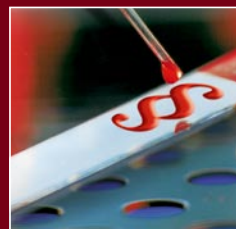


Auszug aus

Klaus Matzen und Dominique Jaeger (Hrsg.)



Juristische Praxis in den Life Sciences

Die wichtigsten Gesetze, Verordnungen, Richtlinien für
Bio- und Gentechnologie, Medizintechnik und Pharmaindustrie

ISBN 3-928383-26-4

968 Seiten

68,00 EUR

© BIOCOM AG, Berlin

BIOCOM

© BIOCOM AG, Berlin 2007

Juristische Praxis in den Life Sciences

Herausgeber: Dr. Klaus Matzen und Dr. Dominique Jaeger
Gestaltung: Michaela Reblin

Verlag & Produktion:
BIOCOM AG, Stralsunder Str. 58-59, D-13355 Berlin
Tel. +49 (0)30 264921-0, Fax +49 (0)30 264921-11
www.biocom.de, eMail: info@biocom.de

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches oder Teilen daraus, vorbehalten.
Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm, Datenträger oder einem anderen Verfahren) reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

ISBN: 3-928383-26-4

Entscheidung der Kommission vom 07. Mai 2002 über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-vitro-Diagnostika

*(Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2002) 1344)
(Text von Bedeutung für den EWR)
(2002/364/EG)³⁾*

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN –

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom

27. Oktober 1998 über In-Vitro-Diagnostika¹⁾, insbesondere auf Artikel 5 Absatz 3 Unterabsatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die Richtlinie 98/79/EG enthält die grundlegenden Anforderungen, denen In-Vitro-Diagnostika genügen müssen, wenn sie in Verkehr gebracht werden; bei Einhaltung der harmonisierten Normen ist von Konformität mit den einschlägigen grundlegenden Anforderungen auszugehen.

(2) Abweichend von diesen allgemeinen Grundsätzen wird bei der Ausarbeitung von Gemeinsamen Technischen Spezifikationen die in einigen Mitgliedstaaten herrschende gängige Praxis berücksichtigt, der zufolge bei besonderen Produkten, die hauptsächlich für die Bewertung der Sicherheit von Blut- und Organspenden verwendet werden, solche Spezifikationen von den Behörden verabschiedet werden; diese Gemeinsamen Technischen Spezifikationen können für die Bewertung und Neubewertung der Leistung verwendet werden.

(3) Wissenschaftliche Sachverständige unterschiedlicher Interessengruppen waren am Entwurf der Gemeinsamen Technischen Spezifikationen beteiligt.

(4) Richtlinie 98/79/EG sieht vor, dass die Mitgliedstaaten von der Einhaltung der grundlegenden Anforderungen bei Produkten ausgehen, die in Übereinstimmung mit Gemeinsamen Technischen Spezifikationen ausgelegt und hergestellt wurden, welche für bestimmte Produkte der höchsten Risikoklasse festgelegt sind. In diesen Spezifikationen müssen in geeigneter Weise die Kriterien für die Bewertung und die Neubewertung der Leistung, die Chargenfreigabekriterien, die Referenzmethoden und die Referenzmaterialien festgelegt werden.

(5) Die Hersteller müssen in der Regel die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen einhalten. Kommen die Hersteller in hinreichend begründeten Fällen diesen Spezifikationen nicht nach, so müssen sie Lösungen wählen, die dem Niveau der Spezifikationen zumindest gleichwertig sind.

(6) Die in dieser Entscheidung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des durch Artikel 6 Absatz 2 der Richtlinie 90/385/EWG des Rates²⁾ eingerichteten Ausschusses –

³⁾ ABl. L 131 vom 16.5.2002, S. 17.

¹⁾ ABl. L 331 vom 7.12.1998, S. 1.

²⁾ ABl. L 189 vom 20.7.1990, S. 17.

HAT FOLGENDE ENTSCHEIDUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Die im Anhang der vorliegenden Entscheidung aufgeführten technischen Spezifikationen werden als Gemeinsame Technische Spezifikationen für die in Anhang II Liste A der Richtlinie 98/79/EG genannten In-Vitro-Diagnostika verabschiedet.

