

## KOMMISJONSVEDTAK

2005/EØS/49/26

av 7. mai 2002

om felles tekniske spesifikasjoner for medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk(\*)

[meddelt under nummer K(2002) 1344]

(2002/364/EF)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE  
FELLESSKAP HAR —under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske  
felleskap,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) I direktiv 98/79/EF fastsettes de grunnleggende krav som medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk må oppfylle når det markedsføres og samsvar med harmoniserte standarder gir grunn til å anta at det foreligger samsvar med de relevante grunnleggende krav.
- 2) Som unntak fra de generelle prinsippene tas det ved utarbeiding av felles tekniske spesifikasjoner hensyn til eksisterende praksis i noen medlemsstater med at slike spesifikasjoner for spesielt utstyr som hovedsakelig benyttes til sikkerhetsvurdering av blodforsyning og organdonasjon, vedtas av offentlige myndigheter. Slike felles tekniske spesifikasjoner kan brukes ved vurdering og revurdering av ytelse.
- 3) Vitenskapelig sakkyndige fra forskjellige berørte parter har vært engasjert i utarbeidingen av felles tekniske spesifikasjoner.
- 4) I henhold til direktiv 98/79/EF skal medlemsstatene anse de grunnleggende krav som oppfylt for utstyr som er utformet og produsert i samsvar med felles tekniske spesifikasjoner utarbeidet for visse utstyrsenheter i den høyeste risikokategorien. Disse spesifikasjonene skal

fastsette egnede kriterier for vurdering og revurdering av ytelse, for frigivelse av partier samt for referansemeter og referansemateriale.

- 5) Produsenter skal som hovedregel overholde de felles tekniske spesifikasjoner. Dersom produsentene av berettigede grunner ikke oppfyller disse spesifikasjonene, skal de bruke løsninger som minst er på nivå med disse.
- 6) Tiltakene fastsatt i dette vedtak er i samsvar med uttalelse fra komiteen nedsatt ved artikkel 6 nr. 2 i rådsdirektiv 90/385/EØF<sup>(2)</sup> —

GJORT FØLGENDE VEDTAK:

*Artikkel 1*De tekniske spesifikasjoner fastsatt i vedlegget til dette vedtak vedtas som felles tekniske spesifikasjoner for medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk som er oppført på liste A i vedlegg II til direktiv 98/79/EF.*Artikkel 2*

Dette vedtak er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 7. mai 2002.

*For Kommisjonen*

Erkki LIIKANEN

*Medlem av Kommisjonen*

(\*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 131 av 16.5.2002, s. 17, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 110/2003 av 26. september 2003 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til Den europeiske unions tidende nr. 64 av 18.12.2003, s. 16.

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

(<sup>2</sup>) EFT L 189 av 20.7.1990, s. 17.

## VEDLEGG

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

## 1. VIRKEOMRÅDE

Disse felles tekniske spesifikasjonene gjelder for listen over utstyr som er oppført på liste A i vedlegg II:

- reagenser og reagensprodukter med tilhørende kalibrerings- og kontrollmateriale til bestemmelse av følgende blodtyper: ABO-systemet, rhesus (C, c, D, E, e) anti-Kell,
- reagenser og reagensprodukter med tilhørende kalibrerings- og kontrollmateriale til 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 og D.

## 2. DEFINISJONER

**(Diagnostisk) følsomhet**

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

**Sann positiv**

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

**Falsk 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.

**Falsk positiv**

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

**Sann negativ**

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

**Analytisk følsomhet**

I de felles tekniske spesifikasjonene kan den uttrykkes som påvisningsgrensen, dvs. den minste mengden av målmarkøren som kan påvises nøyaktig.

**Analytisk spesifisitet**

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**

I dette dokumentet menes med «hurtigprøve» slike prøver som kan anvendes bare enkeltvis eller i små serier og som er utformet med tanke på å gi et hurtig resultat ved pasientnær undersøkelse.

**Robusthet**

En analytisk framgangsmåtes robusthet uttrykker framgangsmåtens evne til å forbli upåvirket av små, men tilsiktede variasjoner i metodeparametrene, og gir en indikasjon på framgangsmåtens pålitelighet ved normal bruk.

