

Ez a dokumentum kizárólag tájékoztató jellegű, az intézmények semmiféle felelősséget nem vállalnak a tartalmáért

► **B**

**A BIZOTTSÁG HATÁROZATA**

**(2002. május 7.)**

**az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközök közös műszaki előírásairól**

*(az értesítés a C(2002) 1344. számú dokumentummal történt)*

**(EGT vonatkozású szöveg)**

**(2002/364/EK)**

**(HL L 131., 2002.5.16., 17. o.)**

Módosította:

		Hivatalos Lap		
		Szám	Oldal	Dátum
► <b><u>M1</u></b>	A Bizottság 2009/108/EK határozata (2009. február 3.)	L 39	34	2009.2.10.
► <b><u>M2</u></b>	A Bizottság 2009/886/EK határozata (2009. november 27.)	L 318	25	2009.12.4.

Helyesbítette:

► **C1** Helyesbítés, HL L 348., 2009.12.29., 94. o. (2002/364/EK)



## A BIZOTTSÁG HATÁROZATA

(2002. május 7.)

### az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközök közös műszaki előírásairól

(az értesítés a C(2002) 1344. számú dokumentummal történt)

(EGT vonatkozású szöveg)

(2002/364/EK)

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK BIZOTTSÁGA,

tekintettel az Európai Közösséget létrehozó szerződésre,

tekintettel az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközökről szóló, 1998. október 27-i 98/79/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvre <sup>(1)</sup> és különösen annak 5. cikke (3) bekezdésének második albekezdésére,

mivel:

- (1) A 98/79/EK irányelv meghatározza azokat az alapvető követelményeket, amelyeknek az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközöknek meg kell felelniük forgalombahozatalkor, és úgy rendelkezik, hogy a harmonizált szabványoknak való megfelelés a vonatkozó alapvető követelményeknek való megfelelést vélelmezi.
- (2) A fenti általános alapelvektől eltérően a közös műszaki előírások összeállítása során figyelembe kell venni az egyes tagállamokban követett jelenlegi gyakorlatot, miszerint egyes, főként a véradások keretében összegyűjtött vérminták és a szervátültetés biztonságosságának értékelésére használt eszközök szóban forgó műszaki előírásait a hatóságok határozzák meg. Ezek a közös műszaki előírások a teljesítőképesség értékelése és újraértékelése során is felhasználhatóak.
- (3) A közös műszaki előírások kidolgozásába különböző érdekelt felek tudományos szakértői kerültek bevonásra.
- (4) A 98/79/EK irányelv biztosítja, hogy a tagállamok a közös műszaki előírásoknak megfelelően tervezett és gyártott, egyes, a legmagasabb kockázati kategóriájú eszközökről vélelmezik, hogy megfelelnek az alapvető követelményeknek. Ezeknek az előírásoknak tartalmazniuk kell a megfelelő teljesítőképesség értékelési, újraértékelési és egy adott gyártási sorozat kibocsáthatóságára vonatkozó feltételeket, referenciamódszereket és referenciaanyagokat.
- (5) Általános szabályként a gyártóknak meg kell felelniük a közös műszaki előírásoknak. Ha a gyártók, kellően indokolt okokból, nem felelnek meg a szóban forgó előírásoknak, akkor legalább azzal egyenértékű szintű megoldásokat kell alkalmazniuk.
- (6) Az e határozatban meghatározott intézkedések összhangban vannak a 90/385/EGK tanácsi irányelv <sup>(2)</sup> 6. cikkének (2) bekezdése alapján létrehozott bizottság véleményével,

ELFOGADTA EZT A HATÁROZATOT:

#### 1. cikk

A határozat mellékletében meghatározott műszaki előírások a 98/79/EK irányelv II. mellékletének A. listájában feltüntetett *in vitro* diagnosztikai

<sup>(1)</sup> HL L 331., 1998.12.7., 1. o.

<sup>(2)</sup> HL L 189., 1990.7.20., 17. o.

**▼B**

orvostechnikai eszközökre vonatkozó közös műszaki előírásként kerülnek elfogadásra.

*2. cikk*

Ennek a határozatnak a tagállamok a címzettjei.

▼ **M2***MELLÉKLET***AZ IN VITRO DIAGNOSZTIKAI ORVOSTECHNIKAI ESZKÖZÖK  
KÖZÖS MŰSZAKI ELŐÍRÁSAI (KME)**

## 1. ALKALMAZÁSI KÖR

Az e mellékletben szereplő közös műszaki előírások a 98/79/EK irányelv II. mellékletének A. listája értelmében alkalmazandók.

## 2. FOGALOMMEGHATÁROZÁSOK ÉS SZAKKIFEJEZÉSEK

**(Diagnosztikai) érzékenység**

Annak a valószínűsége, hogy a készülék pozitív eredményt ad a vizsgált marker jelenléte esetén.

**Valódi pozitív**

Olyan minta, amely a vizsgált marker szempontjából ismerten pozitív, és amelyet az eszköz helyesen azonosít.

**Álnegatív**

Olyan minta, amely a vizsgált marker szempontjából ismerten pozitív, és amelyet az eszköz helytelenül azonosít.

**(Diagnosztikai) specificitás**

Annak a valószínűsége, hogy a készülék negatív eredményt ad a vizsgált marker hiányában.

