

32002D0364

L 131/17

IL-ĠURNAL UFFIĊJALI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ

16.5.2002

## ID-DEĊIŻJONI TAL-KUMMISSJONI

tas-7 ta' Mejju 2002

dwar l-ispeċifikazzjonijiet tekniċi komuni għal mezzi mediċi dijanjostiċi *in vitro*

(notifikata taht dokument numru K(2002) 1344)

(Test b'relevanza għaż-ŻEE)

(2002/364/KE)

IL-KUMMISSJONI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kkunsidrat it-Trattat li jstabbilixxi l-Komunità Ewropea,

Wara li kkunsidrat id-Direttiva 98/79/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-27 ta' Ottubru 1998 dwar mezzi mediċi dijanjostiċi *in vitro* <sup>(1)</sup>, u b'mod partikolari t-tieni subparagrafu ta' Artikolu 5(3) tiegħu,

Billi:

- (1) Id-Direttiva 98/79/KE tistabbilixxi l-htigiet essenzjali li mezzi mediċi dijanjostiċi *in vitro* għandu jissodisfa meta jiġi mqiegħed fis-suq u l-konformità ma' l-istandards armonizzati tipprovdi preżunzjoni ta' konformità mal-htigiet essenzjali rilevanti.
- (2) Permezz ta' eċċezzjoni għal dawn il-prinċipji ġenerali, id-determinazzjoni ta' speċifikazzjonijiet tekniċi komuni tagħti kas tal-prattika kurrenti f'xi Stati Membri li biha, għal apparat magħżul li b'mod ewlieni jintuża għall-evalwazzjoni tas-sigurtà tal-provvista tad-demem u tad-donazzjoni ta' l-organi, speċifikazzjonijiet bħal dawn jiġu adottati mill-awtoritajiet pubbliċi. Dawn l-ispeċifikazzjonijiet tekniċi komuni jistgħu jintużaw għal evalwazzjoni u evalwazzjoni mill-ġdid tar-rendiment.
- (3) Kienu involuti esperti xjentifiċi minn bosta partijiet interessati fl-abbozzar ta' l-ispeċifikazzjonijiet tekniċi komuni.
- (4) Id-Direttiva 98/79/KE tipprovdi li l-Istati Membri għandhom jippresupponu l-konformità mal-htigiet essenzjali fir-rigward ta' apparat imfassal u ffabbrikat f'konformità ma' l-ispeċifikazzjonijiet tekniċi komuni stabbiliti għal ċertu apparat fl-ogħla kategorija ta' riskju. Dawn l-ispeċifikazzjonijiet għandhom jistabbilixxu evalwazzjoni addattata tar-rendiment u kriterji ta' evalwazzjoni mill-ġdid, kriterji ta' rilaxx ta' lott, metodi ta' referenza u materjali ta' referenza.

- (5) Il-fabrikanti għandhom, bħala regola ġenerali, ikunu meħtieġa jikkonformaw ma' l-ispeċifikazzjonijiet tekniċi komuni. Jekk, għal raġunijiet mhux iġġustifikati kif dovut, il-fabrikanti ma jikkonformawx ma' dawk l-ispeċifikazzjonijiet, dawn għandhom jadottaw soluzzjonijiet ta' livell li jkun għallinqas ekwivalenti għalihom.
- (6) Il-miżuri li għalihom hemm provdut f'dan ir-Regolament huma bi qbil ma' l-opinjoni tal-kumitat stabbilit b'Artikolu 6(2) tad-Direttiva tal-Kunsill 90/385/KEE <sup>(2)</sup>,

ADOTTAT DIN ID-DEĊIŻJONI:

## Artikolu 1

L-ispeċifikazzjonijiet tekniċi stabbiliti f'Anness għal din id-Deciżjoni huma adottati bħala speċifikazzjonijiet tekniċi komuni għal mezzi mediċi dijanjostiċi *in vitro* fil-lista A ta' Anness II għad-Direttiva 98/79/KE.

## Artikolu 2

Din id-Deciżjoni hija indirizzata lill-Istati Membri.

Magħmula fi Brussel, fis-7 ta' Mejju 2002.

Għall-Kummissjoni

Erkki LIIKANEN

Membru tal-Kummissjoni

<sup>(1)</sup> ĠU L 331, tas-7.12.1998, p. 1.

<sup>(2)</sup> ĠU L 189, ta' l-20.7.1990, p. 17.

## ANNEX

**STK - SPEĊIFIKAZZJONIJIET TEKNIĊI KOMUNI GĦAL MEZZI MEDIĊI DIJANJOSTIĊI IN VITRO****1. QASAM TA' APPLIKAZZJONI**

Dawn l-Ispesifikazzjonijiet Tekniċi Komuni huma għal-lista ta' apparat li hemm referenza għaliha f'Anness II, lista A:

- reagenti u prodotti ta' reagenti, li jinkludu kalibraturi u materjali ta' kontroll li għandhom x'jaqsmu, għad-determinazzjoni tal-gruppi ta' demm li gejjin: sistema ABO, *Rhesus (C, c, D, E, e) anti-Kell*,
- reagenti u prodotti ta' reagenti, li jinkludu kalibraturi u materjali ta' kontroll li għandhom x'jaqsmu, għall-kxif, konferma u kwantifikazzjoni fil-kampjuni umani ta' markaturi ta' infezzjoni HIV (HIV 1 u 2) HTLV I u II, u epatite B, Ċ u D.

