

32002D0364

L 131/17

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK HIVATALOS LAPJA

2002.5.16.

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 ⁽¹⁾ 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, kelően 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 ⁽²⁾ 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 orvostechnikai eszközökre vonatkozó közös műszaki előírásként kerülnek elfogadásra.

2. cikk

Ennek a határozatnak a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 2002. május 7-én.

a Bizottság részéről

Erkki LIIKANEN

a Bizottság tagja

⁽¹⁾ HL L 331., 1998.12.7., 1. o.⁽²⁾ HL L 189., 1990.7.20., 17. o.

MELLÉKLET

KME – AZ IN VITRO DIAGNOSZTIKAI ORVOSTECHNIKAI ESZKÖZÖK KÖZÖS MŰSZAKI ELŐÍRÁSAI

1. HATÁLY

Az alábbi közös műszaki előírások a II. melléklet A. listájában említett eszközökre vonatkoznak:

- reagensek és reagensszármazékok, beleértve a megfelelő kalibráló és kontrollanyagokat, a következő vércsoportok meghatározására: ABO-rendszer, Rhesus (C, c, D, E, e) anti-Kell.
- reagensek és reagensszármazékok, beleértve a megfelelő kalibráló és kontrollanyagokat, 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 emberi mintákban.

2. FOGALOMMEGHATÁROZÁSOK

(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 ismertén pozitív, és amit az eszköz helyesen azonosít.

Álnegatív

Olyan minta, amely a vizsgált marker szempontjából ismertén pozitív, és amit 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 ismertén negatív, és amit az eszköz helytelenül azonosít.

Valódi negatív

Olyan minta, amely a vizsgált marker szempontjából ismertén negatív, és amit az eszköz helyesen azonosít.

Analitikai érzékenység

Az KME-vel összefüggésben a kimutathatóság határértékeként fejezhető ki: azaz a vizsgált marker azon legkisebb mennyisége, amely még pontosan észlelhető.

Analitikai specificitás

Az eljárás azon képessége, hogy kizárólag a vizsgált markert mutassa ki.

Nukleinsav-amplifikációs technikák (NAT)

Ezen dokumentum értelmezésében a „NAT” olyan módszer, amelyet nukleinsavak kimutatására és/vagy mennyiségi meghatározására használnak egy vizsgálni kívánt nukleinsav-szekvenca felerősítésével egy jel felerősítése, illetve hibridizáció révén.

Gyorsteszt

Ezen dokumentum értelmezésében a gyors teszt olyan módszer, amely csak egyedi mintákon vagy kis sorozatok esetében alkalmazható, és amelyet a betegközeli vizsgálatok eredményeinek gyors megállapítására fejlesztették ki.

Zavartűrés (eszköz- és környezetállóság)

Egy analitikai eljárás zavartűrése arra ad információt, hogy a módszer milyen mértékben marad változatlan a paraméterek kismértékű, de szándékos megváltoztatása esetén, és a zavartűrés arra ad információt, 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.

3. A 98/79/EK IRÁNYELV II. MELLÉKLETÉNEK A. LISTÁJÁBAN MEGHATÁROZOTT 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 hepatitisz B, C és D markerek kimutatására, megerősítésére és mennyiségi meghatározásra szolgáló reagensek és reagensszármazékok teljesítményének értékeléséhez szükséges KME-k:**

