

COMMISSIE

BESCHIKKING VAN DE COMMISSIE

van 7 mei 2002

betreffende gemeenschappelijke technische specificaties voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek

(kennisgeving geschied onder nummer C(2002) 1344)

(Voor de EER relevante tekst)

(2002/364/EG)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek ⁽¹⁾, en met name op artikel 5, lid 3, tweede alinea,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Richtlijn 98/79/EG legt de essentiële eisen vast waaraan medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek moeten voldoen wanneer zij in de handel worden gebracht. Overeenstemming met geharmoniseerde normen houdt in dat wordt aangenomen dat aan de desbetreffende essentiële eisen is voldaan.
- (2) In afwijking van deze algemene beginselen wordt bij de opstelling van gemeenschappelijke technische specificaties rekening gehouden met een in bepaalde lidstaten bestaande praktijk waarbij dergelijke specificaties door de overheidsinstanties worden vastgesteld voor bepaalde hulpmiddelen die hoofdzakelijk worden gebruikt ter beoordeling van de veiligheid van de bloedvoorziening en van orgaandonaties. Deze gemeenschappelijke technische specificaties kunnen dienen voor (her)onderzoek van de doeltreffendheid.
- (3) Wetenschappelijke deskundigen van de verschillende belanghebbende partijen zijn betrokken bij het opstellen van het ontwerp van de gemeenschappelijke technische specificaties.
- (4) Richtlijn 98/79/EG bepaalt dat de lidstaten ervan uitgaan dat hulpmiddelen die zijn ontworpen en vervaardigd in overeenstemming met de gemeenschappelijke technische specificaties welke zijn opgesteld voor bepaalde hulpmiddelen van de hoogste risicoklasse, aan de essentiële eisen voldoen. In die specificaties worden, op passende

wijze, de criteria voor het onderzoek en het heronderzoek van de doeltreffendheid, de criteria voor het vrijgeven van de partijen, de referentiemethoden en de referentiematerialen vastgelegd.

- (5) De fabrikanten dienen zich in de regel aan de gemeenschappelijke technische specificaties te houden. Indien zij zich, om naar behoren gerechtvaardigde redenen, niet aan deze specificaties houden, dienen zij oplossingen te kiezen die ten minste gelijkwaardig aan genoemde specificaties zijn.
- (6) De in deze beschikking vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het bij artikel 6, lid 2, van Richtlijn 90/385/EEG van de Raad ⁽²⁾ ingestelde comité,

HEEFT DE VOLGENDE BESCHIKKING GEGEVEN:

Artikel 1

De in de bijlage bij deze beschikking vermelde technische specificaties worden vastgesteld als gemeenschappelijke technische specificaties voor de in lijst A van bijlage II bij Richtlijn 98/79/EG genoemde medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.

Artikel 2

Deze beschikking is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 7 mei 2002.

Voor de Commissie

Erkki LIIKANEN

Lid van de Commissie

⁽¹⁾ PB L 331 van 7.12.1998, blz. 1.

⁽²⁾ PB L 189 van 20.7.1990, blz. 17.

BIJLAGE

GTS — GEMEENSCHAPPELIJKE TECHNISCHE SPECIFICATIES VOOR MEDISCHE HULPMIDDELEN VOOR IN-VITRODIAGNOSTIEK

1. WERKINGSSFEER

Deze gemeenschappelijke technische specificaties zijn van toepassing op de in lijst A van bijlage II opgesomde hulpmiddelen:

- reagentia en reactieve producten, met inbegrip van het bijbehorende kalibratie- en controlemateriaal, voor de bepaling van de volgende bloedgroepen: ABO, rhesus (C, c, D, E, e) en anti-Kell,
- reagentia en reactieve producten, met inbegrip van het bijbehorende kalibratie- en controlemateriaal, voor het detecteren, confirmeren en kwantificeren van de aanwezigheid in menselijke specimen van merkers van besmetting met HIV (HIV-1 en -2), HTLV-I en -II, en hepatitis B, C en D.