Artikel 2

Diese Entscheidung ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 7. Mai 2002

Für die Kommission

Erkki Liikanen

Mitglied der Kommission

Anhang

GTS – Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-Vitro-Diagnostika

1. Geltungsbereich

Diese Gemeinsamen Technischen Spezifikationen gelten für die in Anhang II Liste A aufgeführten Diagnostika:

- Reagenzien und Reagenzprodukte, einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien, zur Bestimmung folgender Blutgruppen: ABNull-System, Rhesus (C, c, D, E, e), Kell-System;
- Reagenzien und Reagenzprodukte, einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien, zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern von HIV-Infektionen (HIV 1 und 2), HTLV 1 und II sowie Hepatitis B, C und D in Proben menschlichen Ursprungs.

2. Begriffsbestimmungen

(diagnostische) Sensitivität

Die Wahrscheinlichkeit, dass das Produkt bei Vorhandensein des Zielmarkers einen positiven Befund anzeigt.

echt positiv

Der positive Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist bekannt und wird von dem Produkt korrekt angezeigt.

falsch negativ

Der positive Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist bekannt, wird von dem Produkt jedoch nicht korrekt angezeigt.

(diagnostische) Spezifität

Die Wahrscheinlichkeit, dass das Produkt bei Nichtvorhandensein des Zielmarkers einen negativen Befund anzeigt.

falsch positiv

Der negative Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist bekannt, wird von dem Produkt jedoch nicht korrekt angezeigt.

echt negativ

Der negative Befund einer Probe hinsichtlich des Zielmarkers ist, bekannt und wird von dem Produkt korrekt angezeigt.

analytische Sensitivität

Im Zusammenhang mit den GTS kann sie als Nachweisgrenze definiert werden, d. h. die kleinste Menge des Zielmarkers, die sich genau nachweisen lässt.

analytische Spezifität

Sie gibt an, in welchem Maße sich mit dem Verfahren ausschließlich der Zielmarker nachweisen lässt.

Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken (NAT)

Im vorliegenden Zusammenhang bezeichnet der Begriff „NAT“ Tests für den Nachweis bzw. die Quantifizierung von Nukleinsäuren entweder durch Amplifikation einer Zielsequenz oder durch Amplifikation eines Signals oder auch durch Hybridisierung.

Schnelltest

Im vorliegenden Zusammenhang bezeichnet der Begriff „Schnelltest“ Tests, die nur einmalig oder in kleinen Reihen verwendet werden können und die dafür ausgelegt sind, schnelle Befunde durch patientennahe Tests zu liefern.

Robustheit

Die Robustheit eines Analyseverfahrens zeigt, in welchem Maße es von kleinen, absichtlichen Veränderungen der Verfahrensparameter unbeeinflusst bleibt, und gibt an, wie verlässlich es unter normalen Einsatzbedingungen ist.

Ausfallrate des Gesamtsystems

Die Ausfallrate des Gesamtsystems gibt an, wie häufig Fehler auftreten, wenn das gesamte Verfahren nach den Angaben des Herstellers durchgeführt wurde.

3. Gemeinsame Technische Spezifikationen (GTS) für Produkte, die in Anhang II Liste A der Richtlinie 98/79/EG festgelegt sind

- 3.1. **GTS für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern von HIV-Infektionen (HIV 1 und 2), HTLV I und II sowie Hepatitis B, C und D in Proben menschlichen Ursprungs**

Allgemeine Grundsätze

- 3.1.1. Produkte zum Nachweis von Virusinfektionen, unabhängig davon, ob diese zur Verwendung als Screening- und/oder Diagnosetests in Verkehr gebracht werden, müssen den gleichen Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen (s. Tabelle 1).
- 3.1.2. Produkte, die vom Hersteller für den Test von anderen Körperflüssigkeiten als Serum oder Plasma bestimmt sind, z. B. Urin, Speichel usw., müssen den gleichen GTS-Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen wie Serum- oder Plasmatests. Bei der Leistungsbewertung sind Proben derselben Individuen sowohl mittels der zuzulassenden Tests als auch mittels eines Serum- bzw. Plasmatests zu untersuchen.
- 3.1.3 Produkte, die vom Hersteller für die Eigenanwendung, d. h. die Anwendung in einer häuslichen Umgebung, bestimmt sind, müssen den gleichen GTS-Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität genügen wie entsprechende Produkte für die Anwendung in einem professionellen Umfeld. Die betreffenden Teile der Leistungsbewertung sind von geeigneten Laienanwendern durchzuführen (oder zu wiederholen), um die Funktionsweise des Produkts und seine Bedienungsanleitung zu validieren.
- 3.1.4. Sämtliche Leistungsbewertungen sind in direktem Vergleich mit einem etablierten Produkt akzeptabler Leistung durchzuführen. Sobald das System der CE-Kennzeichnung für In-Vitro-Diagnostika etabliert ist, muss für den Vergleich ein CE-gekennzeichnetes Produkt herangezogen werden, sofern ein solches zum Zeitpunkt der Leistungsbewertung am Markt verfügbar ist.
- 3.1.5. Treten innerhalb einer Bewertung voneinander abweichende Testergebnisse auf, so sind sie möglichst weitgehend aufzuklären, beispielsweise