**Feilrate i hele systemet**

Feilraten i hele systemet er feilfrekvensen når hele framgangsmåten gjennomføres etter produsentens anvisninger.

**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 ytelse 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 markedsføres for å brukes til enten screening- og/eller diagnostiske prøver, skal oppfylle samme krav til følsomhet og spesifisitet (se tabell 1).
- 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 bruk i hjemlige omgivelser, 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 anerkjent utstyr med akseptabel ytelse. Utstyret som brukes til sammenligningen skal CE-merkes dersom det var på markedet på tidspunktet for vurderingen av ytelse.
- 3.1.5. Dersom det påvises avvikende prøvingsresultater 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 eller markør,
  - gjennomgå pasientens kliniske status og diagnose,
  - 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 stadier av gjeldende sykdom(mer), ulike antistoffmønstre, ulike genotyper, ulike undertyper osv.
- 3.1.8. For utstyr til blodscreening (med unntak av HBsAg-prøver), skal alle sanne positive prøver identifiseres som positive av utstyret som skal CE-merkes (tabell 1). For HBsAg-prøver skal det nye utstyret ha en total ytelse som minst tilsvare det anerkjente utstyrets (se prinsipp 3.1.4). Den diagnostiske følsomheten på det tidlige infeksjonsstadiet (serokonvertering) skal representere det alminnelig anerkjente tekniske nivå. 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).
- 3.1.9. 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.
- 3.1.10. 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.
- 3.1.11. 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. falske positive) resultater hos blodgivere som er negative for målmarkøren.
- 3.1.12. Som en del av vurderingen av ytelse skal utstyr vurderes for å fastslå effekten av potensielle forstyrrende stoffer. Hvilke potensielle forstyrrende stoffer som skal evalueres, vil til en viss grad avhenge av reagensens sammensetning og prøvens utforming. Potensielle forstyrrende stoffer skal identifiseres som en del av den risikooanalyse 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 reumatoidfaktor,
  - for rekombinante antigener, humane antistoffer mot komponenter i ekspresjonssystemet, f.eks. anti-E. coli, eller anti-gjær.
- 3.1.13. 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.
- 3.1.14. For utstyr beregnet på bruk med plasma, skal vurderingen av ytelse verifisere utstyrets ytelse ved anvendelse av alle antikoagulerende midler som ifølge produsenten kan brukes med utstyret. Dette skal påvises for minst 50 blodgivinger.
- 3.1.15. Som del av den obligatoriske risikoenalysen skal den feilraten i hele systemet som gir falske negative resultater, fastsettes gjennom gjentatte analyser av svakt positive prøver.
- 3.2. Tilleggskrav for nukleinsyreamplifikasjonsteknikker (NAT)**
- Kriteriene for vurdering av ytelse for NAT-prøver er oppført i tabell 2.
- 3.2.1. For amplifikasjonsprøver for målsekvenser skal en funksjonskontroll som representerer det alminnelig anerkjente tekniske nivå, foretas av hver analyseprøve (intern kontroll). Denne kontrollen skal så langt det er mulig brukes i hele prosessen, dvs. ekstraksjon, amplifikasjon/hybridisering, påvisning.
- 3.2.2. 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.
- 3.2.3. Evne til å påvise genotype skal demonstreres ved hjelp av hensiktsmessig validering av primer- eller probeutforming og skal også valideres gjennom prøving av karakteriserte genotyper.
- 3.2.4. 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.
- 3.2.5. 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).
- 3.2.6. 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 virustiter.
- 3.2.7. Feilraten i hele systemet som forårsaker falske negative resultater, skal bestemmes ved analyse av svakt positive prøver. Svakt positive prøver skal inneholde en viruskonsentrasjon som tilsvarer 3 x 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon.
- 3.3. Felles tekniske spesifikasjoner for produsentens prøving før frigiving 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)**
- 3.3.1. Produsentens kriterier for prøving før frigiving skal sikre at alle partier konsekvent påviser de relevante antigener, epitoper og antistoffer.
- 3.3.2. Produsentens prøving av partiet før det frigis skal omfatte minst 100 prøver som er negative for den relevante analytten.
- 3.4. Felles tekniske spesifikasjoner for vurdering av reagenser og reagensprodukters ytelse med hensyn til bestemmelse av blodgruppeantigener: ABO-system (A, B), rhesus (C, c, D, E, e) og Kell (K)**
- Kriterier for vurdering av reagenser og reagensprodukters ytelse med hensyn til bestemmelse av blodgrupper: ABO-systemet (A, B), rhesus (C, c, D, E, e) og Kell (K) er oppført i tabell 9.
- 3.4.1. All vurdering av ytelse skal foretas i direkte sammenligning med anerkjent utstyr med akseptabel ytelse. Utstyret som brukes til sammenligningen skal være CE-merket dersom det er på markedet på tidspunktet for vurderingen av ytelse.
- 3.4.2. Dersom avvikende prøvingsresultater påvises som del av en vurdering, skal disse resultatene avklares så langt det er mulig, for eksempel gjennom å:
- vurdere den avvikende prøven i ytterligere analyser,
  - benytte en alternativ metode.
- 3.4.3. Vurderinger av ytelse skal foretas på en populasjon som tilsvarer den europeiske populasjon.