ÁLTALÁNOS ELVEK

- 3.1.1. A szűrő és/vagy diagnosztikai tesztekre használt, forgalomba hozott, vírusfertőzések kimutatására szolgáló eszközöknek azonos érzékenységi és specifikitási követelményeknek kell megfelelniük (lásd az 1. táblázatot).
- 3.1.2. A gyártó által a vérsavó, illetve plazma kivételével egyéb testfolyadékot, például vizelet, nyál stb. tesztelésére szánt készülékeknek a vérsavó, illetve plazma tesztével azonos érzékenységi és specifikitási 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 specifikitási KME-knek kell megfelelniük. A teljesítményértékelés érdekében a gyártónak meg kell bizonyosítani, hogy igazolják az eszköz működését és a használati utasítás megfelelőségét.
- 3.1.4. Valamennyi teljesítményértékelést egy elfogadható teljesítményű, kipróbált eszközzel történő közvetlen összehasonlítással kell végrehajtani. Amint az IVD-k CE-jelölése elfogadásra kerül, az összehasonlítás során használt készüléket CE-jelöléssel kell ellátni, amennyiben a teljesítményértékelése idején piaci forgalomban van.
- 3.1.5. Ha a teljesítményértékelése során eltérő eredmények születnek, akkor ezeket az eredményeket a lehető legmélyebben ki kell elemezni, például:
- az eltérő eredményt adó minta értékelésével további tesztrendszerekben,
 - eltérő módszer, illetve marker használatával,
 - a beteg klinikai állapotának és diagnosztizálásának újraértékelésével, valamint
 - a követési minták vizsgálásával.
- 3.1.6. A teljesítményértékeléseket az európai népességgel egyenértékű populáción kell végrehajtani.
- 3.1.7. A teljesítményértékelésére használt pozitív mintákat úgy kell kiválasztani, hogy azok tükrözzék a megfelelő betegségek különböző stádiumait, a különböző antitestmintázatokat, a különböző genotípusokat, a különböző altípusokat stb.
- 3.1.8. A CE-jelölés megszerzéséhez a vérminták szűrővizsgálataira szolgáló eszközöknek (a HbsAg tesztek kivételével) valamennyi valódi pozitív mintát pozitívnak kell azonosítaniuk (1. táblázat). A HbsAg vizsgálat esetében az új eszköznek legalább az elfogadott eszközével azonos, átfogó teljesítményt kell nyújtania (lásd a 3.1.4. elvet). A diagnosztikai érzékenységnek a korai fertőzési szakban (szerokonverzió) a tudomány általánosan elfogadott jelenlegi állását kell képviselnie. Akár ugyanazon, akár további szerokonverzió panelek vizsgálatát hajtja végre a kijelölt szervezet vagy a gyártó, az eredményeknek meg kell erősíteniük a kezdeti teljesítményértékelésnek az adatait (lásd az 1. táblázatot).
- 3.1.9. A teljesítményértékelése során felhasznált negatív mintákat úgy kell megválasztani, hogy azok a megcélzott népesség jellemzőit tükrözzék, például véradók, kórházi betegek, várandós nők stb.
- 3.1.10. A szűrővizsgálatok (1. táblázat) teljesítményértékelésénél legalább két véradó állomásról származó véradó csoportot kell vizsgálni, amelynek egymás után következő véradásokat kell tartalmaznia az első véradók kizárása nélkül.
- 3.1.11. Az eszközöknek legalább 99,5 %-os specifikitásúknak kell lenniük a véradás keretében gyűjtött minta felhasználása esetén, kivéve, ha a kísérő táblázat másként nem tünteti fel. A specifikitást a vizsgált marker szempontjából negatív véradók ismétlődően reaktív (azaz álpozitív) eredményeinek előfordulási gyakorisága alapján kell kiszámítani.
- 3.1.12. A teljesítményértékelés részeként az eszközt értékelni kell a potenciálisan zavaró anyagok hatása szempontjából is. A vizsgálandó, potenciálisan zavaró anyagok bizonyos mértékig a reagensek összetételétől és a vizsgálat szerkezetétől függenek. A potenciálisan zavaró anyagokat az alapvető követelményeknek megfelelően a kockázatelemzés részeként kell azonosítani minden egyes új készülékre, de ebbe a körbe tartozhatnak például a következők:
- a vizsgált kórokozóval „rokon” fertőzésekre pozitív minták;