- durch eine Bewertung der abweichenden Probe in weiteren Tests,
 - durch die Verwendung eines alternativen Verfahrens oder Markers,
 - durch die Überprüfung des Patienten im Hinblick auf seinen klinischen Status und seine Diagnose und
 - durch das Testen von Folgeproben.
- 3.1.6. Leistungsbewertungen sind anhand einer Population durchzuführen, die der europäischen Bevölkerung entspricht.
- 3.1.7. In einer Leistungsbewertung verwendete positive Proben sind so auszuwählen, dass sie verschiedene Stadien der betreffenden Krankheit(en), unterschiedliche Antikörpermuster, unterschiedliche Genotypen, Subtypen usw. widerspiegeln.
- 3.1.8. Bei Blut-Screening-Produkten (mit Ausnahme der HBsAg-Tests) muss das Produkt, das die CE-Kennzeichnung erhalten soll, für alle echt positiven Proben einen positiven Befund anzeigen (Tabelle 1). Bei HbsAg-Tests muss das neue Produkt eine Gesamtleistung erbringen, die derjenigen des etablierten Produkts (vgl. Grundsatz 3.1.4) zumindest gleichwertig ist. Die diagnostische Sensitivität von Produkten während der frühen Infektionsphase (Serokonversion) muss dem Stand der Technik entsprechen. Unabhängig davon, ob von der benannten Stelle oder dem Hersteller weitere Tests an den gleichen oder an zusätzlichen Serokonversionspanels vorgenommen werden, müssen die Ergebnisse die ursprünglichen Daten der Leistungsbewertung bestätigen (s. Tabelle 1).
- 3.1.9. In einer Leistungsbewertung verwendete negative Proben sind so festzulegen, dass sie die Zielpopulation widerspiegeln, für die der Test bestimmt ist, beispielsweise Blutspender, Krankenhauspatienten, Schwangere usw.
- 3.1.10. Bei Leistungsbewertungen für Screening-Assays (Tabelle 1) sind Blutspenderpopulationen von mindestens zwei Blutspendezentren zu untersuchen, wobei es sich um aufeinander folgende Blutspenden handeln muss, die nicht zwecks Ausschluss von Erstspendern selektiert wurden.
- 3.1.11. Sofern in den beigefügten Tabellen nicht anders angegeben, müssen die Produkte bei Blutspenden eine Spezifität von mindestens 99,5 % aufweisen. Die Spezifität wird berechnet, indem man berücksichtigt, wie häufig bei Blutspendern, die hinsichtlich des Zielmarkers negativ sind, bei wiederholter Testung ein reaktives Ergebnis (d. h. ein falsch positiver Befund) auftritt.
- 3.1.12. Im Rahmen der Leistungsbewertung sind die Produkte auch im Hinblick auf die Wirkung potenziell störender Substanzen zu bewerten. Welche potenziell störenden Substanzen untersucht werden, hängt bis zu einem gewissen Grad von der Zusammensetzung des Reagens und dem Aufbau des Tests ab. Die Ermittlung potenziell störender Stoffe ist Bestandteil der Risikoanalyse, die nach den grundlegenden Anforderungen für jedes neue Produkt vorgeschrieben ist; dies kann beispielsweise auch Folgendes umfassen:
- Proben, die „verwandte“ Infektionen darstellen,
 - Multipara-Proben, d. h. Proben von Frauen, die mehrmals schwanger waren; weiterhin Proben von Patienten, die einen positiven Rheumafaktor-Befund aufweisen,
 - bei rekombinanten Antigenen Proben, die menschliche Antikörper gegen Komponenten des Expressionssystems, wie beispielsweise Anti-E. coli oder Anti-Hefen aufweisen.
- 3.1.13. Bei Produkten, die vom Hersteller zur Untersuchung von Serum und Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Serum-Plasma-Entsprechung nachzuweisen. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden zu führen.
- 3.1.14. Bei Produkten, die zur Verwendung mit Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Leistung des Produkts unter Verwendung aller Antikoagulanzen nachzuweisen, die der Hersteller für die Verwendung mit diesem Produkt angibt. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden zu führen.
- 3.1.15. Als Bestandteil der erforderlichen Risikoanalyse ist die zu falsch negativen Befunden führende Ausfallrate des Gesamtsystems in wiederholten Tests an schwach positiven Proben zu ermitteln.

