

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2022/1107 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 4ης Ιουλίου 2022

για τη θέσπιση κοινών προδιαγραφών για ορισμένα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα της κατηγορίας Δ σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/746 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/746 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 5ης Απριλίου 2017, για τα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα και για την κατάργηση της οδηγίας 98/79/ΕΚ και της απόφασης 2010/227/ΕΕ της Επιτροπής⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 9 παράγραφος 1,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Για ορισμένα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα της κατηγορίας Δ που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΕ) 2017/746, δεν υπάρχουν εναρμονισμένα πρότυπα όσον αφορά ορισμένες απαιτήσεις του παραρτήματος Ι του εν λόγω κανονισμού και είναι αναγκαίο να αντιμετωπιστούν ανησυχίες για τη δημόσια υγεία, δεδομένου ότι ο κίνδυνος που συνδέεται με τη χρήση των εν λόγω ιατροτεχνολογικών προϊόντων για τη δημόσια υγεία και την ασφάλεια των ασθενών είναι σημαντικός. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να θεσπιστούν κοινές προδιαγραφές για τα εν λόγω ιατροτεχνολογικά προϊόντα όσον αφορά αυτές τις απαιτήσεις.
- (2) Ο κανονισμός (ΕΕ) 2017/746 αντικαθιστά την οδηγία 98/79/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽²⁾. Οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές που ορίζονται στην απόφαση 2002/364/ΕΚ της Επιτροπής⁽³⁾ για ορισμένα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που καλύπτονται από την οδηγία 98/79/ΕΚ εξακολουθούν να έχουν εφαρμογή. Ως εκ τούτου, οι εν λόγω κοινές τεχνικές προδιαγραφές έχουν ληφθεί υπόψη και, κατά περίπτωση, έχουν επικαιροποιηθεί ώστε να αντικατοπτρίζουν την εξέλιξη της τεχνολογίας.
- (3) Για να μπορέσουν οι κατασκευαστές, άλλοι οικονομικοί φορείς, οι κοινοποιημένοι οργανισμοί και άλλοι παράγοντες να προσαρμοστούν στον παρόντα κανονισμό και να διασφαλιστεί η ορθή εφαρμογή του, είναι σκόπιμο να μετατεθεί η εφαρμογή του. Ωστόσο, προς όφελος της δημόσιας υγείας και της ασφάλειας των ασθενών, θα πρέπει να επιτραπεί στους κατασκευαστές να συμμορφώνονται με τις κοινές προδιαγραφές που καθορίζονται στον παρόντα κανονισμό σε οικειοθελή βάση πριν από την ημερομηνία εφαρμογής του.
- (4) Για να εξασφαλιστεί ένα συνεχές υψηλό επίπεδο ασφάλειας και επιδόσεων των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, θα πρέπει, ως μεταβατικό μέτρο, να προβλέπεται ότι τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που συμμορφώνονται με την απόφαση 2002/364/ΕΚ τεκμαίρεται ότι συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις σχετικά με ορισμένα χαρακτηριστικά επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι του κανονισμού (ΕΕ) 2017/746 έως την ημερομηνία εφαρμογής του παρόντος κανονισμού.
- (5) Πραγματοποιήθηκε διαβούλευση με το Συντονιστικό Όργανο Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων.
- (6) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της Επιτροπής Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Κοινές προδιαγραφές

Ο παρών κανονισμός θεσπίζει κοινές προδιαγραφές για ορισμένα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα της κατηγορίας Δ όσον αφορά τις απαιτήσεις σχετικά με τα χαρακτηριστικά επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι τμήμα 9.1 στοιχεία α) και β), στο παράρτημα Ι τμήμα 9.3 και στο παράρτημα Ι τμήμα 9.4 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 2017/746.

⁽¹⁾ ΕΕ L 117 της 5.5.2017, σ. 176.

⁽²⁾ Οδηγία 98/79/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Οκτωβρίου 1998, για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση in vitro (ΕΕ L 331 της 7.12.1998, σ. 1).

⁽³⁾ Απόφαση 2002/364/ΕΚ της Επιτροπής, της 7ης Μαΐου 2002, σχετικά με κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση in vitro (ΕΕ L 131 της 16.5.2002, σ. 17).

Το παράρτημα I καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που καλύπτονται από τα παραρτήματα II έως XIII, όπως ορίζεται στο εν λόγω παράρτημα.

Το παράρτημα II καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση αντιγόνων ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh, Kell, Duffy και Kidd.

Το παράρτημα III καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Το παράρτημα IV καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ανθρώπινο λεμφοτρόπο ιό κυττάρων T (HTLV).

Το παράρτημα V καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας C (HCV).

Το παράρτημα VI καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας B (HBV).

Το παράρτημα VII καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας D (HDV).

Το παράρτημα VIII καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση δεικτών της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD).

Το παράρτημα IX καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV).

Το παράρτημα X καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr (EBV).

Το παράρτημα XI καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση δεικτών λοίμωξης από *Treponema pallidum*.

Το παράρτημα XII καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από *Trypanosoma cruzi*.

Το παράρτημα XIII καθορίζει κοινές προδιαγραφές για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από κορονοϊό σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2).

Άρθρο 2

Ορισμοί

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- 1) «αληθώς θετικό»: δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι θετικό για τον δείκτη-στόχο και ταξινομείται ορθώς από το τεχνολογικό προϊόν·
- 2) «ψευδώς αρνητικό»: δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι θετικό για τον δείκτη-στόχο και ταξινομείται λανθασμένα από το τεχνολογικό προϊόν·
- 3) «ψευδώς θετικό»: δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι αρνητικό για τον δείκτη-στόχο και ταξινομείται λανθασμένα από το τεχνολογικό προϊόν·
- 4) «όριο ανίχνευσης» («LOD»): η ελάχιστη ποσότητα του δείκτη-στόχου που είναι δυνατόν να ανιχνευθεί·
- 5) «τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων» («NAT»): μέθοδοι ανίχνευσης και/ή ποσοτικού προσδιορισμού νουκλεϊκών οξέων είτε με την ενίσχυση μιας αλληλουχίας-στόχου είτε με την ενίσχυση ενός σήματος είτε με υβριδοποίηση·
- 6) «σύστημα NAT»: συνδυασμός τεχνολογικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για την απομόνωση, την ενίσχυση και την ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων·
- 7) «δοκιμασία ταχείας διάγνωσης»: ποιοτικό ή ημιποσοτικό *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται μεμονωμένα ή σε περιορισμένες σειρές και το οποίο περιλαμβάνει μη αυτοματοποιημένες διαδικασίες (με εξαίρεση την ανάγνωση των αποτελεσμάτων) και έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να δίνει γρήγορο αποτέλεσμα·

- 8) «ανθεκτικότητα»: η ικανότητα μιας αναλυτικής διαδικασίας να μην επηρεάζεται από περιορισμένες αλλά σκόπιμες διακυμάνσεις των παραμέτρων της μεθόδου, η οποία είναι ενδεικτική για την αξιοπιστία της μεθόδου κατά τη συνήθη χρήση·
- 9) «διασταυρούμενη αντιδραστικότητα»: η ικανότητα μη στοχευόμενων αναλυτών ουσιών ή δεικτών να οδηγούν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε μια δοκιμασία λόγω ομοιότητας, π.χ. η ικανότητα μη ειδικών αντισωμάτων να δεσμεύονται στο αντιγόνο μιας δοκιμασίας αντισωμάτων ή η ικανότητα μη στοχευόμενων νουκλεϊκών οξέων να αντιδρούν σε δοκιμασία NAT·
- 10) «παρεμβολή»: η ικανότητα άσχετων ουσιών να επηρεάζουν τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας·
- 11) «συχνότητα αστοχίας συστήματος»: η συχνότητα αστοχιών όταν ολοκληρη η διαδικασία διεξάγεται σύμφωνα με τις υποδείξεις του κατασκευαστή·
- 12) «δοκιμασία πρώτης γραμμής»: τεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ενός δείκτη ή μιας αναλυτέας ουσίας και του οποίου η χρήση μπορεί να ακολουθείται από τη χρήση δοκιμασίας επιβεβαίωσης· τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για την παρακολούθηση ενός προηγούμενης προσδιορισμένου δείκτη ή αναλυτέας ουσίας δεν θεωρούνται δοκιμασίες πρώτης γραμμής·
- 13) «δοκιμασία επιβεβαίωσης»: τεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση θετικού αποτελέσματος αντίδρασης το οποίο προέκυψε από δοκιμασία πρώτης γραμμής·
- 14) «συμπληρωματική δοκιμασία»: τεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την παροχή περαιτέρω πληροφοριών για την ερμηνεία του αποτελέσματος άλλης δοκιμασίας·
- 15) «δοκιμασία τυποποίησης ιού»: τεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται για προσδιορισμό τύπου με ήδη γνωστά θετικά δείγματα και όχι για αρχική διάγνωση λοίμωξης ή για προσυμπτωματικό έλεγχο·
- 16) «θετική τιμή αποκοπής 95 %»: η συγκέντρωση της αναλυτέας ουσίας στην οποία οι δοκιμασίες δίνουν θετικό αποτέλεσμα σε ποσοστό 95 % ύστερα από διαδοχικές αραιώσεις ενός διεθνούς υλικού αναφοράς, εάν υπάρχει, π.χ. ενός διεθνούς προτύπου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ή ενός υλικού αναφοράς βαθμονομημένου έναντι ενός διεθνούς προτύπου του ΠΟΥ.

Άρθρο 3

Μεταβατικές διατάξεις

1. Από τις 25 Ιουλίου 2022 έως τις 25 Ιουλίου 2024, τα τεχνολογικά προϊόντα που συμμορφώνονται με τις κοινές τεχνικές προδιαγραφές που ορίζονται στην απόφαση 2002/364/EK τεκμαίρεται ότι συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις σχετικά με τα χαρακτηριστικά επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι τμήμα 9.1 στοιχεία α) και β), στο παράρτημα Ι τμήμα 9.3 και στο παράρτημα Ι τμήμα 9.4 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 2017/746.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής, οι κατασκευαστές ιατροτεχνολογικών προϊόντων που δεν συμμορφώνονται με τις κοινές τεχνικές προδιαγραφές που ορίζονται στην απόφαση 2002/364/EK αποδεικνύουν δεόντως ότι έχουν υιοθετήσει λύσεις που παρέχουν επίπεδο ασφαλείας και επιδόσεων τουλάχιστον ισοδύναμο με αυτές.

2. Από τις 25 Ιουλίου 2022 έως τις 25 Ιουλίου 2024, τα τεχνολογικά προϊόντα που συμμορφώνονται με τις κοινές προδιαγραφές που καθορίζονται στον παρόντα κανονισμό τεκμαίρεται ότι συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις σχετικά με τα χαρακτηριστικά επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι τμήμα 9.1 στοιχεία α) και β), στο παράρτημα Ι τμήμα 9.3 και στο παράρτημα Ι τμήμα 9.4 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 2017/746.

Άρθρο 4

Έναρξη ισχύος και ημερομηνία εφαρμογής

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Εφαρμόζεται από τις 25 Ιουλίου 2024.

Ωστόσο, το άρθρο 3 εφαρμόζεται από τις 25 Ιουλίου 2022.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 4 Ιουλίου 2022.

Για την Επιτροπή
Η Πρόεδρος
Ursula VON DER LEYEN

ΓΕΝΙΚΕΣ ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ

Μέρος Ι — Απαιτήσεις σχετικά με τα χαρακτηριστικά επιδόσεων των τεχνολογικών προϊόντων που καλύπτονται από τα παραρτήματα ΙΙ έως ΙΙΙ

Χαρακτηριστικά επιδόσεων	Απαίτηση
Όλα τα χαρακτηριστικά επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι τμήμα 9.1 στοιχεία α) και β), στο παράρτημα Ι τμήμα 9.3 και στο παράρτημα Ι τμήμα 9.4 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΕ) 2017/746	1. Ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών επιδόσεων πραγματοποιείται με απευθείας σύγκριση με τεχνολογικό προϊόν σύγχρονης τεχνολογίας. Το τεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση πρέπει να φέρει σήμανση CE, αν κυκλοφορεί στην αγορά κατά τον χρόνο της αξιολόγησης των επιδόσεων. 2. Τα τεχνολογικά προϊόντα με τα οποία προσδιορίζεται η κατάσταση των δειγμάτων που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό των χαρακτηριστικών των επιδόσεων είναι τεχνολογικά προϊόντα σύγχρονης τεχνολογίας που φέρουν σήμανση CE. 3. Αν από τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών επιδόσεων προκύψουν αντιφατικά αποτελέσματα, τα εν λόγω αποτελέσματα διευκρινίζονται, κατά το δυνατόν, με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: — με αξιολόγηση του αποκλίνοντος δείγματος με άλλα τεχνολογικά προϊόντα, — με χρήση εναλλακτικής μεθόδου ή δείκτη, — με εξέταση της κλινικής κατάστασης και της διάγνωσης του ασθενούς, — με εξέταση δειγμάτων παρακολούθησης. 4. Ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών επιδόσεων διεξάγεται σε πληθυσμό αντίστοιχο με εκείνον της Ευρώπης.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος	5. 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.
Αναλυτική ευαισθησία και αναλυτική εξειδίκευση, παρεμβολή	6. Για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για χρήση με πλάσμα, ο κατασκευαστής επαληθεύει τις επιδόσεις του τεχνολογικού προϊόντος χρησιμοποιώντας όλα τα αντιπηκτικά που ο ίδιος συνιστά να χρησιμοποιούνται με το τεχνολογικό προϊόν, για τουλάχιστον 50 δείγματα πλάσματος (για τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για ανίχνευση και/ή ποσοτικό προσδιορισμό μολυσματικών παραγόντων, 25 θετικά και 25 αρνητικά).
Αναλυτική και διαγνωστική εξειδίκευση, παρεμβολή και διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	7. Ο κατασκευαστής επιλέγει τις προς αξιολόγηση ουσίες που ενδεχομένως προκαλούν παρεμβολή, λαμβάνοντας υπόψη τη σύνθεση των αντιδραστηρίων και τη διαμόρφωση του τεχνολογικού προϊόντος.
Ομοιομορφία μεταξύ παρτίδων	8. Για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση αντιγόνων και αντισωμάτων, τα κριτήρια δοκιμής παρτίδων του κατασκευαστή διασφαλίζουν ότι κάθε παρτίδα προσδιορίζει ομοιόμορφα τα σχετικά αντιγόνα, επιτόπους και αντισώματα και ότι είναι κατάλληλη για τους δηλωμένους τύπους δειγμάτων. 9. Ο έλεγχος διάθεσης παρτίδων που διενεργεί ο κατασκευαστής για τις δοκιμασίες πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τουλάχιστον 100 δείγματα που είναι αρνητικά στη συγκεκριμένη αναλυτέα ουσία (*).