- több terhességen átesett nők (multipara), illetve rheumatoidfaktor-pozitív betegek mintái,
 - rekombináns antigének esetén, emberi antitestek az expressziós rendszer alkotórészeivel szemben, például anti-E. coli vagy anti-yeast.
- 3.1.13. A gyártó által szérum- és plazmavizsgálatokra szánt eszközök esetében a szérum- és a plazmaminták egyenértékűségét teljesítőképesség-értékeléssel kell meghatározni. Ezt az összehasonlítást legalább 50, véradás kertében gyűjtött minta esetében el kell végezni.
- 3.1.14. 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 kertében gyűjtött minta esetében el kell végezni.
- 3.1.15. A megkövetelt kockázatelemzés részeként az álnegatív eredményekhez vezető teljes rendszer-hibaszázalékot gyengén pozitív mintákkal végzett ismételt vizsgálatokkal kell meghatározni.
- 3.2. **A nukleinsav-amplifikációs technikákra (NAT) vonatkozó további követelmények**
- A NAT vizsgálatokra vonatkozó teljesítményértékelések kritériumai a 2. táblázatban találhatóak.
- 3.2.1. A vizsgálni kívánt szekvencia-amplifikációs technikák esetében a valamennyi mintán elvégzett funkcionális 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.
- 3.2.2. 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 szabványminta vagy egy kalibrált referenciaminta sorozatos hígítás mellett az esetek 95 %-ában ad pozitív eredményt.
- 3.2.3. 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.
- 3.2.4. A mennyiségi NAT vizsgálatok eredményeinek visszavezethetőeknek kell lenniük nemzetközi szabványmintákra, illetve kalibrált referenciaanyagokra, és az eredményeket az illető alkalmazási területen használt nemzetközi egységekben kell megadni.
- 3.2.5. A NAT vizsgálatok használhatók antitest negatív, azaz szerokonverziót megelőző mintákból történő víruskimutatásra. Az immunkomplexekben lévő vírusok a szabad vírusoktól eltérően viselkedhetnek, például egy centrifugálási lépés során. Ezért fontos az antitest negatív (szerokonverzió előtti) minták használata is a zavartűrési (robusztussági) vizsgálatoknál.
- 3.2.6. 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.
- 3.2.7. 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.
- 3.3. **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)**
- 3.3.1. A gyártó által a kibocsátást megelőzően végzett teszt feltételei biztosítsák, hogy minden gyártási sorozat megbízhatóan és megismételhetően azonosítsa az illető antigént, epitópot, valamint antitestet.
- 3.3.2. A gyártó által az aktuális gyártási sorozat kibocsátását megelőzően végzett vizsgálatnak legalább 100, az adott vizsgálati paraméterre nézve negatív mintát kell tartalmaznia.
- 3.4. **Az ABO-rendszer (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) és Kell (K) vércsoport antigének meghatározásánál használt reagensek és reagensszármazékok teljesítőképesség-értékeléseire vonatkozó KME-k**
- Az ABO-rendszer (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) és Kell (K) vércsoportok meghatározásánál használt reagensek és reagensszármazékok teljesítőképesség-értékelésére vonatkozó kritériumok a 9. táblázatban találhatóak.
- 3.4.1. Valamennyi teljesítőképesség-értékelést egy elfogadható teljesítményű, kipróbált eszközzel történő közvetlen összehasonlítással kell végrehajtani. Amint az IVD-k CE jelzése elfogadásra kerül, az összehasonlítás során használt eszköz CE-jelöléssel kell ellátni, amennyiben a teljesítőképesség-értékelés idején piaci forgalomban van.
- 3.4.2. Ha a teljesítőképesség-értékelés során eltérő eredmények születnek, akkor ezeket az eredményeket a lehető legmélyebben ki kell elemezni, például:
- az eltérő eredményt adó minta értékelésével további tesztrendszerekben,
 - eltérő módszer alkalmazásával.
- 3.4.3. A teljesítőképesség-értékeléseket az európai népességgel egyenértékű populáción kell végrehajtani.

- 3.4.4. A teljesítőkéesség értékelésére használt pozitív mintákat úgy kell kiválasztani, hogy azok tükrözzék a módosult, illetve gyenge antigének expresszióját is.
- 3.4.5. A teljesítőkéesség-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 eszközre.
- 3.4.6. A plazmavizsgálatokra szánt eszközök esetében a teljesítőkéesség-értékelést a gyártó által az eszközzel használhatóként feltüntetett valamennyi véralvadástató esetében el kell végezni. Ezt az összehasonlítást legalább 50, véradás kertében gyűjtött minta esetében el kell végezni.
- 3.5. **Az ABO-rendszer (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) és Kell (K) vércsoport antigének meghatározásánál használt reagensok és reagenszármazékoknak a gyártó által a kibocsátást megelőzően végzett tesztre vonatkozó KME-k**
- 3.5.1. A gyártó által a kibocsátást megelőzően végzett teszt feltételei biztosítsák, hogy minden gyártási sorozat megbízhatóan és megismételhetően azonosítsa az illető antigént, epitópot, valamint antitestet.
- 3.5.2. A gyártó által a kibocsátást megelőzően végzett tesztek előírásai a 10. táblázatban találhatóak.

