

Το κείμενο αυτό αποτελεί απλώς εργαλείο τεκμηρίωσης και δεν έχει καμία νομική ισχύ. Τα θεσμικά όργανα της Ένωσης δεν φέρουν καμία ευθύνη για το περιεχόμενό του. Τα αυθεντικά κείμενα των σχετικών πράξεων, συμπεριλαμβανομένων των προοιμίων τους, είναι εκείνα που δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είναι διαθέσιμα στο EUR-Lex. Αυτά τα επίσημα κείμενα είναι άμεσα προσβάσιμα μέσω των συνδέσμων που περιέχονται στο παρόν έγγραφο

► **B****ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

της 7ης Μαΐου 2002

σχετικά με κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση *in vitro*

[κοινοποιηθείσα υπό τον αριθμό E(2002) 1344]

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

(2002/364/ΕΚ)

(ΕΕ L 131 της 16.5.2002, σ. 17)

Τροποποιείται από:

Επίσημη Εφημερίδα

		αριθ.	σελίδα	ημερομηνία
► <u>M1</u>	Απόφαση 2009/108/ΕΚ της Επιτροπής της 3ης Φεβρουαρίου 2009	L 39	34	10.2.2009
► <u>M2</u>	Απόφαση 2009/886/ΕΚ της Επιτροπής της 27ης Νοεμβρίου 2009	L 318	25	4.12.2009
► <u>M3</u>	Απόφαση 2011/869/ΕΕ της Επιτροπής της 20ής Δεκεμβρίου 2011	L 341	63	22.12.2011
► <u>M4</u>	Εκτελεστική απόφαση (ΕΕ) 2019/1244 της Επιτροπής της 1ης Ιουλίου 2019	L 193	1	19.7.2019
► <u>M5</u>	Εκτελεστική απόφαση (ΕΕ) 2020/350 της Επιτροπής της 28ης Φεβρουαρίου 2020	L 63	3	3.3.2020

Διορθώνεται από:► **C1** Διορθωτικό ΕΕ L 348 της 29.12.2009, σ. 94 (2009/886/ΕΚ)

▼B

ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 7ης Μαΐου 2002

**σχετικά με κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τα ιατροτεχνολογικά
βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση in vitro**

[κοινοποιηθείσα υπό τον αριθμό E(2002) 1344]

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

(2002/364/ΕΚ)

Άρθρο 1

Οι τεχνικές προδιαγραφές που παρατίθενται στο παράρτημα της παρούσας απόφασης εγκρίνονται ως κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση in vitro που παρατίθενται στο παράρτημα II κατάλογος Α της οδηγίας 98/79/ΕΚ.

Άρθρο 2

Η παρούσα απόφαση απευθύνεται στα κράτη μέλη.

▼ M2

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΟΙΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ IN VITRO

1. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές που εκτίθενται στο παρόν παράρτημα εφαρμόζονται για τους σκοπούς του παραρτήματος II κατάλογος A της οδηγίας 98/79/ΕΚ.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΟΡΟΙ

(Διαγνωστική) ευαισθησία

Η πιθανότητα απόδοσης θετικού αποτελέσματος από το βοήθημα παρουσία του δείκτη-στόχου.

Αληθώς θετικό

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι θετικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται ορθώς από το βοήθημα.

Ψευδώς αρνητικό

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι θετικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται εσφαλμένα από το βοήθημα.

(Διαγνωστική) εξειδίκευση

Η πιθανότητα απόδοσης αρνητικού αποτελέσματος από το βοήθημα απουσία του δείκτη-στόχου.

Ψευδώς θετικό

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι αρνητικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται εσφαλμένα από το βοήθημα.

Αληθώς αρνητικό

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι αρνητικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται ορθώς από το βοήθημα.

Αναλυτική ευαισθησία

Η αναλυτική ευαισθησία μπορεί να εκφράζεται ως το όριο ανίχνευσης, δηλαδή ως η ελάχιστη ποσότητα του δείκτη-στόχου που δύναται να ανιχνευθεί με ακρίβεια.

Αναλυτική εξειδίκευση

Αναλυτική εξειδίκευση είναι η ικανότητα της μεθόδου να προσδιορίζει αποκλειστικά το δείκτη-στόχο.

Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων (NAT)

Ο όρος «τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων» (NAT) χρησιμοποιείται για δοκιμασίες που προορίζονται για την ανίχνευση ή/και τον ποσοτικό προσδιορισμό νουκλεϊνικών οξέων είτε με την ενίσχυση μιας ακολουθίας-στόχου είτε με την ενίσχυση ενός σήματος ή με υβριδισμό.

Δοκιμασία ταχείας διάγνωσης

Ο όρος «δοκιμασία ταχείας διάγνωσης» σημαίνει τα ποιοτικά ή ημι-ποσοτικά ιατροτεχνολογικά βοηθήματα της διάγνωσης in vitro, που χρησιμοποιούνται μεμονωμένα ή σε περιορισμένες σειρές και τα οποία περιλαμβάνουν μη αυτοματοποιημένες διαδικασίες και έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να δίνουν άμεσο αποτέλεσμα.

Ανθεκτικότητα

Ανθεκτικότητα μιας αναλυτικής διαδικασίας είναι η ικανότητά της να μην επηρεάζεται από περιορισμένες αλλά σκόπιμες τροποποιήσεις των παραμέτρων της μεθόδου και είναι ενδεικτική για την αξιοπιστία της μεθόδου κατά τη συνήθη χρήση.

▼ M2**Συχνότητα αστοχίας συστήματος**

Συχνότητα αστοχίας συστήματος είναι η συχνότητα αστοχιών κατά την εκτέλεση της πλήρους διαδικασίας σύμφωνα με τις υποδείξεις του κατασκευαστή.

▼ M5**Δοκιμασία πρώτης γραμμής**

Δοκιμασία πρώτης γραμμής είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ενός δείκτη ή μιας αναλυτέας ουσίας και η οποία μπορεί να ακολουθείται από δοκιμασία επιβεβαίωσης. Τα βοηθήματα που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για την παρακολούθηση ενός προηγούμενως προσδιορισμένου δείκτη ή αναλυτέας ουσίας δεν θεωρούνται δοκιμασίες πρώτης γραμμής.