**Álpozitív**

Olyan minta, amely a vizsgált marker szempontjából ismerten negatív, és amelyet az eszköz helytelenül azonosít.

**Valódi negatív**

Olyan minta, amely a vizsgált marker szempontjából ismerten negatív, és amelyet az eszköz helyesen azonosít.

**Analitikai érzékenység**

Az analitikai érzékenység a kimutathatóság határértékeként fejezhető ki, azaz a vizsgált marker azon legkisebb mennyisége, amely még pontosan észlelhető.

**Analitikai specificitás**

Az analitikai specificitás azt jelenti, hogy az eljárás milyen mértékben képes kimutatni kizárólag a vizsgált markert.

**Nukleinsav-amplifikációs technikák (NAT)**

A „NAT” olyan módszer, amelyet nukleinsavak kimutatására és/vagy mennyiségi meghatározására használnak egy vizsgálni kívánt nukleinsav-szekvencia felerősítésével egy jel felerősítése, illetve hibridizáció révén.

**Gyorsteszt**

A „gyorsteszt” olyan kvalitatív vagy szemikvantitatív in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszköz, amely csak egyedi mintákon vagy kis sorozatok esetében alkalmazható, amely nem automatizált eljárásokat vesz igénybe és kialakításának célja, hogy gyors eredményt adjon.

**Zavartűrés (eszköz- és környezetállóság)**

Egy analitikai eljárás zavartűrése azt jelenti, hogy az eljárás milyen mértékben marad változatlan a paraméterek kismértékű, de szándékos megváltoztatása esetén, továbbá információt ad arra vonatkozóan, hogy normál alkalmazás esetén az adott módszer mennyire megbízható.

**A teljes rendszer hibaszázaléka**

A teljes rendszer hibaszázaléka a hibák előfordulási gyakorisága a teljes folyamatnak a gyártó által előírt módon történő végrehajtása esetén.

▼ **M2****Megerősítő vizsgálat**

A megerősítő vizsgálat az a vizsgálat, amelyet a szűrővizsgálat reaktív eredményének megerősítésére használnak.

**Vírus típusmeghatározása**

A vírus típusmeghatározása a típus meghatározását célzó vizsgálatot jelenti már ismert pozitív mintákkal, és nem használatos fertőzés elsődleges diagnosztizálásához vagy szűrővizsgálathoz.

**Szerokonverziós HIV-minták**

A szerokonverziós HIV-mintákat a következők jellemzik:

- p24 antigén és/vagy HIV RNS pozitív,
- minden antitest-szűrővizsgálat felismeri, és
- a megerősítő vizsgálatok pozitív vagy meghatározatlan eredményt adnak.

**Korai szerokonverziós HIV-minták**

A korai szerokonverziós HIV-mintákat a következők jellemzik:

- P24 antigén és/vagy HIV RNS pozitív,
- nem ismeri fel minden antitest-szűrővizsgálat, és
- a megerősítő vizsgálatok negatívak vagy határozatlanok.

3. **A 98/79/EK IRÁNYELV II. MELLÉKLETÉNEK A. LISTÁJÁBAN SZEREPLŐ TERMÉKEKRE VONATKOZÓ KÖZÖS MŰSZAKI ELŐÍRÁSOK (KME)**

3.1. **Az emberi mintákban a HIV-fertőzés (HIV 1 és 2), a HTLV I és II, valamint a hepatitis B, C és D markerek kimutatására, megerősítésére és mennyiségi meghatározásra szolgáló reagensek és reagenszármarczkok teljesítményének értékeléséhez szükséges KME-k:**

*Általános elvek*

- 3.1.1. A szűrő és/vagy diagnosztikai tesztekhez használt, forgalomba hozott, vírusfertőzések kimutatására szolgáló eszközöknek meg kell felelniük az érzékenységi és specificitási követelményeknek (lásd az 1. táblázatot). Lásd még a szűrővizsgálatokra vonatkozó 3.1.11. pont alatt szereplő elvet.
- 3.1.2. A gyártó által a vérsavó, illetve -plazma kivételével egyéb testfolyadékok, például vizelet, nyál stb. tesztelésére szánt készülékeknek a vérsavó, illetve plazma tesztjével azonos érzékenységi és specificitási KME-knek kell megfelelniük. A teljesítmény értékelése során azonos mintát kell megvizsgálni az engedélyezni kívánt teszttel és egy megfelelő vérsavó- vagy plazmateszttel is.
- 3.1.3. A gyártó által önellenőrzésre, például házi használatra szánt eszközöknek a professzionális használatra szánt eszközökével azonos érzékenységi és specificitási KME-knek kell megfelelniük. A teljesítőképesség értékelésének érdemi lépéseit megfelelő, laikus felhasználóknak kell végrehajtaniuk (vagy megismételniük), hogy igazolják az eszköz működését és a használati utasítás megfeleltetését.
- 3.1.4. Valamennyi teljesítőképesség-értékelést a tudomány általánosan elfogadott jelenlegi állásának megfelelő teljesítményű, kipróbált eszközzel történő közvetlen összehasonlítással kell végrehajtani. Az összehasonlításhoz használt eszköz CE-jelöléssel ellátott eszköz kell legyen, ha a teljesítményértékelés pillanatában piaci forgalomban van.
- 3.1.5. Ha a teljesítőképesség-értékelés során eltérő eredmények születnek, akkor ezeket az eredményeket a lehető legalaposabb elemzésnek kell alávetni, például:
- az eltérő eredményt adó minta értékelésével további tesztrendszerekben,
  - eltérő módszer, illetve marker használatával,
  - a beteg klinikai állapotának és diagnózisának újraértékelésével, valamint