(*) Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει για τα τεχνολογικά προϊόντα που καλύπτονται από τους πίνακες 1 και 2 του παραρτήματος ΙΙΙ.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Απαίτηση
Αναλυτική και διαγνωστική ευαισθησία	10. Τα τεχνολογικά προϊόντα 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 με τα τεχνολογικά προϊόντα για δοκιμασίες ορού ή πλάσματος. Ο κατασκευαστής υποβάλλει σε δοκιμασία δείγματα που προέρχονται από τα ίδια άτομα τόσο στα προς έγκριση τεχνολογικά προϊόντα όσο και σε αντίστοιχο τεχνολογικό προϊόν που προορίζεται για δοκιμασία ορού ή πλάσματος. ⁽¹⁾ 11. Τα τεχνολογικά προϊόντα για αυτοδιάγνωση πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις με τα αντίστοιχα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για επαγγελματική χρήση. 12. Τα θετικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης επιδόσεων επιλέγονται κατά τρόπο ώστε να αντανakλούν διάφορα στάδια της αντίστοιχης ασθένειας (ή των αντίστοιχων ασθενειών), διάφορους συνδυασμούς αντισωμάτων, διάφορους γονοτύπους, διάφορους υποτύπους, μεταλλάξεις κ.λπ. 13. Οι πίνακες ορομετατροπής ξεκινούν με αρνητική/-ές δοκιμασία/-ες αίματος και χρησιμοποιούν μικρά, στο μέτρο του δυνατού, διαστήματα μεταξύ των δοκιμασιών αίματος. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, οι κατασκευαστές παρέχουν αιτιολόγηση στην έκθεση αξιολόγησης των επιδόσεων. 14. Για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται από τον κατασκευαστή για χρήση με ορό και πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων πρέπει να αποδεικνύει ισοδυναμία ορού με πλάσμα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 25 θετικά δείγματα. 15. Για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση και/ή τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνων ή νουκλεϊκών οξέων, τα στοχευόμενα αντιγόνα και οι στοχευόμενες αλληλουχίες νουκλεϊκού οξέος, αντίστοιχα, καθορίζονται στις οδηγίες χρήσης. 16. Για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση και/ή τον ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων κατά ενός μολυσματικού παράγοντα, τα αντιγόνα-στόχοι των εν λόγω αντισωμάτων καθορίζονται στις οδηγίες χρήσης.
Αναλυτική και διαγνωστική εξειδίκευση	17. Τα τεχνολογικά προϊόντα 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 με τα τεχνολογικά προϊόντα για δοκιμασίες ορού ή πλάσματος. Κατά την αξιολόγηση των επιδόσεων υποβάλλονται σε δοκιμασία δείγματα που προέρχονται από τα ίδια άτομα τόσο στα προς έγκριση τεχνολογικά προϊόντα όσο και σε αντίστοιχο τεχνολογικό προϊόν που προορίζεται για δοκιμασία ορού ή πλάσματος. ⁽¹⁾ 18. Τα τεχνολογικά προϊόντα για αυτοδιάγνωση πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις με τα αντίστοιχα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για επαγγελματική χρήση. 19. 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 το τεχνολογικό προϊόν, όπως αιμοδοτές, νοσηλευόμενους ασθενείς, έγκυες γυναίκες κ.λπ. 20. Η εξειδίκευση υπολογίζεται βάσει των κατ' επανάληψη αντιδρώντων ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων από δείγματα αρνητικά στον δείκτη-στόχο. 21. Για τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται από τον κατασκευαστή για χρήση με ορό και πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων πρέπει να αποδεικνύει ισοδυναμία ορού με πλάσμα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 25 αρνητικά δείγματα.

Αναλυτική και διαγνωστική εξειδίκευση, παρεμβολή και διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	22. Ο κατασκευαστής περιλαμβάνει δείγματα όπως, κατά περίπτωση: — δείγματα που αντιπροσωπεύουν συγγενικές λοιμώξεις, — δείγματα από γυναίκες που είχαν περισσότερες από μια εγκυμοσύνες, ή από ασθενείς θετικούς στον ρευματοειδή παράγοντα (RF), — δείγματα που περιέχουν ανθρώπινα αντισώματα έναντι στοιχείων του συστήματος έκφρασης, για παράδειγμα αντισώματα έναντι της <i>E. coli</i> ή των ζυμομυκήτων.
Επιδόσεις που λαμβάνονται από μη ειδικούς	23. Τα σχετικά μέρη της αξιολόγησης των επιδόσεων εκτελούνται (ή επαναλαμβάνονται) από κατάλληλους μη ειδήμονες προς επικύρωση της λειτουργίας του τεχνολογικού προϊόντος και των οδηγιών χρήσης. Οι μη ειδήμονες που επιλέγονται για την αξιολόγηση επιδόσεων είναι αντιπροσωπευτικοί των ομάδων χρηστών για τις οποίες προορίζεται το τεχνολογικό προϊόν.
(*) Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει για τα τεχνολογικά προϊόντα που αναφέρονται στους πίνακες 4, 5 και 6 του παραρτήματος XIII.	

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΟΜΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ABO, RH, KELL, DUFFY ΚΑΙ KIDD

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση αντιγόνων ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh, Kell, Duffy και Kidd.

Ο πίνακας 1 αφορά την αξιολόγηση των επιδόσεων τεχνολογικών προϊόντων που ανιχνεύουν αντιγόνα ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh, Kell, Duffy και Kidd.

Ο πίνακας 2 αφορά τον έλεγχο ομοιομορφίας μεταξύ παρτίδων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό αντιγόνων ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh, Kell, Duffy και Kidd (αντιδραστήρια δοκιμής, υλικά ελέγχου), τον οποίο διενεργεί ο κατασκευαστής.

Πίνακας 1. Αξιολόγηση των επιδόσεων τεχνολογικών προϊόντων που ανιχνεύουν αντιγόνα ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh, Kell, Duffy και Kidd

Εξειδίκευση αντιδραστηρίων	Αριθμός δοκιμασιών ανά μέθοδο που δηλώνεται από τον κατασκευαστή	Συνολικός αριθμός προς εξέταση δειγμάτων για νέο τεχνολογικό προϊόν	Συνολικός αριθμός προς εξέταση δειγμάτων για νέα σύνθεση ή χρήση επαρκώς χαρακτηρισμένων αντιδραστηρίων	Γενικά κριτήρια απαιτήσεων	Ειδικά κριτήρια απαιτήσεων	Κριτήρια αποδοχής
Anti-ABO1 (Anti-A), Anti-ABO2 (Anti-B), Anti-ABO3 (Anti-A, B)	≥500	≥3 000	≥1 000	Κλινικά δείγματα: 10 % του υπό εξέταση πληθυσμού Νεογνικά δείγματα: >2 % του υπό εξέταση πληθυσμού	Τα δείγματα ABO περιλαμβάνουν >40 % δείγματα θετικά για αντιγόνα A και B, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δείγματα από την ομάδα A, την ομάδα B και την ομάδα AB.	Όλα τα αντιδραστήρια πρέπει να αποδίδουν επιδόσεις συγκρίσιμες με σύγχρονα τεχνολογικά προϊόντα που φέρουν σήμανση CE όσον αφορά τη δηλωθείσα αντιδραστικότητα του τεχνολογικού προϊόντος. Όταν η εφαρμογή ή η χρήση τεχνολογικών προϊόντων που φέρουν σήμανση CE τροποποιείται ή επεκτείνεται, διεξάγονται περαιτέρω δοκιμές σύμφωνα με τις απαιτήσεις της στήλης 2 ανωτέρω («Αριθμός δοκιμών ανά μέθοδο που δηλώνεται από τον κατασκευαστή»).
Anti-RH1 (Anti-D)	≥500	≥3 000	≥1 000		Η αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων anti-D περιλαμβάνει δοκιμασίες με μια σειρά δειγμάτων ασθενώς θετικών για RH1 (D) και θετικών για «μερικό RH1 (D)», ανάλογα με την προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος. Τα κύτταρα ασθενούς και/ή μερικού D αντιπροσωπεύουν > 2 % των θετικών δειγμάτων RH1 (D).	
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			
Anti-JK1 (Jk ^a), Anti-JK2 (Jk ^b)	≥100	≥500	≥200			
Anti-FY1 (Fy ^a), Anti-FY2 (Fy ^b)	≥100	≥500	≥200			
Σημείωση: Τα θετικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων επιλέγονται κατά τρόπον ώστε να αντανακλούν τη μεταβλητή και ασθενή έκφραση των αντιγόνων.						

Πίνακας 2. Έλεγχος ομοιομορφίας μεταξύ παρτίδων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό αντιγόνων ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh, Kell, Duffy και Kidd, τον οποίο διενεργεί ο κατασκευαστής

1. Αντιδραστήρια δοκιμασίας

Αντιδραστήρια ομάδων αίματος	Ελάχιστος αριθμός κυττάρων ελέγχου προς εξέταση στο πλαίσιο της δοκιμής εξειδίκευσης				Κριτήρια αποδοχής		
	Θετικές αντιδράσεις				Αρνητικές αντιδράσεις		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-ABO1 (Anti-A)	2	2	2 (1)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-ABO2 (Anti-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-ABO3 (Anti-A,B)	2	2	2 (1)	2	4		
	R1r	R2r	Ασθενές D		r'r	r''r	rr
Anti-RH1 (Anti-D)	2	2	2 (1)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Anti-RH2 (Anti-C)	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti-RH4 (Anti-c)	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr

Κάθε παρτίδα αντιδραστηρίου αποδίδει αδιαμφισβήτητα θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα με όλες τις τεχνικές που δηλώνει ο κατασκευαστής, σύμφωνα με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται βάσει των δεδομένων από την αξιολόγηση επιδόσεων.

Anti-RH3 (Anti-E)	2	1	1			1	1	1	
	R1R2	R2r	r''r			R2R2			
Anti-RH5 (Anti-e)	2	1	1			3			
	Kk					kk			
Anti-KEL1 (Anti-K)	4					3			
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)			
Anti-JK1 (Anti-Jk ^a)	4					3			
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)			
Anti-JK2 (Anti-Jk ^b)	4					3			
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)			
Anti-FY1 (Anti-Fy ^a)	4					3			
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)			
Anti-FY2 (Anti-Fy ^b)	4					3			

Σημείωση: Τα πολυκλωνικά αντιδραστήρια υποβάλλονται σε σύγκριση με μεγαλύτερη ποικιλία κυττάρων, για να επιβεβαιωθεί η εξειδίκευση και να αποκλειστεί η παρουσία ανεπιθύμητων προσμείξεων αντισωμάτων.

(¹) Μόνο όταν δηλώνεται αντιδραστικότητα έναντι αυτών των αντιγόνων.

2. Υλικά ελέγχου (ερυθρά αιμοσφαίρια)

Ο φαινότυπος των ερυθρών αιμοσφαιρίων που χρησιμοποιούνται ως υλικά ελέγχου των προαναφερθέντων αντιδραστηρίων προσδιορισμού της ομάδας αίματος επιβεβαιώνεται με χρήση καθιερωμένων τεχνολογικών προϊόντων.

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (HIV)

Πεδίο εφαρμογής

1. Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).
 Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για αντισώματα ενάντια στους ιούς HIV-1/2 (anti-HIV-1/2) και συνδυασμένες δοκιμασίες αντιγόνων/αντισωμάτων πρώτης γραμμής για τους ιούς HIV-1/2 (HIV-1/2 Ag/Ab), οι οποίες δεν είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.
 Ο πίνακας 2 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για anti-HIV-1/2 και HIV-1/2 Ag/Ab, οι οποίες είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.
 Ο πίνακας 3 αφορά δοκιμασίες επιβεβαίωσης για anti-HIV-1/2.
 Ο πίνακας 4 αφορά δοκιμασίες αντιγόνων για δοκιμασίες HIV-1 και HIV Ag/Ab.
 Ο πίνακας 5 αφορά τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (NAT) για το ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) του ιού HIV.
 Ο πίνακας 6 αφορά δοκιμασίες αυτοδιάγνωσης των ιών HIV 1/2.

Ορισμοί

2. Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:
 - 1) «δείγμα ορομετατροπής HIV»:
 - δείγμα που είναι θετικό στο αντιγόνο p24 και/ή στο RNA του HIV και
 - αναγνωρίζεται από τις δοκιμασίες αντισωμάτων πρώτης γραμμής και
 - δίνει θετικό ή απροσδιόριστο αποτέλεσμα στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης.
 - 2) «δείγμα πρώιμης ορομετατροπής HIV»:
 - δείγμα που είναι θετικό στο αντιγόνο p24 και/ή στο RNA του HIV και
 - δεν αναγνωρίζεται από τις δοκιμασίες αντισωμάτων πρώτης γραμμής και
 - δίνει απροσδιόριστο ή αρνητικό αποτέλεσμα στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (απαιτήσεις για την ανίχνευση αντισωμάτων)

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 συμπεριλαμβανομένων 40 υποτύπων «μη B» συμπεριλαμβανομένων 25 θετικών δειγμάτων νωπού ορού της ίδιας ημέρας (≤ 1 ημέρα μετά τη δειγματοληψία)	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά

		όλοι οι διαθέσιμοι υποτύποι HIV-1 αντιπροσωπεύονται από τουλάχιστον 3 δείγματα ανά υποτύπο	
	Πίνακες ορομετατροπής	≥ 30 πίνακες πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία τουλάχιστον 40 δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας όλα τα δείγματα ορομετατροπής HIV προσδιορίζονται ως θετικά
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 100 συνολικά (όπως RF+, από λοιμώξεις από συγγενικούς ιούς, από εγκύους, από συμμετέχοντες που εμβολιάστηκαν πρόσφατα κατά οποιουδήποτε μολυσματικού παράγοντα)	

(¹) Εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, με δείγματα από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να αποκλειστούν οι νέοι αιμοδότες.