**2. DEFINIZZJONIJIET****Sensittività (dijanjistika)**

Il-probabilità li l-apparat jagħti riżultat posittiv fil-preżenza tal-markatur fil-mira.

**Pożittiv tassew**

Kampjun magħruf li huwa pożittiv għall-markatur fil-mira u klassifikat b'mod korrett mill-apparat.

**Negattiv falz**

Kampjun magħruf li huwa pożittiv għall-markatur fil-mira u klassifikat hażin mill-apparat.

**Speċifità (dijanjistika)**

Il-probabilità li l-apparat jagħti riżultat posittiv fin-nuqqas tal-markatur fil-mira.

**Pożittiv falz**

Kampjun magħruf li huwa negattiv għall-markatur fil-mira u klassifikat hażin mill-apparat.

**Negattiv falz**

Kampjun magħruf li huwa negattiv għall-markatur fil-mira u klassifikat b'mod korrett mill-apparat.

**Sensittività analitika**

Fil-kuntest tas-STK tista' tiġi mfissra bhala l-limitu ta' kxif: i.e. l-iżgħar ammont tal-markatur fil-mira li jista' jiġi skopert b'mod preċiż.

**Speċifità analitika**

L-abilità tal-metodu li jistabbilixxi biss il-markatur fil-mira.

**Tekniki ta' amplifikazzjoni ta' l-aċidu nukleiku (NAT)**

Fil-kuntest ta' dan id-dokument, it-terminu "NAT" huwa wżat għal testijiet għall-kxif u/jew għall-kwantifikazzjoni ta' aċidi nukleiki jew bl-amplifikazzjoni ta' sekwenza fil-mira, bl-amplifikazzjoni ta' sinjal jew b'ibridizzazzjoni.

**Test rapidu**

F'dan il-kuntest it-terminu "test rapidu" jinftiehem li jfisser dawg it-testijiet li jistgħu jintużaw biss wehidhom jew f'serje żgħira u li ġew imfasslin sabiex jagħtu riżultat rapidu għal ittestjar tal-pazjent.

**Robustezza**

Ir-robustezza ta' proċedura analitika hija miżura tal-kapaċità tagħha li tibqa' mhux affettwata minn varjazzjonijiet żgħira iżda deliberati f'parametri tal-metodu u tippovdi indikazzjoni ta' l-affidabilità tagħha matul użu normali.

**Rata ta' falliment tas-sistema shiha**

Ir-rata ta' falliment tas-sistema shiha hija l-frekwenza ta' fallimenti meta l-process shih jitwettaq hekk kif preskritt mill-fabbrikant.

3. SPECIFIKAZZJONIJIET TEKNIĊI KOMUNI (STK) GHAL PRODOTTI DEFINITI F'ANNES II, LISTA A TAD-DIRETTIVA 98/79/KE.

- 3.1. **STK għal evalwazzjoni tar-rendiment tar-reagenti u prodotti tar-reagenti għall-kxif, konferma u kwantifikazzjoni fil-kampjuni umani ta' markaturi ta' infezzjoni HIV (HIV 1 u 2) HTLV I u II, u epatite B, Ċ u D:**