▼ M2

- a követési minták vizsgálásával.
- 3.1.6. A teljesítőképesség-értékeléseket az európai népességgel egyenértékű populáción kell végrehajtani.
- 3.1.7. A teljesítőképesség értékelésére használt pozitív mintákat úgy kell kiválasztani, hogy azok tükrözzék a megfelelő betegségek különböző stádiumait, a különböző antitestmintázatokat, a különböző genotípusokat, a különböző altípusokat, mutánsokat stb.
- 3.1.8. Az érzékenységet valódi pozitív és szerokonverziós mintákkal a következőképpen kell értékelni:
  - 3.1.8.1. A diagnosztikai teszt érzékenységének a szerokonverzió során a tudomány általánosan elfogadott jelenlegi állását kell képviselnie. Akár ugyanazon, akár további szerokonverziós panelek vizsgálatát hajtja végre a kijelölt szervezet vagy a gyártó, az eredményeknek meg kell erősíteniük a kezdeti teljesítőképesség-értékelésnek az adatait (lásd az 1. táblázatot). A szerokonverziós panel negatív vizsgálati eredménnyel kell kezdődjön, és a érvizsgálatok között eltelt idő rövid kell legyen.
  - 3.1.8.2. A vérminták szűrővizsgálataihoz használt eszközöknek (a HbsAg és az anti-HBc tesztek kivételével) a CE-jelölés megszerzéséhez valamennyi valódi pozitív mintát pozitívnak kell azonosítaniuk (1. táblázat). A HbsAg és anti-HBc vizsgálat esetében az új eszköznek legalább az elfogadott eszközzel azonos, általános teljesítményt kell nyújtania (lásd a 3.1.4. pontot).
  - 3.1.8.3. A HIV-tesztekre vonatkozóan:
    - minden szerokonverziós HIV-mintát pozitívnak kell azonosítani, valamint
    - legalább 40 korai szerokonverziós HIV-mintát kell tesztelni. Az eredmények meg kell feleljenek a tudomány általánosan elfogadott jelenlegi állásának.
- 3.1.9. A szűrővizsgálatok (1. táblázat) teljesítményértékeléséhez (amennyiben ritka fertőzés esetében elérhető) legalább 25 pozitív, ugyanazon a napon levett friss szérumszám- és/vagy plazmamintát kell vizsgálni ( $\leq 1$  nappal mintavétel után).
- 3.1.10. A teljesítőképesség értékelése során felhasznált negatív mintákat úgy kell megválasztani, hogy azok a megcélzott népesség jellemzőit tükrözzék, például véradók, kórházi betegek, várandós nők stb.
- 3.1.11. A szűrővizsgálatok (1. táblázat) teljesítményértékelésénél legalább két véradóállomásról származó véradócsoportot kell vizsgálni, amelynek egymás után következő véradásokat kell tartalmaznia az első véradók kizárása nélkül.
- 3.1.12. Az eszközöknek legalább 99,5 %-os specifikitásúknak kell lenniük a véradás keretében gyűjtött minta felhasználása esetén, kivéve, ha a kísérő táblázat másként tünteti fel. A specifikitást a vizsgált marker szempontjából negatív véradók ismétlődően reaktív (azaz álpozitív) eredményeinek előfordulási gyakorisága alapján kell kiszámítani.
- 3.1.13. A teljesítőképesség-értékelés részeként az eszközt értékelni kell a potenciálisan zavaró anyagok hatása szempontjából is. A vizsgálandó, potenciálisan zavaró anyagok bizonyos mértékig a reagens összetételétől és a vizsgálat szerkezetétől függenek. A potenciálisan zavaró anyagokat az alapvető követelményeknek megfelelően a kockázatelemzés részeként kell azonosítani minden egyes új eszköz esetében, de ez magában foglalhatja például a következőket:
  - a vizsgálthoz hasonló kórokozók okozta fertőzések mintái,
  - több terhességen átesett nők (multipara), illetve reuma-faktor-pozitív betegek mintái,
  - rekombináns antigének esetén az expressziós rendszer alkotórészeivel szembeni emberi antitestek, például E. coli- vagy gombaellenes antitestek.
- 3.1.14. A gyártó által szérumszám- és plazmavizsgálatokra szánt eszközök esetében a szérumszám- és a plazmaminták egyenértékűségét teljesítőképesség-értékeléssel kell meghatározni. Ezt az összehasonlítást legalább 50, véradás keretében gyűjtött minta esetében el kell végezni (25 pozitív és 25 negatív minta).