Πίνακας 2. Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (απαιτήσεις για την ανίχνευση αντισωμάτων)

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 συμπεριλαμβανομένων 40 υποτύπων «μη B» όλοι οι διαθέσιμοι υποτύποι HIV-1 αντιπροσωπεύονται από τουλάχιστον 3 δείγματα ανά υποτύπο	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά
	Πίνακες ορομετατροπής	≥ 30 πίνακες πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία τουλάχιστον 40 δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας όλα τα δείγματα ορομετατροπής HIV προσδιορίζονται ως θετικά
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	≥200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥200 δείγματα εγκύων ≥100 άλλα δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα συνολικά (π.χ. RF+, από συγγενικές λοιμώξεις)	

Πίνακας 3. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης: anti-HIV-1/2

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥200 HIV-1 ≥100 HIV-2 Συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών σταδίων λοίμωξης και με διάφορους συνδυασμούς αντισωμάτων.	Χαρακτηρισμός ως «επιβεβαιωμένο θετικό» ή «απροσδιόριστο», όχι ως «αρνητικό»
	Πίνακες ορομετατροπής	≥15 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου ≥ 40 δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας Όλα τα δείγματα ορομετατροπής HIV προσδιορίζονται ως θετικά
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αιμοδότες	≥200	Καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα / καμία εξουδετέρωση
	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	≥200	
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥50 συνολικά (συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων εγκύων, δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης)	

Πίνακας 4. Δοκιμασίες αντιγόνων: HIV-1, HIV Ag/Ab (απαιτήσεις για την ανίχνευση αντιγόνων)

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥50 θετικά για αντιγόνο HIV-1 ≥50 υπερκείμενα υγρά κυτταροκαλλιιεργειών, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών υποτύπων HIV-1 και HIV-2	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά (μετά την εξουδετέρωση, κατά περίπτωση)
	Πίνακες ορομετατροπής	≥20 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου ≥ 40 δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας Όλα τα δείγματα ορομετατροπής HIV προσδιορίζονται ως θετικά

Αναλυτική ευαισθησία	Πρώτο διεθνές αντιδραστήριο αναφοράς για το αντιγόνο p24 του HIV-1, κωδικός NIBSC: 90/636		≤2 IU/ml
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αιμοδοτές	≥200	≥99,5 % μετά την εξουδετέρωση ή, εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη δοκιμασία εξουδετέρωσης, μετά τη διευκρίνιση της κατάστασης του δείγματος
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥50	

Πίνακας 5. Τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το RNA του ιού HIV

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.
5. Τα τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές 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.
6. Τα τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές NAT για τον ιό HIV, πλην των τεχνολογικών προϊόντων ιολογικής τυποποίησης, πρέπει να είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να μπορούν να παρακάμψουν τυχόν αποτυχία της NAT σε κάποια περιοχή-στόχο στον HIV-1 μέσω της χρήσης δύο ανεξάρτητων περιοχών-στόχων.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το RNA του HIV-1· Διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το RNA του HIV-2· ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

		Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) (1). ποσοτική NAT: ορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	
Ευαισθησία στους γονότυπους/ υποτύπους του HIV	Όλοι οι σχετικοί γονότυποι/υποτύποι, κατά προτίμηση από διεθνή υλικά αναφοράς πιθανά υποκατάστατα σπάνιων υποτύπων HIV (προσδιορίζονται ποσοτικά με κατάλληλες μεθόδους): υπερκείμενα υγρά κυτταροκαλλιιεργειών· προϊόντα μεταγραφής in vitro· πλασμίδια	Ποιοτική NAT: τουλάχιστον 10 δείγματα/γονότυπο ή υποτύπο Ποσοτική NAT: διαδοχικές αραιώσεις για την απόδειξη της αποδοτικότητας του ποσοτικού προσδιορισμού	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα που αντανakλούν τις συνήθεις συνθήκες των χρηστών (π.χ. χωρίς προεπιλογή δειγμάτων)	Ποσοτική NAT: ≥ 100 Συγχρόνως, εξάγονται συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα NAT.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
	Πίνακες ορομετατροπής	Ποιοτική NAT: ≥ 10 πίνακες Συγχρόνως, εξάγονται συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα NAT.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Δείγματα αιμοδοτών	Ποιοτική NAT: ≥ 500 Ποσοτική NAT: ≥ 100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 10 δείγματα θετικά σε ανθρώπινο ρετροϊό (π.χ. HTLV)	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Μόλυνση λόγω μεταφοράς	Εντόνως θετικά στο RNA του HIV· αρνητικά στο RNA του HIV	Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Ανίχνευση σε σχέση με την παρουσία αντισωμάτων	Θετικά στο RNA του HIV: αρνητικά για anti-HIV, θετικά για anti-HIV	Δείγματα πριν από την ορομετατροπή (αρνητικά για anti-HIV) και μετά την ορομετατροπή (θετικά για anti-HIV)	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

Συχνότητα αστοχίας συστήματος	Ασθενώς θετικά στο RNA του HIV	Υποβάλλονται σε δοκιμή ≥ 100 δείγματα ασθενώς θετικά στο RNA του HIV. Τα δείγματα αυτά περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 %.	≥ 99 % θετικά
-------------------------------	--------------------------------	--	--------------------

(¹) Πηγή: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

Πίνακας 6. Πρόσθετες απαιτήσεις για δοκιμασίες αυτοδιάγνωσης των ιών HIV-1/2

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα (¹)	Αριθμός μη ειδημόνων
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων (²)	Ερμηνεία αποτελεσμάτων (³) από μη ειδικούς που καλύπτουν το ακόλουθο φάσμα επιπέδων δραστηριότητας: — μη αντιδρών — αντιδρών — ασθενώς αντιδρών (⁴) — μη έγκυρο	≥ 100
Διαγνωστική ευαισθησία	Μη ειδήμονες που είναι γνωστό ότι είναι θετικοί	≥ 200
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη ειδήμονες που δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους	≥ 400
	Μη ειδήμονες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να προσβληθούν	≥ 200

(¹) Για κάθε σωματικό υγρό με το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί το τεχνολογικό προϊόν, π.χ. ολικό αίμα, ούρα, σίελο, κ.λπ., η ευαισθησία και η εξειδίκευση του τεχνολογικού προϊόντος για αυτοδιάγνωση στα χέρια των μη ειδημόνων χρηστών καθορίζεται βάσει της επιβεβαιωμένης μολυσματικής κατάστασης του ασθενούς.

(²) Η μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει ανάγνωση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τουλάχιστον 100 μη ειδήμονες, καθένας εκ των οποίων καλείται να διαβάσει αποτελέσματα που καλύπτουν το καθορισμένο φάσμα των επιπέδων αντιδραστικότητας των αποτελεσμάτων. Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

(³) Πριν από τη μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων εκτελούνται δοκιμές με χρήση, αν είναι δυνατόν, του τύπου δείγματος που προβλέπεται από τον κατασκευαστή. Οι δοκιμασίες μπορούν να διενεργηθούν σε τεχνητά δείγματα βασισμένα στη φυσική μήτρα του αντίστοιχου τύπου δείγματος.

(⁴) Μεγαλύτερο ποσοστό των δειγμάτων πρέπει να βρίσκεται στο εύρος των ασθενώς θετικών αποτελεσμάτων κοντά στο όριο αποκοπής ή στο όριο ανίχνευσης (LOD) της δοκιμής.

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΛΕΜΦΟΤΡΟΠΟ ΙΟ ΚΥΤΤΑΡΩΝ T (HTLV)

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ανθρώπινο λεμφοτρόπο ιό κυττάρων T (HTLV).

Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για αντισώματα ενάντια στον ιό HTLV I ή II (anti-HTLV I/II), οι οποίες δεν είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.

Ο πίνακας 2 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για anti-HTLV I/II, οι οποίες είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.

Ο πίνακας 3 αφορά δοκιμασίες επιβεβαίωσης για anti-HTLV I/II.

Ο πίνακας 4 αφορά τεχνολογικά προϊόντα NAT για τους ιούς HTLV I/II.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: anti-HTLV I/II

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II συμπεριλαμβανομένων 25 θετικών δειγμάτων νωπού ορού της ίδιας ημέρας (≤ 1 ημέρα μετά τη δειγματοληψία)	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά
	Πίνακες ορομετατροπής	Ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας, κατά περίπτωση
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) ⁽¹⁾	$\geq 5\ 000$	$\geq 99,5\ \%$
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 100 συνολικά (π.χ. RF+, από λοιμώξεις από συγγενικούς ιούς, από εγκύους)	

⁽¹⁾ Εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, με δείγματα από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να αποκλειστούν οι νέοι αιμοδότες.

Πίνακας 2. Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης: anti-HTLV I/II

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά
	Πίνακες ορομετατροπής	Ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας, κατά περίπτωση
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών)	$\geq 1\ 000$	$\geq 99\ \%$
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 200 δείγματα εγκύων ≥ 100 άλλα δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα συνολικά (π.χ. RF+, από συγγενικές λοιμώξεις)	

Πίνακας 3. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης: anti-HTLV I/II

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 200 HTLV I ≥ 100 HTLV II	Χαρακτηρισμός ως «επιβεβαιωμένο θετικό» ή «απροσδιόριστο», όχι ως «αρνητικό»
	Πίνακες ορομετατροπής	Ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας, κατά περίπτωση
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αιμοδότες	≥ 200	Καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥ 200	
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 50 συνολικά (συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων εγκύων, δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης)	

Πίνακας 4. Τεχνολογικά προϊόντα NAT για τους ιούς HTLV I/II

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Διεθνή παρασκευάσματα αναφοράς	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT. Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) ⁽¹⁾ . ποσοτική NAT: ορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Ευαισθησία στους γονοτύπους των HTLV I και HTLV II	Όλοι οι σχετικοί γονότυποι, κατά προτίμηση από διεθνή υλικά αναφοράς πιθανά υποκατάστατα σπάνιων γονοτύπων HTLV (προσδιορίζονται ποσοτικά με κατάλληλες μεθόδους): υπερκείμενα υγρά κυτταροκαλλιιεργειών· προϊόντα μεταγραφής in vitro· πλασμίδια	Ποιοτική NAT: τουλάχιστον 10 δείγματα/γονότυπο ή υποτύπο Ποσοτική NAT: διαδοχικές αραιώσεις για την απόδειξη της αποδοτικότητας του ποσοτικού προσδιορισμού	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Δείγματα αιμοδοτών	Ποιοτική NAT: ≥500 Ποσοτική NAT: ≥100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥10 δείγματα θετικά σε ανθρώπινο ρετροϊό (π.χ. HIV-1, HIV-2)	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Μόλυνση λόγω μεταφοράς	Εντόνως θετικά στο RNA του HTLV· αρνητικά στο RNA του HTLV	Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ιικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Ανίχνευση σε σχέση με την παρουσία αντισωμάτων	Θετικά στο RNA του HTLV: αρνητικά για anti-HTLV, θετικά για anti-HTLV	Δείγματα πριν από την ορομετατροπή (αρνητικά για anti-HTLV) και μετά την ορομετατροπή (θετικά για anti-HTLV)	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος	Ασθενώς θετικά στο RNA του HTLV	Υποβάλλονται σε δοκιμή ≥100 δείγματα ασθενώς θετικά στο RNA του HTLV. Τα δείγματα αυτά περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 %.	≥99 % θετικά

(¹) Πηγή: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας C (HCV).

Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για αντισώματα ενάντια στον ιό ηπατίτιδας C (anti-HCV) και συνδυασμένες δοκιμασίες αντιγόνων/αντισωμάτων για τον ιό HCV (HCV Ag/Ab), οι οποίες δεν είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.

Ο πίνακας 2 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για anti-HCV και HCV Ag/Ab, οι οποίες είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.

Ο πίνακας 3 αφορά δοκιμασίες επιβεβαίωσης και συμπληρωματικές δοκιμασίες για anti-HCV.

Ο πίνακας 4 αφορά δοκιμασίες αντιγόνων HCV και δοκιμασίες HCV Ag/Ab.

Ο πίνακας 5 αφορά τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το RNA του ιού HCV.

Ο πίνακας 6 αφορά δοκιμασίες αυτοδιάγνωσης του ιού HCV.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: anti-HCV, HCV Ag/Ab (απαιτήσεις για την ανίχνευση αντισωμάτων)

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥400 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της λοίμωξης και με διάφορους τύπους αντισωμάτων. Γονότυποι HCV 1-4: >20 δείγματα ανά γονότυπο (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων «μη α» του γονότυπου 4) · γονότυποι HCV 5 και 6: >5 δείγματα για τον καθένα· συμπεριλαμβανομένων 25 θετικών δειγμάτων νωπού ορού της ίδιας ημέρας (≤1 ημέρα μετά τη δειγματοληψία)	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά
	Πίνακες ορομετατροπής	≥30 πίνακες Οι πίνακες ορομετατροπής HCV για την αξιολόγηση των συνδυασμένων δοκιμασιών αντιγόνων και αντισωμάτων για τον ιό HCV (HCV Ag/Ab) 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).	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας Οι δοκιμασίες HCV Ag/Ab παρουσιάζουν βελτιωμένη ευαισθησία για τις πρώιμες λοιμώξεις HCV σε σύγκριση με τις δοκιμασίες με αντισώματα HCV μόνο.

Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 100 συνολικά (π.χ. RF+, από λοιμώξεις από συγγενικούς ιούς, από εγκύους)	

⁽¹⁾ Εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, με δείγματα από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να αποκλειστούν οι νέοι αιμοδότες.

