

KOMMISJONSVEDTAK

2015/EØS/3/36

av 3. februar 2009

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

[meddelt under nummer K(2009) 565]

(2009/108/EF)(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP
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⁽¹⁾, 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⁽²⁾.

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.

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

8) Tiltakene fastsatt i dette vedtak er i samsvar med uttalelse fra komiteen nedsatt ved artikkel 6 nr. 2 i rådsdirektiv 90/385/EØF⁽³⁾ —

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EUT L 39 av 10.2.2009, s. 34, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 139/2009 av 4. desember 2009 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 12 av 11.3.2010, s. 32.

⁽¹⁾ EFT L 331 av 7.12.1998, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 131 av 16.5.2002, s. 17.

⁽³⁾ 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

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 alle andre utstyrsenheter.

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

Artikkel 3

Dette vedtak er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 3. februar 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

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

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.

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 bekreftede 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 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 utstyr som overholder det nåværende utviklingsstrinn 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 ved vurdering av ytelse, skal velges ut slik at de gjenspeiler ulike stadier av gjeldende sykdom(mer), 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 utviklingsstrinn 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-prøver skal det nye utstyret ha en samlet ytelse som minst tilsvarer 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 (≤ 1 dag etter prøvetaking) undersøkes.
- 3.1.10. Negative prøver som brukes ved 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 særskilt omfattet av de felles tekniske spesifikasjoner, gjelder felles tekniske spesifikasjoner 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/antistoff-prøver**
- 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 tabell 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 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.

- 3.3.2. 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 referansmateriale, f.eks. en WHO-standard eller et kalibrert referansmateriale.
- 3.3.3. 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.
- 3.3.4. Resultater av kvantitative NAT-prøver skal kunne spores til internasjonale standarder eller kalibrerte referansmaterialer, 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 virustiter.
- 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 cut-off viruskonsentrasjon.
- 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) er oppført 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. Potensielt forstyrrende stoffer skal påvises som del av den risikoanalyse som kreves. Vurderinger av ytelse skal foretas på en populasjon som tilsvarer den europeiske populasjon.
- 3.5.4. Positive prøver som brukes ved 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. Potensielle 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 blodgivinger.
- 3.6. **Felles tekniske spesifikasjoner for produsentens prøving før frigivelse 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)**
- 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	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 (positive prøver) herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier og 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
Analytisk følsomhet	20 paneler 10 tillegspaneler (hos meldte organ eller produsent)	Defineres når tilgjengelig	20 paneler 10 tillegspaneler (hos meldte organ eller produsent)	20 paneler 10 tillegspaneler (hos meldte organ eller produsent)	Defineres når tilgjengelig
Spesifisitet	Standarder			0,130 IU/ml (andre internasjonale standard for HBsAg, undertype adw2, genotype A, NIBSC kode: 00/588)	
	5000	5000	5000	5000	5000
	200	200	200	200	200
	100	100	100	100	100
	Uspesifiserte givere (herunder førstegangsgivere)				
	Sykehuspasienter				
	Potensielt kryssreagerende blodprøver (RF+, beslektede virus, gravide kvinner osv.)				

Tabell 2
NAT-prøver for HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitative og kvantitative; ikke molekylær typebestemmelse)

	HIV1		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	
NAT	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-standarder eller kalibrerte referansematerialer)	Ifølge EP- retningslinjer for validering(1); flere fortynningsserier i grensekonsentrasjon; 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, «lineær», «måleområde» «dynamisk område». Reproduerbarhet på ulike konsentrasjonsnivåer skal angis	Ifølge EP- retningslinjer for validering(1); flere fortynningsserier 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(1); flere fortynningsserier 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(1); flere fortynningsserier 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/ kvantifiserings- effektivitet	Minst 10 prøver per undertype (så langt de er tilgjengelige)	Fortynningsserier av alle relevante geno-/undertyper, helst av referansematerialer, så langt de er tilgjengelige	Minst 10 prøver per genotype (så langt de er tilgjengelige)	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	Så langt kalibrert referansemateriale av genotype er tilgjengelig	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	Så langt kalibrert referansemateriale av genotype er tilgjengelig	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	