▼ **M2**

- 3.1.15. A plazmavizsgálatokra szánt eszközök esetében a teljesítőképesség-értékelést a gyártó által az eszközzel használhatóként feltüntetett valamennyi véralvadást gátló esetében el kell végezni. Ezt az összehasonlítást legalább 50, véradás keretében gyűjtött minta esetében el kell végezni (25 pozitív és 25 negatív minta).
- 3.1.16. A megkövetelt kockázatelemzés részeként az álnegatív eredményekhez vezető teljes rendszer-hibaszázalékot gyengén pozitív mintákkal végzett ismételt vizsgálatokkal kell meghatározni.
- 3.1.17. Amennyiben a II. melléklet A. listájában szereplő *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközre nem vonatkoznak a közös műszaki előírások, a hasonló eszközre vonatkozó közös műszaki előírást kell figyelembe venni. Hasonló eszközt különböző alapon lehet meghatározni, így például azonos vagy hasonló rendeltetési cél vagy hasonló kockázatok alapján.
- 3.2. A HIV antitest/antigén kombinált tesztre vonatkozó további követelmények**
- 3.2.1. Az anti-HIV és p24 antigén felismerés, amely magában foglalja az egyedi HIV antitest/antigén kombinált tesztre irányuló igényt, az 1. és 5. táblázatban foglaltakat kell kövesse, beleértve a p24-es antigénre vonatkozó analitikus érzékenységi kritériumokat is.
- 3.2.2. Az anti-HIV és p24 antigén felismerés, amely nem foglalja magában az egyedi HIV antitest/antigén kombinált tesztre irányuló igényt, az 1. és 5. táblázatban foglaltakat kell kövesse, kivéve a p24-es antigénre vonatkozó analitikus érzékenységi kritériumokat is.
- 3.3. A nukleinsav-amplifikációs technikákra (NAT) vonatkozó további követelmények**
- A NAT-vizsgálatokra vonatkozó teljesítményértékelések kritériumai a 2. táblázatban találhatóak.
- 3.3.1. A vizsgálni kívánt szekvenenciaamplifikációs technikák esetében a valamennyi mintán elvégzett funkcionálitási ellenőrzésnek (belső kontroll) a tudomány általánosan elfogadott jelenlegi állásának kell megfelelnie. Ezt a kontrollt – amennyire lehetséges – alkalmazni kell a teljes eljárás, azaz az extrakció, amplifikáció/hibridizáció, detektálás alatt.
- 3.3.2. A NAT-vizsgálatok analitikai pontosságát vagy kimutathatósági határértékét a 95 %-ban pozitív határértékkel („cut-off”) fejezzük ki. Ez a vizsgált marker (nukleinsav) azon koncentrációja, amely esetében egy nemzetközi referenciaanyag, például egy WHO-szabvány minta vagy egy kalibrált referenciaminta sorozatos hígítás mellett az esetek 95 %-ában ad pozitív eredményt.
- 3.3.3. A genotípus jelenlétét a primer, illetve a szonda megfelelő tervezésének validálásával kell alátámasztani, továbbá a genotípus szintjén jellemzett minták ellenőrző vizsgálatát is el kell végezni.
- 3.3.4. A mennyiségi NAT-vizsgálatok eredményeinek visszavezethetőeknek kell lenniük nemzetközi szabvány mintákra, illetve kalibrált referenciaanyagokra, és az eredményeket az illető alkalmazási területen használt nemzetközi egységekben kell megadni.
- 3.3.5. A NAT-vizsgálatokat antitest negatív mintában történő víruskimutatásra is lehet használni, például preszerokonverziós mintában. Az immunkomplexekben található vírusok esetleg másként viselkednek, mint a szabad vírusok, például a centrifugálás során. Ezért fontos az antitest negatív (szerokonverzió előtti) minták használata is a zavartűrési (robosztussági) vizsgálatoknál.
- 3.3.6. A zavartűrési vizsgálatoknál a potenciális átszennyeződés vizsgálatához váltakozóan legalább öt erősen pozitív, illetve negatív minta vizsgálatát kell elvégezni. Az erősen pozitív minták olyan mintákból álljanak, amelyek a természetben előfordulva nagy töménységben tartalmaznak vírusokat.
- 3.3.7. Az álnegatív eredményhez vezető, teljes rendszer-hibaszázalékot gyengén pozitív minták tesztelésével kell meghatározni. A gyengén pozitív minták a 95 %-os pozitív víruskoncentráció-határérték háromszorosának megfelelő töménységben tartalmaznak vírusokat.