Δοκιμασία επιβεβαίωσης

Δοκιμασία επιβεβαίωσης είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση αποτελέσματος αντίδρασης το οποίο προέκυψε από δοκιμασία πρώτης γραμμής.

▼ M2**Δοκιμασία τυποποίησης ιού**

Δοκιμασία τυποποίησης ιού είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τυποποίηση με ήδη γνωστά θετικά δείγματα και όχι για πρωτογενή διάγνωση μόλυνσης ή για διαλογή.

Δείγματα ορομετατροπής HIV

Ο όρος «δείγματα ορομετατροπής HIV» σημαίνει δείγματα:

- που είναι θετικά στο αντιγόνο p24 ή/και στο RNA του HIV και,
- αναγνωρίζονται από όλες τις δοκιμασίες διαλογής αντισωμάτων και,
- δίνουν θετικό ή απροσδιόριστο αποτέλεσμα στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης.

Δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV

Ο όρος «δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV» σημαίνει δείγματα:

- που είναι θετικά στο αντιγόνο p24 ή/και στο RNA του HIV και,
- δεν αναγνωρίζονται από όλες τις δοκιμασίες διαλογής αντισωμάτων και,
- δίνουν απροσδιόριστο ή αρνητικό αποτέλεσμα στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης.

3. ΚΟΙΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΥΠΑΓΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ Α ΤΗΣ ΟΔΗΓΙΑΣ 98/79/ΕΚ

3.1. Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για την αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για την ανίχνευση, την επιβεβαίωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό σε ανθρώπινα δείγματα δεικτών μόλυνσης από τους ιούς HIV (HIV 1 και 2), HTLV I και II και τους ιούς της ηπατίτιδας B, Γ, Δ

Γενικές αρχές

▼ M5

- 3.1.1. Τα βοηθήματα για την ανίχνευση μολύνσεων από ιούς πληρούν τις απαιτήσεις ευαισθησίας και εξειδίκευσης που προβλέπονται στον πίνακα 1, στον πίνακα 3, στον πίνακα 4 και στον πίνακα 5, οι οποίες ισχύουν ανάλογα με τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται τα οικεία βοηθήματα, τον τύπο του ιού και τις οντότητες προς εντοπισμό (αντιγόνο και/ή αντίσωμα). Βλέπε επίσης αρχή 3.1.11 για τις δοκιμασίες πρώτης γραμμής

▼ **M2**

- 3.1.2. Τα βοηθήματα που προορίζονται από τον κατασκευαστή για δοκιμασίες σωματικών υγρών πλην του ορού και του πλάσματος, π.χ. ούρων, σιέλου κ.λπ., πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις που θέτουν οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές ως προς την ευαισθησία και την εξειδίκευση με εκείνες των δοκιμασιών ορού ή πλάσματος. Κατά την αξιολόγηση των επιδόσεων υποβάλλονται σε δοκιμή δείγματα που προέρχονται από τα ίδια άτομα τόσο στις προς έγκριση δοκιμασίες όσο και στην αντίστοιχη δοκιμασία ορού ή πλάσματος.

▼ **M5**

- 3.1.3. Τα βοηθήματα για αυτοδιάγνωση πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις που θέτουν οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές ως προς την ευαισθησία και την εξειδίκευση με τα αντίστοιχα βοηθήματα που προορίζονται για επαγγελματική χρήση. Τα σχετικά μέρη της αξιολόγησης των επιδόσεων εκτελούνται (ή επαναλαμβάνονται) από κατάλληλους μη ειδήμονες χρήστες προς επικύρωση της λειτουργίας του βοηθήματος και των οδηγιών χρήσης. Οι μη ειδήμονες χρήστες που επιλέγονται για την αξιολόγηση επιδόσεων είναι αντιπροσωπευτικοί των ομάδων χρηστών για τις οποίες προορίζεται το βοήθημα.

Η αξιολόγηση επιδόσεων ενός βοηθήματος για αυτοδιάγνωση περιλαμβάνει, για κάθε σωματικό υγρό με το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί το βοήθημα, π.χ. ολικό αίμα, ούρα, σίελο κ.λπ., τουλάχιστον 200 μη ειδήμονες χρήστες που είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στη μόλυνση και τουλάχιστον 400 χρήστες που δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους, από τους οποίους τουλάχιστον 200 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να προσβληθούν. Η ευαισθησία και η εξειδίκευση του βοηθήματος για αυτοδιάγνωση στα χέρια των μη ειδημόνων χρηστών καθορίζεται βάσει της επιβεβαιωμένης μολυσματικής κατάστασης του ασθενούς.

▼ **M2**

- 3.1.4. Όλες οι αξιολογήσεις επιδόσεων βασίζονται σε απευθείας σύγκριση με εγκεκριμένο βοήθημα σύγχρονης τεχνολογίας. Το βοήθημα που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση πρέπει να φέρει το σήμα CE, αν κυκλοφορεί στην αγορά κατά τη χρονική στιγμή της αξιολόγησης των επιδόσεων.
- 3.1.5. Αν μια αξιολόγηση προσδιορίσει αντιφατικά αποτελέσματα δοκιμασιών, τα εν λόγω αποτελέσματα αναλύονται κατά το δυνατόν, για παράδειγμα:
- με την αξιολόγηση του αποκλίνοντος δείγματος με άλλα συστήματα δοκιμής,
 - με τη χρήση εναλλακτικής μεθόδου ή δείκτη,
 - με την επανεξέταση της κλινικής κατάστασης και της διάγνωσης του ασθενούς και
 - με την εξέταση επαναληπτικών δειγμάτων.
- 3.1.6. Οι αξιολογήσεις των επιδόσεων διεξάγονται σε πληθυσμό αντίστοιχο με εκείνον της Ευρώπης.
- 3.1.7. Τα θετικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων επιλέγονται κατά τρόπον ώστε να αντανakλούν διάφορα στάδια της αντίστοιχης ασθένειας (ή των αντίστοιχων ασθενειών), διάφορους τύπους αντισωμάτων, διάφορους γονοτύπους, διάφορους υποτύπους, μεταλλάξεις κ.λπ.
- 3.1.8. Η ευαισθησία με αληθώς θετικά δείγματα και δείγματα ορομετατροπής αξιολογείται ως εξής
- 3.1.8.1. Η διαγνωστική ευαισθησία της δοκιμασίας κατά την ορομετατροπή πρέπει να ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας. Ανεξάρτητα από τη διεξαγωγή περαιτέρω δοκιμών των ίδιων ή πρόσθετων πινάκων ορομετατροπής από τον κοινοποιημένο οργανισμό ή τον κατασκευαστή, τα αποτελέσματα πρέπει να επικυρώνουν τα αρχικά δεδομένα της αξιολόγησης επιδόσεων (βλέπε πίνακα 1). Οι πίνακες ορομετατροπής πρέπει να αρχίζουν με αρνητική δοκιμασία (δοκιμασίες) αίματος, ενώ τα διαστήματα μεταξύ των δοκιμασιών αίματος πρέπει να είναι μικρά.

