold (f.eks. ingen forhåndsutvelgning av prøver). Sammenlignende resultater ved bruk av et annet system for NAT-prøver skal genereres parallelt.

For kvalitative NAT-prøver skal det utføres en undersøkelse av diagnostisk følsomhet ved bruk av minst 10 serokonverteringspaneler. Sammenlignende resultater ved bruk av et annet system for NAT-prøver skal genereres parallelt.

Tabell 3

**Hurtigprøver: anti-HIV 1 og 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I og II**

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Godkjenningskriterier
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver
	Serokonverteringspaneler	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver	Samme kriterier som for screeningprøver
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	1000 blodgivinger	1000 blodgivinger	1000 blodgivinger	1000 blodgivinger	1000 blodgivinger	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)
		200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	
		200 prøver fra gravide kvinner	200 prøver fra gravide kvinner	200 prøver fra gravide kvinner		200 prøver fra gravide kvinner	
		100 potensielt forstyrrende prøver	100 potensielt forstyrrende prøver	100 potensielt forstyrrende prøver	100 potensielt forstyrrende prøver	100 potensielt forstyrrende prøver	

Tabell 4

## Bekreftende/supplerende prøver for anti-HIV 1 og 2, anti-HTLV I og II, anti-HCV, HBsAg

		Anti-HIV bekreftende analyse	Anti-HTLV bekreftende analyse	HCV supplerende analyse	HBsAg bekreftende analyse	Godkjenningskriterier
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	200 HIV-1 og 100 HIV-2	200 HTLV-I og 100 HTLV-II	300 HCV (positive prøver)	300 HBsAg	Korrekt identifisering som positiv (eller ubestemt), ikke negativ
		Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier, som gjenspeiler ulike antistoffmønstre		Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier, som gjenspeiler ulike antistoffmønstre. Genotype 1-4: > 20 prøver (herunder undertyper av genotype 4 non-a); 5: > 5 prøver; 6: om tilgjengelig	Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier 20 «sterkt pos»-prøver (> 26 IU/ml); 20 prøver i avskjæringsområdet	
	Serokonverteringspaneler	15 serokonverteringspaneler / paneler med lave titer		15 serokonverteringspaneler / paneler med lave titer	15 serokonverteringspaneler / paneler med lave titer	
Analytisk følsomhet	Standarder				Andre internasjonale standard for HBsAg, undertype adw2, genotype A, NIBSC-kode: 00/588	
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	200 blodgiver	200 blodgiver	200 blodgiver	10 falskt positive som er tilgjengelige i vurderingen av screeningprøvens ytelse <sup>(1)</sup> .	Ingen falskt positive resultater / <sup>(1)</sup> ingen nøytraliserings
		200 kliniske prøver herunder fra gravide kvinner  50 potensielt forstyrrende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre bekreftende prøver	200 kliniske prøver herunder fra gravide kvinner  50 potensielt forstyrrende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre bekreftende prøver	200 kliniske prøver herunder fra gravide kvinner  50 potensielt forstyrrende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre supplerende prøver		50 potensielt forstyrrende prøver

<sup>(1)</sup> Kriterium for godkjenning: ingen nøytraliserings for HBsAg bekreftende prøve.

Tabell 5

**HIV 1-antigen**

		HIV1-antigenprøve	Godkjenningskriterier
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	50 HIV-1 Ag-positive 50 cellekultursupernatanter, herunder ulike HIV 1- undertyper og HIV 2	Korrekt identifikasjon (etter nøytralisering)
	Serokonverteringspaneler	20 serokonverteringspaneler / paneler med lave titer	
Analytisk følsomhet	Standarder	HIV-1 p24-antigen, første internasjonale referansereagens, NIBSC-kode: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnostisk spesifisitet		200 blodgivinger 200 kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	≥ 99,5 % etter nøytralisering

Tabell 6

**Prøve for serotype- og genotypebestemmelse: HCV**

		Prøve for serotype- og genotypebestemmelse av HCV	Godkjenningskriterier
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	200 (positive prøver) herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier, som gjenspeiler ulike antistoffmønstre. Genotype 1–4: > 20 prøver (herunder undertyper av genotype 4 non-a); 5: > 5 prøver; 6: om tilgjengelig	> 95 % samsvar mellom serotypebestemmelse og genotypebestemmelse > 95 % samsvar mellom genotypebestemmelse og sekvensering
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	100	