Πίνακας 2. Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης: anti-HCV, HCV Ag/Ab (απαιτήσεις για την ανίχνευση αντισωμάτων)

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 400 συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της λοίμωξης και με διάφορους τύπους αντισωμάτων. Γονότυποι HCV 1-4: > 20 δείγματα ανά γονότυπο (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων «μη α» του γονότυπου 4) · γονότυποι HCV 5 και 6: > 5 δείγματα για τον καθένα	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά
	Πίνακες ορομετατροπής	≥ 30 πίνακες Οι πίνακες ορομετατροπής HCV για την αξιολόγηση των συνδυασμένων δοκιμασιών αντιγόνων και αντισωμάτων για τον ιό HCV (HCV Ag/Ab) 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).	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας Οι δοκιμασίες HCV Ag/Ab παρουσιάζουν βελτιωμένη ευαισθησία για τις πρώιμες λοιμώξεις HCV σε σύγκριση με τις δοκιμασίες με αντισώματα HCV μόνο.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) ¹	≥ 1 000	≥ 99 %
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 200 δείγματα εγκύων ≥ 100 άλλα δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα συνολικά (π.χ. RF+, από συγγενικές λοιμώξεις)	

Πίνακας 3. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης και συμπληρωματικές δοκιμασίες: anti-HCV

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥300 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της λοίμωξης και με διάφορους τύπους αντισωμάτων. Γονότυποι HCV 1-4: >20 δείγματα (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων «μη α» του γονοτύπου 4) · γονότυπος HCV 5: >5 δείγματα· γονότυπος HCV 6: εφόσον είναι διαθέσιμα	Χαρακτηρισμός ως «επιβεβαιωμένο θετικό» ή «απροσδιόριστο», όχι ως «αρνητικό»
	Πίνακες ορομετατροπής	≥15 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αιμοδοτές	≥200	Καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα / καμία εξουδετέρωση
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥200	
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥50 συνολικά (συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων εγκύων, δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης)	

Πίνακας 4. Δοκιμασίες αντιγόνων: αντιγόνο HCV, HCV Ag/Ab (απαιτήσεις για την ανίχνευση αντιγόνων)

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥25 δείγματα θετικά για πυρηνικό αντιγόνο HCV και/ή για HCV RNA αλλά αρνητικά για anti-HCV, που να περιλαμβάνουν τους γονοτύπους 1-6 του HCV (εάν κάποιος γονότυπος δεν είναι διαθέσιμος, παρέχεται αιτιολόγηση)	Όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά
	Πίνακες ορομετατροπής	≥20 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου Οι πίνακες ορομετατροπής HCV για την αξιολόγηση των συνδυασμένων δοκιμασιών αντιγόνων 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).	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας Οι συνδυασμένες δοκιμασίες αντιγόνων και αντισωμάτων για τον ιό HCV παρουσιάζουν βελτιωμένη ευαισθησία για τις πρώιμες λοιμώξεις HCV σε σύγκριση με τις δοκιμασίες με αντισώματα HCV μόνο.

Αναλυτική ευαισθησία	Διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το πυρηνικό αντιγόνο HCV (PEI 129096/12)	Σειρά αραιώσεων	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αιμοδοτές	≥200	≥99,5 % μετά την εξουδετέρωση ή, εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη δοκιμασία εξουδετέρωσης, μετά τη διευκρίνιση της κατάστασης του δείγματος
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥50	

Πίνακας 5. Τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το RNA του ιού HCV

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το RNA του ιού HCV (ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς)	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτέων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT. Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) ⁽¹⁾. ποσοτική NAT: ορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

Ευαισθησία στους γονοτύπους HCV:	Όλοι οι σχετικοί γονότυποι/υποτύποι, κατά προτίμηση από διεθνή υλικά αναφοράς πιθανά υποκατάστατα σπάνιων γονοτύπων HCV (προσδιορίζονται ποσοτικά με κατάλληλες μεθόδους): προϊόντα μεταγραφής in vitro· πλασμίδια	Ποιοτική NAT: ≥ 10 δείγματα/γονότυπο ή υποτύπο Ποσοτική NAT: διαδοχικές αραιώσεις για την απόδειξη της αποδοτικότητας του ποσοτικού προσδιορισμού	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα που αντανακλούν τις συνθήκες συνθήκες των χρηστών (π.χ. χωρίς προεπιλογή δειγμάτων)	Ποσοτική NAT: ≥ 100 Συγχρόνως, εξάγονται συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα NAT.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
	Πίνακες ορομετατροπής	Ποιοτική NAT: ≥ 10 πίνακες Συγχρόνως, εξάγονται συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα NAT.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Δείγματα αιμοδοτών	Ποιοτική NAT: ≥ 500 Ποσοτική NAT: ≥ 100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	>10 δείγματα θετικά σε ανθρώπινους φλαβοϊούς (π.χ. HGV, YFV)	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Μόλυνση λόγω μεταφοράς	Εντόνως θετικά στο RNA του HCV αρνητικά στο RNA του HCV	Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ιικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Ανίχνευση σε σχέση με την παρουσία αντισωμάτων	Θετικά στο RNA του HCV: αρνητικά για anti-HCV, θετικά για anti-HCV	Δείγματα πριν από την ορομετατροπή (αρνητικά για anti-HCV) και μετά την ορομετατροπή (θετικά για anti-HCV)	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος	Ασθενώς θετικά στο RNA του HCV	Υποβάλλονται σε δοκιμή ≥ 100 δείγματα ασθενώς θετικά στο RNA του HCV. Τα δείγματα αυτά περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 %.	≥ 99 % θετικά

(¹) Πηγή: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

Πίνακας 6. Πρόσθετες απαιτήσεις για δοκιμασίες αυτοδιάγνωσης του ιού HCV

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα ⁽¹⁾	Αριθμός μη ειδημόνων
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων ⁽²⁾	Ερμηνεία αποτελεσμάτων ⁽³⁾ από μη ειδικούς που καλύπτουν το ακόλουθο φάσμα επιπέδων δραστηριότητας: — μη αντιδρών — αντιδρών — ασθενώς αντιδρών ⁽⁴⁾ — μη έγκυρο	≥100
Διαγνωστική ευαισθησία	Μη ειδήμονες που είναι γνωστό ότι είναι θετικοί	≥200
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη ειδήμονες που δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους	≥400
	Μη ειδήμονες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να προσβληθούν	≥200

⁽¹⁾ Για κάθε σωματικό υγρό με το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί το τεχνολογικό προϊόν, π.χ. ολικό αίμα, ούρα, σίελο, κ.λπ., η ευαισθησία και η εξειδίκευση του τεχνολογικού προϊόντος για αυτοδιάγνωση στα χέρια των μη ειδημόνων καθορίζεται βάσει της επιβεβαιωμένης μολυσματικής κατάστασης του ασθενούς.

⁽²⁾ Η μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει ανάγνωση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τουλάχιστον 100 μη ειδήμονες, καθένας εκ των οποίων καλείται να διαβάσει αποτελέσματα που καλύπτουν το καθορισμένο φάσμα των επιπέδων αντιδραστικότητας των αποτελεσμάτων. Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

⁽³⁾ Πριν από τη μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων εκτελούνται δοκιμές με χρήση, αν είναι δυνατόν, του τύπου δείγματος που προβλέπεται από τον κατασκευαστή. Οι δοκιμασίες μπορούν να διενεργηθούν σε τεχνητά δείγματα βασισμένα στη φυσική μήτρα του αντίστοιχου τύπου δείγματος.

⁽⁴⁾ Μεγαλύτερο ποσοστό των δειγμάτων πρέπει να βρίσκεται στο εύρος των ασθενώς θετικών αποτελεσμάτων κοντά στο όριο αποκοπής ή στο όριο ανίχνευσης (LOD) της δοκιμής.

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας Β (HBV).

Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για το αντιγόνο επιφάνειας του ιού ηπατίτιδας Β (HBsAg) και για αντισώματα ενάντια στο πυρηνικό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBc), οι οποίες δεν είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.

Ο πίνακας 2 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για HBsAg και anti-HBc, οι οποίες είναι δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης.

Ο πίνακας 3 αφορά δοκιμασίες επιβεβαίωσης για HBsAg.

Ο πίνακας 4 αφορά δοκιμασίες για τους δείκτες του ιού της ηπατίτιδας Β: αντισώματα ενάντια στο αντιγόνο επιφάνειας του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBs), αντισώματα IgM ενάντια στο πυρηνικό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBc IgM), αντισώματα ενάντια στο αντιγόνο ε του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBe), και αντιγόνο ε του ιού της ηπατίτιδας Β (HBeAg).

Ο πίνακας 5 αφορά τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) του ιού HBV.

Ο πίνακας 6 αφορά δοκιμασίες αυτοδιάγνωσης του ιού HBV.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: HBsAg, anti-HBc

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 400 anti-HBc: συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης διαφορετικών δεικτών HBV HBsAg: συμπεριλαμβανομένων διαφόρων γονοτύπων/ υποτύπων/μεταλλάξεων HBV anti-HBc ή HBsAg: συμπεριλαμβανομένων 25 θετικών δειγμάτων νωπού ορού της ίδιας ημέρας (≤ 1 ημέρα μετά τη δειγματοληψία)	Οι συνολικές επιδόσεις είναι τουλάχιστον ισοδύναμες με του τεχνολογικού προϊόντος σύγκρισης
	Πίνακες ορομετατροπής	Δοκιμασίες HBsAg: ≥ 30 πίνακες Δοκιμασίες anti-HBc: ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας (για τη δοκιμασία anti-HBc αυτό ισχύει κατά περίπτωση)
Αναλυτική ευαισθησία	Τρίτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για HBsAg, (υποτύποι agw1/adw2, γονότυπος HBV B4, κωδικός NIBSC: 12/226)		Για δοκιμασίες HBsAg: $< 0,130$ IU/ml

Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 100 συνολικά (π.χ. RF+, από λοιμώξεις από συγγενικούς ιούς, από εγκύους)	

⁽¹⁾ Εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, με δείγματα από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να αποκλειστούν οι νέοι αιμοδότες.

Πίνακας 2. Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης: HBsAg, anti-HBc

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 400 συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης διαφορετικών δεικτών HBV συμπεριλαμβανομένων διαφόρων γονοτύπων/υποτύπων/μεταλλάξεων HBV	Οι συνολικές επιδόσεις είναι τουλάχιστον ισοδύναμες με του τεχνολογικού προϊόντος σύγκρισης
	Πίνακες ορομετατροπής	Δοκιμασίες HBsAg: ≥ 30 πίνακες Δοκιμασίες anti-HBc: ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας (για τη δοκιμασία anti-HBc αυτό ισχύει κατά περίπτωση)
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών)	≥ 1 000	Δοκιμασίες HBsAg: ≥ 99 % Δοκιμασίες anti-HBc: ≥ 99 %
	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 200 δείγματα εγκύων ≥ 100 άλλα δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα συνολικά (π.χ. RF+, από συγγενικές λοιμώξεις)	

Πίνακας 3. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης: HBsAg

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥300 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της λοίμωξης Συμπεριλαμβανομένων 20 «εντόνως θετικών» δειγμάτων (>26 IU/ml)· 20 δείγματα στο εύρος τιμών αποκοπής	Ορθός προσδιορισμός δειγμάτων ως θετικών (ή απροσδιόριστων), όχι αρνητικών
	Πίνακες ορομετατροπής	≥15 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας
Αναλυτική ευαισθησία	Τρίτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για HBsAg, υποτύποι ayw1/adw2, γονότυπος HBV B4, κωδικός NIBSC: 12/226		
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	≥10 ψευδώς θετικά αποτελέσματα, όπως είναι διαθέσιμα από την αξιολόγηση των επιδόσεων της δοκιμασίας πρώτης γραμμής.	Καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα / καμία εξουδετέρωση
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥50	

Πίνακας 4. Δοκιμασίες για τους δείκτες HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

Χαρακτηριστικό επιδόσεων		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 λοίμωξης (οξεία/χρόνια κ.λπ.)	≥200 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της λοίμωξης (οξεία/χρόνια κ.λπ.)	≥200 Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της λοίμωξης (οξεία/χρόνια κ.λπ.)	≥98 % (για το anti-HBc IgM: εφαρμόζεται μόνο για δείγματα από το στάδιο οξείας λοίμωξης)
	Πίνακες ορομετατροπής	10 πίνακες ορομετατροπής ή σειρές παρακολούθησης anti-HBs	Όταν είναι διαθέσιμοι	Όταν είναι διαθέσιμοι	Όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας (για τους δείκτες anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg αυτό ισχύει κατά περίπτωση)

Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Δεύτερο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για την ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη έναντι του αντιγόνου επιφάνειας του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBs), κωδικός NIBSC: 07/164		Πρώτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για αντισώματα έναντι του αντιγόνου ε του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBe), κωδικός PEI: 129095/12	Πρώτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το αντιγόνο ε του ιού της ηπατίτιδας Β (HBeAg), κωδικός PEI: 129097/12 HBe	anti-HBs: <10 IU/ml
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	≥500 συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων ≥50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	≥200 δείγματα αιμοδοσίας ≥200 κλινικά δείγματα ≥50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	≥200 δείγματα αιμοδοσίας ≥200 κλινικά δείγματα ≥50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	≥200 δείγματα αιμοδοσίας ≥200 κλινικά δείγματα ≥50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές	≥98 %

Πίνακας 5. Τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το DNA του ιού HBV

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το DNA του ιού HBV (ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς)	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτέων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT. Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) ⁽¹⁾ . ποσοτική NAT: ορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

Ευαισθησία στους γονοτύπους HBV	Διεθνής πίνακας αναφοράς του ΠΟΥ για το DNA του HBV (γονότυποι HBV) όλοι οι σχετικοί γονότυποι/υποτύποι, κατά προτίμηση από διεθνή υλικά αναφοράς πιθανά υποκατάστατα σπάνιων γονοτύπων HBV (προσδιορίζονται ποσοτικά με κατάλληλες μεθόδους): πλασμίδια· συνθετικό DNA	Ποιοτική NAT: τουλάχιστον 10 δείγματα/γονότυπο ή υποτύπο Ποσοτική NAT: διαδοχικές αραιώσεις για την απόδειξη της αποδοτικότητας του ποσοτικού προσδιορισμού	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα που αντανακλούν τις συνήθεις συνθήκες των χρηστών (χωρίς προεπιλογή δειγμάτων)	Ποσοτική NAT: ≥ 100 Συγχρόνως, εξάγονται συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα NAT.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
	Πίνακες ορομετατροπής	Ποιοτική NAT: ≥ 10 πίνακες Συγχρόνως, εξάγονται συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα NAT.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Δείγματα αιμοδοτών	Ποιοτική NAT: ≥ 500 Ποσοτική NAT: ≥ 100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα		Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Μόλυνση λόγω μεταφοράς	Εντόνως θετικά στο DNA του HBV· αρνητικά στο DNA του HBV	Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Ανίχνευση σε σχέση με την παρουσία αντισωμάτων	Θετικά στο DNA του HBV: αρνητικά για anti-HBV, θετικά για anti-HBV	Δείγματα πριν από την ορομετατροπή (αρνητικά για anti-HBV) και μετά την ορομετατροπή (θετικά για anti-HBV)	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος	Ασθενώς θετικά στο DNA του HBV	Υποβάλλονται σε δοκιμή ≥ 100 δείγματα ασθενώς θετικά στο DNA του HBV. Τα δείγματα αυτά περιέχουν ικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 %.	≥ 99 % θετικά

(¹) Πηγή: European Pharmacopoeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

Πίνακας 6. Πρόσθετες απαιτήσεις για δοκιμασίες αυτοδιάγνωσης του ιού HBV

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα ⁽¹⁾	Αριθμός μη ειδημόνων
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων ⁽²⁾	Ερμηνεία αποτελεσμάτων ⁽³⁾ από μη ειδικούς που καλύπτουν το ακόλουθο φάσμα επιπέδων δραστηριότητας: — μη αντιδρών — αντιδρών — ασθενώς αντιδρών ⁽⁴⁾ — μη έγκυρο	≥100
Διαγνωστική ευαισθησία	Μη ειδήμονες που είναι γνωστό ότι είναι θετικοί	≥200
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη ειδήμονες που δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους	≥400
	Μη ειδήμονες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να προσβληθούν	≥200

⁽¹⁾ Για κάθε σωματικό υγρό με το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί το τεχνολογικό προϊόν, π.χ. ολικό αίμα, ούρα, σίελο, κ.λπ., η ευαισθησία και η εξειδίκευση του τεχνολογικού προϊόντος για αυτοδιάγνωση στα χέρια των μη ειδημόνων καθορίζεται βάσει της επιβεβαιωμένης μολυσματικής κατάστασης του ασθενούς.