▼ M2

- 3.1.8.2. Στην περίπτωση των βοηθημάτων ελέγχου αίματος (εξαιρουμένων των δοκιμασιών HbsAg και anti-HBc), όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά από το βοήθημα που πρόκειται να φέρει το σήμα CE (πίνακας 1). Στην περίπτωση των δοκιμασιών HbsAg και anti-HBc, οι συνολικές επιδόσεις του νέου βοηθήματος είναι τουλάχιστον αντίστοιχες με εκείνες του εγκεκριμένου βοηθήματος (βλέπε σημείο 3.1.4).
- 3.1.8.3. Για τις δοκιμασίες HIV:
- όλα τα δείγματα ορομετατροπής HIV πρέπει να είναι θετικά και
 - πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία τουλάχιστον 40 δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV. Τα αποτελέσματα πρέπει να ανταποκρίνονται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

▼ M5

- 3.1.9. Η αξιολόγηση των επιδόσεων των δοκιμασιών πρώτης γραμμής περιλαμβάνει 25 θετικά (αν είναι διαθέσιμα, σε περίπτωση σπάνιων μολύνσεων) δείγματα νεπού ορού της ίδιας ημέρας (≤ 1 ημέρα μετά τη δειγματοληψία).

▼ M2

- 3.1.10. Τα αρνητικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων ορίζονται κατά τρόπον ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού-στόχου για τον οποίο προορίζεται η δοκιμασία, π.χ. για αιμοδότες, νοσοκομειακούς ασθενείς, έγκυες γυναίκες κ.λπ.

▼ M5

- 3.1.11. Για την αξιολόγηση των επιδόσεων των δοκιμασιών πρώτης γραμμής (πίνακας 1 και πίνακας 3) εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, ενώ τα δείγματα προέρχονται από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να αποκλειστούν οι νέοι αιμοδότες.

▼ M2

- 3.1.12. Στην περίπτωση της αιμοδοσίας, η εξειδίκευση των βοηθημάτων ανέρχεται σε ποσοστό τουλάχιστον 99,5 %, αν δεν ορίζεται κάτι διαφορετικό στους συνημμένους πίνακες. Η εξειδίκευση υπολογίζεται βάσει της συχνότητας των κατ' επανάληψη αντιδρώντων (δηλαδή ψευδώς θετικών) αποτελεσμάτων από αρνητικούς στο δείκτη-στόχο αιμοδότες.
- 3.1.13. Στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων, τα βοηθήματα αξιολογούνται προκειμένου να εξακριβωθεί η δράση ουσιών που δύνανται να προκαλέσουν παρεμβολές. Οι υπό αξιολόγηση δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από τη σύνθεση του αντιδραστηρίου και τη διάταξη της δοκιμασίας. Οι δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες προσδιορίζονται στο πλαίσιο της ανάλυσης κινδύνων που επιβάλλεται από τις βασικές απαιτήσεις για κάθε νέο βοήθημα, δύνανται, ωστόσο, να περιλαμβάνουν, π.χ.:
- δείγματα που αντιπροσωπεύουν «συγγενείς» μολύνσεις,
 - δείγματα από πολύτοκα άτομα, δηλαδή γυναίκες που είχαν περισσότερες από μια εγκυμοσύνες, ή θετικούς στο ρευματοειδή παράγοντα ασθενείς,
 - για αντιγόνα που λαμβάνονται από ανασυνδυασμό γενετικού υλικού, ανθρώπινα αντισώματα έναντι στοιχείων του συστήματος έκφρασης, για παράδειγμα αντισώματα έναντι των κολοβακτηριδίων (*E.coli*) ή των ζυμομυκήτων.
- 3.1.14. Για τα βοηθήματα που προορίζονται από τον κατασκευαστή για χρήση με ορό και πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων πρέπει να αποδεικνύει ισοδυναμία ορού προς πλάσμα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 50 δείγματα (25 θετικά και 25 αρνητικά).
- 3.1.15. Για τα βοηθήματα που προορίζονται για χρήση με πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων πρέπει να ελέγχει τις επιδόσεις του βοηθήματος με όλα τα αντιπηκτικά που ο κατασκευαστής συνιστά να χρησιμοποιούνται με το βοήθημα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 50 δείγματα (25 θετικά και 25 αρνητικά).

▼ M2

- 3.1.16. Στο πλαίσιο της απαιτούμενης ανάλυσης κινδύνων, προσδιορίζεται η συχνότητα αστοχίας του συστήματος, από την οποία προκύπτουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, μέσω επαναληπτικών δοκιμασιών σε ασθενώς θετικά δείγματα.
- 3.1.17. Αν ένα νέο ιατροτεχνολογικό βοήθημα της διάγνωσης *in vitro* που ανήκει στον κατάλογο Α του παραρτήματος ΙΙ δεν καλύπτεται ρητά από τις κοινές τεχνικές προδιαγραφές, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές για συναφές βοήθημα. Συναφή βοηθήματα μπορούν να προσδιοριστούν σε διάφορα πλαίσια, π.χ. για την ίδια ή παρόμοια σκοπούμενη χρήση ή για παρόμοιους κινδύνους.