*PRINCĪPI ĠENERALI*

- 3.1.1. Apparat li jikkonferma infezzjonijiet virali mqiegħed fis-suq sabiex jintuza jew għal *screening* u/jew għal testijiet dijanjostiċi, għandu jissodisfa l-istess htigiet għas-sensittività u għall-ispeċifità (ara t-Tabella 1).
- 3.1.2. Apparat maħsub mill-fabbrikant għall-ittestjar ta' fluwidi tal-gisem għajr *is-serum* jew *plasma*, eż. l-urina, il-bżieq, eċċ. għandu jissodisfa l-istess htigiet ta' l-STK għas-sensittività u għall-ispeċifità bhala testijiet tas-*serum* jew tal-*plasma*. L-evalwazzjoni tar-rendiment għandha tittestja kampjuni mill-istess individwi fiż-żewġ testijiet li għandhom jiġu approvati u f'analizi ta' *serum* u ta' *plasma* rispettivament.
- 3.1.3. Apparat maħsub mill-fabbrikant għal ittestjar mill-persuna fuqha nnifisha, eż użu mid-dar, għandu jissodisfa l-istess htigiet ta' STK għas-sensittività u għall-ispeċifità bhala apparat rispettiv għal użu mid-dar. Għandhom jitwettqu (jew jiġu rrepetuti) partijiet rilevanti ta' l-evalwazzjoni tar-rendiment minn utenti addattati sabiex jivvalidaw it-thaddim ta' l-apparat u l-istruzzjonijiet għall-użu.
- 3.1.4. L-evalwazzjonijiet tar-rendiment kollha għandhom isiru ftqabbil dirett ma' apparat stabbilit b'rendiment aċċettabbli. Meta tiġi stabbilita l-marka CE ta' l-IVDijiet, l-apparat użat għat-tqabbil għandu jiġi mmarkat b'CE, jekk ikun fis-suq fil-hin ta' l-evalwazzjoni tar-rendiment.
- 3.1.5. Jekk jiġu identifikati riżultati tat-test diskrepanti bhala parti minn evalwazzjoni, dawn ir-riżultati għandhom, kemm jista' jkun, jiġu solvuti, eżempju:
- permezz ta' evalwazzjoni tal-kampjun diskrepanti f'aktar sistemi ta' ittestjar,
  - permezz ta' metodu jew ta' markatur alternattiv,
  - permezz ta' revizjoni ta' l-istatus klinikali u dijanjosi tal-pazjent, u
  - permezz ta' l-ittestjar ta' kampjuni ta' tkomplija.
- 3.1.6. Għandhom isiru evalwazzjonijiet ta' rendiment fuq popolazzjoni ekwivalenti tal-popolazzjoni Ewropea.
- 3.1.7. Għandhom jiġu magħżulin kampjuni pożittivi wżati fl-evalwazzjoni tar-rendiment sabiex jirriflettu fażijiet differenti tal-mard(a) rispettiv(a), tipi ta' antikorpi differenti, ġenotipi differenti, sottotipi differenti eċċ.
- 3.1.8. Għal apparat ta' *screening* tad-demmi (bl-eċċezzjoni ta' testijiet HbsAg), il-kampjuni pożittivi tassew kollha għandhom jiġu identifikati bhala pożittivi mill-apparat li għandu jiġu mmarkat b'CE (Tabella 1). Għal testijiet HbsAg l-apparat il-ġdid għandu jkollu rendiment totali li jkun għallinqas ekwivalenti għal dak ta' l-apparat stabbilit (ara l-prinċipju 3.1.4). Is-sensittività tat-test dijanjostiku matul il-fażi ta' infezzjoni bikrija (*sero-conversion*) għandha tirrapreżenta l-istat li fih ikun jinsab. Kemm jekk isiru aktar testijiet ta' l-istess *panels sero-conversion* addizzjonali mill-korp innotifikat jew mill-fabbrikant, ir-riżultati għandhom jikkonfermaw id-data ta' evalwazzjoni ta' rendiment tal-bidu (ara t-Tabella 1).
- 3.1.9. Kampjuni negattivi wżati f'evalwazzjoni tar-rendiment għandhom jiġu ddefiniti sabiex jirriflettu l-popolazzjoni fil-mira li jkun maħsub għalihom it-test, eżempju donaturi tad-demmi, pazjenti rikoverati l-isptar, nisa incinti eċċ.
- 3.1.10. Għal evalwazzjonijiet ta' rendiment għal analizi ta' *screening* (it-Tabella 1), popolazzjonijiet ta' donaturi tad-demmi għandhom jiġu investigati minn għallinqas żewġ centri ta' donazzjoni tad-demmi u għandhom ikunu magħmulin minn donazzjonijiet tad-demmi konsekuttivi, li ma ġewx magħżulin sabiex jeskludu donaturi li jagħtu d-demmi għall-ewwel darba.
- 3.1.11. L-apparat għandu jkollu speċifità ta' għallinqas 99,5 % għal donazzjonijiet tad-demmi, sakemm ma jiġix indikat b'mod iehor fit-tabelli akkompanjaturi. L-ispeċifità għandha tiġi kkalkolata bl-użu ta' frekwenza ta' riżultati ta' reattività ripetuta (i.e. pożittiv falz) f'donaturi tad-demmi negattivi għall-markatur fil-mira.
- 3.1.12. L-apparat għandu jiġi evalwat sabiex jistabblixi l-effett ta' sostanzi li jistgħu jagħmlu interferenza, bhala parti mill-evalwazzjoni tar-rendiment. Is-sostanzi li jistgħu jagħmlu interferenza li għandhom jiġu evalwati jiddependu sa ċertu punt fuq il-kompożizzjoni tar-reagent u l-konfigurazzjoni ta' l-analizi. Is-sostanzi li jistgħu jagħmlu interferenza għandhom jiġu identifikati bhala parti mill-analizi tar-riskju meħtieġ mill-htigiet essenzjali għal kull apparat ġdid. Iżda jistgħu jinkludu, eżempju:
- kampjuni li jirrapreżentaw infezzjoni "relatata";