⁽²⁾ Η μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει ανάγνωση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τουλάχιστον 100 μη ειδήμονες, καθένας εκ των οποίων καλείται να διαβάσει αποτελέσματα που καλύπτουν το καθορισμένο φάσμα των επιπέδων αντιδραστικότητας των αποτελεσμάτων. Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

⁽³⁾ Πριν από τη μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων εκτελούνται δοκιμές με χρήση, αν είναι δυνατόν, του τύπου δείγματος που προβλέπεται από τον κατασκευαστή. Οι δοκιμασίες μπορούν να διενεργηθούν σε τεχνητά δείγματα βασισμένα στη φυσική μήτρα του αντίστοιχου τύπου δείγματος.

⁽⁴⁾ Μεγαλύτερο ποσοστό των δειγμάτων πρέπει να βρίσκεται στο εύρος των ασθενώς θετικών αποτελεσμάτων κοντά στο όριο αποκοπής ή στο όριο ανίχνευσης (LOD) της δοκιμής.

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ D (HDV)

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας D (HDV).

Ο πίνακας 1 αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση (συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης) ή τον ποσοτικό προσδιορισμό των ακόλουθων δεικτών του ιού της ηπατίτιδας D: αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας D (anti-HDV), αντισώματα IgM κατά του ιού της ηπατίτιδας D (anti-HDV IgM), αντιγόνο δέλτα.

Ο πίνακας 2 αφορά τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το RNA του ιού HDV.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες για τους δείκτες HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, αντιγόνο δέλτα

Χαρακτηριστικό επιδόσεων		anti-HDV	anti-HDV IgM	Αντιγόνο δέλτα	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥100 Προσδιορισμός δεικτών συλλοίμωξης από HBV	≥50 Προσδιορισμός δεικτών συλλοίμωξης από HBV	≥10 Προσδιορισμός δεικτών συλλοίμωξης από 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 2. Τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το RNA του ιού HDV

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Πρώτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το RNA του ιού HDV, κωδικός PEI: 7657/12	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτέων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT. Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) ⁽¹⁾ . ποσοτική NAT: ορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Ευαισθησία στους γονοτύπους HDV	όλοι οι σχετικοί γονότυποι/υποτύποι, κατά προτίμηση από διεθνή υλικά αναφοράς πιθανά υποκατάστατα σπάνιων γονοτύπων HDV (προσδιορίζονται ποσοτικά με κατάλληλες μεθόδους): πλασμίδια· συνθετικό RNA	Ποσοτική NAT: σειρά αραιώσεων για την απόδειξη της αποδοτικότητας του ποσοτικού προσδιορισμού	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Δείγματα αιμοδοτών	Ποιοτική NAT: ≥ 100 Ποσοτική NAT: ≥ 100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα		Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Μόλυνση λόγω μεταφοράς	Εντόνως θετικά στο RNA του HDV· αρνητικά στο RNA του HDV	Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ιικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος	Ασθενώς θετικό στο RNA του HDV	Υποβάλλονται σε δοκιμή ≥ 100 δείγματα ασθενώς θετικά στο RNA του HDV. Τα δείγματα αυτά περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 %.	≥ 99 % θετικά

⁽¹⁾ Πηγή: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

**ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ
CREUTZFELDT-JACOB (vCJD)**

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση δεικτών της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD).

Ο πίνακας 1 αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση δεικτών vCJD.

Πίνακας 1. Τεχνολογικά προϊόντα για την ανίχνευση δεικτών vCJD

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Υλικό	Αριθμός δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Δείγματα ανθρώπινου πλάσματος με προσθήκη υλικού εγκεφάλου που έχει προσβληθεί από vCJD (αριθ. αναφοράς ΠΟΥ: NHBV0/0003)	≥24 πανομοιότυπα δείγματα καθεμιάς από τρεις αραιώσεις του υλικού ΠΟΥ με αριθμό NHBV0/0003 (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	Ανίχνευση 23 από 24 πανομοιότυπα δείγματα σε 1×10^4
	Δείγματα ανθρώπινου πλάσματος με προσθήκη υλικού σπλήνα που έχει προσβληθεί από vCJD (ομογενοποιημένος ιστός σπλήνα 10 % — αριθ. αναφοράς NIBSC: NHSY0/0009)	≥24 πανομοιότυπα δείγματα καθεμιάς από τρεις αραιώσεις του υλικού NIBSC με αριθμό NHSY0/0009 (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	Ανίχνευση 23 από 24 πανομοιότυπα δείγματα σε 1×10
Διαγνωστική ευαισθησία	Δείγματα από κατάλληλα ζωικά μοντέλα	Όσο περισσότερα δείγματα είναι διαθέσιμα και ευλόγως εφικτό να συλλεγούν και ≥10 δείγματα	90 %
	Δείγματα από ανθρώπους με γνωστή κλινική vCJD	Όσο περισσότερα δείγματα είναι διαθέσιμα και ευλόγως εφικτό να συλλεγούν και ≥10 δείγματα	90 %
		Μόνο εάν δεν υπάρχουν 10 διαθέσιμα δείγματα: — ο αριθμός των δειγμάτων που υποβάλλονται σε δοκιμή πρέπει να είναι μεταξύ 6 και 9 — όλα τα διαθέσιμα δείγματα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμή	όχι περισσότερα από ένα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα
Αναλυτική εξειδίκευση	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥100	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Συνήθη δείγματα ανθρώπινου πλάσματος από περιοχή με χαμηλή έκθεση σε σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (ΣΕΒ)	≥5 000	≥99,5 %

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ (CMV)

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV).

Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για τα ολικά αντισώματα κατά του CMV (ολικά anti-CMV) και τα αντισώματα IgG κατά του CMV (anti-CMV IgG).

Ο πίνακας 2 αφορά τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το DNA του CMV.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: ολικά anti-CMV και anti-CMV IgG

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥400 συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από πρόσφατη και προηγούμενη λοίμωξη από CMV, θετικά δείγματα χαμηλού και υψηλού τίτλου	≥99 % ευαισθησία για προηγούμενη λοίμωξη που είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί ⁽¹⁾ Η συνολική ευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της πρόσφατης λοίμωξης ⁽²⁾ , πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με του τεχνολογικού προϊόντος σύγκρισης
	Πίνακες ορομετατροπής	Υποβάλλονται σε δοκιμή όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για τα αντισώματα IgG κατά του CMV (anti-CMV IgG) (κωδικός PEI: 1 36616/17) Στην περίπτωση προσδιορισμού τίτλων και δηλώσεων ποσοτικών στοιχείων	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	≥400 ⁽³⁾ δείγματα από μη επιλεγμένους δότες αρνητικά στον CMV, σε σύγκριση με άλλη δοκιμή CMV.	≥99 %
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς ⁽⁴⁾	≥200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα ⁽⁵⁾	≥100 συνολικά (π.χ. RF+, συγγενικοί ιοί ή άλλοι μολυσματικοί παράγοντες, έγκυοι κ.λπ.)	

⁽¹⁾ Συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου άλλων παραμέτρων CMV (π.χ. CMV-IgM, ισχύς δέσμευσης, ανοσοαποτύπωση) ή προηγούμενων δειγμάτων / δειγμάτων παρακολούθησης ώστε να εξακριβώνεται η πραγματική κατάσταση των δειγμάτων.

⁽²⁾ Συμπληρωματικές δοκιμασίες για την επιβεβαίωση πρόσφατης λοίμωξης από CMV (πρωτοπαθής λοίμωξη ή επαναλοίμωξη): π.χ. CMV-IgM, ισχύς δέσμευσης IgG, ανάλυση ανοσοαποτύπωσης.

⁽³⁾ Αντιστοιχούν σε αρχικό αριθμό 1 000 δοτών με θεωρούμενο επιπολασμό του CMV ίσο με 60 %.

⁽⁴⁾ Συμπεριλαμβανομένων ληπτών προ της μεταμόσχευσης.

⁽⁵⁾ Συμπεριλαμβανομένων συγγενικών β-ερπητοϊών (HHV-6, HHV-7).

Πίνακας 2. Τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το DNA του CMV

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινήτη ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινήτη ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Πρώτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το DNA του ανθρώπινου CMV (09/162, 5 000 000 IU/φιαλίδιο) (ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς)	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT. Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) (1). ποσοτική NAT: ορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική ευαισθησία Ευαισθησία σε στελέχη του CMV	Δείγματα ασθενών που προσδιορίζονται ως θετικά στο DNA του CMV με τεχνολογικό προϊόν σύγκρισης Οι σειρές αραιώσης θετικών κυτταροκαλλιιεργειών CMV μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	Ποιοτική NAT: ≥ 100 Ποσοτική NAT: ≥ 100 σειρά αραιώσεων για την απόδειξη της αποδοτικότητας του ποσοτικού προσδιορισμού	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Δείγματα αιμοδοτών	Ποιοτική NAT: ≥ 500 Ποσοτική NAT: ≥ 100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥20 δείγματα συνολικά Συμπεριλαμβανομένων ανθρώπινων δειγμάτων θετικών για συγγενικούς ερπητοϊούς, π.χ. EBV, HHV6, VZV Οι σειρές αραιώσης θετικών κυτταροκαλλιιεργειών ερπητοϊών μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Μόλυνση λόγω μεταφοράς	Εντόνως θετικά στο DNA του HBV αρνητικά στο DNA του CMV	Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ιικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος	Ασθενώς θετικά στο DNA του CMV	Υποβάλλονται σε δοκιμή ≥100 δείγματα ασθενώς θετικά στο DNA του CMV. Τα δείγματα αυτά περιέχουν ικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 %.	≥99 % θετικά

(¹) Πηγή: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΕΡΣΤΕΙΝ-BARR (EBV)

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr (EBV).

Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για αντισώματα IgG έναντι του ιικού καιψιδικού αντιγόνου του EBV (anti-EBV VCA IgG).

Ο πίνακας 2 αφορά τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το DNA του EBV.

Πίνακας 1: Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: anti-EBV VCA IgG

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥400 συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από πρόσφατη και προηγούμενη λοίμωξη από EBV, θετικά δείγματα χαμηλού και υψηλού τίτλου	≥99 % για προηγούμενη λοίμωξη που είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί ⁽¹⁾ Η συνολική ευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της πρόσφατης λοίμωξης ⁽²⁾ , πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με του τεχνολογικού προϊόντος σύγκρισης
	Πίνακες ορομετατροπής	Υποβάλλονται σε δοκιμή όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Διεθνή αντιδραστήρια αναφοράς, όταν είναι διαθέσιμα	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	≥200 ⁽³⁾ δείγματα από μη επιλεγμένους δότες αρνητικά στον EBV, σε σύγκριση με άλλο τεχνολογικό προϊόν για τον EBV	≥99 %
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς ⁽⁴⁾	≥200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥100 συνολικά (π.χ. RF+, συγγενικοί ιοί ή άλλοι μολυσματικοί παράγοντες, έγκυοι κ.λπ.)	

⁽¹⁾ Συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου άλλων δεικτών και παραμέτρων για τον EBV (π.χ. VCA-IgM, EBNA-1 IgG, ανοσοαποτύπωση) ή προηγούμενων δειγμάτων / δειγμάτων παρακολούθησης ώστε να εξακριβώνεται η πραγματική κατάσταση των δειγμάτων.

⁽²⁾ Συμπληρωματικές δοκιμασίες για την επιβεβαίωση πρόσφατης λοίμωξης από τον EBV: π.χ. VCA-IgM, ισχύς δέσμευσης IgG, ανάλυση ανοσοαποτύπωσης.

⁽³⁾ Αντιστοιχούν σε αρχικό αριθμό 1 000 δοτών με θεωρούμενο επιπολασμό του EBV ίσο με 80 %.

⁽⁴⁾ Συμπεριλαμβανομένων ληπτών προ της μεταμόσχευσης.

Πίνακας 2. Τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το DNA του ιού EBV

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμοί, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Πρώτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το DNA του ανθρώπινου EBV (09/260, 5 000 000 IU/φιαλίδιο) (ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς)	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτέων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT. Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) (1). ποσοτική NAT: ορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική ευαισθησία Ευαισθησία σε στελέχη του EBV	Δείγματα ασθενών που προσδιορίζονται ως θετικά στο DNA του EBV με τεχνολογικό προϊόν σύγκρισης Οι σειρές αραιώσης θετικών κυτταροκαλλιιεργειών EBV μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	Ποιοτική NAT: ≥ 100 Ποσοτική NAT: ≥ 100 σειρά αραιώσεων για την απόδειξη της αποδοτικότητας του ποσοτικού προσδιορισμού	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	Ποιοτική NAT: ≥ 500 Ποσοτική NAT: ≥ 100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 20 δείγματα συνολικά Συμπεριλαμβανομένων ανθρώπινων δειγμάτων θετικών για συγγενικούς ερπητοϊούς, π.χ. CMV, HHV6, VZV Οι σειρές αραιώσης κυτταροκαλλιιεργειών θετικών για ερπητοϊό μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

Μόλυνση λόγω μεταφοράς	Εντόνως θετικά στο DNA του EBV· αρνητικά στο DNA του EBV	Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ιικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος	Ασθενώς θετικά στο DNA του EBV	Εξετάζονται ≥ 100 δείγματα ασθενώς θετικά στο DNA του EBV. Τα δείγματα αυτά περιέχουν ικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 %.	≥ 99 % θετικά

(¹) Πηγή: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ *TREPONEMA PALLIDUM*

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση δεικτών του *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για αντισώματα έναντι του *T. pallidum* (*anti-T.pallidum*).