▼ M4

- 3.2. **Πρόσθετες απαιτήσεις για συνδυασμένες δοκιμασίες αντιγόνου και αντισωμάτων για τους ιούς HIV και HCV**
- 3.2.1. Οι συνδυασμένες δοκιμασίες αντιγόνου και αντισωμάτων για τον ιό HIV, που προορίζονται για την ανίχνευση του αντιγόνου p24 του ιού HIV-1 και αντισωμάτων ενάντια στους ιούς HIV-1/2, πληρούν τις απαιτήσεις ευαισθησίας και εξειδίκευσης (ειδικότητας) που καθορίζονται στον πίνακα 1 και στον πίνακα 5.
- 3.2.2. Οι συνδυασμένες δοκιμασίες αντιγόνου και αντισωμάτων για τον ιό ηπατίτιδας C (HCV), που προορίζονται για την ανίχνευση αντιγόνου του ιού HCV και αντισωμάτων ενάντια στον ιό HCV, πληρούν τις απαιτήσεις ευαισθησίας και εξειδίκευσης (ειδικότητας) που καθορίζονται στον πίνακα 1 και στον πίνακα 5. Οι πίνακες ορομετατροπής HCV για την αξιολόγηση των συνδυασμένων δοκιμασιών αντιγόνου και αντισωμάτων για τον ιό HCV ξεκινούν με μία ή περισσότερες αρνητικές αιμοληψίες και περιλαμβάνουν δείγματα από πρόωμη λοίμωξη HCV (θετικά για πυρηνικό αντιγόνο HCV και/ή για HCV RNA αλλά αρνητικά για anti-HCV). Οι συνδυασμένες δοκιμασίες αντιγόνου και αντισωμάτων για τον ιό HCV παρουσιάζουν βελτιωμένη ευαισθησία για τις πρόωμες λοιμώξεις HCV σε σύγκριση με τις δοκιμασίες με αντισώματα HCV μόνο.

▼ M2

- 3.3. **Πρόσθετες απαιτήσεις για τις τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων**
- Τα κριτήρια αξιολόγησης των επιδόσεων για δοκιμασίες που περιλαμβάνουν τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων παρατίθενται στον πίνακα 2.
- 3.3.1. Για τις δοκιμασίες που περιλαμβάνουν την ενίσχυση ακολουθιών-στόχων διεξάγεται για κάθε δείγμα έλεγχος λειτουργικότητας (εσωτερικός έλεγχος) σύγχρονου επιπέδου τεχνολογίας. Ο εν λόγω έλεγχος διεξάγεται, κατά το δυνατόν, καθ' όλα τα στάδια της διαδικασίας, δηλαδή κατά την εκχύλιση, την ενίσχυση/υβριδισμό και την ανίχνευση.

▼ M4

- 3.3.2. Η αναλυτική ευαισθησία ή το όριο ανίχνευσης των δοκιμασιών που περιλαμβάνουν τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων εκφράζεται με τη θετική τιμή αποκοπής 95 %. Η τιμή αυτή είναι η συγκέντρωση της αναλυτέας ουσίας στην οποία οι δοκιμασίες δίνουν θετικό αποτέλεσμα σε ποσοστό 95 % ύστερα από διαδοχικές αραιώσεις ενός διεθνούς υλικού αναφοράς, όποτε είναι διαθέσιμο, όπως π.χ. ενός διεθνούς προτύπου της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) ή ενός υλικού αναφοράς βαθμονομημένου έναντι διεθνούς προτύπου της ΠΟΥ.
- 3.3.2α. Οι ποιοτικές δοκιμασίες NAT για τον ιό HIV, που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της παρουσίας του ιού HIV στο αίμα, σε συστατικά του αίματος, σε κύτταρα, σε ιστούς ή σε όργανα, ή σε οποιαδήποτε παράγωγά τους, προκειμένου να αξιολογηθεί η καταλληλότητά τους για μετάγγιση, για μεταμόσχευση ή για χορήγηση κυττάρων, πρέπει να είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να ανιχνεύουν τόσο τον ιό HIV-1 όσο και τον ιό HIV-2.

▼ M4

- 3.3.2β. Οι ποιοτικές δοκιμασίες NAT για τον ιό HIV, πλην των δοκιμασιών ιολογικής τυποποίησης, πρέπει να είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να μπορούν να παρακάμψουν τυχόν αποτυχία της NAT σε κάποια περιοχή-στόχο στον HIV-1, π.χ. μέσω της χρήσης δύο ανεξάρτητων περιοχών-στόχων.

▼ M2

- 3.3.3. Η ανίχνευση γονοτύπου αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εναρκτήριου μορίου ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
- 3.3.4. Τα αποτελέσματα των ποσοτικών δοκιμασιών ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων είναι συγκρίσιμα με διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.
- 3.3.5. Οι δοκιμασίες ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων δύνανται να χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση ιών σε δείγματα που δεν περιέχουν αντισώματα, δηλαδή σε δείγματα προ της ορομετατροπής. Οι δεσμευμένοι εντός συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος ιοί ενδέχεται να εμφανίζουν διαφορετικές ιδιότητες σε σύγκριση με τους αδέσμευτους ιούς, για παράδειγμα κατά το στάδιο της φυγοκέντρωσης. Για το λόγο αυτό, οι μελέτες ανθεκτικότητας είναι σημαντικό να περιλαμβάνουν δείγματα που δεν περιέχουν αντισώματα (προ ορομετατροπής).
- 3.3.6. Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα για τη διερεύνηση πιθανών διασταυρούμενων αντιδράσεων. Τα εντόνως θετικά δείγματα συνίστανται σε δείγματα με φυσιολογικά υψηλούς τίτλους ιών.
- 3.3.7. Η συχνότητα αστοχίας συστήματος, από την οποία προκύπτουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, προσδιορίζεται μέσω του ελέγχου ασθενώς θετικών δειγμάτων. Τα ασθενώς θετικά δείγματα περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο του 95 % του θετικού ικού φορτίου αποκοπής.
- 3.4. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τον έλεγχο διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για την ανίχνευση, την επιβεβαίωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό σε ανθρώπινα δείγματα δεικτών μόλυνσης από τους ιούς HIV (HIV 1 και 2), HTLV I και II και τους ιούς της ηπατίτιδας B, Γ, Δ (μόνο ανοσολογικές δοκιμασίες).**
- 3.4.1. Τα κριτήρια του ελέγχου διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής διασφαλίζουν ότι κάθε παρτίδα προσδιορίζει σταθερά τα σχετικά αντιγόνα, επιτόπους και αντισώματα.