2. DEFINITIES

(diagnostische) gevoeligheid

De kans dat het hulpmiddel een positief resultaat geeft in aanwezigheid van de doelmerker.

terecht positief

Een specimen waarvan bekend is dat het positief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel correct ingedeeld wordt.

fout-negatief

Een specimen waarvan bekend is dat het positief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel verkeerd ingedeeld wordt.

(diagnostische) specificiteit

De kans dat het hulpmiddel een negatief resultaat geeft in afwezigheid van de doelmerker.

fout-positief

Een specimen waarvan bekend is dat het negatief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel verkeerd ingedeeld wordt.

terecht negatief

Een specimen waarvan bekend is dat het negatief is voor de doelmerker en dat door het hulpmiddel correct ingedeeld wordt.

analytische gevoeligheid

Kan in het kader van de GTS uitgedrukt worden als de bepaalbaarheidsgrens, dat wil zeggen de kleinste hoeveelheid doelmerker die nauwkeurig kan worden aangetoond.

analytische specificiteit

Het vermogen van de methode om enkel de doelmerker te bepalen.

amplificatietechnieken voor nucleïnezuur (NAT)

In het kader van dit document wordt de term „NAT” gebruikt voor tests voor het detecteren en/of kwantificeren van nucleïnezuren hetzij door amplificatie van een doelsequentie, hetzij door amplificatie van een signaal, hetzij door hybridisatie.

sneltest

In deze context betekent „sneltest” de tests die voor een enkel specimen afzonderlijk of in een kleine reeks kunnen worden gebruikt en die ontworpen zijn om een snel resultaat te verschaffen voor tests die decentraal („near-patient”) worden uitgevoerd.

robuustheid

De robuustheid van een analytische procedure is een maatstaf van het vermogen ervan niet beïnvloed te worden door kleine maar doelbewuste variaties in methodeparameters en verschaft een aanwijzing van de betrouwbaarheid ervan bij normaal gebruik.

faalpercentage van het gehele systeem

Het faalpercentage van het gehele systeem is de faalfrequentie wanneer het volledige proces volgens de voorschriften van de fabrikant uitgevoerd wordt.

3. GEMEENSCHAPPELIJKE TECHNISCHE SPECIFICATIES (GTS) VOOR PRODUCTEN ALS OMSCHREVEN IN BIJLAGE II, LIJST A VAN RICHTLIJN 98/79/EG**3.1. GTS voor het onderzoek van de doeltreffendheid van reagentia en reactieve producten voor het detecteren, confirmeren en kwantificeren van de aanwezigheid in menselijke specimen van merkers van besmetting met HIV (HIV-1 en -2), HTLV-I en -II, en hepatitis B, C, D***Algemene beginselen*

