

II

(Az EK-Szerződés/Euratom-Szerződés alapján elfogadott jogi aktusok, amelyek közzététele nem kötelező)

HATÁROZATOK

BIZOTTSÁG

A BIZOTTSÁG HATÁROZATA

(2009. november 27.)

az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközök közös műszaki előírásairól szóló 2002/364/EK határozat módosításáról

(az értesítés a C(2009) 9464. számú dokumentummal történt)

(EGT-vonatkozású szöveg)

(2009/886/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) Az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközök közös műszaki előírásait a 2002/364/EK bizottsági határozat ⁽²⁾ határozza meg.
- (2) A közegészség érdekében, valamint a műszaki fejlődés figyelembevételére céljából, ideértve az eszközök teljesítőképessége és analitikai érzékenysége terén tapasztalható haladást, helyénvaló a 2002/364/EK határozatban lefektetett közös műszaki előírásokat felülvizsgálni.
- (3) A gyorsított meghatározását a pontosítás érdekében módosítani kell. Az egyértelműség érdekében további meghatározásokkal szükséges a határozatot kiegészíteni.
- (4) Ahhoz, hogy a közös műszaki előírásokat összhangba lehessen hozni a jelenlegi tudományos és műszaki gyakorlattal, szükség van több tudományos és műszaki referencia frissítésére.
- (5) A HIV-szűrővizsgálatokra vonatkozó követelményeket tisztázni kell. Annak biztosítása érdekében, hogy a jelenlegi technológiákkal összhangban álló teljesítőképességértékelésre vonatkozó kritériumok megjelenjenek a közös műszaki előírásokban, szükséges további követel-

ményekkel kiegészíteni a HIV antitest/antigén kombinált tesztre vonatkozó követelményeket, valamint tovább pontosítani bizonyos szűrővizsgálatok mintavételi eljárását.

- (6) A 2002/364/EK határozat mellékletét ezért ennek megfelelően módosítani kell, és az egyértelműség érdekében a melléklet helyébe új mellékletnek kell lépnie.
- (7) Adminisztratív hiba következtében az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközök közös műszaki előírásairól szóló 2002/364/EK határozat módosításáról szóló, 2009. február 3-i 2009/108/EK bizottsági határozatot ⁽³⁾ anélkül hagyták jóvá, hogy lehetőséget biztosítottak volna az Európai Parlamentnek ellenőrzési jogai gyakorlására a Bizottságra ruházott végrehajtási hatáskörök gyakorlására vonatkozó eljárások megállapításáról szóló, 1999. június 28-i 1999/468/EK tanácsi határozatnak ⁽⁴⁾ megfelelően. Ezért a 2009/108/EK határozat helyébe e határozat lép.
- (8) Azon gyártóknak, amelyek termékei már piaci forgalomban vannak, átmeneti időszakot kell biztosítani, hogy alkalmazkodhassanak az új közös műszaki előírásokhoz. Másrészt a közegészség érdekében azon gyártók, amelyek kívánják, alkalmazhatják az új közös műszaki előírásokat az átmeneti időszak lejártá előtt is.
- (9) Az e határozatban meghatározott intézkedések összhangban vannak a 90/385/EGK tanácsi irányelv ⁽⁵⁾ 6. cikkének ⁽²⁾ bekezdése alapján létrehozott bizottság véleményével,

⁽¹⁾ HL L 331., 1998.12.7., 1. o.

⁽²⁾ HL L 131., 2002.5.16., 17. o.

⁽³⁾ HL L 39., 2009.2.10., 34. o.

⁽⁴⁾ HL L 184., 1999.7.17., 23. o.

⁽⁵⁾ HL L 189., 1990.7.20., 17. o.

ELFOGADTA EZT A HATÁROZATOT:

1. cikk

A 2002/364/EK határozat mellékletének helyébe e határozat mellékletének szövege lép.

2. cikk

A 2009/108/EK határozat hatályát veszti.

3. cikk

Ez a határozat 2010. december 1-jétől kezdve alkalmazandó azon eszközökre, amelyeket 2009. december 1-je előtt hoznak először piaci forgalomba.

Minden más eszköz esetében a határozat 2009. december 1-jétől alkalmazandó.

A tagállamok ugyanakkor kötelesek engedélyezni a gyártóknak, hogy az első és a második bekezdésben foglalt időpontok előtt a mellékletben szereplő követelményeket alkalmazzák.

4. cikk

Ennek a határozatnak a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 2009. november 27-én.

a Bizottság részéről
Günter VERHEUGEN
alelnök

MELLÉKLET

„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.

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 reagensszármazékok 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 specifitási 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 specifitási 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 specifitási 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 megfelelőségét.
- 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 születtek, 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
 - 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 vérvizsgálatok 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 (≤ 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 specificitásúknak kell lenniük a véradás keretében gyűjtött minta felhasználása esetén, kivéve, ha a kísérő táblázat másként tünteti fel. A specificitást 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).
- 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 szekvenálási 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.

- 3.3.2. 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 zavartűrés (robustussági) vizsgálatoknál.
- 3.3.6. A zavartűrés 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.
- 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 születnek, 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 teszthez 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.