▼ M5

- 3.4.2. Ο έλεγχος διάθεσης παρτίδων που διενεργεί ο κατασκευαστής για τις δοκιμασίες πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τουλάχιστον 100 δείγματα που είναι αρνητικά στη συγκεκριμένη αναλυτέα ουσία.

▼ M2

- 3.5. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για την αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό των ακόλουθων αντιγόνων ομάδων αίματος: σύστημα ομάδων αίματος ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B)· σύστημα ομάδων αίματος Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)· σύστημα ομάδων αίματος Kell KEL1 (K).**

Στον πίνακα 9 παρατίθενται τα κριτήρια για την αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό των αντιγόνων ομάδων αίματος: σύστημα ομάδων αίματος ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B)· σύστημα ομάδων αίματος Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)· σύστημα ομάδων αίματος Kell KEL1 (K).

- 3.5.1. Όλες οι αξιολογήσεις επιδόσεων βασίζονται σε απευθείας σύγκριση με συγκεκριμένο βοήθημα σύγχρονης τεχνολογίας. Το βοήθημα που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση πρέπει να φέρει το σήμα CE, αν κυκλοφορεί στην αγορά κατά τη χρονική στιγμή της αξιολόγησης των επιδόσεων.

▼ **M2**

- 3.5.2. Αν μια αξιολόγηση προσδιορίσει αντιφατικά αποτελέσματα δοκιμασιών, τα εν λόγω αποτελέσματα αναλύονται κατά το δυνατόν, για παράδειγμα:
- με την αξιολόγηση του αποκλίνοντος δείγματος με άλλα συστήματα δοκιμής,
 - με τη χρήση εναλλακτικής μεθόδου.
- 3.5.3. Οι αξιολογήσεις των επιδόσεων διεξάγονται σε πληθυσμό αντίστοιχο με εκείνον της Ευρώπης.
- 3.5.4. Τα θετικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων επιλέγονται κατά τρόπον ώστε να αντανακλούν τη μεταβλητή και ασθενή έκφραση των αντιγόνων.
- 3.5.5. Στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων, τα βοηθήματα αξιολογούνται προκειμένου να εξακριβωθεί η δράση ουσιών που δύνανται να προκαλέσουν παρεμβολές. Οι υπό αξιολόγηση δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από τη σύνθεση του αντιδραστηρίου και τη διάταξη της δοκιμασίας. Οι δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες προσδιορίζονται στο πλαίσιο της ανάλυσης κινδύνων που επιβάλλεται από τις βασικές απαιτήσεις για κάθε νέο βοήθημα.
- 3.5.6. Για τα βοηθήματα που προορίζονται για χρήση με πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων ελέγχει τις επιδόσεις του βοηθήματος με όλα τα αντιπηκτικά που ο κατασκευαστής συνιστά να χρησιμοποιούνται με το βοήθημα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 50 δείγματα.
- 3.6. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τον έλεγχο διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό των αντιγόνων ομάδων αίματος: σύστημα ομάδων αίματος ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B)· σύστημα ομάδων αίματος Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (e), RH5 (e)· σύστημα ομάδων αίματος Kell KEL1 (K)**
- 3.6.1. Τα κριτήρια του ελέγχου διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής διασφαλίζουν ότι κάθε παρτίδα προσδιορίζει σταθερά τα σχετικά αντιγόνα, επιτόπους και αντισώματα.
- 3.6.2. Οι απαιτήσεις σχετικά με τον έλεγχο διάθεσης παρτίδων που διενεργεί ο κατασκευαστής σκιαγραφούνται στον πίνακα 10.

▼ **M3**

- 3.7. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τις δοκιμές της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD) για αναλύσεις αίματος**
- Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τις δοκιμές της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD) για αναλύσεις αίματος παρατίθενται στον πίνακα 11.

Πίνακας 1

Δοκιμασίες πρώτης γραμμής, με εξαίρεση τις ταχείες δοκιμασίες: anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab, anti-HTLV I/II, anti-HCV, HCV Ag/Ab, HBsAg, anti-HBc

		anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab	Anti-HTLV-I/II	anti-HCV, HCV Ag/Ab	HBsAg	Anti-HBc
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	400 HIV-1 100 HIV-2 συμπεριλαμβανομένων 40 υποτύπων «μη Β»: όλοι οι διαθέσιμοι υποτύποι HIV/1 πρέπει να αντιπροσωπεύονται από τουλάχιστον 3 δείγματα ανά υποτύπο	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (θετικά δείγματα) συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια μόλυνσης και με διαφορετικούς τύπους αντισωμάτων. Γονότυποι 1-4: > 20 δείγματα ανά γονότυπο (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων «μη α» του γονότυπου 4) 5: > 5 δείγματα 6: αν είναι διαθέσιμα	400 συμπεριλαμβανομένων υποτύπων	400 συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης άλλων δεικτών HBV
	Πίνακες ορομετατροπής	20 πίνακες 10 περαιτέρω πίνακες (σε κοινοποιημένο οργανισμό ή κατασκευαστή)	Ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι	20 πίνακες 10 περαιτέρω πίνακες (σε κοινοποιημένο οργανισμό ή κατασκευαστή)	20 πίνακες 10 περαιτέρω πίνακες (σε κοινοποιημένο οργανισμό ή κατασκευαστή)	Ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα				0,130 IU/ml (διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ: τρίτο διεθνές πρότυπο για HBsAg, υποτύποι ayw1/adw2, γονότυπος HBV B4, κωδικός NIBSC: 12/226)	
Εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Νοσοκομειακοί ασθενείς	200	200	200	200	200
	Δείγματα αίματος με δυνητική διασταυρούμενη αντίδραση (RF+, συγγενείς ιοί, έγκυοι κ.λπ.)	100	100	100	100	100