3.2. Zusätzliche Anforderungen für Nukleinsäuren-Amplifikationstechniken (NAT)

Die Kriterien für die Leistungsbewertung von NAT-Assays sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

- 3.2.1. Bei Assays zur Amplifikation von Zielsequenzen entspricht eine Funktionskontrolle für jede Probe (interne Kontrolle) dem Stand der Technik. Diese Kontrolle soll möglichst das ganze Verfahren, d. h. die Extraktion, Amplifikation/Hybridisierung und den Nachweis überprüfen.
- 3.2.2. Die analytische Sensitivität oder die Nachweisgrenze bei NAT-Assays muss durch den 95 % positiven Cut-Off-Wert angegeben werden. Dieser Wert entspricht der Analytenkonzentration, bei der in 95 % der Testläufe positive Befunde angezeigt werden, und zwar bei Verdünnungsreihen eines internationalen Referenzmaterials, z. B. eines WHO-Standards, oder eines daran kalibrierten Referenzmaterials.
- 3.2.3. Die Genotyperkennung ist durch geeignete Primer- oder Sondenauslegung nachzuweisen und durch Testen genotypisierter Bezugsproben zu validieren.
- 3.2.4. Die Ergebnisse quantitativer NAT-Assays müssen sich auf internationale Standards oder an ihnen kalibrierte Referenzmaterialien, sofern vorhanden, zurückführen lassen und in internationalen Einheiten ausgedrückt werden, die in dem speziellen Anwendungsbereich verwendet werden.
- 3.2.5. NAT-Assays können zum Virusnachweis in antikörper-negativen Proben, d. h. Proben aus der Präserokonversionsphase, verwendet werden. Viren innerhalb von Immunkomplexen können sich, beispielsweise während eines Zentrifugiervorgangs, anders als freie Viren verhalten. Daher ist es wichtig, dass in Robustheitsstudien antikörper-negative Proben (aus der Präserokonversionsphase) enthalten sind.
- 3.2.6. Zur Untersuchung möglicher Verschleppungen sind mindestens fünf Testreihen mit abwechselnd hoch positiven und negativen Proben während der Robustheitsprüfung durchzuführen. Die hoch positiven Proben sollen auch Proben mit natürlich auftretenden, hohen Virustitern umfassen.
- 3.2.7. Die Ausfallrate des Gesamtsystems, die zu falsch negativen Befunden führt, ist durch das Testen schwach positiver Proben zu ermitteln. Diese schwach positiven Proben müssen eine Viruskonzentration enthalten, die dem Dreifachen der Viruskonzentration des 95 % positiven Cut-Off-Wertes entspricht.

3.3. GTS für Freigabetests des Herstellers bei Reagenzien und Reagenzprodukten zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern von HIV-Infektionen (HIV 1 und 2), HTLV I und II sowie Hepatitis B, C und D in Proben menschlichen Ursprungs (nur Immuno-Assays)

- 3.3.1. Durch die Freigabekriterien des Herstellers ist sicherzustellen, dass jede Charge die relevanten Antigene, Epitope und Antikörper einheitlich und durchgängig erkennt.
- 3.3.2. Die Chargenfreigabetests des Herstellers müssen mindestens 100 Proben mit negativem Befund für den relevanten Analyten umfassen.

3.4. GTS für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: ABNull-System (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e), Kell-System (K)

Die Kriterien für die Leistungsbewertung von Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung der Blutgruppen ABNull-System (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) und Kell-System (K) sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

- 3.4.1. Sämtliche Leistungsbewertungen sind in direktem Vergleich mit einem etablierten Produkt akzeptabler Leistung durchzuführen. Sobald das System der CE-Kennzeichnung für In-Vitro-Diagnostika etabliert ist, muss für den Vergleich ein CE-gekennzeichnetes Produkt herangezogen werden, sofern ein solches zum Zeitpunkt der Leistungsbewertung am Markt verfügbar ist.