Ο πίνακας 2 αφορά δοκιμασίες επιβεβαίωσης και συμπληρωματικές δοκιμασίες για *anti-T.pallidum*.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: *anti-T.pallidum*

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥200 θετικά δείγματα συνολικά, σε διάφορα στάδια της λοίμωξης, αν είναι διαθέσιμα, συμπεριλαμβανομένων εντόνως θετικών και ασθενώς θετικών δειγμάτων, τα οποία προσδιορίζονται ως θετικά με τουλάχιστον δύο διαφορετικές ορολογικές δοκιμασίες (εκ των οποίων η μία είναι ενζυμικός ανοσοπροσδιορισμός) για διάφορα αντισώματα έναντι του <i>T. pallidum</i>	≥99,5 % συνολική ευαισθησία
	Πίνακες ορομετατροπής	Τουλάχιστον 1 πίνακας ορομετατροπής, ≥1 εάν είναι δυνατόν, συμπεριλαμβανομένων επιμέρους δειγμάτων από το πρώιμο στάδιο λοίμωξης	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Διεθνή πρότυπα του ΠΟΥ Κωδικός NIBSC: 05/132, όταν είναι διαθέσιμο	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) (¹)	≥5 000	≥99,5 %
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥100 συνολικά συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων δειγμάτων: δειγμάτων θετικών για <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> , επιβεβαιωμένων με προσδιορισμό IgG με ανοσοαποτύπωση· δειγμάτων θετικών για anti-HIV· δειγμάτων RF+· δειγμάτων θετικών για άλλους συγγενικούς μικροβιακούς/μολυσματικούς παράγοντες· ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ)· δειγμάτων θετικών για αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα· εγκύων κ.λπ.	

(¹) Εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, με δείγματα από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να αποκλειστούν οι νέοι αιμοδότες.

Πίνακας 2. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης και συμπληρωματικές δοκιμασίες: anti-*T.pallidum*

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 300 θετικά δείγματα σε διάφορα στάδια της λοίμωξης (πρωτοπαθής σύφιλη πρώτου, δευτέρου και προχωρημένου σταδίου), συμπεριλαμβανομένων εντόνων θετικών δειγμάτων, 50 ασθενώς θετικών δειγμάτων, τα οποία προσδιορίζονται με τουλάχιστον δύο διαφορετικές ορολογικές δοκιμασίες (εκ των οποίων η μία είναι ενζυμικός ανοσοπροσδιορισμός) για διάφορα αντισώματα έναντι του <i>T. pallidum</i>	99 % προσδιορίζονται ως «επιβεβαιωμένα θετικά» ή «απροσδιόριστα»
	Πίνακες ορομετατροπής	Τουλάχιστον 1 πίνακας ορομετατροπής, ≥ 1 εάν είναι δυνατόν, συμπεριλαμβανομένων επιμέρους δειγμάτων από το πρώιμο στάδιο λοίμωξης	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Διεθνή πρότυπα του ΠΟΥ Κωδικός NIBSC: 05/132	
Διαγνωστική εξειδίκευση:	Αιμοδοτές	≥ 200	≥ 99 %
	Κλινικά δείγματα	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 50 συνολικά, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων εγκύων και δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης.	

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ *Trypanosoma cruzi*

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

Ο πίνακας 1 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής για αντισώματα έναντι του *T. cruzi* (anti-*T. cruzi*).

Ο πίνακας 2 αφορά δοκιμασίες επιβεβαίωσης και συμπληρωματικές δοκιμασίες για anti-*T. cruzi*.

Ο πίνακας 3 αφορά τεχνολογικά προϊόντα για ποιοτικές και ποσοτικές NAT για το DNA του *T. cruzi*.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες πρώτης γραμμής: anti-*T. cruzi*

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥400 θετικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων εντόνως θετικών δειγμάτων επιβεβαιωμένων με τουλάχιστον δύο διαφορετικές ορολογικές δοκιμασίες για διάφορα αντισώματα έναντι του <i>T. cruzi</i> . Από τα 400, ≥25 δείγματα θετικά στο παράσιτο, τα οποία έχουν επιβεβαιωθεί με άμεση ανίχνευση.	99,5 % συνολική ευαισθησία
	Πίνακες ορομετατροπής	Ορίζονται όταν είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Διεθνή πρότυπα του ΠΟΥ Κωδικός NIBSC: 09/186 Κωδικός NIBSC: 09/188	
Διαγνωστική εξειδίκευση	Μη επιλεγμένοι αιμοδοτές (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥99,5 %
	Νοσηλευόμενοι ασθενείς	≥200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥100 συνολικά συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων δειγμάτων: θετικών δειγμάτων για αντισώματα έναντι του <i>Toxoplasma gondii</i> (anti- <i>Toxoplasma gondii</i>)· τουλάχιστον 5 θετικών δειγμάτων για αντισώματα έναντι της <i>Leishmania</i> (anti- <i>Leishmania</i>)· δειγμάτων RF+· θετικών δειγμάτων για συγγενικούς μικροβιακούς ή άλλους μολυσματικούς παράγοντες· ασθενών με ΣΕΛ· ασθενών θετικών στα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα· εγκύων κ.λπ.	

⁽¹⁾ Εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, με δείγματα από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να αποκλειστούν οι νέοι αιμοδοτές.

Πίνακας 2. Δοκιμασίες επιβεβαίωσης και συμπληρωματικές δοκιμασίες: anti-*T. cruzi*

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥ 300 θετικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων εντόνως θετικών δειγμάτων επιβεβαιωμένων με τουλάχιστον δύο διαφορετικές ορολογικές δοκιμασίες για διάφορα αντισώματα έναντι του <i>T. cruzi</i> . Από τα 300, ≥ 25 δείγματα θετικά στο παράσιτο, τα οποία έχουν επιβεβαιωθεί με άμεση ανίχνευση.	≥ 99 % προσδιορίζονται ως «επιβεβαιωμένα θετικά» ή «απροσδιόριστα»
	Πίνακες ορομετατροπής	Εφόσον είναι διαθέσιμοι	Η διαγνωστική ευαισθησία κατά την ορομετατροπή ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας, κατά περίπτωση
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Διεθνή πρότυπα του ΠΟΥ Κωδικός NIBSC: 09/186 Κωδικός NIBSC: 09/188	
Διαγνωστική εξειδίκευση:	Αρνητικά δείγματα	≥ 200	≥ 99 %
	Κλινικά δείγματα	≥ 200	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥ 50 συνολικά, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων εγκύων και δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης.	

Πίνακας 3: Τεχνολογικά προϊόντα για NAT για το DNA του *T. cruzi*

1. Για τα τεχνολογικά προϊόντα ενίσχυσης αλληλουχιών-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 / υβριδοποίηση και την ανίχνευση.
2. Η ανίχνευση γονοτύπων και/ή υποτύπων αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.
3. Η δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μη στοχευόμενων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων αναλύεται με κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εκκινητή ή του ανιχνευτή και επικυρώνεται επίσης με τον έλεγχο επιλεγμένων δειγμάτων.
4. Τα αποτελέσματα των τεχνολογικών προϊόντων για ποσοτικές NAT ανάγονται σε διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Αναλυτική ευαισθησία	Χαρακτηρισμένο ιδιοσκεύασμα αναφοράς (εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμα διεθνή υλικά αναφοράς)	Η ευαισθησία των NAT και το όριο ανίχνευσης (LOD) των NAT επικυρώνονται με διαδοχικές αραιώσεις υλικών αναφοράς, δοκιμές πανομοιότυπων δειγμάτων (τουλάχιστον 24) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αναλυτέων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων με μετάβαση από θετικά σε αρνητικά αποτελέσματα στο αντίστοιχο προϊόν NAT. Το LOD εκφράζεται ως θετική τιμή αποκοπής 95 % (IU/ml) μετά από στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) ⁽¹⁾ .	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική ευαισθησία: διάφορα στελέχη/ απομονωμένα στελέχη <i>T. cruzi</i>	Δείγματα ασθενών από διαφορετικές περιοχές τα οποία προσδιορίζονται ως θετικά στο DNA του <i>T. cruzi</i> με τεχνολογικό προϊόν σύγκρισης· παραλλαγές αλληλουχίας	≥100 Σειρές αραιώσης κυτταροκαλλιιεργειών θετικών στο <i>T. cruzi</i> (απομονωμένων στελεχών) ή υλικών θετικών στο <i>T. cruzi</i> από ζωικά μοντέλα μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	≥100	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥10 ανθρώπινα δείγματα θετικά για άλλα παράσιτα, π.χ. είδη <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> . Οι θετικές κυτταροκαλλιιεργειες μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Μόλυνση λόγω μεταφοράς		Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι τίτλοι <i>T. cruzi</i> των εντόνως θετικών δειγμάτων είναι αντιπροσωπευτικοί των φυσιολογικά υψηλών τίτλων <i>T. cruzi</i> .	Σύμφωνα με το σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.
Συχνότητα αστοχίας συστήματος		Εξετάζονται ≥100 δείγματα ασθενώς θετικά στο DNA του <i>T. cruzi</i> . Τα δείγματα αυτά περιέχουν συγκέντρωση <i>T. cruzi</i> ίση με το τριπλάσιο της θετικής συγκέντρωσης αποκοπής 95 %.	≥99 % θετικά

⁽¹⁾ Πηγή: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία 9.0, 2.6.21 Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, Επικύρωση).

ΚΟΙΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ Ή ΤΟΝ ΠΟΣΟΤΙΚΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΕΙΚΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΟΡΟΝΟΪΟ ΣΟΒΑΡΟΥ ΟΞΕΟΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ 2

Πεδίο εφαρμογής

Το παρόν παράρτημα αφορά τα τεχνολογικά προϊόντα που προορίζονται για την ανίχνευση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό δεικτών λοίμωξης από κορονοϊό σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2).

Ο πίνακας 1 αφορά τις ακόλουθες δοκιμασίες πρώτης γραμμής (συμπεριλαμβανομένων δοκιμασιών ταχείας διάγνωσης) για αντισώματα κατά του SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2): ολικά αντισώματα, μόνο IgG, IgG σε συνδυασμό με IgM και/ή IgA.

Ο πίνακας 2 αφορά δοκιμασίες πρώτης γραμμής (συμπεριλαμβανομένων δοκιμασιών ταχείας διάγνωσης) για την ανίχνευση αντισωμάτων IgM και/ή IgA κατά του ιού SARS-CoV-2.

Ο πίνακας 3 αφορά δοκιμασίες επιβεβαίωσης ή συμπληρωματικές δοκιμασίες για anti-SARS-CoV-2.

Ο πίνακας 4 αφορά δοκιμασίες αντιγόνων για τον ιό SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένων των ταχείων δοκιμασιών αντιγόνων.

Ο πίνακας 5 αφορά δοκιμασίες NAT για το RNA του ιού SARS-CoV-2.

Ο πίνακας 6 αφορά αυτοδιαγνωστικές δοκιμασίες αντιγόνων SARS-CoV-2 οι οποίες έχουν ήδη υποβληθεί σε αξιολόγηση επιδόσεων για επαγγελματική χρήση.

Ο πίνακας 7 αφορά αυτοδιαγνωστικές δοκιμασίες αντισωμάτων κατά του ιού SARS-CoV-2 οι οποίες έχουν ήδη υποβληθεί σε αξιολόγηση επιδόσεων για επαγγελματική χρήση.

Πίνακας 1: Δοκιμασίες πρώτης γραμμής (συμπεριλαμβανομένων δοκιμασιών ταχείας διάγνωσης) για anti-SARS-CoV-2: ολικά αντισώματα, μόνο IgG, IgG σε συνδυασμό ⁽¹⁾ με IgM και/ή IgA

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥400 συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από πρόωμη λοίμωξη και μετά από ορομετατροπή ⁽²⁾ (εντός των πρώτων 21 ημερών και μετά τις 21 ημέρες από την εκδήλωση συμπτωμάτων) συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από άτομα χωρίς συμπτώματα ή άτομα με υποκλινικά συμπτώματα και άτομα με ήπια συμπτώματα (εξωνοσοκομειακή περίθαλψη) συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με χαμηλούς και υψηλούς τίτλους συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από εμβολιασμένα άτομα, κατά περίπτωση ⁽³⁾ συνεκτίμηση γενετικών παραλλαγών	≥90 % ευαισθησία ⁽⁴⁾ για δείγματα που ελήφθησαν >21 ημέρες μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων ⁽⁵⁾ Η συνολική ευαισθησία, συμπεριλαμβανομένου του πρώιμου σταδίου λοίμωξης, πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με του τεχνολογικού προϊόντος σύγκρισης ⁽⁶⁾
	Πίνακες ορομετατροπής	Εφόσον είναι διαθέσιμοι	Ευαισθησία ορομετατροπής συγκρίσιμη με εκείνη άλλων τεχνολογικών προϊόντων με σήμανση CE

Αναλυτική ευαισθησία	Παρασκευάσματα αναφοράς	Διεθνές πρότυπο (IS) του ΠΟΥ για τα αντισώματα κατά του ιού SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2) (κωδικός NIBSC: 20/136)· Διεθνής πίνακας αναφοράς (RP) του ΠΟΥ για τα αντισώματα anti-SARS-CoV-2 (κωδικοί NIBSC: 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	IS: για προσδιορισμούς τίτλου / ποσοτικά ⁽⁷⁾ αποτελέσματα· RP: όλες οι δοκιμασίες αντισωμάτων
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα ⁽⁸⁾	≥400 δείγματα από άτομα που δεν έχουν προσβληθεί και δεν έχουν εμβολιαστεί ⁽⁹⁾	>99 % εξειδίκευση ⁽¹⁰⁾
		≥200 νοσηλευόμενοι ασθενείς (χωρίς λοίμωξη από SARS-CoV-2)	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥100 συνολικά συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων RF+, δειγμάτων από εγκύους, δειγμάτων με αντισώματα κατά των ενδημικών ανθρώπινων κορονοϊών 229E, OC43, NL63, HKU1 και άλλων παθογόνων αναπνευστικών νόσων όπως η γρίπη Α και Β, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) κ.λπ.	

⁽¹⁾ Δηλωθείσες επιδόσεις του συνδυασμένου συνολικού αποτελέσματος· για τεχνολογικά προϊόντα με χωριστούς ισχυρισμούς για IgM και/ή IgA, βλ. πίνακα 2.