- 3.1.1. Hulpmiddelen voor het aantonen van virusinfecties, die in de handel gebracht worden voor gebruik als opsporings- en/of diagnostische tests, moeten aan dezelfde eisen inzake gevoeligheid en specificiteit voldoen (zie tabel 1).
- 3.1.2. Hulpmiddelen die door de fabrikant bestemd zijn voor het testen van andere lichaamsvloeistoffen dan serum of plasma, bv. urine, speeksel, enz., moeten aan dezelfde GTS-eisen inzake gevoeligheid en specificiteit voldoen als serum- of plasmatests. Het doeltreffendheidsonderzoek omvat het testen van monsters afkomstig van dezelfde personen, zowel met de goed te keuren tests als met respectievelijk een serum- of plasmatest.
- 3.1.3. Hulpmiddelen die door de fabrikant bestemd zijn voor zelftesten, dat wil zeggen in een thuissituatie, moeten aan dezelfde GTS-eisen inzake gevoeligheid en specificiteit voldoen als de desbetreffende hulpmiddelen voor professioneel gebruik. De desbetreffende delen van het doeltreffendheidsonderzoek moeten door onervaren gebruikers uitgevoerd (of herhaald) worden om de werking van het hulpmiddel en de gebruiksaanwijzing te valideren.
- 3.1.4. Alle doeltreffendheidsonderzoeken moeten worden uitgevoerd door rechtstreekse vergelijking met een goedgekeurd hulpmiddel met aanvaardbare doeltreffendheid. Het voor de vergelijking gebruikte hulpmiddel moet voorzien zijn van een CE-markering indien het op het tijdstip van het doeltreffendheidsonderzoek in de handel is.
- 3.1.5. Indien bij een onderzoek afwijkende testresultaten geïdentificeerd worden, moeten deze resultaten voorzover mogelijk rechtgezet worden, bijvoorbeeld:
 - door onderzoek van het afwijkende monster met andere testsystemen,
 - door gebruik van een alternatieve methode of merker,
 - door herbeoordeling van de klinische toestand van de patiënt en van de diagnose, en
 - door het testen van follow-up-monsters.
- 3.1.6. Doeltreffendheidsonderzoeken moeten worden uitgevoerd bij een aan de Europese populatie gelijkwaardige populatie.
- 3.1.7. Bij het doeltreffendheidsonderzoek gebruikte positieve specimen moeten zodanig gekozen worden dat ze de verschillende stadia van de desbetreffende ziekte(n), verschillende antilichaampatronen, verschillende genotypes, verschillende subtypes, enz. weerspiegelen.
- 3.1.8. Voor hulpmiddelen voor bloedonderzoek (met uitzondering van HBsAg-tests), moeten alle terecht positieve monsters door het van een CE-markering te voorziene hulpmiddel als positief geïdentificeerd worden (tabel 1). Voor HBsAg-tests moet de prestatie als geheel van het nieuwe hulpmiddel ten minste gelijkwaardig zijn aan die van het al goedgekeurde hulpmiddel (zie beginsel 3.1.4). De gevoeligheid van de diagnostische test in het beginstadium van de infectie (seroconversie) moet in overeenstemming zijn met de stand van de techniek. Ongeacht of aanvullende tests van dezelfde of van aanvullende seroconversiepanelen door de aangemelde instantie dan wel door de fabrikant worden uitgevoerd, moeten de resultaten de aanvankelijke gegevens van het doeltreffendheidsonderzoek bevestigen (zie tabel 1).
- 3.1.9. De voor een doeltreffendheidsonderzoek gebruikte negatieve specimen moeten zodanig worden gekozen dat ze de doelpopulatie waarvoor de test bestemd is, bijvoorbeeld bloeddonors, ziekenhuispatiënten, zwangere vrouwen, enz., weerspiegelen.
- 3.1.10. Voor doeltreffendheidsonderzoek van screeningtests (tabel 1) moeten de bloeddonorpopulaties van ten minste twee bloedinzamelingscentra onderzocht worden en opeenvolgende bloeddonaties omvatten, waarbij bloeddonors die voor de eerste maal bloed geven, niet uitgesloten worden.
- 3.1.11. Hulpmiddelen moeten een specificiteit van ten minste 99,5 % op bloeddonaties vertonen, tenzij anders aangeduid in de aangehechte tabellen. De specificiteit moet worden berekend aan de hand van de frequentie van herhaaldelijk reactieve (d.i. fout-positieve) resultaten bij bloeddonors die negatief zijn voor de doelmerker.
- 3.1.12. Als onderdeel van het doeltreffendheidsonderzoek moet het effect van mogelijk storende stoffen worden vastgesteld. De te onderzoeken mogelijke storende stoffen zijn in zekere mate afhankelijk van de samenstelling van het reagens en van de configuratie van de test. De identificatie van mogelijke storende stoffen is een onderdeel van de risicoanalyse die vereist is in het kader van de essentiële eisen waaraan elk nieuw hulpmiddel moet voldoen; het kan gaan om:
 - specimen die „verwante” infecties vertegenwoordigen,

- specimens van multiparae, dat wil zeggen vrouwen die meer dan één zwangerschap achter de rug hebben, of van patiënten die reumafactor in het bloed hebben,
- voor recombinante antigenen, menselijke antilichamen tegen componenten van het expressiesysteem, bijvoorbeeld anti-E. coli of anti-gist.