- kampjuni minn *multipara*, i.e. li kellhom aktar minn tqala waħda, jew pazjenti pożittivi ta' fattur rewmatoidje,
  - għal antiġeni rekombinanti, antikorpi umani għal komponenti tas-sistema ta' espressjoni, eżempju *anti-E. coli*, jew *anti-yeast*.
- 3.1.13. Għal apparat maħsub mill-fabbrikant sabiex jiġi wżat mas-serum u mal-*plasma* fl-evalwazzjoni tar-rendiment għandu juri ekwivalenza ta' *serum* għal *plasma*. Dan għandu jiġi muri għal mill-anqas 50 donazzjoni.
- 3.1.14. Għal apparat maħsub sabiex jintuża mal-*plasma*, l-evalwazzjoni tar-rendiment għandha tivverifika r-rendiment ta' l-apparat billi tuża antikoagulanti li l-fabbrikant jindika għall-użu ma' l-apparat. Dan għandu jiġi muri għal mill-anqas 50 donazzjoni.
- 3.1.15. Bħala parti mill-analiżi tar-riskju meħtieġa, ir-rata ta' falliment tas-sistema shiha li twassal għal riżultati negattivi foloz għandha tiġi stabbilita f'analizi ripetuta fuq kampjuni pożittivi baxxi.
- 3.2. **Htiġiet addizzjonali għal tekniki ta' amplifikazzjoni ta' aċidu nukleiku (TAN)**
- Il-kriterji ta' evalwazzjoni tar-rendiment għal analiżi tat-TAN jinsabu fit-Tabella 2.
- 3.2.1. Għal analiżi ta' amplifikazzjoni ta' sekwenza fil-mira, kontroll tal-funzjonalità għal kull kampjun tat-test (kontroll intern) għandu jirrifletti l-istat li fih ikun jinsab. Dan il-kontroll għandu jiġi wżat kemm jista' jkun matul il-proċess kollu, i.e. l-estrazzjoni, l-amplifikazzjoni/l-ibridizzazzjoni, il-kxif.
- 3.2.2. Is-sensittività analitika jew il-limitu ta' kxif għal analiżi tat-TAN għandha tiġi stabbilita mill-95 % valur tal-qtugħ il-linja Din hija l-koncentrazzjoni ta' l-analizzat fejn il-95 % tal-provi tat-test jagħtu riżultati pożittivi wara dilwizzjonijiet serjali ta' materjal ta' referenza internazzjonali, eżempju *Standard* tal-WHO jew materjali kkalibrati ta' referenza.
- 3.2.3. Il-kxif tal-ġenotip għandu jiġi muri minn validazzjoni *primer* xierqa jew minn validazzjoni xierqa tad-disinn tas-sonda u għandu jiġi validat billi jiġu ttestjati kampjuni karatterizzati maqsumin skond il-ġenotip.
- 3.2.4. Ir-riżultati ta' l-analiżi kwantitattiva tat-TAN għandhom ikunu jistgħu jiġu ntraċċati għal *Standards* internazzjonali jew materjali ta' referenza kkalibrati, jekk disponibbli, u għandhom jiġu mfissra f'unitajiet internazzjonali utilizzati fil-qasam speċifiku ta' applikazzjoni.
- 3.2.5. Jistgħu jintużaw analiżi tat-TAN sabiex jikxfu *virus* f'kampjuni negattivi ta' antikorpi, i.e. kampjuni *pre-sero-conversion* *Viruses* fi hdan kumplessi -immuni jistgħu jgħibu ruħhom b'mod differenti meta mqabblin ma' *viruses* liberi, eżempju matul fażi ta' ċentrifugazzjoni. Huwa għalhekk importanti li matul studji tar-robustezza, jiġu nklużi kampjuni ta' antikorpi negattivi (*pre-sero-conversion*).
- 3.2.6. Għal investigazzjoni ta' tkomplija potenzjali, għandhom isiru għallinqas hames provi b'kampjuni li jalternaw pożittivi hafna u negattivi matul studji ta' robustezza. Il-kampjuni pożittivi hafna għandhom jinkludu kampjuni b'titri virali għoljin li jsehhu b'mod naturali.
- 3.2.7. Ir-rata ta' falliment tas-sistema kollha li twassal għal riżultati negattivi foloz għandha tiġi stabbilita b'ittestjar ta' kampjuni pożittivi baxxi. Kampjuni pożittivi baxxi għandu jkun fihom konċentrazzjoni virali ekwivalenti għal 3 x il-95 % konċentrazzjoni virali tal-linja ta' qtugħ.
- 3.3. **STK għall-ittestjar tar-rilaxx tal-fabbrikant ta' reagenti u prodotti tar-reagenti għall-kxif, għall-konferma u għall-kwantifikazzjoni fil-kampjuni umani ta' markaturi ta' infezzjoni HIV (HIV 1 u 2) HTLV I u II, u epatite B, Ċ u D (analizi immunoloġikali biss)**
- 3.3.1. Il-kriterji ta' ittestjar ta' rilaxx tal-fabbrikant għandhom jiżguraw li kull lott jidentifika b'mod konsistenti l-antiġeni, epotipi u antikorpi rilevanti.
- 3.3.2. L-ittestjar ta' rilaxx ta' lott tal-fabbrikant għandu jinkludi għallinqas 100 kampjun negattiv għall-analiżi rilevanti.
- 3.4. **STK għal evalwazzjoni tar-rendiment ta' reagenti u prodotti ta' reagenti għad-determinazzjoni ta' antiġeni tal-grupp tad-demmm: Sistema ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) u Kell (K)**
- Kriterji għal evalwazzjoni tar-rendiment ta' reagenti u prodotti ta' reagenti għad-determinazzjoni tal-grupp tad-demmm: Sistema ABO (A,B), Rhesus (C, c, D, E, e) u Kell (K) jinsabu f'Tabella 9.
- 3.4.1. L-evalwazzjonijiet tar-rendiment kollha għandhom isiru f'tqabbil dirett ma' apparat stabbilit b'rendiment aċċettabbli. Meta tiġi stabbilita l-marka CE ta' l-IVDijiet, l-apparat użat għat-tqabbil għandu jiġi mmarkat b'CE, jekk ikun fis-suq fil-hin ta' l-evalwazzjoni tar-rendiment.
- 3.4.2. Jekk jiġu identifikati riżultati tat-test diskrepanti bħala parti minn evalwazzjoni, dawn ir-riżultati għandhom jiġu solvuti kemm jista' jkun, eżempju:
- permezz ta' evalwazzjoni tal-kampjun diskrepanti f'aktar sistemi ta' ittestjar,
  - permezz ta' metodu alternattiv,
- 3.4.3. Għandhom isiru evalwazzjonijiet ta' rendiment fuq popolazzjoni ekwivalenti tal-popolazzjoni Ewropea.