- 3.4.2. Treten innerhalb einer Bewertung abweichende Testergebnisse auf, so sind sie möglichst weitgehend aufzuklären, beispielsweise
 - durch eine Bewertung der abweichenden Probe in weiteren Tests,
 - durch die Verwendung eines alternativen Verfahrens.
 - 3.4.3. Leistungsbewertungen sind an einer Population durchzuführen, die der europäischen Bevölkerung entspricht.
 - 3.4.4. Die für die Leistungsbewertung verwendeten positiven Proben sind so auszuwählen, dass sie auch eine abweichende und schwache Antigen-Expression widerspiegeln.
 - 3.4.5. Als Teil der Leistungsbewertung sind die Produkte auch im Hinblick auf die Wirkung potenziell störender Substanzen zu bewerten. Welche potenziell störenden Substanzen bewertet werden, hängt bis zu einem gewissen Grad von der Zusammensetzung des Reagens und dem Versuchsaufbau ab. Die Ermittlung potenziell störender Substanzen ist Bestandteil der Risikoanalyse, die nach den grundlegenden Anforderungen für jedes neue Produkt vorgeschrieben ist.
 - 3.4.6. Bei Produkten, die zur Verwendung mit Plasma bestimmt sind, ist bei der Leistungsbewertung die Leistung des Produkts unter Verwendung aller Antikoagulanzen nachzuweisen, die der Hersteller für die Verwendung mit diesem Produkt angibt. Der Nachweis ist an mindestens 50 Spenden zu führen.
- 3.5. GTS für Freigabetests des Herstellers bei Reagenzien und Reagenzprodukten zur Bestimmung folgender Blutgruppen-Antigene: ABNull-System (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e), Kell-System (K)**
- 3.5.1. Durch die Kriterien für die Freigabetests des Herstellers ist sicherzustellen, dass für jede Charge die relevanten Antigene, Epitope und Antikörper einheitlich und durchgängig erkennbar sind.
 - 3.5.2. Die Anforderungen an die Chargenfreigabetests der Hersteller sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 1: „Screening“-Tests: Anti-HIV 1 und 2, Anti-HTTV 1 und II, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBc

	Anti-HIV 1/2	Anti-HTL I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostische Sensitivität	400 HIV-1 100 HIV-2 Darunter: 40 Non-B-Subtypen, alle verfügbaren HIV-1-Subtypen sollten mit mindestens 3 Proben je Subtyp vertreten sein	300 HTTV-1 100 HTTV-1	400 Einschließlich Genotypen Ia-4a: mindestens 20 Proben je Genotyp, Genotyp 4 Non-a sowie 5: mindestens 10 Proben je Genotyp	400 Darunter auch Berücksichtigung der Subtypen	400 Einschließlich Bewertung anderer HBV-Marker
	Serokonversionspanels 20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	Festzulegen, wenn verfügbar	20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	20 Panels 10 weitere Panels (bei benannter Stelle oder Hersteller)	Festzulegen, wenn verfügbar
Analytische Sensitivität	Standards			0,5 ng/ml (nationaler frz./brit. Standard, bis WHO-Standard vorliegt)	
Spezifität	Nicht selektierte Spender (einschließlich Erstspender)	5 000	5 000	5 000	5 000
	Krankenhauspatienten	200	200	200	200
	Blutproben mit möglicher Kreuzreaktion (RF-positiv, verwandte Viren, Schwan- gere usw.)	100	100	100	100

Tabelle 2: NAT-Tests bei HIV 1, HCV, HBV und HTLV I/II (qualitative und quantitative Typisierung)