- 3.1.13. Voor hulpmiddelen die volgens de bedoeling van de fabrikant met serum en plasma gebruikt worden, moet bij het doeltreffendheidsonderzoek de gelijkwaardigheid voor serum en plasma aangetoond worden. Dit moet voor ten minste 50 donaties gebeuren.
- 3.1.14. Voor hulpmiddelen bestemd voor gebruik met plasma moet bij het doeltreffendheidsonderzoek de prestatie van het hulpmiddel worden gecontroleerd bij gebruik van alle anticoagulantia die volgens de fabrikant bij het hulpmiddel gebruikt kunnen worden. Dit moet voor ten minste 50 donaties gebeuren.
- 3.1.15. Als onderdeel van de vereiste risicoanalyse moet het faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden, in herhaalde tests op laag-positieve specimens bepaald worden.

3.2. **Bijkomende vereisten voor amplificatietechnieken voor nucleïnezuur (NAT)**

De doeltreffendheidsonderzoekscriteria voor NAT-tests zijn weergegeven in tabel 2.

- 3.2.1. Voor amplificatietests van doelsequenties moet voor elk testmonster een functionele controle (interne controle) overeenkomstig de stand van de techniek plaatsvinden. Deze controle moet voorzover mogelijk voor het gehele proces gebeuren, dat wil zeggen extractie, amplificatie/hybridisatie, detectie.
- 3.2.2. De analytische gevoeligheid of aantoonbaarheidsgrens voor NAT-tests moet uitgedrukt worden als 95 % positieve afkappaarde. Dit is de analytconcentratie waarbij 95 % van de tests positieve resultaten geven na seriële verdunningen van internationaal referentiemateriaal, bijvoorbeeld een WHO-standaard of gekalibreerde referentiematerialen.
- 3.2.3. De detectie van genotypes moet worden aangetoond door validatie van het primer- of probe-ontwerp en moet ook worden gevalideerd door het testen van gekarakteriseerde gegenotypeerde monsters.
- 3.2.4. De resultaten van kwantitatieve NAT-tests moeten terug te voeren zijn op internationale standaarden of gekalibreerde referentiematerialen, indien beschikbaar, en moeten in de in het specifieke toepassingsgebied gebruikte internationale eenheden worden uitgedrukt.
- 3.2.5. NAT-tests kunnen worden gebruikt voor het opsporen van virussen in antilichaam-negatieve monsters, dat wil zeggen pre-seroconversie-monsters. Virussen binnen immuuncomplexen kunnen zich anders gedragen dan vrije virussen, bijvoorbeeld tijdens een centrifugatiestap. Het is derhalve belangrijk dat tijdens betrouwbaarheidsstudies ook antilichaam-negatieve (pre-seroconversie-) monsters onderzocht worden.
- 3.2.6. Voor het onderzoek van mogelijke carry-over moeten in het kader van robuustheidstudies ten minste vijf testruns op afwisselend hoog-positieve en negatieve specimens uitgevoerd worden. De hoog-positieve monsters moeten bestaan uit monsters met van nature hoge virusniveaus.
- 3.2.7. Het faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden moet door het testen van laag-positieve monsters bepaald worden. Laag-positieve specimens moeten een virusconcentratie bevatten die overeenkomt met driemaal de 95 % positieve afkappingsconcentratie.

3.3. **GTS voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven van reagentia en reactieve producten voor het detecteren, confirmeren en kwantificeren van de aanwezigheid in menselijke specimens van markeringen van besmetting met HIV (HIV-1 en -2), HTLV-I en -II, en hepatitis B, C en D (enkel immunologische tests)**

- 3.3.1. De criteria voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven moeten er borg voor staan dat elke partij systematisch de relevante antigenen, epitopen en antilichamen aantoonbaar maakt.
- 3.3.2. De door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven van de partijen moeten ten minste 100 voor de desbetreffende analyt negatieve specimens omvatten.

3.4. **GTS voor het doeltreffendheidsonderzoek van reagentia en reactieve producten voor het bepalen van bloedgroepantigenen: ABO-systeem (A, B), rhesus (C, c, D, E, e) en Kell (K)**

De criteria voor het doeltreffendheidsonderzoek van reagentia en reactieve producten voor het bepalen van de bloedgroepen ABO (A, B), rhesus (C, c, D, E, e) en Kell (K), zijn opgesomd in tabel 9.