Πίνακας 2

Δοκιμασίες για τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων για ιούς HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (ποιοτικές και ποσοτικές δοκιμασίες· όχι προσδιορισμός των μοριακών χαρακτηριστικών)

Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Κριτήρια αποδοχής
	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV	ποιοτικές	ποιοτικές Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV	ποιοτικές	ποιοτικές Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV	
Ευαισθησία Όριο ανίχνευσης Ανίχνευση της αναλυτικής ευαισθησίας (IU/ml· ορισμός βάσει προτύπων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας ή βαθμονομημένων υλικών αναφοράς)	Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση (!): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 %	Όριο ανίχνευσης: όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποιοτικού προσδιορισμού· αραιώσεις (ημιλογαριθμικές 10 ή λιγότερες) βαθμονομημένων παρασκευασμάτων αναφοράς, ορισμός κατώτερου, ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβεια, ορθότητα, «γραμμικό» πεδίο μέτρησης, «δυναμικό πεδίο». Πρέπει να αποδεικνύεται η αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση (!): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 %		Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση (!): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 %		Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση (!): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 %		

▼ M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Κριτήρια αποδοχής
Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	
				Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV		Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV			
Αποδοτικότητα ανίχνευσης/ ποσοτικού προσδιορισμού γονοτύπων/υποτύπων	<p>Τουλάχιστον 10 δείγματα ανά υποτύπο (εφόσον είναι διαθέσιμα)</p> <p>Υπερκείμενα υγρά κυτταροκαλλιεργείων (θα μπορούσαν να υποκαταστήσουν σπάνιους υποτύπους HIV-1)</p> <p>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση⁽¹⁾, εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro</p>	<p>Σειρά αραιώσεων όλων των συναφών γονοτύπων/ υποτύπων, κατά προτίμηση υλικών αναφοράς, εφόσον είναι διαθέσιμα</p> <p>Δύνανται να χρησιμοποιηθούν ακολουθίες μεταγραφής ή πλασμίδια που έχουν προσδιοριστεί ποσοτικά με κατάλληλες μεθόδους.</p>	<p>Τουλάχιστον 10 δείγματα ανά υποτύπο (εφόσον είναι διαθέσιμα)</p> <p>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση⁽¹⁾, εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro.</p>		<p>Εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς γονοτύπου</p> <p>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση⁽¹⁾, εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro.</p>		<p>Εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς γονοτύπου</p> <p>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση⁽¹⁾, εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro.</p>		

▼ M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Κριτήρια αποδοχής
Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	
				Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV		Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV			
Διαγνωστική εξειδίκευση, αρνητικά δείγματα	500 αιμοδότες	100 αιμοδότες	500 αιμοδότες		500 αιμοδότες		500 επιμέρους δείγματα αίματος		
Δείκτες με δυνητικώς διασταυρούμενη αντίδραση	Με την κατάλληλη σχεδίαση της δοκιμασίας (π.χ. σύγκριση ακολουθιών) ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 θετικών δειγμάτων ανθρόπινων ρετροϊών (π.χ. HTLV)	Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποιοτικού προσδιορισμού	Με τη σχεδίαση της δοκιμασίας ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 θετικών δειγμάτων ανθρόπινων φλαβοϊών (π.χ. HGV, YFV)		Με τη σχεδίαση της δοκιμασίας ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 ακόμη θετικών δειγμάτων ιών DNA		Με τη σχεδίαση της δοκιμασίας ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 θετικών δειγμάτων ανθρόπινων ρετροϊών (π.χ. HIV-)		
Ανθεκτικότητα		Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποιοτικού προσδιορισμού							
Διασταυρούμενη μόλυνση	Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνωσ θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα		Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνωσ θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα		Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνωσ θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα		Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνωσ θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα		

▼ M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Κριτήρια αποδοχής
Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	ποιοτικές	
				Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV		Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV			
Αναστολή	Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων		Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων		Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων		Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων		
Συχνότητα αστοχίας συστήματος που αποδίδει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα	Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ικού φορτίου αποκοπής		Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ικού φορτίου αποκοπής		Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ικού φορτίου αποκοπής		Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ικού φορτίου αποκοπής		99/100 θετικές δοκιμασίες

(¹) Κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Σημείωση: Το κριτήριο αποδοχής για τη «συχνότητα αστοχίας συστήματος που αποδίδει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα» είναι 99/100 θετικές δοκιμασίες. Για τις ποσοτικές τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων θα διενεργηθεί μελέτη με τουλάχιστον 100 θετικά δείγματα που αντανακλούν τις συνθήκες συνθήκες των χρηστών (π.χ., μη προεπιλογή δειγμάτων). Συγχρόνως, θα εξαχθούν συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα δοκιμασιών για τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων. Για τις ποιοτικές τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων θα διενεργηθεί μελέτη για τη διαγνωστική ευαισθησία με τουλάχιστον 10 πίνακες ορομετατροπής. Συγχρόνως, θα εξαχθούν συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα δοκιμασιών για τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων.

Πίνακας 3

Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης: anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab, anti-HCV, HCV Ag/Ab, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I και II

		anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab	anti-HCV, HCV Ag/Ab	HBsAg	anti-HBc	anti-HTLV I και II	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1
	Πίνακες ορομετατροπής	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1	Ίδια κριτήρια με εκείνα του πίνακα 1
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	1 000 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα 200 δείγματα εγκύων 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	1 000 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα 200 δείγματα εγκύων 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	1 000 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα 200 δείγματα εγκύων 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	1 000 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα 200 κλινικά δείγματα 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	1 000 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα 200 δείγματα εγκύων 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Πίνακας 4

Δοκιμασίες επιβεβαίωσης και συμπληρωματικές δοκιμασίες για anti-HIV 1/ 2, HIV 1/2 Ag/Ab, anti-HTLV I και II, anti-HCV, HCV Ag/Ab, HBsAg