1. táblázat: Szűróvizsgálatok: anti-HIV 1 és 2, anti-HTLV I és II, anti-HCV, HbsAg, anti-HBc

	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HbsAg	Anti-HBc
Diagnosztikai érzékenység	400 HIV 1 100 HIV 2 40 nem B altípust is beleértve, minden elérhető HIV 1 altípusból altípusonként legalább 3 minta legyen	300 HTLV I 100 HTLV II	400 az 1a-4a genotípust is beleértve: legalább 20 minta/ genotípus 4 non-a és 5 genotípusok: legalább 10 minta/ genotípus	400 az altípusok figyelembevételét is beleértve	400 más HBV markerek értékelését is beleértve
Szerokonverziós panelek	20 panel 10 további panel (kijelölt szervezet, illetve gyártó esetén)	Meghatározandó, amint elérhetővé válik	20 panel 10 további panel (kijelölt szervezet, illetve gyártó esetén)	20 panel 10 további panel (kijelölt szervezet, illetve gyártó esetén)	Meghatározandó, amint elérhetővé válik
Analitikai érzékenység	Szabványminták (standardok)			0,5 ng/ml (francia/egyesült kiralysági szabványminták, amíg nincs WHO minta)	
Specifititás	Válogatás nélküli donorok (az első alkalommal vért adó donorokat is beleértve)	5 000	5 000	5 000	5 000
	Kórházi betegek	200	200	200	200
	Potenciálisan keresztreakciót mutató vérminták (RF+, rokon/hasonló vírusok, várandós nők stb.)	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	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Elfogadási kritériumok
	minőségi	mennyiségi	minőségi	mennyiségi	minőségi	mennyiségi	minőségi	mennyiségi	
Érzékenység Kimutatási határérték Análitikai érzékenység Meghatározása (NE/ml); WHO szabványminta vagy kalibrált referenciaanyag alapján meghatározva)	Az EP jóváhagyási irány- mutatása (1) szerint: szá- mos hígítási sorozat a határérték- koncentrációban; statistikai analízis (pl. Probit analízis) legalább 24 párhuzamos ismétlés alapján; 95 %-os határér- ték („cut-off”) számítás	Kimutatási határérték: a minőségi teszteknek megfelelően; Mennyiségmeghatározási határérték: hígítási sorok (fél- logaritmusos 10 vagy kevesebb), kalibrált refe- renciakészítmények, az alsó, felső mennyiségmeghatározási határértékek definiálása, ismételhetőség, pontos- ság, „lineáris”, „mérési tartomány”, „dinamikus tartomány” Különböző töménységeken bemutatható reprodukálhatóság	Az EP jóváhagyási irány- mutatása (1) szerint: szá- mos hígítási sorozat a határérték- koncentrációban; statisztikai analízis (pl. Probit analízis) legalább 24 párhuzamos ismétlés alapján; 95 %-os határérték („cut-off”) számítás	Az EP jóváhagyási irány- mutatása (1) szerint: szá- mos hígítási sorozat a határérték- koncentrációban; statistikai analízis (pl. Probit analízis) legalább 24 párhuzamos ismétlés alapján; 95 %-os határér- ték („cut-off”) számítás	Az EP jóváhagyási irány- mutatása (1) szerint: szá- mos hígítási sorozat a határérték- koncentrációban; statistikai analízis (pl. Probit analízis) legalább 24 párhuzamos ismétlés alapján; 95 %-os határér- ték („cut-off”) számítás	Az EP jóváhagyási irány- mutatása (1) szerint: szá- mos hígítási sorozat a határérték- koncentrációban; statistikai analízis (pl. Probit analízis) legalább 24 párhuzamos ismétlés alapján; 95 %-os határér- ték („cut-off”) számítás	Az EP jóváhagyási irány- mutatása (1) szerint: szá- mos hígítási sorozat a határérték- koncentrációban; statistikai analízis (pl. Probit analízis) legalább 24 párhuzamos ismétlés alapján; 95 %-os határér- ték („cut-off”) számítás	Az EP jóváhagyási irány- mutatása (1) szerint: szá- mos hígítási sorozat a határérték- koncentrációban; statistikai analízis (pl. Probit analízis) legalább 24 párhuzamos ismétlés alapján; 95 %-os határér- ték („cut-off”) számítás	
Genotípus-/altípus- kimutatás/ mennyiségmeghatározás hatékonyága	Altípusonként legalább 10 minta (amint elérhe- tővé válik) Sejtkultúra felülűzők (ritka HIV 1 altípusokat helyettesíthet)	Minden ide vonatkozó genotípus/altípus hígí- tási sorozatai, lehetőleg referenciaanyagokból, amint elérhetővé válik A megfelelő eljárással mennyiségileg bemért transzkriptumok vagy plazmidok használhatóak	Genotípusonként lega- lább 10 minta (amint elérhetővé válik)	Genotípusonként lega- lább 10 minta (amint elérhetővé válik)	Amint a kalibrált genotípus- referenciaanyagok elér- hetővé válnak	Amint a kalibrált genotípus- referenciaanyagok elér- hetővé válnak	Amint a kalibrált genotípus- referenciaanyagok elér- hetővé válnak	Amint a kalibrált genotípus- referenciaanyagok elér- hetővé válnak	