⁽²⁾ Παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με το χρονικό διάστημα μεταξύ της δειγματοληψίας και της εκδήλωσης συμπτωμάτων (ή του χρόνου της μόλυνσης, αν είναι γνωστός).

⁽³⁾ Ο κατασκευαστής παρέχει αιτιολόγηση της καταλληλότητας και του χρόνου αξιολόγησης της ευαισθησίας των σχετικών αντισωμάτων σε εμβολιασμένα άτομα.

⁽⁴⁾ Βάσει επιβεβαιωμένου θετικού αποτελέσματος NAT για τον ιό SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ Οι ισχυρισμοί σχετικά με την ευαισθησία προσδιορίζονται σε σχέση με τον χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της δειγματοληψίας μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων ή της αρχικής διάγνωσης με PCR και της δοκιμασίας.

⁽⁶⁾ Σήμανση CE σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/746 με ταξινόμηση στην κατηγορία Δ, αν είναι διαθέσιμη.

⁽⁷⁾ Για ποσοτικές δοκιμασίες, αν πρόκειται επίσης για δοκιμασίες πρώτης γραμμής.

⁽⁸⁾ Τα αρνητικά δείγματα προέρχονται από άτομα χωρίς ιστορικό λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 (πριν από την πανδημία, αν υπάρχουν).

⁽⁹⁾ Κατά περίπτωση, μπορούν να συμπεριληφθούν άτομα που έχουν εμβολιαστεί έναντι αντιγόνου διαφορετικού από εκείνο που χρησιμοποιείται στο τεχνολογικό προϊόν.

⁽¹⁰⁾ Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα διευκρινίζονται με επαναληπτική εξέταση με άλλες ορολογικές δοκιμασίες SARS-CoV-2, αν είναι αναγκαίο με διαφορετικό σχεδιασμό και διαφορετική επίχριση αντιγόνου σε σύγκριση με την αρχική δοκιμασία, και/ή με δοκιμασίες επιβεβαίωσης.

Πίνακας 2: Δοκιμασίες πρώτης γραμμής (συμπεριλαμβανομένων δοκιμασιών ταχείας διάγνωσης) για anti-SARS-CoV-2: ανίχνευση IgM και/ή IgA

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥200 ⁽¹⁾ Δείγματα ⁽²⁾ προερχόμενα σε σημαντικό ποσοστό από το πρώιμο στάδιο της λοίμωξης (εντός 21 ημερών μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων) σε σύγκριση με δείγματα μετά την ορομετατροπή (>21 ημέρες μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων)· συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από άτομα χωρίς συμπτώματα, άτομα με υποκλινικά συμπτώματα και άτομα με ήπια συμπτώματα (εξωνοσοκομειακή περιθαλψη)· συμπεριλαμβανομένων προσφάτως ⁽³⁾ εμβολιασμένων ατόμων, κατά περίπτωση· συνεκτίμηση γενετικών παραλλαγών	≥80 % ευαισθησία ⁽⁴⁾ για δείγματα που ελήφθησαν κατά τις πρώτες 21 ημέρες μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων ⁽⁵⁾ · η συνολική ευαισθησία πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με του τεχνολογικού προϊόντος σύγκρισης ⁽⁶⁾ του ίδιου τύπου (π.χ. IgM και/ή IgA)

Πίνακες ορομετατροπής	Εφόσον είναι διαθέσιμοι	Ευαισθησία ορομετατροπής συγκρίσιμη με εκείνη άλλων τεχνολογικών προϊόντων με σήμανση CE	
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	ά.α.	ά.α.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα ⁽⁷⁾	≥200 δείγματα από άτομα που δεν έχουν προσβληθεί και δεν έχουν εμβολιαστεί ⁽⁸⁾	≥98 % εξειδίκευση ⁽⁹⁾
		≥100 από νοσηλευόμενους ασθενείς (χωρίς λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2)	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥100 συνολικά συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων RF+, δειγμάτων από εγκύους, δειγμάτων με αντισώματα κατά των ενδημικών ανθρώπινων κορονοϊών 229E, OC43, NL63, HKU1 και άλλων παθογόνων αναπνευστικών νόσων όπως η γρίπη Α και Β, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) κ.λπ.	

⁽¹⁾ Στην περίπτωση τεχνολογικών προϊόντων που ανιχνεύουν και IgM και IgA, 200 ανά δείκτη IgM και IgA.

⁽²⁾ Παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με το χρονικό διάστημα μεταξύ της δειγματοληψίας και της εκδήλωσης συμπτωμάτων (ή του χρόνου της μόλυνσης, αν είναι γνωστός).

⁽³⁾ Ο κατασκευαστής παρέχει αιτιολόγηση της καταλληλότητας και του χρόνου αξιολόγησης της ευαισθησίας των IgM και IgA σε εμβολιασμένα άτομα.

⁽⁴⁾ Διάγνωση βάσει επιβεβαιωμένου θετικού αποτελέσματος NAT για τον ιό SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ Οι ισχυρισμοί σχετικά με την ευαισθησία προσδιορίζονται σε σχέση με τον χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της δειγματοληψίας μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων ή της αρχικής διάγνωσης με PCR και της δοκιμασίας.

⁽⁶⁾ Σήμανση CE σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/746 με ταξινόμηση στην κατηγορία Δ, αν είναι διαθέσιμη.

⁽⁷⁾ Τα αρνητικά δείγματα προέρχονται από άτομα χωρίς ιστορικό λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 (πριν από την πανδημία, αν υπάρχουν).

⁽⁸⁾ Κατά περίπτωση, μπορούν να συμπεριληφθούν άτομα που έχουν εμβολιαστεί έναντι αντιγόνου διαφορετικού από εκείνο που χρησιμοποιείται στο τεχνολογικό προϊόν.

⁽⁹⁾ Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα διευκρινίζονται με επαναληπτική εξέταση με άλλες ορολογικές δοκιμασίες SARS-CoV-2, αν είναι αναγκαίο με διαφορετικό σχεδιασμό και διαφορετική επίχρηση αντιγόνου σε σύγκριση με την αρχική δοκιμασία, και/ή με δοκιμασίες επιβεβαίωσης. Η εξακρίβωση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων μπορεί επιπλέον να περιλαμβάνει δοκιμασίες για την ανίχνευση της παρουσίας άλλων τύπων αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 (IgA, IgG, ολικά αντισώματα).

Πίνακας 3: Δοκιμασίες επιβεβαίωσης ή συμπληρωματικές ⁽¹⁾ δοκιμασίες για anti-SARS-CoV-2

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥200 συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων πριν και μετά από ορομετατροπή (εντός των πρώτων 21 ημερών και μετά από 21 ημέρες από την εκδήλωση συμπτωμάτων)	Ορθός προσδιορισμός ως «θετικών» (ή «απροσδιόριστων»)
	Πίνακες ορομετατροπής/χαμηλών τίτλων	εφόσον είναι διαθέσιμοι	

Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	ά.α.	ά.α.
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα ⁽²⁾	≥200 από μη προσβεβλημένο / μη εμβολιασμένο πληθυσμό	Καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα· ορθός προσδιορισμός ως «θετικών» (ή «απροσδιόριστων»)
		≥200 από νοσηλευόμενους ασθενείς (χωρίς λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2)	
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥50 συνολικά συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με αντισώματα κατά των ενδημικών ανθρώπινων κορονοϊών 229E, OC43, NL63, HKU1 και άλλων παθογόνων αναπνευστικών νόσων όπως η γρίπη Α και Β, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) κ.λπ.· συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με απροσδιόριστα ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες αντισωμάτων για τον ιό SARS-CoV-2.	

⁽¹⁾ Π.χ. ανοσοαποτύπωση με αντιγόνα διαφορετικά από εκείνα που χρησιμοποιήθηκαν στην αρχική δοκιμασία αντισωμάτων.

⁽²⁾ Τα αρνητικά δείγματα προέρχονται από άτομα χωρίς ιστορικό λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 (πριν από την πανδημία, αν υπάρχουν).

Πίνακας 4: Δοκιμασίες αντιγόνων (συμπεριλαμβανομένων δοκιμασιών ταχείας διάγνωσης): SARS-CoV-2

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Αριθμός, χαρακτηριστικά, χρήση δειγμάτων	Κριτήρια αποδοχής
Διαγνωστική ευαισθησία	Θετικά δείγματα	≥100 ⁽¹⁾ Θετικά δείγματα ⁽²⁾ NAT από πρόωμη λοίμωξη εντός των πρώτων 7 ημερών μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων ⁽³⁾ · τα δείγματα αντιπροσωπεύουν ικά φορτία που παρατηρούνται φυσιολογικά ⁽⁴⁾ · συνεκτίμηση γενετικών παραλλαγών ⁽⁵⁾ · συνεκτίμηση παραλλαγών στη συλλογή δειγμάτων και/ή στον χειρισμό των δειγμάτων ⁽⁶⁾	Ανίχνευση >80 % (δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης)· ανίχνευση >85 % (εργαστηριακές δοκιμασίες ⁽⁷⁾)· σε σχέση με NAT για τον ιό SARS-CoV-2 ⁽⁸⁾ , ⁽⁹⁾
Αναλυτική ευαισθησία	Πρότυπα	Μόλις είναι διαθέσιμα	Καθορισμός LOD ⁽¹⁰⁾
Διαγνωστική εξειδίκευση	Αρνητικά δείγματα	≥300 από μη προσβεβλημένα άτομα	Εξειδίκευση >98 % (δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης) Εξειδίκευση >99 % (εργαστηριακές δοκιμασίες ⁽⁷⁾)
		≥100 από νοσηλευόμενους ασθενείς	Προσδιορίζονται τυχόν περιορισμοί της εξειδίκευσης, αν υπάρχουν
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα με δυνητική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	≥50 συνολικά συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων θετικών σε ενδημικούς ανθρώπινους κορονοϊούς 229E, OC43, NL63, HKU1· στη γρίπη Α ή Β, στον RSV και σε άλλους παθογόνους παράγοντες αναπνευστικών νόσων, που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση· συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων ⁽¹¹⁾ που υπάρχουν στην περιοχή δειγματοληψίας	

- (¹) Αν το τεχνολογικό προϊόν προορίζεται για χρήση για περισσότερους του ενός τύπους δειγμάτων, απαιτούνται 100 δείγματα για κάθε τύπο δείγματος. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν σε εξαιρετικές περιστάσεις (π.χ. εάν η διαδικασία δειγματοληψίας είναι υπερβολικά παρεμβατική), ο κατασκευαστής παρέχει αιτιολόγηση και αποδεικτικά στοιχεία για την ισοδυναμία των μητρών.
- (²) Για τη δοκιμασία αντιγόνων και τη δοκιμασία NAT χρησιμοποιούνται αντιστοιχισμένα δείγματα, π.χ. δύο ταυτόχρονα δείγματα από κάθε άτομο ή, ιδανικά, διεξαγωγή της δοκιμασίας NAT και της δοκιμασίας αντιγόνων στο ίδιο δείγμα (π.χ. το έκλουσμα του ίδιου επιχρίσματος)· το ρυθμιστικό διάλυμα/υλικό μεταφοράς πρέπει να είναι συμβατό με τη δοκιμασία αντιγόνων· οποιαδήποτε μεταβολή όγκου στο ρυθμιστικό διάλυμα/υλικό πρόσληψης δείγματος μεταξύ της δοκιμασίας αντιγόνων και της δοκιμασίας NAT δηλώνεται με σαφήνεια.
- (³) Ή τον χρόνο της μόλυνσης, αν είναι γνωστός, με συνεκτίμηση του χρόνου επώασης.
- (⁴) Δηλαδή χωρίς προεπιλογή· πρέπει να καταδεικνύονται τα ικά φορτία και η κατανομή τους, π.χ. να χαρακτηρίζονται από τιμές Ct της RT-PCR· ή να μετατρέπονται σε ικό φορτίο ανά ml δείγματος, κατά περίπτωση.
- (⁵) Ανάλογα με τον σχεδιασμό του τεχνολογικού προϊόντος και τη φύση της γενετικής παραλλαγής. Για τους σκοπούς της αξιολόγησης, εκπροσωπούνται τουλάχιστον 3 δείγματα για κάθε σχετική γενετική παραλλαγή.
- (⁶) Τα μέσα συλλογής και εκχύλισης δείγματος, όπως στελλεοί, ρυθμιστικά διαλύματα εκχύλισης κ.λπ., αποτελούν μέρος της αξιολόγησης. Αν στο τεχνολογικό προϊόν δεν περιλαμβάνεται ιδιόκτητη μέθοδος δειγματοληψίας/προετοιμασίας δείγματος, διερευνώνται οι επιδόσεις του προϊόντος για ένα κατάλληλο φάσμα μέσων δειγματοληψίας. Αν το δείγμα δεν ξετάζεται αμέσως, αλλά π.χ. μετά από έναν ορισμένο χρόνο μεταφοράς, διερευνάται η σταθερότητα του αντιγόνου.
- (⁷) Εκτός από δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης – δηλαδή επίσημα εργαστηριακά προϊόντα, π.χ. ενζυμικός ανοσοπροσδιορισμός, αυτοματοποιημένες δοκιμές κ.λπ.
- (⁸) Η ευαισθησία $\geq 80\%$ ή $\geq 85\%$ κατά περίπτωση αφορά όλους τους δηλωθέντες τύπους δειγμάτων. Όλοι οι δηλωθέντες τύποι δειγμάτων συγκρίνονται με αντιστοιχισμένα αποτελέσματα NAT από ρινοφαρυγγικά δείγματα.
- (⁹) Αποδεικνύεται η σχέση μεταξύ της ευαισθησίας της δοκιμασίας αντιγόνων και της NAT· η ευαισθησία είναι δυνατόν να καταδεικνύεται σε σχέση με διαφορετικά εύρη τιμών ιικού φορτίου και με το όριο μολυσματικότητας. Πρέπει να περιγράφονται η NAT και η μέθοδος εκχύλισης που χρησιμοποιούνται.
- (¹⁰) Εκτός εάν υπάρχει διεθνές πρότυπο, η αναλυτική ευαισθησία μπορεί να ελέγχεται με σειρά αραιώσεων ιδιοσκευασμάτων του ιού, σε σύγκριση με άλλες δοκιμασίες αντιγόνων και NAT· αν χρησιμοποιείται αδρανοποιημένος ιός, διερευνάται η επίδραση της αδρανοποίησης και της κατάψυξης/απόψυξης επί του αντιγόνου.
- (¹¹) Π.χ. σταφυλόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι που εκφράζουν την πρωτεΐνη A ή G.