	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium	
	Qualitative Tests	Quantitative Tests	Qualitative Tests	Quantitative Tests	Qualitative Tests	Quantitative Tests	Qualitative Tests	Quantitative Tests		
NAT	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; mehrere Verdünnungsreihen innerhalb Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse), ausgehend von mindestens 24 Replikaten; Berechnung des Cut-Off-Werts (95 %)	Nachweisgrenze wie bei qualitativen Tests; Quantifizierungsgrenze: Verdünnungen (halb-log10 oder weniger) kalibrierter Referenzpräparate, Festlegung der unteren/oberen Quantifizierungsgrenze, Präzision, Genauigkeit, „linearer“ Bereich, „dynamischer Bereich“; Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Konzentrationsstufen ist nachzuweisen	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; mehrere Verdünnungsreihen bis in Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse), ausgehend von mindestens 24 Replikaten; Berechnung des Cut-Off-Werts (95 %)	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; mehrere Verdünnungsreihen innerhalb Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse), ausgehend von mindestens 24 Replikaten; Berechnung des Cut-Off-Werts (95 %)	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; mehrere Verdünnungsreihen innerhalb Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse), ausgehend von mindestens 24 Replikaten; Berechnung des Cut-Off-Werts (95 %)	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; mehrere Verdünnungsreihen innerhalb Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse), ausgehend von mindestens 24 Replikaten; Berechnung des Cut-Off-Werts (95 %)	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; mehrere Verdünnungsreihen innerhalb Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse), ausgehend von mindestens 24 Replikaten; Berechnung des Cut-Off-Werts (95 %)	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; mehrere Verdünnungsreihen innerhalb Grenzkonzentration; statistische Analyse (z. B. Probitanalyse), ausgehend von mindestens 24 Replikaten; Berechnung des Cut-Off-Werts (95 %)	Wie bei quantitativen HIV-Tests	Wie bei quantitativen HIV-Tests
Genotyp/Subtyp-Bestimmung Effizienz der quantitativen Bestimmung	Mindestens 10 Proben je Subtyp (sofern vorhanden) Zellkulturübersände (können seltene HIV-1-Subtypen ersetzen)	Verdünnungsreihen aller relevanten Genotypen/Subtypen, vorzugsweise von Referenzmaterialien, sofern vorhanden. Mittels geeigneter Verfahren quantifizierte transkripte oder Plasmide dürfen verwendet werden.	Mindestens 10 Proben je Genotyp (sofern vorhanden)	Mindestens 10 Proben je Genotyp (sofern vorhanden)	Soweit kalibrierte Genotyp-Referenzmaterialien vorhanden sind	Soweit kalibrierte Genotyp-Referenzmaterialien vorhanden sind	Soweit kalibrierte Genotyp-Referenzmaterialien vorhanden sind	Wie bei quantitativen HIV-Tests	Wie bei quantitativen HIV-Tests	
	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, <i>In-vitro</i> -Transkripte mögliche Alternativen		Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, <i>In-vitro</i> -Transkripte mögliche Alternativen	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, <i>In-vitro</i> -Transkripte mögliche Alternativen	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, <i>In-vitro</i> -Transkripte mögliche Alternativen	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, <i>In-vitro</i> -Transkripte mögliche Alternativen	Gemäß EU-Validierungselektlinie ¹⁾ ; soweit kalibrierte Subtyp-Referenzmaterialien vorhanden, <i>In-vitro</i> -Transkripte mögliche Alternativen	Wie bei quantitativen HIV-Tests	Wie bei quantitativen HIV-Tests	

	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Akzeptanzkriterium
	Qualitative Tests	Quantitative Tests	Qualitative Tests	Quantitative Tests	Qualitative Tests	Quantitative Tests	Qualitative Tests	Quantitative Tests	
NAT									
Diagnostische Spezifität negative Proben	500 Blutspender	100 Blutspender	500 Blutspender	500 Blutspender	500 Blutspender	500 Blutspender	500 Blutspender	500 Blutspender	
Marker mit möglicher Kreuzreaktion	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption (z. B. Sequenzvergleich) und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für Humanretroviren (z. B. HTLV) positiv sind	Wie bei qualitativen Tests	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für Humanflaviviren (z. B. HCV, YFV) positiv sind	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für DNA-Viren positiv sind	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für Humantretroviren (z. B. HIV) positiv sind	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für Humantretroviren (z. B. HIV) positiv sind	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für Humantretroviren (z. B. HIV) positiv sind	Durch Nachweis geeigneter Versuchskonzeption und/oder Tests an mindestens 10 Proben, die für Humantretroviren (z. B. HIV) positiv sind	
Robustheit		Wie bei qualitativen Tests							
Verschleppung	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben		Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	Mindestens 5 Reihen mit abwechselnd hoch positiven (bekanntlich natürlich vorkommenden) und negativen Proben	
Inhibition	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens		Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	Interne Kontrolle, vorzugsweise während des gesamten NAT-Verfahrens	
Zu falsch negativen Befunden führende Ausfallrate des Gesamtsystems	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Werts (95 %) angereicherte Proben		Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Werts (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Werts (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Werts (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Werts (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Werts (95 %) angereicherte Proben	Mindestens 100 mit der dreifachen Virenkonzentration des positiven Cut-Off-Werts (95 %) angereicherte Proben	99 % Assays positiv

¹⁾ Leitlinie des Europäischen Arzneibuchs
Anmerkung: Als Akzeptanzkriterium für die „zu falsch negativen Befunden führende Ausfallrate des Gesamtsystems“ gilt 99 positive Befunde bei 100 Tests.