		Δοκιμασίες επιβεβαίωσης anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab	Δοκιμασίες επιβεβαίωσης anti-HTLV I και II	Συμπληρωματικές δοκιμασίες anti-HCV, HCV Ag/Ab	Δοκιμασίες επιβεβαίωσης HBsAg	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	200 HIV-1 και 100 HIV-2 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης και με διάφορους τύπους αντισωμάτων	200 HTLV-I και 100 HTLV-II	300 HCV (θετικά δείγματα) συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια μόλυνσης και με διάφορους τύπους αντισωμάτων. Γονότυποι 1–4: > 20 δείγματα (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων «μη a» του γονότυπου 4): Γονότυπος 5: > 5 δείγματα: Γονότυπος 6: αν είναι διαθέσιμα	300 HBsAg Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης 20 «υψηλώς θετικά» δείγματα (> 26 IU/ml)· 20 δείγματα στο εύρος τιμών αποκοπής	Ως ορθός προσδιορισμός θεωρείται ο θετικός (ή απροσδιόριστος), όχι ο αρνητικός
	Πίνακες ορομετατροπής	15 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου		15 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου	15 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου	
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα				Τρίτο διεθνές πρότυπο για HBsAg, υποτύποι ayw1/adw2, γονότυπος HBV B4, κωδικός NIBSC: 12/226	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	200 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων που προέρχονται από εγκύους 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης	200 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων που προέρχονται από εγκύους 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης	200 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων που προέρχονται από εγκύους 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες συμπληρωματικές δοκιμασίες	10 ψευδώς θετικά αποτελέσματα, όπως είναι διαθέσιμα από την αξιολόγηση των επιδόσεων της δοκιμασίας πρώτης γραμμής ⁽¹⁾ . 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	Καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα/ ⁽¹⁾ καμία εξουδετέρωση

⁽¹⁾ Κριτήρια αποδοχής: καμία εξουδετέρωση για τη δοκιμασία επιβεβαίωσης HBsAg.

▼ M4

Πίνακας 5

Αντιγόνο (Ag) HIV 1, αντιγόνο/αντισώματα (Ag/Ab) HIV, αντιγόνο (Ag) HCV, αντιγόνο/αντισώματα (Ag/Ab) HCV

		Δοκιμασίες HIV-1 Ag και HIV Ag/Ab	Δοκιμασίες HCV Ag και HCV Ag/Ab	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	50 θετικά για αντιγόνο HIV-1 50 υπερκείμενα υγρά κυτταροκαλλιερ- γειών, συμπεριλαμβανομένων διαφορετι- κών υποτύπων HIV-1 και HIV-2	25 δείγματα θετικά για πυρηνικό αντι- γόνο HCV και/ή για HCV RNA αλλά αρνητικά για anti-HCV, που να περι- λαμβάνουν τους γονότυπους 1-6 του HCV (εάν κάποιος γονότυπος δεν είναι διαθέσιμος, παρέχεται αιτιολόγηση)	Βλέπε γενική αρχή στην παράγραφο 3.1.8.
	Πίνακες ορομετατροπής ⁽¹⁾	20 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου	20 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου	
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Αντιγόνο HIV-1 p24, 1ο διεθνές αντι- δραστήριο αναφοράς, κωδικός NIBSC: 90/636	Το όριο ανίχνευσης του πυρηνικού αντι- γόνου HCV διερευνάται με χρήση αραι- ώσεων του διεθνούς προτύπου της ΠΟΥ για το πυρηνικό αντιγόνο HCV (HCV core Ag, κωδ. προϊόντος: PEI 129096/12)	Για το αντιγόνο HIV-1 p24: ≤ 2 IU/ml
Διαγνωστική εξειδίκευση		200 δείγματα αιμοδοσίας 200 κλινικά δείγματα 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	200 δείγματα αιμοδοσίας, 200 κλινικά δείγματα, 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	> 99,5 % μετά την εξουδετέρωση ή, εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη δοκιμα- σία εξουδετέρωσης, μετά τη διευ- κρίνιση της κατάστασης του δείγ- ματος σύμφωνα με τις γενικές αρχές της παραγράφου 3.1.5

(¹) Ο συνολικός αριθμός πινάκων ορομετατροπής για συνδυασμένες δοκιμασίες Ag/Ab (από τους πίνακες 1 και 5) δεν χρειάζεται να είναι μεγαλύτερος από 30.

▼ M2

Πίνακας 6

Οροτυπική και γονοτυπική δοκιμασία: HCV

		Οροτυπική και γονοτυπική δοκιμασία HCV	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	200 (θετικά δείγματα) Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφο- ρετικά στάδια της μόλυνσης και διάφορους τύπους αντισωμάτων. Γονότυποι 1 – 4: > 20 δείγματα (συμπεριλαμ- βανομένων υποτύπων μη-α του γονοτύπου 4) 5: > 5 δείγματα 6: αν είναι διαθέσιμα	≥ 95 % συμφωνία μεταξύ της οροτυπικής και της γονοτυπικής δοκιμασίας ▶ C1 > 95 % συμφωνία μεταξύ της γονοτυπι- κής δοκιμασίας και της δοκιμασίας προσδιορι- σμού αλληλουχίας ◀
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	100	

Πίνακας 7

Λείκτες HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

		anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	HBeAg	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	100 εμβολιασθέντες 100 άτομα που μολύνθηκαν με φυσικό τρόπο	200 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης (οξεία/χρόνια κ.λπ.) Τα κριτήρια αποδοχής πρέπει να εφαρμόζονται μόνο σε δείγματα από την οξεία φάση μόλυνσης.	200 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης (οξεία/χρόνια κ.λπ.)	200 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης (οξεία/χρόνια κ.λπ.)	≥ 98 %
	Πίνακες ορομετατροπής	10 παρακολουθήσεις ή ορομετατροπές anti-HBs	Μόλις είναι διαθέσιμα			
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	1ο διεθνές πρότυπο παρασκευάσμα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας 1977· NIBSC, Ηνωμένο Βασίλειο			HBe — Referenzantigen 82· PEI Γερμανία	anti-HBs: < 10 mIU/ml
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	500 δείγματα αίματος συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων	200 δείγματα αίματος 200 κλινικά δείγματα	200 δείγματα αίματος 200 κλινικά δείγματα	200 δείγματα αίματος 200 κλινικά δείγματα	≥ 98 %
		50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	