Πίνακας 5: Τεχνολογικά προϊόντα NAT για το RNA του ιού SARS-CoV-2

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγμα	Ποιοτική τεχνική για το RNA του ιού SARS-CoV-2	Ποσοτική τεχνική για το RNA του ιού SARS-CoV-2
Ευαισθησία			
Αναλυτική ευαισθησία: LOD	Πρώτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το RNA του ιού SARS-CoV-2 (κωδικός NIBSC: 20/146· 7,70 log ₁₀ IU/ml) Δευτερεύοντα πρότυπα βαθμονομημένα με βάση τα διεθνή πρότυπα του ΠΟΥ	Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση NAT: αρκετές διαδοχικές αραιώσεις μέχρι μια οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) βάσει τουλάχιστον 24 πανομοιότυπων δειγμάτων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 %	Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση NAT: αρκετές διαδοχικές αραιώσεις βαθμονομημένων παρασκευασμάτων αναφοράς μέχρι μια οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. Probit) βάσει τουλάχιστον 24 πανομοιότυπων δειγμάτων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 % ως LOD
Όριο ποσοτικού προσδιορισμού· χαρακτηριστικά ποσοτικού προσδιορισμού	Πρώτο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για το RNA του ιού SARS-CoV-2 (κωδικός NIBSC: 20/146· 7,70 log ₁₀ IU/ml) Δευτερεύοντα πρότυπα βαθμονομημένα με βάση τα διεθνή πρότυπα του ΠΟΥ		Αραιώσεις (ανά ήμισυ log ₁₀ ή λιγότερο) βαθμονομημένων παρασκευασμάτων αναφοράς· προσδιορισμός κατώτερου και ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, LOD, ακρίβειας, ορθότητας, «γραμμικής» κλίμακας μέτρησης, «δυναμικής κλίμακας». Ένα συνθετικό νουκλεϊκό οξύ–στόχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δευτερεύον πρότυπο για την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων συγκέντρωσης. Πρέπει να αποδεικνύεται η αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης.

Διαγνωστική ευαισθησία: διάφορα στελέχη του RNA του ιού SARS-CoV-2	Δείγματα ασθενών διαπιστωμένα θετικά στο RNA του ιού SARS-CoV-2 με τεχνολογικό προϊόν σύγκρισης από διαφορετικές περιοχές και συρροές εξάρσεων· παραλλαγές αλληλουχίας Οι σειρές αραιώσης κυτταροκαλλιιεργειών θετικών στον SARS-CoV-2 (απομονωμένα στελέχη) μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	≥100 ⁽¹⁾	
Αποδοτικότητα ποσοτικού προσδιορισμού	Δείγματα ασθενών θετικά στο RNA του ιού SARS-CoV-2 από διαφορετικές περιοχές και συρροές εξάρσεων· παραλλαγές αλληλουχίας με ποσοτικές τιμές που λαμβάνονται με τεχνολογικό προϊόν σύγκρισης Οι σειρές αραιώσης κυτταροκαλλιιεργειών θετικών στο RNA του ιού SARS-CoV-2 μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα		≥100
Περιεκτικότητα	Ανάλυση in silico ⁽²⁾ τουλάχιστον δύο ανεξάρτητες γονιδιακές περιοχές-στόχους σε μία δοκιμασία (σχεδιασμός διπλού στόχου)	Τεκμηρίωση κατάλληλου σχεδιασμού τεχνολογικού προϊόντος: στοίχιση της αλληλουχίας του εκκινητή/ανιχνευτή με δημοσιευμένες αλληλουχίες του SARS-CoV-2	Τεκμηρίωση κατάλληλου σχεδιασμού τεχνολογικού προϊόντος: στοίχιση της αλληλουχίας του εκκινητή/ανιχνευτή με δημοσιευμένες αλληλουχίες του SARS-CoV-2

Εξειδίκευση

Διαγνωστική εξειδίκευση	Ανθρώπινα δείγματα αρνητικά στο RNA του ιού SARS-CoV-2	≥500	≥100
Ανάλυση in silico ⁽²⁾		Τεκμηρίωση κατάλληλου σχεδιασμού τεχνολογικού προϊόντος (στοίχιση αλληλουχιών)· τακτικός έλεγχος των αλληλουχιών εκκινητή/ανιχνευτή με βάση καταχωρίσεις σε τράπεζες δεδομένων αλληλουχιών	Τεκμηρίωση κατάλληλου σχεδιασμού τεχνολογικού προϊόντος (στοίχιση αλληλουχιών)· τακτικός έλεγχος των αλληλουχιών εκκινητή/ανιχνευτή με βάση καταχωρίσεις σε τράπεζες δεδομένων αλληλουχιών
Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Δείγματα θετικά (διάφορες συγκεντρώσεις) στους συγγενικούς ανθρώπινους κορονοϊούς 229E, HKU1, OC43, NL63, στον κορονοϊό του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής· στον SARS CoV-1, αν υπάρχουν· στον ιό της γρίπης Α και Β· στον RSV· στη <i>Legionella pneumophila</i> · οι θετικές κυτταροκαλλιιεργειες μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανά υποκατάστατα	≥20 συνολικά	≥20 συνολικά

Ανθεκτικότητα

Μόλυνση λόγω μεταφοράς		Τουλάχιστον 5 σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα. Οι ιικοί τίτλοι των εντόνως θετικών δειγμάτων είναι αντιπροσωπευτικοί των υψηλών ιικών τίτλων που απαντούν φυσιολογικά.	Τουλάχιστον 5 σειρές δοκιμασιών με εναλλάξ εντόνως θετικά (που απαντούν φυσιολογικά) και αρνητικά δείγματα
------------------------	--	--	--

Αναστολή		Εσωτερικός μάρτυρας ο οποίος υποβάλλεται κατά προτίμηση σε ολόκληρη τη διαδικασία NAT	Εσωτερικός μάρτυρας ο οποίος υποβάλλεται κατά προτίμηση σε ολόκληρη τη διαδικασία NAT
Συχνότητα αστοχίας συστήματος που αποδίδει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα: 99/100 θετικές δοκιμασίες		≥100 δείγματα στα οποία έχει προστεθεί ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 % (3 x LOD)	≥100 δείγματα στα οποία έχει προστεθεί ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο της θετικής τιμής αποκοπής 95 % (3 x LOD)

(¹) Αν το τεχνολογικό προϊόν προορίζεται για χρήση για περισσότερους του ενός τύπους δειγμάτων, απαιτούνται 100 δείγματα για κάθε τύπο δείγματος. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν σε εξαιρετικές περιστάσεις (π.χ. εάν η διαδικασία δειγματοληψίας είναι υπερβολικά παρεμβατική), ο κατασκευαστής παρέχει αιτιολόγηση και αποδεικτικά στοιχεία για την ισοδυναμία των μητρώων.

(²) Ο κατασκευαστής καταγράφει στοιχεία από τακτικούς προληπτικούς ελέγχους εποπτείας σε έκθεση παρακολούθησης των επιδόσεων μετά τη διάθεση στην αγορά, με βάση επικαιροποιημένες καταχωρίσεις σε τράπεζες δεδομένων.

Πίνακας 6: Πρόσθετες απαιτήσεις για αυτοδιαγνωστικές δοκιμασίες αντιγόνων του ιού SARS-CoV-2 (¹)

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα (²)	Αριθμός μη ειδημόνων
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων (³)	Ερμηνεία αποτελεσμάτων (⁴) από μη ειδικούς που καλύπτουν το ακόλουθο φάσμα επιπέδων δραστηριότητας: — μη αντιδρών — αντιδρών — ασθενώς αντιδρών (⁵) — μη έγκυρο	≥100
Διαγνωστική ευαισθησία (⁶)	Μη ειδήμονες που είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στο αντιγόνο (⁷)· (⁸)	≥30
Διαγνωστική εξειδίκευση (⁹)	Μη ειδήμονες που δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους (³)	≥60

(¹) Θεωρείται ότι οι βασικές επιδόσεις της δοκιμασίας αυτοδιάγνωσης έχουν ήδη αποδειχθεί προηγουμένως, με την αξιολόγηση/εκτίμηση επαγγελματικής δοκιμασίας με σχεδιασμό ίδιο με εκείνον της αντίστοιχης υπό αξιολόγηση δοκιμασίας αυτοδιάγνωσης. Εάν για τα συγκεκριμένα δείγματα αυτοδιάγνωσης δεν υπάρχει αντίστοιχη παραλλαγή επαγγελματικής δοκιμασίας, πραγματοποιείται σύγκριση με τον συνήθη τύπο δείγματος (π.χ. ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα για δοκιμασία αντιγόνου, ορός ή πλάσμα για δοκιμασία αντισωμάτων) της αντίστοιχης επαγγελματικής δοκιμασίας.

(²) Για κάθε τύπο δείγματος αυτοδιάγνωσης το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί με το τεχνολογικό προϊόν (π.χ. ρινικό, πτυέλων, σιέλου, ολικού αίματος κ.λπ.).

(³) Η μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει ανάγνωση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τουλάχιστον 100 μη ειδήμονες, καθένας εκ των οποίων καλείται να διαβάσει αποτελέσματα που καλύπτουν το καθορισμένο φάσμα των επιπέδων αντιδραστικότητας των αποτελεσμάτων. Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

(⁴) Πριν από τη μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων εκτελούνται δοκιμές με χρήση, αν είναι δυνατόν, του τύπου δείγματος που προβλέπεται από τον κατασκευαστή. Οι δοκιμασίες μπορούν να διενεργηθούν σε τεχνητά δείγματα βασισμένα στη φυσική μήτρα του αντίστοιχου τύπου δείγματος.

(⁵) Μεγαλύτερο ποσοστό των δειγμάτων πρέπει να βρίσκεται στο εύρος των ασθενώς θετικών αποτελεσμάτων κοντά στο όριο αποκοπής ή στο όριο ανίχνευσης (LOD) της δοκιμασίας.

(⁶) Σε σύγκριση με RT-PCR. Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

(⁷) Άτομα που δεν γνωρίζουν το επαγγελματικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πριν από τη δοκιμασία αυτοδιάγνωσης και εκτελούν ολόκληρη τη διαδικασία δοκιμασίας, από τη συλλογή και την προεπεξεργασία του δείγματος (λήψη επιχρίσματος, εκχύλιση με ρυθμιστικό διάλυμα κ.λπ.) έως την ανάγνωση.

(⁸) Συμμετέχοντες έως και 7 περίπου ημέρες μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

(⁹) Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

Πίνακας 7: Πρόσθετες απαιτήσεις για αυτοδιαγνωστικές δοκιμασίες αντισωμάτων κατά του ιού SARS-CoV-2 ⁽¹⁾

Χαρακτηριστικό επιδόσεων	Δείγματα ⁽²⁾	Αριθμός μη ειδημόνων
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων ⁽³⁾	Ερμηνεία αποτελεσμάτων ⁽⁴⁾ από μη ειδικούς που καλύπτουν το ακόλουθο φάσμα επιπέδων δραστηριότητας: — μη αντιδρών — αντιδρών — ασθενώς αντιδρών ⁽⁵⁾ — μη έγκυρο	≥100
Διαγνωστική ευαισθησία ⁽⁶⁾	Μη ειδήμονες που είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στα αντισώματα ⁽⁷⁾	≥100
Διαγνωστική εξειδίκευση ⁽⁸⁾	Μη ειδήμονες που δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους ⁽⁵⁾	≥100

⁽¹⁾ Θεωρείται ότι οι βασικές επιδόσεις της δοκιμασίας αυτοδιάγνωσης έχουν ήδη αποδειχθεί προηγουμένως, με την αξιολόγηση/εκτίμηση επαγγελματικής δοκιμασίας με σχεδιασμό ίδιο με εκείνον της αντίστοιχης υπό αξιολόγηση δοκιμασίας αυτοδιάγνωσης. Εάν για τα συγκεκριμένα δείγματα αυτοδιάγνωσης δεν υπάρχει αντίστοιχη παραλλαγή επαγγελματικής δοκιμασίας, πραγματοποιείται σύγκριση με τον συνήθη τύπο δείγματος (π.χ. ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα για δοκιμασία αντιγόνου, ορός ή πλάσμα για δοκιμασία αντισωμάτων) της αντίστοιχης επαγγελματικής δοκιμασίας.

⁽²⁾ Για κάθε τύπο δείγματος αυτοδιάγνωσης το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί με το τεχνολογικό προϊόν (π.χ. ρινικό, πτυέλων, σιέλου, ολικού αίματος κ.λπ.).

⁽³⁾ Η μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει ανάγνωση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τουλάχιστον 100 μη ειδήμονες, καθένας εκ των οποίων καλείται να διαβάσει αποτελέσματα που καλύπτουν το καθορισμένο φάσμα των επιπέδων αντιδραστικότητας των αποτελεσμάτων. Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

⁽⁴⁾ Πριν από τη μελέτη ερμηνείας των αποτελεσμάτων εκτελούνται δοκιμές με χρήση, αν είναι δυνατόν, του τύπου δείγματος που προβλέπεται από τον κατασκευαστή. Οι δοκιμασίες μπορούν να διενεργηθούν σε τεχνητά δείγματα βασισμένα στη φυσική μήτρα του αντίστοιχου τύπου δείγματος.

⁽⁵⁾ Μεγαλύτερο ποσοστό των δειγμάτων πρέπει να βρίσκεται στο εύρος των ασθενώς θετικών αποτελεσμάτων κοντά στο όριο αποκοπής ή στο όριο ανίχνευσης (LOD) της δοκιμασίας.

⁽⁶⁾ Με προηγούμενο ιστορικό αρχικής λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 επιβεβαιωμένης με RT-PCR· σε σύγκριση με προηγούμενο επιβεβαιωμένο αποτέλεσμα αντισωμάτων. Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.

⁽⁷⁾ Άτομα που δεν γνωρίζουν το επαγγελματικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πριν από τη δοκιμασία αυτοδιάγνωσης και εκτελούν ολόκληρη τη διαδικασία δοκιμασίας, από τη συλλογή και την προεπεξεργασία του δείγματος (λήψη επιχρίσματος, εκχύλιση με ρυθμιστικό διάλυμα κ.λπ.) έως την ανάγνωση.

⁽⁸⁾ Ο κατασκευαστής προσδιορίζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της ανάγνωσης από μη ειδήμονες και της ανάγνωσης από επαγγελματίες.