(1) Az Európai Gyógyszerkönyv iránymutatásai.

	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Elfogadási kritériumok
	minőségi	menyiségi	minőségi	menyiségi	minőségi	menyiségi	minőségi	menyiségi	
NAT									
Diagnosztikai specificitás negatív minták	500 véradótól származó minta	100 véradótól származó minta	500 véradótól származó minta	500 véradótól származó minta	500 véradótól származó minta	500 véradótól származó minta	500 különböző véradásból származó minta		
Potenciálisan keresztreakciót mutató markerek	A vizsgálat megfelelő kialakítása szerinti bizonyítékkal (pl. szekvenencia-összehasonlítás) és/vagy legalább 10 emberi retrovírusra (pl. HTLV) pozitív minta vizsgálatával	A minőségi tesztmél leírtaknak megfelelően	A vizsgálat megfelelő kialakításával és/vagy legalább 10 emberi flavivírus (pl. HGV, YFV) pozitív minta vizsgálatával	A vizsgálat megfelelő kialakításával és/vagy legalább 10 más DNS-vírus pozitív minta vizsgálatával	A vizsgálat megfelelő kialakításával és/vagy legalább 10 emberi retrovírus (pl. HIV) pozitív minta vizsgálatával				
Zavartűrés (eszköz- és környezetállóság)		A minőségi tesztmél leírtaknak megfelelően							
Keresziszennyeződés	Legalább 5 meghatározás, váltakozva erősen pozitív (természetben előfordulóként ismert) és negatív mintákkal		Legalább 5 meghatározás, váltakozva erősen pozitív (természetben előfordulóként ismert) és negatív mintákkal	Legalább 5 meghatározás, váltakozva erősen pozitív (természetben előfordulóként ismert) és negatív mintákkal	Legalább 5 meghatározás, váltakozva erősen pozitív (természetben előfordulóként ismert) és negatív mintákkal				
Gátás	Lehetőleg a teljes NAT eljárás folyamán használt belső kontroll		Lehetőleg a teljes NAT eljárás folyamán használt belső kontroll	Lehetőleg a teljes NAT eljárás folyamán használt belső kontroll	Lehetőleg a teljes NAT eljárás folyamán használt belső kontroll				
A teljes rendszer hibaszaléka, ami álnegatív eredményekhez vezet	Legalább 100 minta, a 95 %-os pozitív határérték („cut-off”) 3-szorosának megfelelő mennyiségű vírussal		Legalább 100 minta, a 95 %-os pozitív határérték („cut-off”) 3-szorosának megfelelő mennyiségű vírussal	Legalább 100 minta, a 95 %-os pozitív határérték („cut-off”) 3-szorosának megfelelő mennyiségű vírussal	Legalább 100 minta, a 95 %-os pozitív határérték („cut-off”) 3-szorosának megfelelő mennyiségű vírussal		Legalább 100 minta, a 95 %-os pozitív határérték („cut-off”) 3-szorosának megfelelő mennyiségű vírussal		100-ból 99 pozitív vizsgálat

Megjegyzések:„A teljes rendszer hibaszaléka, ami álnegatív eredményekhez vezet” elfogadási feltétele a 100-ból 99 pozitív vizsgálat.