- 3.4.1. Alle doeltreffendheidsonderzoeken moeten door rechtstreekse vergelijking met een goedgekeurd hulpmiddel met aanvaardbare doeltreffendheid uitgevoerd worden. Het voor de vergelijking gebruikte hulpmiddel moet voorzien zijn van een CE-markering indien het op het tijdstip van het doeltreffendheidsonderzoek in de handel is.
- 3.4.2. Indien bij een onderzoek afwijkende testresultaten geïdentificeerd worden, moeten deze resultaten voorzover mogelijk rechtgezet worden, bijvoorbeeld:
- door onderzoek van het afwijkende monster met andere testsystemen,
 - door gebruik van een alternatieve methode.
- 3.4.3. Doeltreffendheidsonderzoeken moeten worden uitgevoerd bij een aan de Europese populatie gelijkwaardige populatie.

- 3.4.4. Bij het doeltreffendheidsonderzoek gebruikte positieve specimens moeten zodanig gekozen worden dat ze wisselende en zwakke antigeenexpressie weerspiegelen.
- 3.4.5. Als onderdeel van het doeltreffendheidsonderzoek moet het effect van mogelijk storende stoffen worden vastgesteld. De te onderzoeken mogelijke storende stoffen zijn in zekere mate afhankelijk van de samenstelling van het reagens en van de configuratie van de test. De identificatie van mogelijke storende stoffen is een onderdeel van de risicoanalyse die vereist is in het kader van de essentiële eisen waaraan elk nieuw hulpmiddel moet voldoen.
- 3.4.6. Voor hulpmiddelen bestemd voor gebruik met plasma moet bij het doeltreffendheidsonderzoek de prestatie van het hulpmiddel bij gebruik van alle door de fabrikant opgegeven anticoagulantia die bij het hulpmiddel gebruikt kunnen worden, gecontroleerd worden. Dit moet voor ten minste 50 donaties gebeuren.
- 3.5. **GTS voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven van reagentia en reactieve producten voor het bepalen van bloedgroepantigenen: ABO (A, B), rhesus (C, c, D, E, e) en Kell (K)**
- 3.5.1. De criteria voor de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven moeten er borg voor staan dat elke partij systematisch de relevante antigenen, epitopen en antilichamen aantoonst.
- 3.5.2. De eisen waaraan de door de fabrikant uitgevoerde tests met het oog op het vrijgeven van de partijen moeten voldoen, zijn opgesomd in tabel 10.

Tabel 1: Screeningstests: anti-HIV-1 en -2, anti-HTLV-I en -II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV- 1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimen	400 HIV-1 100 HIV-2 met inbegrip van 40 non-B-subtypes, moeten alle beschikbare HIV-1-subtypes vertegenwoordigd zijn door ten minste 3 monsters per subtype	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 met inbegrip van genotypes 1a-4a: ten minste 20 monsters/genotype genotypes 4 non-a 5: ten minste 10 monsters/genotype	400 rekening houdende met het subtype	400 met inbegrip van de evaluatie van andere HBV-merkers
	Seroconversiepanels	20 panels 10 bijkomende panels (bij aangemelde instantie of fabrikant)	Te bepalen indien beschikbaar	20 panels 10 bijkomende panels (bij aangemelde instantie of fabrikant)	20 panels 10 bijkomende panels (bij aangemelde instantie of fabrikant)	Te bepalen indien beschikbaar
Analytische gevoeligheid	Standaarden				0,5 µg/l (Franse/Britse standaard zolang geen WHO-standaard beschikbaar is)	
Specificiteit	Niet-geselecteerde donors (met inbegrip van donors die voor de eerste maal bloed geven)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Ziekenhuispatiënten	200	200	200	200	200
	Bloedspecimens die mogelijk kruisreactie vertonen (RF+, verwante virussen, zwangere vrouwen, enz.)	100	100	100	100	100

Tabel 2: NAT-tests voor HIV-1, HCV, HBV, HTLV-I/II (kwalitatief en kwantitatief; geen moleculaire typering)