▼ **M2**

- 3.4. **Az emberi mintákban a HIV-fertőzés (HIV 1 és 2), a HTLV I és II, valamint a hepatitis B, C és D markerek kimutatására, megerősítésére és mennyiségi meghatározására szolgáló reagenseknek és reagensszármazékoknak a gyártók által a kibocsátást megelőzően végzett tesztekre vonatkozó KME-k (kizárólag immunológiai vizsgálatok esetén).**
- 3.4.1. A gyártó által a kibocsátást megelőzően végzett teszt feltételei biztosítsák, hogy minden gyártási sorozat megbízhatóan és megismételhetően azonosítsa az illető antigént, epitópot, valamint antitestet.
- 3.4.2. Szűrővizsgálat esetén a gyártó által az aktuális gyártási sorozat kibocsátását megelőzően végzett vizsgálatnak legalább 100, az adott vizsgálati paraméterre nézve negatív mintát kell tartalmaznia.
- 3.5. **A következő vércsoportantigének meghatározásánál használt reagensek és reagensszármazékok teljesítőképesség-értékeléseire vonatkozó KME-k: ABO-rendszer ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); Rh vércsoportrendszer RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell vércsoportrendszer KEL1 (K)**
- Vércsoportantigének meghatározásánál használt reagensek és reagensszármazékok teljesítőképesség-értékeléseire vonatkozó KME-k: ABO-rendszer ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); Rh vércsoportrendszer RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); a Kell vércsoportrendszer KEL1 (K) a 9. táblázatban található.
- 3.5.1. Valamennyi teljesítőképesség-értékelést a tudomány általánosan elfogadott jelenlegi állásának megfelelő teljesítményű, kipróbált eszközzel történő közvetlen összehasonlítással kell végrehajtani. Az összehasonlításhoz használt eszköz CE-jelöléssel ellátott eszköz kell legyen, ha a teljesítményértékelés pillanatában piaci forgalomban van.
- 3.5.2. Ha a teljesítőképesség-értékelés során eltérő eredmények születtek, akkor ezeket az eredményeket a lehető legalaposabb elemzésnek kell alávetni, például:
- az eltérő eredményt adó minta értékelésével további tesztrendszerekben,
  - eltérő módszer alkalmazásával.
- 3.5.3. A teljesítőképesség-értékeléseket az európai népességgel egyenértékű populáción kell végrehajtani.
- 3.5.4. A teljesítőképesség értékelésére használt pozitív mintákat úgy kell kiválasztani, hogy azok tükrözzék a variáns vagy gyenge antigén expressziót is.
- 3.5.5. A teljesítőképesség-értékelés részeként az eszközt értékelni kell a potenciálisan zavaró anyagok hatása szempontjából is. A vizsgálandó, potenciálisan zavaró anyagok bizonyos mértékig a reagens összetételétől és a vizsgálat szerkezetétől függenek. A kockázatelemzés részeként minden egyes új eszköz esetében elemi követelményként meg kell határozni a potenciálisan zavaró anyagokat.
- 3.5.6. A plazmavizsgálatokra szánt eszközök esetében a teljesítőképesség-értékelést a gyártó által az eszközzel használhatóként feltüntetett valamennyi véralvadást gátló esetében el kell végezni. Ezt az összehasonlítást legalább 50, véradás keretében gyűjtött minta esetében el kell végezni.
- 3.6. **Vércsoportantigének meghatározásánál használt reagensek és reagensszármazékok a gyártók által a kibocsátást megelőzően végzett tesztjeire vonatkozó KME-k: ABO-rendszer ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); Rh vércsoportrendszer RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell vércsoportrendszer KEL1 (K).**
- 3.6.1. A gyártó által a kibocsátást megelőzően végzett teszt feltételei biztosítják, hogy minden gyártási sorozat megbízhatóan és megismételhetően azonosítsa az illető antigént, epitópot, valamint antitestet.
- 3.6.2. A gyártó által a kibocsátást megelőzően végzett tesztek előírásai a 10. táblázatban található.



1. táblázat

## „Szűrő”-vizsgálatok: anti HIV 1 és 2, anti HTLV I és II, anti HCV, HbsAg, anti HBc

		Anti-HIV-1/2 (humán immundeficiencia-vírus 1,2 elleni antitest)	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HbsAg (hepatitis B-vírusfelszíni antigén)	Anti-HBc (hepatitis B-vírusmag-antitest)
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minta	400 HIV-1 100 HIV-2 Beleértve 40 nem B-altípust, valamennyi elérhető HIV/1 altípust legalább altípusonként 3 minta kell képviseljen	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (pozitív minta) Beleértve a fertőzés különböző stádiumaiból származó és különböző antitestmintázatokat tükröző mintákat. 1-4 genotípus > 20 minta genotípusonként (beleértve a 4. genotípus nem a altípusait); 5: > 5 minta 6: adott esetben.	400 Beleértve altípusok figyelembevételét	400 Beleértve más HBV markerek értékelését
	Szerokonverziós panelek	20 panel, 10 további panel (a kijelölt szervezeteknek vagy a gyártónak)	Meghatározandó, amennyiben rendelkezésre áll	20 panel 10 további panel (a kijelölt szervezeteknek vagy a gyártónak)	20 panel 10 további panel (a kijelölt szervezeteknek vagy a gyártónak)	Meghatározandó, amennyiben rendelkezésre áll
Analitikai érzékenység	Normák				0 130 IU/ml (második nemzetközi szabvány-minta HbsAg-hoz, adw2 altípus, A genotípus, NIBSC kód: 00/588)	
Specifititás	Mintából kivett donorok (beleértve az első véradók kizárását)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Kórházi ellátásban részesülők	200	200	200	200	200
	Keresztreakálásra képes vérminták (RF+, kapcsolódó vírusok, várandós nők stb.)	100	100	100	100	100

2. táblázat

NAT-vizsgálatok: HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (minőségi és mennyiségi meghatározás; nem értendő bele a molekulaszintű azonosítás)

NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Elfogadási kritérium:
	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	
				Mint a HIV mennyiségi kritériumok		Mint a HIV mennyiségi kritériumok		Mint a HIV mennyiségi kritériumok	
Érzékenység Kimutatási határ Analitikus érzékenység észlelése (IU/ml; WHO-standard szerint vagy kalibrált referenciaanyagok alapján meghatározva)	Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> : számos hígítási sorozat határértéki koncentrációig; statisztikai elemzés (pl. Probit-elemzés) legalább 24 ismételt mérés alapján); 95 %-ban pozitív határérték („cut-off”) kalkulációja	Kimutatási határ: mint a kvalitatív tesztekénél; meghatározás határa: a kalibrált referenciakészítmények (fél logaritmus: 10 vagy kevesebb) hígításai, az alacsonyabb, magasabb meghatározási határérték, precizitás, pontosság, „lineáris” mérési tartomány, „dinamikus tartomány”. Reprodukálhatóság különböző koncentrációs szinteken bemutatandó	Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> : számos hígítási sorozat határértéki koncentrációig; statisztikai elemzés (pl. Probit-elemzés) legalább 24 ismételt mérés alapján); 95 %-ban pozitív határérték („cut-off”) kalkulációja		Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> : számos hígítási sorozat határértéki koncentrációig; statisztikai elemzés (pl. Probit-elemzés) legalább 24 ismételt mérés alapján); 95 %-ban pozitív határérték („cut-off”) kalkulációja		Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> : számos hígítási sorozat határértéki koncentrációig; statisztikai elemzés (pl. Probit-elemzés) legalább 24 ismételt mérés alapján); 95 %-ban pozitív határérték („cut-off”) kalkulációja		
Genotípus/altípus felismerés/meghatározási határ hatékonysága	Legalább 10 minta altípusonként (amennyiben rendelkezésre áll)  Felülülő oldat sejt-kultúra (helyettesíthet ritka HIV-1 altípusokat)	Hígítási sorok valamennyi alkalmas genotípus/altípus esetében, lehetőleg referenciaanyagoknál, amennyiben rendelkezésre állnak  A megfelelő módszerrel számszerűsített transzkriptumok vagy plazmidok használhatók	Legalább 10 minta altípusonként (amennyiben rendelkezésre áll)		Amennyiben rendelkezésre áll kalibrált referenciaanyag		Amennyiben rendelkezésre áll kalibrált referenciaanyag		

▼ M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Elfogadási kritériumok:
NAT	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	
				Mint a HIV mennyiségi kritériumok		Mint a HIV mennyiségi kritériumok		Mint a HIV mennyiségi kritériumok	
	Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> , amelyben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; <i>in vitro</i> transzkriptumok használata opcionális		Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> , amelyben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; <i>in vitro</i> transzkriptumok használata opcionális		Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> , amelyben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; <i>in vitro</i> transzkriptumok használata opcionális		Az EP validálási iránymutatás szerint <sup>(1)</sup> , amelyben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; <i>in vitro</i> transzkriptumok használata opcionális		
Diagnosztikai specifitás, negatív minta	500 véradó	► <b>C1</b> 100 véradó ◀	500 véradó		500 véradó		500 egyéni véradás		
Keresztreagálásra képes markerek	Megfelelő vizsgálati eszközzel (pl. szekvenencia-összehasonlítás) és/vagy legalább 10 emberi retrovírus (pl. HTLV)-pozitív minta vizsgálatával	Mint a kvalitatív tesztek esetében	Megfelelő vizsgálati eszközzel (pl. szekvenencia-összehasonlítás) és/vagy legalább 10 emberi retrovírus (pl. HGV, YFV)-pozitív minta vizsgálatával		Megfelelő vizsgálati eszközzel és/vagy legalább 10 emberi retrovírus (pl. HTLV)-pozitív minta vizsgálatával		Megfelelő vizsgálati eszközzel (pl. szekvenencia-összehasonlítás) és/vagy legalább 10 emberi retrovírus (pl. HIV)-pozitív minta vizsgálatával		
Zavartűrés		Mint a kvalitatív tesztek esetében							
Keresztzennyeződés	Legalább öt menet, felváltva használva (a természetben ismert előfordulású) erősen pozitív és negatív mintákat		Legalább öt menet, felváltva használva (a természetben ismert előfordulású) erősen pozitív és negatív mintákat		Legalább öt menet, felváltva használva (a természetben ismert előfordulású) erősen pozitív és negatív mintákat		Legalább öt menet, felváltva használva (a természetben ismert előfordulású) erősen pozitív és negatív mintákat		
Gátlás	Inkább belső kontroll, a teljes NAT-eljárás lefolytatásával		Inkább belső kontroll, a teljes NAT-eljárás lefolytatásával		Inkább belső kontroll, a teljes NAT-eljárás lefolytatásával		Inkább belső kontroll, a teljes NAT-eljárás lefolytatásával		
Negatív eredményekhez vezető teljes rendszerleállás	Legalább 100 vírussal beoltott minta, a 95 %-os pozitív cut-		Legalább 100 vírussal beoltott minta, a 95 %-os pozitív cut-		Legalább 100 vírussal beoltott minta, a 95 %-os pozitív cut-		Legalább 100 vírussal beoltott minta, a 95 %-os pozitív cut-		99/100 vizsgálat pozitív

▼ **M2**

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Elfogadási kritérium:
NAT	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	
				Mint a HIV mennyiségi kritériumok		Mint a HIV mennyiségi kritériumok		Mint a HIV mennyiségi kritériumok	
	off koncentráció háromszorosa		off koncentráció háromszorosa		off koncentráció háromszorosa		off koncentráció háromszorosa		

<sup>(1)</sup> European Pharmacopoeia guideline.