NAT	HIV1		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	
	Cellkultur- supernatanter (kan erstatte sjeldne HIV 1-undertyper)	Transkripter eller plasmider kvant- ifisert gjennom egnete metoder kan brukes.	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	Kvalitative prøver	Kvantitative prøver Som for HIV- kvantitative	
	Ifølge EP-retnings- linjer for valider- ing() i den grad kalibrert referanse- materiale av under- typer er tilgjeng- elig; <i>in vitro</i> -tran- skripter kan være et alternativ	Ifølge EP- retningslinjer for validering() i den grad kalibrert referansmateriale av undertyper er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ	Ifølge EP- retningslinjer for validering() i den grad kalibrert referansmateriale av undertyper er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ	Ifølge EP- retningslinjer for validering() i den grad kalibrert referansmateriale av undertyper er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ	Ifølge EP- retningslinjer for validering() i den grad kalibrert referansmateriale av undertyper er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ	Ifølge EP- retningslinjer for validering() i den grad kalibrert referansmateriale av undertyper er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ	Ifølge EP- retningslinjer for validering() i den grad kalibrert referansmateriale av undertyper er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ	Ifølge EP- retningslinjer for validering() i den grad kalibrert referansmateriale av undertyper er tilgjengelig; <i>in vitro</i> -transkripter kan være et alternativ	
Diagnostisk spesifisitet negative prøver	500 blodgivere	100 blodgivere	500 blodgivere	500 blodgivere	500 blodgivere	500 blodgivere	500 blodgivere	500 individuelle blodgiverer	
Potensielt kryss- reaktive markører	Med egnet doku- mentasjon av prøvens utforming (f.eks. sekvens- sammenlikning) 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-virus- positive prøver	Med egnet dokumentasjon av prøvens utforming og/eller analyse av minst 10 andre DNA-virus- positive prøver	Med egnet dokumentasjon av prøvens utforming og/eller analyse av minst 10 retrovirus- positive prøver (f.eks. HIV) fra mennesker	Med egnet doku- mentasjon av prøvens utforming og/eller analyse av minst 10 retrovirus- positive prøver (f.eks. HIV) fra mennesker	Med egnet doku- mentasjon av prøvens utforming og/eller analyse av minst 10 retrovirus- positive prøver (f.eks. HIV) fra mennesker	
Robusthet		Som for kvalitative prøver							

NAT	HIV1		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	
Krysskontaminering	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre naturlig) og negative prøver	Minst 5 serier med vekselvis bruk av sterkt positive (kjent for å oppføre 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	Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren	Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren	Internkontroll helst gjennom hele NAT-prosedyren	
Feiltraten i hele systemet som fører til falskt negative resultater	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	Minst 100 prøver tilsatt virus med 3 × 95 % positiv cut-off viruskonsentrasjon	99/100 positive prøver

(1) Retningslinjer fra Den europeiske farmakopé

Merknader: Kriterier for godkjenning av «feiltraten 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-HIV1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Godkendingskriterier
Diagnostisk følsomhed	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
	Setokonverteringspaneler	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 specifikitet	Negative prøver	1000 blodgiver	1000 blodgiver	1000 blodgiver	1000 blodgiver	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)
		200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	200 kliniske prøver	
	200 prøver fra gravide kvinder	200 prøver fra gravide kvinder	200 prøver fra gravide kvinder		200 prøver fra gravide kvinder	
	100 potentielt forstyrrende prøver	100 potentielt forstyrrende prøver	100 potentielt forstyrrende prøver	100 potentielt forstyrrende prøver	100 potentielt forstyrrende prøver	

Tabell 4

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

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

⁽¹⁾ Kriterium for godkjenning: ingen nøytralisering for HBsAg bekreftende prøve

Tabell 5
HIV 1-antigen

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

Tabell 6

Prøve for serotype- og genotypebestemmelse: HCV

	Positive prøver	Prøve for serotype- og genotypebestemmelse av HCV	Godkjenningskriterier
Diagnostisk følsomhet	Positive prøver	200 (positive prøver) herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier og gjenpeiling av 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 100 naturlig infiserte personer	200 Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/kronisk osv.) Godkjenningskriteriene bør bare anvendes for prøver fra akutte infeksjonsstadier.	200 Herunder prøver fra ulike infeksjonsstadier (akutt/kronisk osv.)	≥ 98 %
	Serokonverteringspaneler	10 oppfølginger eller anti-HBs-serokonverteringer	Når tilgjengelig		
Analytisk følsomhet	Standarder	WHO's 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 blodgivinger 200 kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	200 blodgivinger 200 kliniske prøver 50 potensielt forstyrrende prøver	≥ 98 %

Tabell 8

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

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

Tabell 9

Blodgruppeantigener i blodgruppesystemene ABO, rhesus og Kell

Spesifisitet	1		2		3
	Antall prøver per anbefalt metode	Antall prøver som skal analyseres for et produkt som skal lanseres	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	500	3000		1000
Anti-RH1 (anti-D)	500	500	3000		1000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	100	1000		200
Anti-RH5 (anti-e)	100	100	500		200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	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 alle prøvene
Neonatale prøver: > 2 % av alle prøvene
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, rhesus og Kell*Krav til spesifisitsprøving 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	WeakD		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.

Merk: 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 bekrefte ved hjelp av godkjent utstyr.»