- 3.4.4. Positive prøver som brukes i vurdering av ytelse skal velges ut slik at de avspeiler varierende og svak antigenekspresjon.
- 3.4.5. Som en del av vurderingen av ytelse skal utstyr vurderes for å fastslå virkningen av potensielle forstyrrende stoffer. Hvilke potensielle forstyrrende stoffer som skal vurderes, vil til en viss grad avhenge av reagensens sammensetning og prøvens utforming. Potensielle forstyrrende stoffer skal identifiseres som en del av den risikoanalyse som kreves i henhold til de grunnleggende krav til alt nytt utstyr.
- 3.4.6. 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.
- 3.5. **Felles tekniske spesifikasjoner for produsentens prøving før frigiving av reagenser og reagensprodukter for bestemmelse av blodgruppeantigener: ABO-system (A, B), rhesus (C, c, D, E, e) og Kell (K)**
  - 3.5.1. Produsentens kriterier for prøving før frigiving skal sikre at alle partier konsekvent påviser de relevante antigener, epitoper og antistoffer.
  - 3.5.2. Kravene til produsentens prøving av partier før frigiving er oppført i tabell 10.

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

	Positive prøver	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostisk følsomhet	400 HIV 1 100 HIV 2 herunder 40 non-B-undertyper, alle tilgjengelige HIV 1-undertyper bør representeres med minst tre prøver per undertype	300 HTLV I 100 HTLV II	400 herunder genotype 1a-4a: minst 20 prøver/genotype genotype 4 non-a og 5: minst 10 prøver/genotype	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				0,5 ng/ml (fransk/britisk standard til WHO's standard blir tilgjengelig)	
Spesifisitet	Uspesifiserte givere (herunder førstegangs-givere)	5000	5000	5000	5000	5000
	Innlagte pasienter	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 og ikke molekylær typebestemmelse)

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Godkjenningskriterier
	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV-kvantitative	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV-kvantitative	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV-kvantitative	
Påvisningsgrense for følsomhet Påvisning av analytisk følsomhet(IU/ml); defineres ifølge WHO-standarden eller kalibrerte referansematerialer	Ifølge EP- retningslinjer for validering(!): flere fortyningsserier i grensekonsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi	Påvisningsgrense: somforkvalitativeprøver; Grense for men debestemmelser: fortyninger (halv log 10 eller mindre) av kalibrerte referansepreparater, definisjon av nedre og øvre grense for mengdebestemmelse, presisjon, nøyaktighet, «lineær», «måleområdene» «dynamisk område» Reproduserbarhet på ulike konsentrasjonsnivåer skal angis	Ifølge EP- retningslinjer for validering(!): flere fortyningsserier i grensekonsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi	Kvantitative prøver Som for HIV-kvantitative	Ifølge EP- retningslinjer for validering(!): flere fortyningsserier i grensekonsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi	Kvantitative prøver Som for HIV-kvantitative	Ifølge EP- retningslinjer for validering(!): flere fortyningsserier i grensekonsentrasjon; statistisk analyse (f.eks. Probitanalyse) på grunnlag av minst 24 replikater; beregning av 95 % avskjæringsverdi	Kvantitative prøver Som for HIV-kvantitative	
Genotype-/undertype-påvisning/kvantifiseringsseffektivitet	Minst 10 prøver per undertype (så langt de er tilgjengelige) Cellekultur- supematanter (kan erstatte sjeldne HIV 1-undertyper)	Fortyningsserier av alle relevante geno-/undertyper, helst av referansematerialer, så langt de er tilgjengelige Transkripter eller plasmider kvantifisert gjennom egnede metoder kan brukes	Minst 10 prøver per genotype (så langt de er tilgjengelige)		Så langt kalibrert referansemateriale av genotype er tilgjengelig		Så langt kalibrert referansemateriale av genotype er tilgjengelig		
	Ifølge EP- retningslinjer for validering(!) Så langt kalibrert referansemateriale av undertype er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ		Ifølge EP- retningslinjer for validering(!) Så langt kalibrert referansemateriale av undertype er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ				Ifølge EP- retningslinjer for validering(!) Så langt kalibrert referansemateriale av undertype er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ		