»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 szabványminta HbsAg-hoz, adw2 altípus, A genotípus, NIBSC kód: 00/588)	
Specifitás	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
	Keresztreagálásra 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 (!): 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 teszteké; 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 (!): 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 (!): 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 (!): 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)	Hígítási sorok valamennyi alkalmas genotípus/altípus esetében, lehetőleg referenciaanyagoknál, amennyiben rendelkezésre állnak	Legalább 10 minta altípusonként (amennyiben rendelkezésre áll)		Amennyiben rendelkezésre áll kalibrált referenciaanyag		Amennyiben rendelkezésre áll kalibrált referenciaanyag		

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	
	Felülúszó oldat sejt kultúra (helyettesíthet ritka HIV-1 altípusokat) Az EP validálási iránymutatás szerint (!), amennyiben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; in vitro transzkriptumok használata opcionális	A megfelelő módszerrel számszerűsített transzkriptumok vagy plazmidok használhatók	Az EP validálási iránymutatás szerint (!), amennyiben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; in vitro transzkriptumok használata opcionális		Az EP validálási iránymutatás szerint (!), amennyiben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; in vitro transzkriptumok használata opcionális		Az EP validálási iránymutatás szerint (!), amennyiben rendelkezésre áll kalibrált altípus referenciaanyag; in vitro transzkriptumok használata opcionális		
Diagnosztikai specifitás, negatív minta	500 véradó	500 véradó	500 véradó		500 véradó		500 egyéni véradás		
Keresztreagálásra képes markerek	Megfelelő vizsgálati eszközzel (pl. szekvencia-összehasonlítás) és/vagy legalább 10 emberi retrovírus (pl. HTLV)-pozitív minta vizsgálatával	Mint a kvalitatív tesztek esetében	Megfelelő vizsgálati eszközzel (pl. szekvencia-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. szekvencia-összehasonlítás) és/vagy legalább 10 emberi retrovírus (pl. HIV)-pozitív minta vizsgálatával		
Zavartűrés		Mint a kvalitatív tesztek esetében							

HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Elfogadási kritériumok
NAT	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	kvantitatív	kvalitatív	
				Mint a HIV mennyiségi kritériumok		Mint a HIV mennyiségi kritériumok		
Keresztszennyeződés	Legalább öt menet, felváltva használva (a természetben 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-off koncentráció háromszorosa		Legalább 100 vírussal beoltott minta, a 95 %-os pozitív cut-off koncentráció háromszorosa		Legalább 100 vírussal beoltott minta, a 95 %-os pozitív cut-off koncentráció háromszorosa		Legalább 100 vírussal beoltott minta, a 95 %-os pozitív cut-off koncentráció háromszorosa	99/100 vizsgálat pozitív

(1) 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.

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 100 potenciálisan interferáló minta	1 000 véradás 200 klinikai minta 200 minta várandós nőktől 100 potenciálisan interferáló minta	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

4. táblázat

Megerősítő/kiegészítő vizsgálatok: anti-HIV 1 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	Pozitív minták	200 HIV-1 és 100 HIV-2 Beleértve a fertőzés különböző szakaszaiból származó és különböző antitestmintázatokat tartalmazó mintákat	200 HTLV-I és 100 HTLV-II	300 HCV (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.	300 HBsAg Beleértve a fertőzés különböző szakaszaiból származó mintákat 20 »erősen pozitív« minta (> 26 IU/ml) 20 minta a cut-off tartományban	Pontos azonosítás pozitívként (vagy meghatározatlan), nem negatív
	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 specifitás	Negatív minták	200 véradás 200 minta, többek között várandós nőktől 50 potenciálisan interferáló minta, beleértve más, megerősítő vizsgálatok határozatlan eredményű mintáival	200 véradás 200 minta, többek között várandós nőktől 50 potenciálisan interferáló minta, beleértve más, megerősítő vizsgálatok határozatlan eredményű mintáival	200 véradás 200 minta, többek között várandós nőktől 50 potenciálisan interferáló minta, beleértve más, megerősítő vizsgálatok határozatlan eredményű mintáival	10 álpozitív minta, amelyek a szűrővizsgálat teljesítményértékeléséből származnak (1) (1) 50 potenciálisan interferáló minta	Nincs álpozitív eredmény (1) nincs semlegesítés

(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 felülúszó 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 specifitás		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 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 beoltott 100 természetes 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	500 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 specificitás	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 reagensek 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.

10. táblázat

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

Specifitásvizsgálat követelményei az egyes reagensek esetében

1. Vizsgálóanyagok

Vércsoportreagens	Vizsgálóanyagok 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
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r
Anti-RH 3 (anti-E)	2	1	1		1	1
	R1R2	R2r	r'r		R2R2	
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1		3	
	Kk				kk	
Anti-KEL1 (anti-K)	4				3	

(*) 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 (vörösvértestek)

A fentebb felsorolt vércsoportreagens ellenőrzése során használt vörösvértestek fenotípusa legyen az elfogadott eszköz által jóváhagyott."