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/III	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	A szűrővizsgálatoknál leírtakkal megegyező kritériumok	A szűrővizsgálatoknál leírtakkal megegyező kritériumok	A szűrővizsgálatoknál leírtakkal megegyező kritériumok	A szűrővizsgálatoknál leírtakkal megegyező kritériumok	A szűrővizsgálatoknál leírtakkal megegyező kritériumok
Diagnosztikai specificitás	Negatív minták	1 000 véradásból származó minta 200 klinikai minta 200 várandós nőtől származó minta 100 potenciálisan zavart okozó minta	1 000 véradásból származó minta 200 klinikai minta 200 várandós nőtől származó minta 100 potenciálisan zavart okozó minta	1 000 véradásból származó minta 200 klinikai minta 200 várandós nőtől származó minta 100 potenciálisan zavart okozó minta	1 000 véradásból származó minta 200 klinikai minta 200 várandós nőtől származó minta 100 potenciálisan zavart okozó minta	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

4. táblázat: Megerősítő/kiegészítő vizsgálatok: anti-HIV I és 2, anti-HTLV I és II, anti-HCV, HbsAg

	Anti-HIV megerősítő vizsgálat	Anti-HTLV megerősítő vizsgálat	HCV kiegészítő vizsgálat	HbsAg megerősítő vizsgálat	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	<p>Pozitív minták</p> <p>200 HIV 1 és 100 HIV 2</p> <p>A fertőzés különböző származó és különböző antitest mintázatokat mutató mintákat is beleértve</p>	<p>200 HTLV I és 100 HTLV II</p> <p>A fertőzés különböző származó és különböző antitest mintázatokat mutató mintákat is beleértve; 1-4a genotípusok: 15 minta; 4 (nem a) genotípusok: 5 minta; 6: ha elérhető</p>	<p>300 HCV</p> <p>A fertőzés különböző származó és különböző antitest mintázatokat mutató mintákat is beleértve; 1-4a genotípusok: 15 minta; 4 (nem a) genotípusok: 5 minta; 6: ha elérhető</p>	<p>300 HbsAg</p> <p>A fertőzés különböző származó mintákat is beleértve 20 kifejezetten pozitív minta (> 50 ng HbsAg/ml); 20 minta a határérték („cut-off”) tartományban</p>	<p>Helyesen pozitívként azonosított (vagy nem meghatározható), nem negatív</p>
Analitikai érzékenység	Szerokonverziós panelek	15 szerokonverziós panel/alacsony titerű panelek	15 szerokonverziós panel/alacsony titerű panelek	15 szerokonverziós panel/alacsony titerű panelek	
Diagnosztikai specifitás	<p>Negatív minták</p> <p>200 véréadságból származó minta</p> <p>200 klinikai minta, várandós nőkből származókkal együtt</p> <p>50 potenciálisan zavart okozó minta, más megerősítő vizsgálatokban meghatározhatatlannak bizonyult mintákat is beleértve</p>	<p>200 véréadságból származó minta</p> <p>200 klinikai minta, várandós nőkből származókkal együtt</p> <p>50 potenciálisan zavart okozó minta, más megerősítő vizsgálatokban meghatározhatatlannak bizonyult mintákat is beleértve</p>	<p>200 véréadságból származó minta</p> <p>200 klinikai minta, várandós nőkből származókkal együtt</p> <p>50 potenciálisan zavart okozó minta, más megerősítő vizsgálatokban meghatározhatatlannak bizonyult mintákat is beleértve</p>	<p>20 álpozitív eredmény a párhuzamos szűrővizsgálatban (1)</p> <p>50 potenciálisan zavart okozó minta</p>	<p>Nincs álnegatív eredmény/minces neutralizáció (1)</p>
	Standardok			HbsAg standardok (AdM, NIBSC, WHO)	

(1) A nincs semlegesítés elfogadási kritérium a HbsAg megerősítő vizsgálatra vonatkozik.