NAT	HIV-1		HCV		HBV		HTLV- I/II		Aanvaardings-criteria
	Kwalitatief	Kwantitatief	Kwalitatief	Kwantitatief Zoals voor HIV kwantitatief	Kwalitatief	Kwantitatief Zoals voor HIV kwantitatief	Kwalitatief	Kwantitatief Zoals voor HIV kwantitatief	
Gevoeligheid Aantoonbaarheidsgrens Bepaling van analytische gevoeligheid (IE/ml; bepaald met WHO-standaarden of gekalibreerde referentiematerialen)	Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat ten minste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde	Aantoonbaarheidsgrens: zoals voor kwalitatieve tests; Bepaalbaarheidsgrens: verdunningen (half-log 10 of minder) van gekalibreerde referentiepreparaten, definitie van onderste en bovenste bepaalbaarheidsgrens, precisie, juistheid, „lineair” meetbereik, „dynamisch bereik”. Reproduceerbaarheid bij verschillende concentraties aantonen	Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat ten minste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde		Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat ten minste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde		Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1): verscheidene verdunningsreeksen tot grensconcentratie; statistische analyse (bv. Probit-analyse) op basis van een monster dat ten minste in 24-voud bepaald is, berekening van de 95 % afkapwaarde		
Doeltreffendheid van aantoning en bepaling van genotypes/subtypes	Ten minste 10 monsters per subtype (voorzover beschikbaar) Celkweeksupernatants (kunnen in de plaats treden voor zeldzame HIV-1-subtypes) Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1): voorzover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn, kunnen in-vitrokopieën een mogelijkheid zijn	Verdunningsreeksen van alle desbetreffende genotypes/subtypes, bij voorkeur van referentiematerialen, voorzover beschikbaar Er kunnen met geschikte methoden gekwantificeerde kopieën of plasmiden worden gebruikt	Ten minste 10 monsters per genotype (voorzover beschikbaar) Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren (1): voorzover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn, kunnen in-vitrokopieën een mogelijkheid zijn		Voorzover gekalibreerde genotypereferentiematerialen beschikbaar zijn Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren: voorzover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn, kunnen in-vitrokopieën een mogelijkheid zijn		Voorzover gekalibreerde genotypereferentiematerialen beschikbaar zijn Overeenkomstig de EP-validatierichtsnoeren: voorzover gekalibreerde subtypereferentiematerialen beschikbaar zijn, kunnen in-vitrokopieën een mogelijkheid zijn		

NAT	HIV-1		HCV		HBV		HTLV- I/II		Aanvaardings- criteria
	Kwalitatief	Kwantitatief	Kwalitatief	Kwantitatief	Kwalitatief	Kwantitatief	Kwalitatief	Kwantitatief	
				Zoals voor HIV kwantitatief		Zoals voor HIV kwantitatief		Zoals voor HIV kwantitatief	
Diagnostische specificiteit negatieve monsters	500 bloeddonders	100 bloeddonders	500 bloeddonders		500 bloeddonders		500 afzonderlijke bloeddonaties		
Merkers die een kruisre- actie kunnen veroor- zaken	Aantonen door geschikt testontwerp (bv. verge- lijking van sequenties) en/of het testen van ten minste 10 menselijke retroviruspositieve (bv. HTLV) monsters	Zoals voor kwalitatieve tests	Door testontwerp en/of het testen van ten minste 10 menselijke flaviviruspositieve (bv. HGV, YFV) monsters		Door testontwerp en/of het testen van ten minste 10 andere DNA- viruspositieve monsters		Door testontwerp en/of het testen van ten minste 10 menselijke retroviruspositieve (bv. HIV) monsters		
Robuustheid		Zoals voor kwalitatieve tests							
Kruisbesmetting	Ten minste 5 runs met afwisselend hoogposi- tieve (waarvan bekend is dat ze van nature voor- komen) en negatieve monsters		Ten minste 5 runs met afwisselend hoogposi- tieve (waarvan bekend is dat ze van nature voor- komen) en negatieve monsters		Ten minste 5 runs met afwisselend hoogposi- tieve (waarvan bekend is dat ze van nature voor- komen) en negatieve monsters		Ten minste 5 runs met afwisselend hoogposi- tieve (waarvan bekend is dat ze van nature voor- komen) en negatieve monsters		
Remming	Interne controle, bij voorkeur door het door- lopen van de volledige NAT-procedure		Interne controle, bij voorkeur door het door- lopen van de volledige NAT-procedure		Interne controle, bij voorkeur door het door- lopen van de volledige NAT-procedure		Interne controle, bij voorkeur door het door- lopen van de volledige NAT-procedure		
Faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden	Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × 95 % positieve afkapconcentratie		Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × 95 % positieve afkapconcentratie		Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × 95 % positieve afkapconcentratie		Ten minste 100 met virus verrijkte monsters met 3 × 95 % positieve afkapconcentratie		99 % tests positief

(¹) Richtsnoeren van de Europese farmacopee.