- 3.4.4. Għandhom jintagħżlu kampjuni pożittivi wżati fl-evalwazzjoni tar-rendiment sabiex jirriflettu espressjoni ta' antiġeni varjanti jew dgħajfa.
- 3.4.5. L-apparat għandu jiġi evalwat sabiex jistabblixxi l-effett ta' sostanzi li jistgħu jagħmlu interferenza, bhala parti mill-evalwazzjoni tar-rendiment. Is-sostanzi li jistgħu jagħmlu interferenza li għandhom jiġu evalwati jiddependu sa ċertu punt fuq il-kompożizzjoni tar-reagent u l-konfigurazzjoni ta' l-analiżi. Is-sostanzi li jistgħu jagħmlu interferenza għandhom jiġu identifikati bhala parti mill-analiżi tar-riskju meħtieġa mill-htigiet essenzjali għal kull apparat ġdid.
- 3.4.6. Għal apparat maħsub sabiex jintuża mal-plasma, l-evalwazzjoni tar-rendiment għandha tivverifika r-rendiment ta' l-apparat billi tuża antikoagulanti li l-fabbrikant jindika għall-użu ma' l-apparat. Dan għandu jiġi muri għal mill-anqas 50 donazzjoni.
- 3.5. **STK għall-ittestjar ta' rilaxx tal-fabbrikant ta' reagenti u prodotti ta' reagenti għad-determinazzjoni ta' antiġeni tal-grupp tad-demem: Sistema ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) u Kell (K)**
- 3.5.1. Il-kriterji ta' ittestjar ta' rilaxx tal-fabbrikant għandhom jiżguraw li kull lott jidentifika b'mod konsistenti l-antiġeni, epotipi u antikorpi relevanti.
- 3.5.2. Il-htigiet għall-ittestjar ta' rilaxx tal-lott tal-fabbrikant huma deskritti fit-Tabella 10.

Tabella 1: **Analizi ta' "screening": anti-HIV 1 u 2, anti-HTLV I u II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc**

	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Sensittività djanjostika	Kampjuni pożittivi	300 HTLV I 100 HTLV II	400 lijinkludu l-ġenotipi 1a-4a: għallinqas 20 kampjun/ġenotip ġenotipi 4 mhux au 5: għallinqas 10 kampjuni/ġenotipi	400 li jinkludu konsiderazzjoni tas-sottotipi	400 li jinkludu l-evalwazzjoni ta' markaturi ohra ta' l-HBV
	Sero-conversion panels	Li għandhom jiġu ddefiniti meta disponibbli	20 panel 10 panels ohra (f'Korp Noti- fikat jew fabbrikant)	20 panel 10 panels ohra (f'Korp Noti- fikat jew fabbrikant)	Li għandhom jiġu ddefiniti meta disponibbli
Sensittività analitika	Standards			0,5 ng/ml (Standard Franciz/UKsa- kemm disponibbli WHO)	
	Donaturi mhux magħżulin/li jinkludu donaturili taw id-demm għall-ewwel darba	5 000	5 000	5 000	5 000
Specificità	Pazjenti rikoverati l-isptar	200	200	200	200
	Kampjuni tad-demm (RF+, li jistgħu jagħmlu reazzjoni ma' xulxin (cross reaction) viruses relatati, nisa tqal eċċ.)	100	100	100	100

Tabella 2: analiżi NAT għal HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kwalitattiva u kwantitattiva; mhux ta' tip molekulari)