Tabell 7

**HBV-markører: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg**

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Godkjenningskriterier
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	100 vaksinerte	200	200	200	≥ 98 %
		100 naturlig infiserte personer	Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/kronisk osv.)  Godkjenningskriteriene bør bare anvendes for prøver fra akutte infeksjonsstadier.	Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/kronisk osv.)	Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/kronisk osv.)	
	Serokonverteringspaneler	10 oppfølginger eller anti-HBs-serokonverteringer	Når tilgjengelig			
Analytisk følsomhet	Standarder	WHOs første internasjonale referansepreparat, 1977; NIBSC, Det forente kongerike			HBe – Referenzantigen 82; PEI Tyskland	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	500 herunder kliniske prøver  50 potensielt forstyrrende prøver	200 blodgiver 200 kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	200 blodgiver 200 kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	200 blodgiver 200 kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	≥ 98 %

Tabell 8

**HDV-markører: anti-HDV, anti-HDV IgM, deltaantigen**

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Deltaantigen	Godkjenningskriterier
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	100 Med spesifisering av HBV- markører	50 Med spesifisering av HBV- markører	10 Med spesifisering av HBV- markører	≥ 98 %
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	200 herunder kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	200 herunder kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	200 herunder kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	≥ 98 %)

Tabell 9

**Blodgruppeantigener i blodgruppesystemene ABO, Rh og Kell**

	1	2	3
Spesifisitet	Antall prøver per anbefalt metode	Samlet antall prøver som skal analyseres for et produkt som skal lanseres	Samlet antall prøver som skal analyseres for en ny sammensetning eller ved bruk av velkarakteriserte reagenser
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A,B)	500	3000	1000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3000	1000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

**Godkjenningskriterier:**

Alle ovennevnte reagenser skal vise prøvingsresultater som kan sammenliknes med etablerte reagenser med godkjent ytelse med hensyn til utstyrets angitte reaktivitet. For etablerte reagenser med endret eller utvidet anvendelse eller bruk bør ytterligere prøving utføres i samsvar med kravene angitt i kolonne 1 (over).

Vurdering av anti-D-reagensers ytelse skal omfatte prøver mot et antall svake RH1 (D)-prøver og partielle RH1 (D)-prøver, avhengig av hvilken bruk utstyret er beregnet på.

**Kvalitetskrav:**

Kliniske prøver: 10 % av prøvepopulasjonen  
 Neonatale prøver: > 2 % av prøvepopulasjonen  
 ABO-prøver: > 40 % A-, B-positive  
 «svak D»: > 2 % av RH1 (D)-positive

Tabell 10

**Kriterier for frigivelse av reagenser og reagensprodukter for påvisning av blodgruppeantigener i blodgruppesystemene ABO, Rh og Kell**

Krav til spesifisitetstesting for hver reagens

**1. Prøvereagenser**

Blodtypereagenser	Minste antall kontrollceller som skal prøves							
	Positive reaksjoner				Negative reaksjoner			
	A1	A2B	Ax		B	0		
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2(*)		2	2		
	B	A1B			A1	0		
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2			2	2		
	A1	A2	Ax	B	0			
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2	4			
	R1r	R2r	Svak D		r'r	r'r	rr	
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2(*)		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r	rr	
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R1R1			
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3			
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r	rr	
Anti-RH 3 (anti-E)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R2r	r'r		R2R2			
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1		3			
	Kk				kk			
Anti-KEL1 (anti-K)	4				3			

(\*) Bare med anbefalte teknikker når reaktivitet med disse antigenene er angitt.

*Merknad:* Polyklonale reagenser skal prøves i forhold til et bredere cellepanel for å bekrefte spesifisitet og utelukke forekomst av uønskede kontaminerende antistoffer.

*Godkjenningskriterier:*

Hvert reagensparti skal vise entydig positive eller negative resultater med alle anbefalte teknikker i samsvar med resultatene som er oppnådd på grunnlag av data fra vurderingen av ytelse.

**2. Kontrollmaterialer (røde celler)**

Fenotypen av røde celler som brukes til kontroll av blodtypereagenser i listen over, skal bekreftes ved hjelp av godkjent utstyr.»