NB: Aanvaardingscriteria voor „faalpercentage van het gehele systeem waarbij fout-negatieve resultaten optreden” = 99/100 tests positief.

Tabel 3: Sneltests: anti-HIV-1 en -2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV-I en -II

		Anti-HIV-1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV-I/II	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimen	Zelfde criteria als voor screeningtests	Zelfde criteria als voor screeningtests	Zelfde criteria als voor screeningtests	Zelfde criteria als voor screeningtests	Zelfde criteria als voor screeningtests	Zelfde criteria als voor screeningtests
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimen	1 000 bloeddonoraties 200 klinische specimen 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonoraties 200 klinische specimen 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonoraties 200 klinische specimen 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonoraties 200 klinische specimen 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	1 000 bloeddonoraties 200 klinische specimen 200 monsters afkomstig van zwangere vrouwen 100 mogelijk storende monsters	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabel 4: Bevestigings-/aanvullende tests voor anti-HIV-1 en -2, anti-HTLV-I en -II, anti-HCV, HBsAg

		Anti-HIV bevestigingstest	Anti-HTLV bevestigingstest	HCV aanvullende test	HBsAg bevestigingstest	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimen	200 HIV-1 en 100 HIV-2 Met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia en die verschillende antilichaampatronen weerspiegelen	200 HTLV-I en 100 HTLV-II	300 HCV Met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia en die verschillende antilichaampatronen weerspiegelen genotypes 1-4a: 15 monsters; genotypes 4 (non a), 5: 5 monsters; 6: indien beschikbaar	300 HBsAg Met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia 20 „hoogpositieve” monsters (> 50 ng HBsAg/ml); 20 monsters in het afkapbereik	Correcte identificatie als positief (of onbestemd), niet negatief
	Seroconversiepanels	15 seroconversiepanels/panels met lage titer		15 seroconversiepanels/panels met lage titer	15 seroconversiepanels/panels met lage titer	
Analytische gevoeligheid	Standaarden				HBsAg-standaarden (AdM, NIBSC, WHO)	
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimen	200 bloeddonthaties 200 klinische monsters, met inbegrip van monsters afkomstig van zwangere vrouwen 50 mogelijk storende monsters, met inbegrip van monsters met onbestemde resultaten in andere bevestigingstests	200 bloeddonthaties 200 klinische monsters, met inbegrip van monsters afkomstig van zwangere vrouwen 50 mogelijk storende monsters, met inbegrip van monsters met onbestemde resultaten in andere bevestigingstests	200 bloeddonthaties 200 klinische monsters, met inbegrip van monsters afkomstig van zwangere vrouwen 50 mogelijk storende monsters, met inbegrip van monsters met onbestemde resultaten in andere bevestigingstests	20 fout-positieven in de overeenkomstige screeningstest ⁽¹⁾ 50 mogelijk storende monsters	Geen fout-positieve resultaten/ ⁽¹⁾ geen neutralisatie

⁽¹⁾ Aanvaardingscriteria geen neutralisatie voor HBsAg bevestigingstest.

Tabel 5: HIV-1-antigeen

		HIV-1 antigeentest	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimen	50 HIV-1-Ag-positief 50 celkweeksupernatants, met inbegrip van verschillende HIV-1-subtypes en HIV-2	Correcte identificatie (na neutralisatie)
	Seroconversiepanels	20 seroconversiepanels/panels met lage titer	
Analytische gevoeligheid	Standaarden	AdM of eerste internationale referentie	< 50 pg/ml
Diagnostische specificiteit		200 bloeddonthaties 200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	≥ 99,5 % na neutralisatie