*Megjegyzés:* Elfogadás kritériumai a „negatív eredményekhez vezető teljes rendszer hibaszázalék” esetében 99/100 vizsgálatnál pozitív.

Kvantitatív NAT-vizsgálatokhoz legalább száz, a felhasználók általános feltételeit tükröző pozitív mintát kell elemezni (pl. a mintánál nincs előszelekció). Ezzel párhuzamosan egy másik NAT-vizsgálati rendszerrel összehasonlítást kell végezni.

Kvalitatív NAT esetében diagnosztikai érzékenységvizsgálatot kell elvégezni legalább tíz szerokonverziós panel felhasználásával. Ezzel párhuzamosan egy másik NAT-vizsgálati rendszerrel összehasonlítást kell végezni.

## 3. táblázat

## Gyorsteszték: anti-HIV 1 és 2, anti-HCV, HbsAg, anti-HBc, anti-HTLV I és II

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében
	Szerokonverziós panelek	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében	Ugyanazon kritériumok, mint a szűrővizsgálatok esetében
Diagnosztikai specificitás	Negatív minták	1 000 véradás 200 klinikai minta 200 minta várandós nőktől 100 potenciálisan interferáló minta	1 000 véradás 200 klinikai minta 200 minta várandós nőktől 100 potenciálisan interferáló minta	1 000 véradás 200 klinikai minta 200 minta várandós nőktől 100 potenciálisan interferáló minta	1 000 véradás 200 klinikai minta 200 minta várandós nőktől 100 potenciálisan interferáló minta	1 000 véradás 200 klinikai minta 200 minta várandós nőktől 100 potenciálisan interferáló minta	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

4. táblázat

## Mege erősítő/kiegészítő vizsgálatok: anti-HIV 1 és 2, anti-HTLV I és II, anti-HCV, HBsAg

		Anti-HIV mege erősítő vizsgálat	Anti-HTLV mege erősítő vizsgálat	HCV kiegészítő vizsgálat	HBsAg mege erősítő vizsgálat	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	200 HIV-1 és 100 HIV-2	200 HTLV-I és 100 HTLV-II	300 HCV (pozitív minták)	300 HBsAg	Pontos azonosítás pozitívként (vagy meghatározatlan), nem negatív
		Beleértve a fertőzés különböző szakaszaiból származó és különböző antitestmintázatokat tartalmazó mintákat		Beleértve a fertőzés különböző stádiumaiból származó, és különböző antitestmintázatokat tükröző mintákat. Genotípusok 1-4: > 20 minta (beleértve a 4 genotípus nem „a” altípusát); 5: > 5 minta; 6: amennyiben rendelkezésre áll.	Beleértve a fertőzés különböző szakaszaiból származó mintákat 20 „erősen pozitív” minta (> 26 IU/ml) 20 minta a cut-off tartományban	
	Szerokonverziós panelek	15 szerokonverziós panel/alacsony értékű panel		15 szerokonverziós panel/alacsony értékű panel	15 szerokonverziós panel/alacsony értékű panel	
Analitikai érzékenység	Standardok				Második nemzetközi szabványminta HbsAg-hoz, adw2 altípus, A genotípus, NIBSC kód 00/588	
Diagnosztikai specificitás	Negatív minták	200 véradás  200 minta, többek között várandós nőktől  50 potenciálisan interferáló minta, beleértve más, mege erősítő vizsgálatok	200 véradás  200 minta, többek között várandós nőktől  50 potenciálisan interferáló minta, beleértve más, mege erősítő vizsgálatok	200 véradás  200 minta, többek között várandós nőktől  50 potenciálisan interferáló minta, beleértve más, mege erősítő vizsgálatok	10 álpozitív minta, amelyek a szűrővizsgálat teljesítményértékeléséből származnak (1) (1)  50 potenciálisan interferáló minta	Nincs álpozitív eredmény (1) nincs semlegesítés

▼ **M2**

		Anti-HIV megerősítő vizsgálat	Anti-HTLV megerősítő vizsgálat	HCV kiegészítő vizsgálat	HBsAg megerősítő vizsgálat	Elfogadási kritériumok
		határozatlan eredményű mintáival	határozatlan eredményű mintáival	latok határozatlan eredményű mintáival		

(1) Elfogadás kritériuma: nincs semlegesítés HbsAg megerősítő vizsgálatnál.

5. táblázat

## Anti-HIV1 antigén

		Anti-HIV1 antigén	Elfogadás kritériumai
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	50 HIV-1 Ag-pozitív 50 felülűző sejt kultúra beleértve különböző HIV-1 altípusokat és HIV-2-t	Helyes azonosítás (semlegesítés után)
	Szerokonverziós panelek	20 szerokonverziós panel/ alacsony értékű panel	
Analitikai érzékenység	Standardok	HIV-1 p24 Antigen, Első nemzetközi referenciareagens, NIBSC kód: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnosztikai specificitás		200 véradás 200 klinikai minta 50 potenciálisan interferáló minta	≥ 99,5 % semlegesítés után