TAN	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II	
	Kwalitattiv	Kwantitattiv	Kwalitattiv	Kwantitattiv	Kwalitattiv	Kwantitattiv	Kwalitattiv	Kwantitattiv
Sensittività Limitu ta' kxif Kxif ta' sensitività analitika (IU/ml); iddefinit fuq Standards tal-WHO jew materjali ta' referenza ikkalibrati	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1); bosta serje ta' dilwizzjoni b'koncentrazzjoni ta' linja demarkazzjoni; analiżi statistikali (eż. Analiżi probit) fuq il-baži ta' mill-inqas 24 replikka; kalkolazzjoni tal-valur tal-linja ta' qtugh	Limitu ta' kxif: b'halma jsir għal testijiet kwalitattivi; Limitu ta' kwantifikazzjoni: dilwizzjonijiet (half-log 10 jew inqas) ta' preparazzjonijiet ta' referenza kalibrati, definizzjoni tal-limitu ta' kwantifikazzjoni ta' taht jew ta' fuq; precizjoni, eżattezza, "linejari", "medda ta' kejl", "medda dinamika" Riproducibilità flivell ta' koncentrazzjoni differenti li għandhom jint-werew	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1); bosta serje ta' dilwizzjoni b'koncentrazzjoni ta' linja ta' demarkazzjoni; analiżi statistikali (eż. Analiżi probit) fuq il-baži ta' mill-inqas 24 replikka; kalkolazzjoni tal-valur tal-linja ta' qtugh	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1); bosta serje ta' dilwizzjoni b'koncentrazzjoni ta' linja ta' demarkazzjoni; analiżi statistikali (eż. Analiżi probit) fuq il-baži ta' mill-inqas 24 replikka; kalkolazzjoni ta' 95 % tal-valur tal-linja ta' qtugh	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1); bosta serje ta' dilwizzjoni b'koncentrazzjoni ta' linja ta' demarkazzjoni; analiżi statistikali (eż. Analiżi probit) fuq il-baži ta' mill-inqas 24 replikka; kalkolazzjoni ta' 95 % tal-valur tal-linja ta' qtugh	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1); bosta serje ta' dilwizzjoni b'koncentrazzjoni ta' linja ta' demarkazzjoni; analiżi statistikali (eż. Analiżi probit) fuq il-baži ta' mill-inqas 24 replikka; kalkolazzjoni ta' 95 % tal-valur tal-linja ta' qtugh	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1); bosta serje ta' dilwizzjoni b'koncentrazzjoni ta' linja ta' demarkazzjoni; analiżi statistikali (eż. Analiżi probit) fuq il-baži ta' mill-inqas 24 replikka; kalkolazzjoni ta' 95 % tal-valur tal-linja ta' qtugh	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1); bosta serje ta' dilwizzjoni b'koncentrazzjoni ta' linja ta' demarkazzjoni; analiżi statistikali (eż. Analiżi probit) fuq il-baži ta' mill-inqas 24 replikka; kalkolazzjoni ta' 95 % tal-valur tal-linja ta' qtugh
Effiċjenza tal-kxif/kwantifikazzjoni tal-ġenotip/sottotip	Għallinqas 10 kampjuni għal kull sottotip (sakemm ikunu disponibbli) Supernatanti ta' kulturi ta' ċelloli (jistgħu jissostitwixxu sottotipi ta' HIV1 ran)	Serje ta' dilwizzjoni tal-ġenotipi/sottotipi rilevanti, preferibbilment ta' materjali ta' referenza, sakemm ikunu disponibbli Jistgħu jiġu wżati <i>transcripts</i> jew <i>plasmids</i> ikkwantifikati b'metodi xierqa	Għallinqas 10 kampjuni għal kull sottotip (sakemm ikunu disponibbli)	Għallinqas 10 kampjuni għal kull sottotip (sakemm ikunu disponibbli)	Sakemm ikunu disponibbli I-materjali ta' referenza tal-ġenotip ikkalibrati	Sakemm ikunu disponibbli I-materjali ta' referenza tal-ġenotip ikkalibrati	Sakemm ikunu disponibbli I-materjali ta' referenza tal-ġenotip ikkalibrati	
	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1) Sakemm materjali ta' referenza ta' sottotip ikkalibrat ikunu disponibbli; <i>transcripts</i> in vitro jistgħu jkunu għażla	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1) Sakemm materjali ta' referenza ta' sottotip ikkalibrat ikunu disponibbli; <i>transcripts</i> in vitro jistgħu jkunu għażla	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1) Sakemm materjali ta' referenza ta' sottotip ikkalibrat ikunu disponibbli; <i>transcripts</i> in vitro jistgħu jkunu għażla	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1) Sakemm materjali ta' referenza ta' sottotip ikkalibrat ikunu disponibbli; <i>transcripts</i> in vitro jistgħu jkunu għażla	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1) Sakemm materjali ta' referenza ta' sottotip ikkalibrat ikunu disponibbli; <i>transcripts</i> in vitro jistgħu jkunu għażla	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1) Sakemm materjali ta' referenza ta' sottotip ikkalibrat ikunu disponibbli; <i>transcripts</i> in vitro jistgħu jkunu għażla	Skond il-linja ta' gwida ta' validazzjoni ta' I-EP (1) Sakemm materjali ta' referenza ta' sottotip ikkalibrat ikunu disponibbli; <i>transcripts</i> in vitro jistgħu jkunu għażla	

(1) Linja ta' gwida tal-Farmakopeja Ewropea

	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Kif hemm għall-HIV Kwantitattiv
	Kwalitattiv	Kwantitattiv	Kwalitattiv	Kwantitattiv	Kwalitattiv	Kwantitattiv	Kwalitattiv	Kwantitattiv	
TAN									
Kampjuni negattivi ta' specificità djanjostika	500 donatur tad-demem	100 donatur tad-demem	500 donatur tad-demem	Kif hemm għall-HIV Kwantitattiv	500 donatur tad-demem	500 donatur tad-demem	500 donazzjonijiet tad-demem individwali		
Markaturi li jistgħu jirreattivaw lil xulxin	Permezz ta' evidenza tad-disinn ta' l-analizi tas-sekwenza u/jew ittestjar ta' għallinqas 10 kampjuni pożittivi umani (eż. retrovirus HTLV)	Kif hemm għat-testijiet kwalitattivi	Permezz tad-disinn ta' l-analizi u/jew ittestjar ta' għallinqas 10 kampjuni pożittivi flavivirus umani (eż. HGV, YFV)	Kif hemm għall-HIV Kwantitattiv	Permezz tad-disinn ta' l-analizi u/jew ittestjar ta' għallinqas 10 kampjuni pożittivi ta' virus tad-DNA oħra	Permezz tad-disinn ta' l-analizi u/jew ittestjar ta' għallinqas 10 kampjuni pożittivi retrovirus umani (eż. HIV)			
Robustezza		Kif hemm għat-testijiet kwalitattivi							
Kontaminazzjoni lil xulxin	Għallinqas 5 runs li jużaw kampjuni (magħrufin li jseħhu b'mod naturali) pożittivi hafna u negattivi li jalternaw		Għallinqas 5 runs li jużaw kampjuni (magħrufin li jseħhu b'mod naturali) pożittivi hafna u negattivi li jalternaw		Għallinqas 5 runs li jużaw kampjuni (magħrufin li jseħhu b'mod naturali) pożittivi hafna u negattivi li jalternaw	Għallinqas 5 runs li jużaw kampjuni (magħrufin li jseħhu b'mod naturali) pożittivi hafna u negattivi li jalternaw			
Imbizzjoni	Kontroll intern preferibbilment sabiex jgħaddi mill-proċedura tat-TAN kollha		Kontroll intern preferibbilment sabiex jgħaddi mill-proċedura tat-TAN kollha		Kontroll intern preferibbilment sabiex jgħaddi mill-proċedura tat-TAN kollha	Kontroll intern preferibbilment sabiex jgħaddi mill-proċedura tat-TAN kollha			
Rata ta' falliment tas-sistema shiha li twassal għal riżultati negattivi foloz	Għallinqas 100 kampjun virus-spiked bi 3 x il-95 % pos konċentrazzjoni maqtugħa		Għallinqas 100 kampjun virus-spiked bi 3 x il-95 % pos konċentrazzjoni maqtugħa		Għallinqas 100 kampjun virus-spiked bi 3 x il-95 % pos konċentrazzjoni maqtugħa	Għallinqas 100 kampjun virus-spiked bi 3 x il-95 % pos konċentrazzjoni maqtugħa			99/100 analizi pożittivi