Tabelle 3: Schnelltests für Anti-HIV 1 und 2, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HTIV I und II

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTIV I/II	Akzeptanzkriterien
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben	Kriterien wie bei Screening-Tests	Kriterien wie bei Screening-Tests	Kriterien wie bei Screening-Tests	Kriterien wie bei Screening-Tests	Kriterien wie bei Screening-Tests	Kriterien wie bei Screening-Tests
Diagnostische Spezifität	Negative Proben	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 Proben mit potenziell störenden Substanzen	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 Proben mit potenziell störenden Substanzen	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 100 Proben mit potenziell störenden Substanzen	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 Proben mit potenziell störenden Substanzen	1 000 Blutspenden 200 klinische Proben 200 Proben von Schwangeren 100 Proben mit potenziell störenden Substanzen	≥ 99 % (Anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabelle 4: Bestätigungs-/Ergänzungstests für Anti-HIV I und II, Anti-HTLV I und II, Anti-HCV, HBsAg

	Anti-HIV- Bestätigungstest	Anti-HTLV- Bestätigungstest	HCV- Ergänzungstest	HBsAg- Bestätigungstest	Akzeptanz- kriterien
Diagnostische Sensitivität	200 HIV I und 100 HIV 2 Darunter Proben aus verschiedenen Infektions- stadien und Proben, die verschiedene Antikörper- muster widerspiegeln	200 HTLV I und 100 HTLV II	300 HCV Darunter Proben aus ver- schiedenen Infektions- stadien und Proben, die verschiedene Antikörper- muster widerspiegeln Genotypen 1-4a: 15 Proben; Genotypen 4 (Non- a) und 5: 5 Proben, 6: sofern vorhanden	300 HBsAg Darunter Proben aus verschiedenen Infektionsstadien 20 hoch positive Proben (>50 ng HbsAg/ml); 20 Proben im Cut-Off- Bereich	Korrekte Bestim- mung als positiv (oder unbestimmt), nicht negativ
Analytische Sensitivität	15 Serokonversionspanels/ Niedrigtiterpanels		15 Serokonversionspanels/ Niedrigtiterpanels	15 Serokonversionspanels/ Niedrigtiterpanels	
Diagnostische Spezifität	200 Blutspenden 200 klinische Proben, darunter auch von Schwangeren 50 potenziell störende Proben, darunter auch Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests	200 Blutspenden 200 klinische Proben, darunter auch von Schwangeren 50 potenziell störende Proben, darunter auch Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Bestätigungstests	200 Blutspenden 200 klinische Proben, darunter auch von Schwangeren 50 potenziell störende Proben, darunter auch Proben mit unbestimmten Befunden aus anderen Ergänzungstests	20 falsch positive Befunde im entsprechenden Scree- ning-Test ¹⁾ 50 potenziell störende Proben	Keine falsch positiven Befunde ¹⁾ keine Neutralisierung

¹⁾ Akzeptanzkriterium: keine Neutralisierung bei HBsAg-Bestätigungstest.

Tabelle 5: HIV-1-Antigen

	HIV-1-Antigen-Assay	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	Positive Proben 50 HIV-1 Ag-positive Proben 50 Zellkulturübersände, darunter auch verschiedene HIV-1-Subtypen und HIV-2 20 Serokonversionspanels / Niedrigtitrpanels	Korrekte Bestimmung (nach Neutralisierung)
Analytische Sensitivität	Serokonversionspanels	< 50 pg/ml
Diagnostische Spezifität	Standards ADM oder 1. Internationales Referenzpräparat 200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	≥ 99,5 % nach Neutralisierung

Tabelle 6: Serotypisierungstest: HCV

	HCV-1 Serotypisierungstest	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	200 darunter auch Genotypen 1-4a: > 20 Proben 4 (Non-a); 5: > 10 Proben; 6: sofern vorhanden	≥ 95 % Übereinstimmung zwischen Serotypisierung und Genotypisierung
Diagnostische Spezifität	100 Negative Proben	

Tabelle 7: HBV-Marker: Anti-HBs, Anti-HBc IgM, Anti-HBe, HBsAg

	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBsAg	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	100 Impflinge 100 natürlich infizierte Personen	200 Darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/ chronisch usw.)	200 Darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/ chronisch usw.)	200 Darunter auch Proben aus verschiedenen Infektionsstadien (akut/ chronisch usw.)	≥ 98 %
Serokonversionspanels	10 Verkäufe oder Anti-HBs-Serokonversionen	Sofern verfügbar			
Analytische Sensitivität	WHO-Standard			PEI-Standard	Anti-HBs: <10 mIU/ml
Diagnostische Spezifität	500 Darunter auch klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	200 Blutspenden 200 klinische Proben 50 potenziell störende Proben	≥ 98 %

Tabelle 8: HDV-Marker: Anti-HDV, Anti-HDV IgM, Delta-Antigen

	Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta-Antigen	Akzeptanzkriterium
Diagnostische Sensitivität	100 Spezifizierung HBV-Marker Positive Proben	50 Spezifizierung HBV-Marker	50 Spezifizierung HBV-Marker	≥ 98 %
Diagnostische Spezifität	200 Darunter auch 50 potenziell störende Negative Proben	200 Darunter auch klinische Proben 50 potenziell störende Faktoren	200 Darunter auch klinische Proben 50 potenziell störende Proben	≥ 98 % klinische Proben Proben