6. táblázat

## Szerotípus- és genotípus-meghatározó vizsgálat HCV

		HCV Szerotípus- és genotípusmeghatározó vizsgálat	Elfogadás kritériumai
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	200 (pozitív minták) Beleértve a fertőzés különböző stádiumaiból származó, és különböző antitestmintázatokat tükröző mintákat. Genotípusok 1–4: > 20 minta (beleértve a 4 genotípus nem „a” altípusát); 5: > 5 minta; 6: amennyiben rendelkezésre áll.	≥ 95 % egyezés szerotípus- és genotípus-meghatározás között > 95 % egyezés szerotípus- és genotípus-meghatározás között
Diagnosztikai specificitás	Negatív minták	100	



7. táblázat

## HBV-markerek: anti-HBs, anti HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	100 beoltott  100 természetesen fertőzött személy	200  Beleértve a fertőzés különböző (akut/krónikus) szakaszaiból származó mintákat  Az elfogadási kritériumok csak az akut fertőzési stádiumból származó mintákra kellene vonatkozzanak	200  Beleértve a fertőzés különböző szakaszaiból (akut/krónikus) származó mintákat	200  Beleértve a fertőzés különböző szakaszaiból (akut/krónikus) származó mintákat	≥ 98 %
	Szerokonverziós panelek	10 ismétlő vagy anti-HBs szerokonverzió	Amennyiben rendelkezésre áll			
Analitikai érzékenység	Standardok	WHO Első nemzetközi referenciakészítés, 1977; NIBSC, Egyesült Királyság			HBe – Referenzantigen 82; PEI Németország	Anti-HBs: < 10 IU/ml
Diagnosztikai specifitás	Negatív minták	50  Beleértve klinikai mintákat  50 potenciálisan interferáló minta	200 véradás  200 klinikai minta  50 potenciálisan interferáló minta	200 véradás  200 klinikai minta  50 potenciálisan interferáló minta	200 véradás  200 klinikai minta  50 potenciálisan interferáló minta	≥ 98 %

8. táblázat

**HDV-markerek: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigén**

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigén	Elfogadás kritériumai
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	100 HBV-markerek meghatározásával	50 HBV-markerek meghatározásával	10 HBV-markerek meghatározásával	≥ 98 %
Diagnosztikai specifitás	Negatív minták	200 Beleértve klinikai mintákat 50 potenciálisan interferáló minta	200 Beleértve klinikai mintákat 50 potenciálisan interferáló minta	200 Beleértve klinikai mintákat 50 potenciálisan interferáló minta	≥ 98 %

## 9. táblázat

**Vércsoportantigének az ABO, Rh és Kell vércsoportrendszerekben**

	1	2	3
Specificitás	Tesztek száma javasolt módszerenként	Egy termék bevezetéséhez szükséges összes tesztelendő minta száma	Jól meghatározott reagensek új képletéhez vagy felhasználásához tesztelendő összes minta
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A, B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

*Elfogadás kritériumai*

Az eszköz leírás szerinti reaktivitására vonatkozóan valamennyi fenti reagens az elfogadható hatékonyságú elfogadott reagensekéhez hasonló teszteredményekkel kell rendelkezzen. Az elfogadott reagensek esetében, amennyiben az alkalmazást vagy felhasználást változtatták vagy kiterjesztették, további vizsgálatra van szükség, összhangban a (fenti) 1. oszlopban szereplő követelményekkel.

Anti-D reagens teljesítményértékelése a termék tervezett felhasználásától függően tartalmaz gyenge RH1 (D) tartományra, valamint részleges RH1 (D) tartományra vonatkozó vizsgálatot.

*Minősítések*

Klinikai minták: a vizsgált populáció 10 %-a.

Újszülöttminták: a vizsgált populáció > 2 %-a.

ABO-minták: > 40 % A, B pozitív.

„gyenge D”: > 2 % of RH1 (D) pozitív.

## ▼M2

## 10. táblázat

## A reagensek és reagens termékek kibocsátást megelőzően végzett vizsgálatának kritériumai a vércsoportantigének meghatározása céljából az ABO, Rh és Kell vércsoportrendszerekben

Specificitásvizsgálat követelményei az egyes reagensek esetében

## 1. Vizsgálati reagensek

Vércsoportreagens	Vizsgálandó kontrollsejtek legkisebb száma							
	Pozitív reakciók				Negatív reakciók			
	A1	A2B	Ax		B	0		
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)		2	2		
	B	A1B			A1	0		
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2			2	2		
	A1	A2	Ax	B	0			
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2	4			
	R1r	R2r	Gyenge D		r'r	r'r	rr	
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r	rr	
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R1R1			
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3			
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r	rr	
Anti-RH 3 (anti-E)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R2r	r'r		R2R2			
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1		3			
	Kk				kk			
Anti-KEL1 (anti-K)	4				3			

(\*) Csak a javasolt technikákkal abban az esetben, ha szó van az említett antitestekkel szembeni reaktivitásról.

Megjegyzés: Poliklonális reagenseket sejtek szélesebb körű paneljével kell vizsgálni a specificitás igazolása és az akaratlan szennyeződést okozó antitestek jelenlétének kizárása érdekében.

## Elfogadási kritériumok:

A reagensek minden gyártási sorozata bármely ajánlott eljárás szerint mutasson egyértelműen pozitív vagy negatív eredményt a teljesítményértékelő vizsgálat során nyert adatokkal összhangban.

## 2. Kontrollanyagok (vörösvértetek)

A fentebb felsorolt vércsoportreagensek ellenőrzése során használt vörösvértetek fenotípusa legyen az elfogadott eszköz által jóváhagyott.