Nota: Kriterji ta' accettazzjoni għal "rata ta' falliment tas-sistema kollha li twassal għal riżultati negattivi foloz" huma 99/100 analizi pożittivi.



Tabella 3: Testijiet rapidi: anti HIV 1 u 2, anti HCV, HBsAg, anti HBc, anti HTLV I u II

	Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Kriterji ta' accettazzjoni
Sensittività dijanjostika	Kampjuni pozittivi	L-istess kriterji bhal ghal analizi ta' screening:	L-istess kriterji bhal ghal analizi ta' screening:	L-istess kriterji bhal ghal analizi ta' screening:	L-istess kriterji bhal ghal analizi ta' screening:	L-istess kriterji bhal ghal analizi ta' screening
Speċificità (dijanjostika)	Kampjuni negattivi	1000 donazzjoni tad-demem 200 kampjun klinikali 200 kampjun minn nisa tqal 100 minn kampjuni li jistgħu jagħmlu interferenza	1000 donazzjoni tad-demem 200 kampjun klinikali 200 kampjun minn nisa tqal 100 minn kampjuni li jistgħu jagħmlu interferenza	1000 donazzjoni tad-demem 200 kampjun klinikali 200 kampjun minn nisa tqal 100 minn kampjuni li jistgħu jagħmlu interferenza	1000 donazzjoni tad-demem 200 kampjun klinikali 200 kampjun minn nisa tqal 100 minn kampjuni li jistgħu jagħmlu interferenza	≥ 99 % (anti-HBc: 96 %)

Tabella 4: **Analizi ta' konferma/supplementari ghal anti-HIV 1 u 2, anti-HTLV I u II, anti-HCV, HbsAg**

	Analizi konfermatorka anti-HIV	Analizi konfermatorka anti-HTLV	Analizi supplementari HCV	Analizi konfermatorka HbsAg	Kriterji ta' aċċettazzjoni
Sensittività djanjostika	Kampjuni pożittivi	200 HIV 1 u 100 HIV 2 Li jinkludu kampjuni minn fazijiet differenti ta' infezzjoni u li jirriflettu mudelli ta' antikorpi differenti	200 HTLV I u 100 HTLV II Li jinkludu kampjuni minn fazijiet differenti ta' infezzjoni u li jirriflettu mudelli ta' antikorpi differenti ġenotipi 1 – 4a; 15-il kampjun; ġenotipi 4 (mhux a), 5; hames kampjuni; sitta jekk disponibbli	300 HBAG Li jinkludu kampjuni minn fazijiet differenti ta' infezzjoni 20 kampjun "pożgħoli" (> 50 ng HbsAg/ml); 20 kampjun fil-medda tal-linja ta' qtugh	Identifikazzjoni korretta pożittiva (jew indeterminant mhux negattiv)
Sensittività analitika	Sero-conversion panels	15 seroconversion panels/panels b'titre baxx	15 seroconversion panels/panels b'titre baxx	15 seroconversion panels/panels b'titre baxx	
	Standards			Standards ta' l-HbsAg (AdM, NIBSC, WHO)	
Speċifità djanjostika	Kampjuni negattivi	200 donazzjoni tad-demmm 200 kampjun kliniku li jinkludu nisa incinți 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	200 donazzjoni tad-demmm 200 kampjun kliniku li jinkludu nisa incinți 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza, li jinkludu kampjuni b'riżultati indeterminati fanalizi oħra ta' konferma	20 donazzjoni tad-demmm 200 kampjun kliniku li jinkludu nisa incinți 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza, li jinkludu kampjuni b'riżultati indeterminati fanalizi oħra ta' konferma	L-ebda riżultat pożittiv falz/l-ebda newtralizzazzjoni (1)

(1) Kriterji ta' aċċettazzjoni L-ebda newtralizzazzjoni ghal analizi ta' konferma HbsAg

Tabella 5: **Antigen ta' HIV 1**

	Kampjuni pozittivi	Analizi ta' antigen ta' HIV 1	Kriterji ta' aċċettazzjoni
Sensittività dijanjostika		50 HIV 1 Ag-pożittivi 50 supernatant ta' kulturi ta' ċelloli inkluzi sottotipi differenti ta' HIV 1 u HIV 2	Identifikazzjoni korretta (wara n-newtralizzazzjoni)
	Sero-conversion panels	20 sero-conversion panels/panels b' titre baxx	
	Standards	ADM jew l-ewwel referenza internazzjonali	< 50 pg/ml
Speċifità dijanjostika		200 donazzjoni tad-demem 200 kampjun klinikali 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	99,5 % wara n-newtralizzazzjoni