5. táblázat: **HIV 1 antigén**

	HIV 1 antigén vizsgálat	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták 50 HIV 1 Ag-pozitív 50 sejtkultúra felülírázó, különböző HIV 1 altípusokat és HIV 2-t is beleértve	Helyes azonosítás (neutralizáció után)
Diagnosztikai specifitás	Szerokonverziós panelek	
Diagnosztikai specifitás	Standardok ADM vagy első nemzetközi referenciaanyag 200 véradásból származó minta 200 klinikai minta 50 potenciálisan zavart okozó minta	< 50 pg/ml ≥ 99,5 % neutralizáció után

6. táblázat: **Szerotípus vizsgálat: HCV**

	HCV 1 szerotípus vizsgálat	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták 200 az 1-4a genotípusokat is beleértve: 1-4a: > 20 minta. 4 (nem a); 5: > 10 minta, 6: ha elérhető	> 95 %-os egyezés a szerotípus és genotípus között
Diagnosztikai specifitás	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 vakcina 100 természetesen fertőző- dött személy	200 a fertőzés különböző szaka- szalból (akut, krónikus stb.) származó mintákat is bele- értve	200 a fertőzés különböző szaka- szalból (akut, krónikus stb.) származó mintákat is bele- értve	≥ 98 %
	Szerokonverziós panelek	10 követő vizsgálat, vagy anti/HBs szerokonverzió	Ha elérhető		
Analitikai érzékenység	Standardok	WHO standard		PEI standard	Anti-HBs: < 10 mNE/ml
	Negatív minták	500 a klinikai mintákat is bele- értve	200 véradásból származó minta	200 véradásból származó minta	≥ 98 %
Diagnosztikai specificitás		50 potenciálisan zavart okozó minta	200 klinikai minta	200 klinikai minta	
		50 potenciálisan zavart okozó minta	50 potenciálisan zavart okozó minta	50 potenciálisan zavart okozó minta	

8. táblázat: **HDV markerek: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigén**

	Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta Antigén	Elfogadási kritériumok
Diagnosztikai érzékenység	Pozitív minták	100 a HBV markerek részletezésével	10 a HBV markerek részletezésével	> 98 %
	Negatív minták	200 a klinikai mintákat is beleértve 50 potenciálisan zavart okozó minta	200 a klinikai mintákat is beleértve 50 potenciálisan zavart okozó minta	≥ 98 %

9. táblázat: ABO vércsoportok, Rhesus (C, D, E, e) és Kell

Specifititás	1	2	3
	A tesztek száma ajánlott módszerenként	Egy termék bevezetésénél tesztelendő minták teljes száma	Egy új összetétel vagy jól jellemzett reagens esetén tesztelendő minták teljes száma
Anti-A, B és AB	500	3 000	1 000
Anti-D	500	3 000	1 000
Anti-C, c, E	100	1 000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Elfogadási kritériumok:

a fenti reagensek mindgyikének a már elfogadott reagensekkel összehasonlítható teszt eredményt kell mutatnia az eszköztől elvárt reakció tekintetében elfogadható teljesítménnyel. Azoknál az engedélyezett reagensknél, amelyeknél az alkalmazás vagy a felhasználás módja megváltozott vagy bővült, az 1. oszlopban (lásd fent) részletezett feltételeknek megfelelően további tesztekkel kell elvégezni. Az anti-D reagens teljesítményértékelése során gyenge RhD és részleges Rh mintákra is tesztelni kell a termék használati céljától függően.

Minősítések:

Klinikai minták a tesztpopuláció 10 %-a
 Újszülött minták: a tesztpopuláció több mint 2 %-a
 ABO minták > 40 % A, B pozitív
 „gyenge” D > 2 % Rhesus pozitív

10. táblázat: A gyártási sorozat felszabadítási kritériumai az ABO, a Rhesus (C, c, D, E, e) és a Kell vércsoportok esetében

Az egyes reagensekre vonatkozó Specificitási Tesztkövetelmények

1. Tesztreagensek

Vércsoport-reagensek		A vizsgálandó kontrollsejtek minimális száma					
	Pozitív reakciók				Negatív reakciók		
	A1	A2B	Ax		B	0	
Anti-A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Anti-B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	0		
Anti-AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	Gyenge D		R'r	r'r	rr
Anti-D	2	2	2 (*)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r	rr
Anti-C	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti-c	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r	rr
Anti-E	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r'r		R2R2		
Anti-e	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Anti-K	4				3		

(*) Csak ajánlott technikák segítségével, amelyek az ilyen antigénekkal szembeni reakció kimutatására alkalmasak.

Megjegyzés: A poliklonális reagenseket egy szélesebb sejtpanel ellen kell tesztelni a specificitás megerősítése és a nem kívánt szennyező 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 (vörös véresejtek)

A fentebb felsorolt vércsoport-reagensek ellenőrzése során használt vörös véresejtek fenotípusa legyen az elfogadott eszköz által jóváhagyott.