Tabelle 9: Blutgruppen ABNull, Rhesus (C, c, D, E, e) und Kell-System (K)

	1	2	3
Spezifität	Anzahl der Tests je empfohlenem Verfahren	Für ein neues Produkt zu testende Gesamtporzentszahl	Für eine neue Formulierung zu testende Gesamtporzentszahl oder Verwendung klar charakterisierter Reagenzien
Anti A, B und 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

Akzeptanzkriterien:

Alle vorstehenden Reagenzien müssen hinsichtlich der behaupteten Reaktivität des Produkts Testergebnisse aufweisen, die mit etablierten Reagenzien mit akzeptabler Leistung vergleichbar sind. Bei etablierten Reagenzien, deren Anwendungsbereich oder Verwendungsart geändert oder erweitert wurde, sind weitere Tests gemäß den in Spalte 1 (s. o.) aufgeführten Anforderungen durchzuführen.
Die Leistungsbewertung von Anti-D-Reagenzien muss auch Tests an einer Reihe von schwachen RhD-Proben und partiellen Rh-Proben umfassen, je nach Verwendungszweck des Produkts.

Eigenschaften:

- Klinische Proben: 10 % der Testpopulation
- Proben von Neugeborenen > 2 % der Testpopulation
- ABNull-Proben: > 40 % von A, B positiv
- „D schwach“: > 2 % von Rhesus positiv

Tabelle 10: Chargenfreigabekriterien für die Blutgruppen ABNull, Rhesus (C, c, D, E, e), und Kell-System (K)
Testanforderungen an die Spezifität jedes Reagens

1. Testreagenzien

Blutgruppenreagenzien		Mindestanzahl der zu testenden Kontrollzellen				
	Positive Reaktionen				Negative Reaktionen	
	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	D schwach		r'r	r'r
Anti-D	2	2	2 ^{*)}		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r
Anti-C	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-c	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r
Anti-E	2	1	1		1	1
	R1R2	R2r	r'r		R2R2	
Anti-e	2	1	1		3	
	Kk				kk	
Anti-K	4				3	

^{*)} Nur mittels empfohlener technischer Verfahren, wenn Reaktivität auf diese Antigene angegehen ist.

Anmerkung: Polyklonale Reagenzien sind an einem breiteren Zellpanel zu testen, um die Spezifität zu bestätigen und das Vorliegen einer ungewollten Antikörperkontamination auszuschließen.

Akzeptanzkriterium:

Jede Charge eines Reagens muss im Einklang mit den Ergebnissen aus den Leistungsbewertungsdaten eindeutig positive oder negative Ergebnisse in allen empfohlenen technischen Verfahren aufweisen.

2. Kontrollmaterialien (Erythrozyten)

Der Phänotyp der Erythrozyten, die für die Kontrolle der vorstehenden Blutgruppenreagenzien verwendet werden, sollte unter Verwendung eines etablierten Produkts bestätigt werden

Fristablauf für CE-Kennzeichnung

Seit dem 7.12.05 ist der Vertrieb von In-vitro-Diagnostika (IVD) ohne CE-Zeichen in Deutschland nicht mehr zulässig.

Seit dem 7.12.03 besteht in Deutschland die Pflicht, neue Produkte mit einem CE-Zeichen zu versehen. Für eine Übergangszeit von zwei Jahren durften IVD, die vor dem 07.12.03 in den Verkehr gebracht worden waren, als sog. „Abverkauf“ ohne CE-Zeichen weiter vertrieben werden. Seit dem 7.12.05 ist diese Übergangsfrist abgelaufen. Ein Vertrieb von IVD ohne CE-Zeichen ist nicht mehr zulässig.

Die CE-Kennzeichnung ist somit eine Voraussetzung und ein sichtbares Zeichen für den Marktzutritt im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum. Weiterhin repräsentiert die Anbringung der CE-Kennzeichnung die Versicherung seitens des Herstellers, dass das gekennzeichnete Produkt alle Vorgaben der Richtlinie, insbesondere den Sicherheitsstandard und die technische Dokumentation sowie Angaben zu Produktprüfungen, Haltbarkeitsstudien und Validierungen, einhält. Diese Technischen Dokumentationen sind der jeweiligen benannten Stelle, einer im hoheitlichen Auftrag handelnden Institution, zur Prüfung und Genehmigung vorzulegen.