Tabella 6: **Analizi ta' serotyping: HCV**

	Kampjuni pozittivi	Analizi ta' serotyping ta' HCV 1	Kriterji ta' aċċettazzjoni
Sensittività dijanjostika		200 li jinkludu genotipi 1-4a: > 20 kampjun. 4 (mhux a); 5: > 10 kampjuni, 6: jekk disponibbli	qbil ta' 95 % bejn serotyping u genotyping
	Kampjuni negattivi	100	

Tabella 7: **Markaturi HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg**

	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Kriterji ta' aċċettazzjoni
Sensittività djanjostika	Kampjuni pożittivi 100 vacċini 100 persuna infettata b'mod naturali	200 li jinkludu kampjuni minn fażijiet differenti ta' infezzjoni (akuta/kronika eċċ.)	200 li jinkludu kampjuni minn fażijiet differenti ta' infezzjoni (akuta/kronika eċċ.)	200 li jinkludu kampjuni minn fażijiet differenti ta' infezzjoni (akuta/kronika eċċ.)	= 98 %
Sensittività analitika	Sero-conversion panels 10 seroconversions anti/HBs jew ta' tkomplija	Meta disponibbli		PEI Standard	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Speċifità djanjostika	Standards Kampjuni negattivi	500 inkluzi kampjuni klinikali 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	200 donazzjoni tad-demem 200 kampjun kliniku 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	200 donazzjoni tad-demem 200 kampjun kliniku 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	= 98 %

Tabella 8: **Markaturi HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigen**

	Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta Antigen	Kriterji ta' aċċettazzjoni
Sensittività djanjostika	Kampjuni pożittivi 100 li jispesifikaw il-markaturi HBV	50 li jispesifikaw il-markaturi HBV	10 li jispesifikaw il-markaturi HBV	98 %
Speċifità djanjostika	Kampjuni negattivi 200 li jinkludu kampjuni klinikali 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	200 li jinkludu kampjuni klinikali 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	200 li jinkludu kampjuni klinikali 50 kampjun li jistgħu jagħmlu interferenza	98 %

Tabella 9: Gruppi tad-Demm ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) u Kell,

Speċifiċità	1	2	3
	Numru ta' testijiet għal kull metodu rakkommandat	Numru totali ta' kampjuni li għandhom jiġu ttestjati għal prodott ġdid	Numru totali ta' kampjuni li għandhom jiġu ttestjati għal formolazzjoni ġdida, jew użu ta' reaġenti kkaratterizzati tajjeb
Anti-A, B u 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

## Kriterji ta' aċċettazzjoni:

Ir-reaġenti kollha ta' fuq għandhom juru riżultati tat-test komparabbli ma' reaġenti stabbli b'rendiment aċċettabbli fir-rigward tar-reattività mistqarra ta' l-apparat. Għal reaġenti stabbli, fejn l-applikazzjoni jew l-użu ġew mibdula jew estiżi, għandu jsir aktrar ittestjar bi qbil mal-htigiet deskritti fil-kolonna 1 (fuq)

Evalwazzjoni tar-rendiment ta' reaġenti anti-D għandha tinkludi testijiet kontra medda ta' kampjuni RhD dgħajfa u Rh parzjali, jiddependi fuq l-użu mahsub għall-prodott:

## Kwalifiki:

Kampjuni klinici 10 % tal-popolazzjoni tat-test

Kampjuni neonatali 2 % tal-popolazzjoni tat-test.

Kampjuni ABO 40 % A, B pożittivi.

"D dgħajfa" 2 % ta' Rhesus pożittivi>.

Tabella 10: **Kriterji ta' rilaxx tal-lott għal Gruppi tad-Demm ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) u Kell,**

Htiġiet ta' Ittestjar ta' l-Ispesifità fuq kull reaġent

1. **Reaġenti tat-test**

Reaġenti tal-Grupp tad-Demm	Numru minimu ta' ċelloli ta' kontroll li għandhom jiġu ttestjati						
	Reazzjonijiet pożittivi			Reazzjonijiet negattivi			
	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	D dghajfa		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		

(\*) B'tekniki rakkommandati biss fejn tkun iddikjarata r-reattività kontra dawn l-antigeni.

Nota: Ir-reaġenti poliklonali għandhom jiġu ttestjati kontra panel usa ta' ċelloli sabiex jikkonfermaw l-ispefifità u jeskludu l-prezenza ta' antikorpi li jikkontaminaw mhux mixtieqa.

**Kriterji ta' Aċċettazzjoni:**

Kull lott ta' reaġent għandu juri riżultati pożittivi jew negattivi li ma jgħodqx ekwivoku mat-tekniki kollha rakkommandati bi qbil mar-riżultati miksubin mid-data ta' evalwazzjoni tar-rendiment.

2. **Materjali ta' Kontroll (Ċelloli homor)**

Il-fenotip taċ-ċelloli homor użat fil-kontroll tar-reaġenti ta' typing tad-demmm elenkati fuq għandhom jiġu kkonfermati billi jintuża l-apparat ix-xieraq.