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Godkjenningskriterier
	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	
Diagnostisk spesifisitet negative prøver	500 blodgivere	100 blodgivere	500 blodgivere	500 blodgivere	500 blodgivere	500 blodgivere	500 individuelle blodgiverer		
Potensielle kryss-reaktive markører	Med egnet dokumentasjon av prøvens utføring (f.eks. sekvenssammenlikning) og/eller analyse av minst 10 retroviruspositive prøver (f.eks. HTLV) fra mennesker	Som for kvalitative prøver	Med egnet dokumentasjon av prøvens utføring og/eller analyse av minst 10 flaviviruspositive prøver (f.eks. HGV, YFY) fra mennesker	Med egnet dokumentasjon av prøvens utføring og/eller analyse av minst 10 andre DNA-virus- positive prøver	Med egnet dokumentasjon av prøvens utføring og/eller analyse av minst 10 retroviruspositive prøver (f.eks. HIV) fra mennesker				
Robusthet		Som for kvalitative prøver							
Krysskontaminering	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opprette naturlig) og negative prøver		Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opprette naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opprette naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opprette naturlig) og negative prøver		Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å opprette 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		Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren		
Feilraten i hele systemet som fører til falske negative resultater	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 x 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon		Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 x 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 x 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 x 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon		Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 x 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon		99/100 positive prøver

(1) Retningslinjer fra Den europeiske farmakopé

Merk: Kriterier for godkjenning av «feltrate i hele systemet som fører til falske negative resultater» er 99/100 positive prøver.



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/III	Kriterier for godkjenning
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
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	1000 blodgivinger 200 kliniske prøver 200 prøver fra gravide kvinner 100 potensielt forstyrrende prøver	1000 blodgivinger 200 kliniske prøver 200 prøver fra gravide kvinner 100 potensielt forstyrrende prøver	1000 blodgivinger 200 kliniske prøver 100 potensielt forstyrrende prøver	1000 blodgivinger 200 kliniske prøver 200 prøver fra gravide kvinner 100 potensielt forstyrrende prøver	$\geq 99\%$ (anti-HBc: $\geq 96\%$ )

Tabell 4: Bekreftende/supplerende prøver for anti-HIV 1 og 2, anti-HTLV I og II, anti-HCV, HBsAg

	Anti-HIV bekræftende analyse	Anti-HTLV bekræftende analyse	HCV supplerende analyse	HBsAg bekræftende analyse	Kriterier for godkjenning
Diagnostisk følsomhet	200 HIV 1 og 100 HIV 2 Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier og gjenspeiling av ulike antistoffmønstre	200 HTLV I og 100 HTLV II	300 HCV Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier og gjenspeiling av ulike antistoffmønstre genotyper 1-4a: 15 prøver; genotyper 4 (non-a), 5: fem prøver; 6: dersom tilgjengelig	300 HBsAg Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier 20 «sterkt pos»-prøver (> 50 ng HBsAg/ml); 20 prøver i avskjæringsområdet	Korrekt identifisering som positiv (eller ubestemt), ikke negativ
Analytisk følsomhet	15 serokonverterings-paneler med lave titer		15 serokonverterings-paneler/paneler med lave titer	15 serokonverterings-paneler/paneler med lave titer	
	Standarder			HBsAg-standarder (AdM, NIBSC, WHO)	
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	200 blodgiverer 200 kliniske prøver, herunder gravide kvinner 50 potensielt forstyrrende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre bekræftende prøver	200 blodgiverer 200 kliniske prøver, herunder gravide kvinner 50 potensielt forstyrrende prøver, herunder prøver med ubestemte resultater i andre supplerende prøver	20 falske positive i den tilsvarende screeningprøven <sup>(1)</sup> 50 potensielt forstyrrende prøver	Ingen falske positive resultater <sup>(1)</sup> ingen nøytralisering

<sup>(1)</sup> Kriterium for godkjenning: ingen nøytralisering for HBsAg bekræftende prøve.