Tabel 6: Serotyperingstest: HCV

		HCV-1 serotyperingstest	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimen	200 met inbegrip van genotypes 1-4a: > 20 monsters. 4 (non a); 5: > 10 monsters; 6: indien beschikbaar	≥ 95 % overeenkomst tussen serotypering en genotypering
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimen	100	

Tabel 7: **HBV-merkers: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg**

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	100 gevaccineerden 100 op natuurlijke wijze besmette personen	200 met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia (acuut/chronisch, enz.)	200 met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia (acuut/chronisch, enz.)	200 met inbegrip van monsters afkomstig van verschillende infectiestadia (acuut/chronisch, enz.)	≥ 98 %
	Seroconversiepanels	10 follow-ups of anti-HBs seroconversies	Indien beschikbaar			
Analytische gevoeligheid	Standaarden	WHO-standaard			PEI-standaard	Anti-HBs: < 10 mIE/ml
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimens	500 met inbegrip van klinische monsters	200 bloeddontaties	200 bloeddontaties	200 bloeddontaties	≥ 98 %
		50 mogelijk storende monsters	200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	

Tabel 8: **HDV-merkers: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta-antigeen**

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta-antigeen	Aanvaardingscriteria
Diagnostische gevoeligheid	Positieve specimens	100 met bepaling van HBV-merkers	50 met bepaling van HBV-merkers	50 met bepaling van HBV-merkers	≥ 98 %
Diagnostische specificiteit	Negatieve specimens	200 met inbegrip van klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 met inbegrip van klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	200 met inbegrip van klinische monsters 50 mogelijk storende monsters	≥ 98 %

Tabel 9: Bloedgroepen ABO, rhesus (C, c, D, E, e) en Kell

	1	2	3
Specificiteit	Aantal tests per aanbevolen methode	Totaal aantal te testen monsters voor een in de handel te brengen product	Totaal aantal te testen monsters voor een nieuwe formulering, of gebruik van goed gekarakteriseerde reagentia
Anti-A, B en AB	500	3 000	1 000
Anti-D	500	3 000	1 000
Anti-C, c, E	100	1 000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Aanvaardingscriteria:

Alle bovenvermelde reagentia moeten testresultaten vertonen die vergelijkbaar zijn met die van goedgekeurde reagentia met aanvaardbare prestaties met betrekking tot de aangegeven reactiviteit van het hulpmiddel. Voor goedgekeurde reagentia waarvan de toepassing of het gebruik gewijzigd of uitgebreid werd, moeten bijkomende tests worden uitgevoerd in overeenstemming met de in kolom 1 (boven) aangeduide eisen.

Het doeltreffendheidsonderzoek van anti-D-reagentia moet tests tegen een reeks zwakke RhD- en gedeeltelijke Rh-monsters, naargelang het beoogde gebruik van het product, omvatten.

Kwalificaties:

Klinische monsters: 10 % van de testpopulatie
 Neonatale specimens: > 2 % van de testpopulatie
 ABO-monsters: > 40 % A, B positief
 „Zwak D”: > 2 % rhesuspositieven

Tabel 10: Criteria voor het vrijgeven van de partijen voor bloedgroepen ABO, rhesus (C, c, D, E, e) en Kell

Eisen inzake specificiteitstests op elk reagens

1. Testreagentia

Bloedgroepreagentia		Minimumaantal te testen controlecellen					
	Positieve reacties				Negatieve reacties		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	Zwak 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		

(*) Enkel met aanbevolen technieken waarvoor reactiviteit tegen deze antigenen wordt aangegeven.

NB: Polyklonale reagentia moeten met een breder panel van cellen getest worden om de specificiteit te bevestigen en de aanwezigheid van ongewenste verontreinigende antilichamen uit te sluiten.

Aanvaardingscriteria

Elke reagenspartij moet met alle aanbevolen technieken ondubbelzinnige positieve of negatieve resultaten vertonen, in overeenstemming met de resultaten van het doeltreffendheidsonderzoek.

2. Controlematerialen (rode bloedcellen)

Het fenotype van rode bloedcellen die bij de controle van bovenvermelde bloedtyperingsreagentia worden gebruikt, moet met goedgekeurde hulpmiddelen worden bevestigd.