Πίνακας 8

Δείκτες HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, αντιγόνο δέλτα

		anti-HDV	anti-HDV IgM	Αντιγόνο δέλτα	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	100 δείκτες προσδιορισμού HBV	50 δείκτες προσδιορισμού HBV	10 δείκτες προσδιορισμού HBV	≥ 98 %
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	200 συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	200 συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	200 συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	≥ 98 %

Πίνακας 9

Αντιγόνα ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh και Kell

	1	2	3
Εξειδίκευση	Αριθμός δοκιμών ανά συνιστώμενη μέθοδο	Συνολικός αριθμός προς εξέταση δειγμάτων για νέο προϊόν	Συνολικός αριθμός προς εξέταση δειγμάτων για νέα αντιδραστήρια ή χρήση επαρκώς χαρακτηρισμένων αντιδραστηρίων
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A,B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

Κριτήρια αποδοχής:

Όλα τα ως άνω αντιδραστήρια πρέπει να αποδίδουν συγκρίσιμα αποτελέσματα δοκιμής με εγκεκριμένα αντιδραστήρια αποδεκτών επιδόσεων όσον αφορά την αναφερόμενη δραστικότητα του βοηθήματος. Όταν η εφαρμογή ή η χρήση εγκεκριμένων αντιδραστηρίων τροποποιείται ή επεκτείνεται, πρέπει να διεξάγονται περαιτέρω δοκιμές σύμφωνα με τις απαιτήσεις της στήλης 1 (ανωτέρω).

Η αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων anti-D πρέπει να περιλαμβάνει δοκιμασίες με μια σειρά ασθενών δειγμάτων RH1 (D) και μερικών δειγμάτων RH1 (Δ), ανάλογα με τη σκοπούμενη χρήση του προϊόντος.

Τυπικές απαιτήσεις:

Κλινικά δείγματα: 10 % του υπό εξέταση πληθυσμού.
 Νεογνικά δείγματα: > 2 % του υπό εξέταση πληθυσμού.
 Δείγματα ABO: > 40 % A, B θετικά.
 «ασθενής D»: > 2 % των RH1 (D) θετικά.

▼ **M2**

Πίνακας 10

Κριτήρια διάθεσης παρτίδων για αντιδραστήρια και προϊόντα αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό αντιγόνων ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh και Kell

Απαιτήσεις δοκιμής εξειδίκευσης για κάθε αντιδραστήριο

1. Αντιδραστήρια δοκιμασίας

Αντιδραστήρια ομάδων αίματος	Ελάχιστος αριθμός κυττάρων ελέγχου προς εξέταση					
	Θετικές αντιδράσεις				Αρνητικές αντιδράσεις	
	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	Ασθενής D		r'r	r'r
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r
Anti-RH 3 (anti-E)	2	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	

(*) Μόνο με συνιστώμενες τεχνικές, σε περίπτωση που προβάλλεται ισχυρισμός περί δραστηριότητας έναντι αυτών των αντιγόνων.

Σημείωση: Τα πολυκλωνικά αντιδραστήρια πρέπει να υποβάλλονται σε σύγκριση με ευρύτερες ομάδες κυττάρων, για να επιβεβαιωθεί η εξειδίκευση και να αποκλειστεί η παρουσία ανεπιθύμητων προσμειζεων αντισωμάτων.

Κριτήρια αποδοχής:

Κάθε παρτίδα αντιδραστηρίου πρέπει να αποδίδει αδιαμφισβήτητα θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα με όλες τις συνιστώμενες τεχνικές, σύμφωνα με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται βάσει των στοιχείων της αξιολόγησης των επιδόσεων.

2. Υλικά ελέγχου (ερυθρά αιμοσφαίρια)

Ο φαινότυπος των ερυθρών αιμοσφαιρίων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο του ελέγχου των προαναφερθέντων αντιδραστηρίων προσδιορισμού της ομάδας αίματος πρέπει να επικυρώνεται με χρήση εγκεκριμένου βοηθήματος.

Πίνακας 11

Δοκιμές της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD) για αναλύσεις αίματος

	Υλικό	Αριθμός δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Δείγματα εγκεφάλου που έχει προσβληθεί από vCJD σε ανθρώπινο πλάσμα (αριθ. αναφοράς ΠΟΥ: NHBV0/0003)	24 αντίγραφα καθεμιάς από τις τρεις αραιώσεις του υλικού ΠΟΥ με αριθμό NHBV0/0003 (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	Τα 23 από 24 αντίγραφα ανιχνεύθηκαν σε 1×10^4
	Δείγματα σπλήνας που έχει προσβληθεί από vCJD σε ανθρώπινο πλάσμα (ομογενοποιημένος ιστός σπλήνας 10 % — αριθ. αναφοράς NIBSC: NHSY0/0009)	24 αντίγραφα καθεμιάς από τις τρεις αραιώσεις του υλικού NIBSC με αριθμό NHSY0/0009 (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	Τα 23 από 24 αντίγραφα ανιχνεύθηκαν σε 1×10
Διαγνωστική ευαισθησία	A) Δείγμα από κατάλληλα ζωικά μοντέλα	Όσο περισσότερα δείγματα είναι διαθέσιμα και ευλόγως εφικτό να συλλεγούν, και τουλάχιστον 10 δείγματα	90 %
	B) Δείγμα από ανθρώπους με γνωστή κλινική vCJD	Όσο περισσότερα δείγματα είναι διαθέσιμα και ευλόγως εφικτό να συλλεγούν, και τουλάχιστον 10 δείγματα	90 %
		Μόνο σε περίπτωση που 10 δείγματα δεν είναι διαθέσιμα: — ο αριθμός των δειγμάτων που υποβάλλονται σε δοκιμή πρέπει να είναι μεταξύ 6 και 9 — όλα τα διαθέσιμα δείγματα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμή	Ένα, κατ' ανώτατο όριο, εσφαλμένα αρνητικό αποτέλεσμα
Αναλυτική εξειδίκευση	Δείγματα αίματος με πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση	100	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Συνήθη δείγματα ανθρώπινου πλάσματος από περιοχή με χαμηλή έκθεση σε ΣΕΒ	5 000	Τουλάχιστον 99,5 %