Tabell 5: HIV 1-antigen

		HIV 1-antigenprøve	Kriterier for godkjenning
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	50 HIV 1 Ag-positive 50 cellekultursupernatanter, herunder ulike HIV 1- undertyper og HIV 2	Korrekt identifisering (etter nøytraliserings)
	Serokonverteringspaneler	20 serokonverteringspaneler/paneler med lave titer	
Analytisk spesifisitet	Standarder	ADM eller første interasjonale referanse	< 50 pg/ml
Diagnostisk spesifisitet		200 blodgivinger 200 kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	≥ 99,5 % etter nøytraliserings

Tabell 6: Prøve for serotypebestemmelse: HCV

		HCV 1-prøve for serotypebestemmelse	Kriterier for godkjenning
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	200 Herunder genotype 1-4a: > 20 prøver 4 (non-a) 5: > 10 prøver 6: dersom tilgjengelig	≥ 95 % samsvar mellom serotypebestemmelse og genotypebestemmelse
	Negative prøver	100	

Tabell 7: **HBV-markører: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-Hbe, HBsAg**

	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBsAg	Kriterier for godkjenning
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver 100 vaksinerte 100 naturlig infiserte personer	200 herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/ kronisk osv.)	200 herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/ kronisk osv.)	200 herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/ kronisk osv.)	≥ 98 %
	Serokonverterings-paneler	Når tilgjengelig			
Analytisk følsomhet	Standard	WHO-standard		PEI-standard	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostisk spesifisitet	Negative prøver	500 herunder kliniske prøver	200 blodgivninger	200 blodgivninger	≥ 98 %
		50 potensielt forstyrrende prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	
			50 potensielt forstyrrende prøver	50 potensielt forstyrrende prøver	

Tabell 8: **HDV-markører: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigen**

	Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta Antigen	Kriterier for godkjenning
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver 100 med spesifisering av HBV- markører	50 med spesifisering av HBV- markører	10 med spesifisering av HBV- markører	≥ 98 %
	Negative prøver 200 herunder kliniske prøver	200 herunder kliniske prøver	200 herunder kliniske prøver	≥ 98 %
	50 potensielt forstyrrende prøver	50 potensielt forstyrrende prøver	50 potensielt forstyrrende prøver	

Tabell 9: **Blodgruppene ABO, rhesus (C, c, D, E, e) og Kell**

	1	2	3
Spesifisitet	Antall prøver per anbefalte metode	Totalt antall prøver som skal analyseres for et produkt som skal lanseres	Totalt antall prøver som skal analyseres for en ny sammensetning eller ved bruk av velkarakteriserte reagenser
Anti-A, B og AB	500	3000	1000
Anti-D	500	3000	1000
Anti-C, c, E	100	1000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

**Kriterier for godkjenning:**

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 RhD-prøver og partielle Rh-prøver, avhengig av hvilken bruk utstyret er beregnet på.

**Kvalitetskrav:**

Kliniske prøver: 10 % av alle prøvene  
 Neonatale prøver: > 2 % av alle prøvene  
 ABO-prøver: > 40 % A-, B-positive  
 «svak D»: > 2 % av rhesus-positive

Tabell 10: Kriterier for frigiving av partier for blodgruppene ABO, rhesus (C, c, D, E, e) og Kell

Krav til spesifisitsprøving for hver reagens

## 1. Prøvereagenser

Blodtypereagenser			Minimum antall kontrollceller som skal prøves				
	Positive reaksjoner				Negative reaksjoner		
	A1	A2B	Ax		B	0	
Anti-A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Anti-B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	0		
Anti-AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	Svak 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		

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

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

## Kriterier for godkjenning:

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 kontrollen av blodtypereagenser i listen over, skal bekrefte ved hjelp av godkjent utstyr.