

II

(Acte adoptate în temeiul Tratatelor CE/Euratom a căror publicare nu este obligatorie)

DECIZII

COMISIE

DECIZIA COMISIEI

din 3 februarie 2009

de modificare a Deciziei 2002/364/CE privind specificațiile tehnice comune ale dispozitivelor medicale pentru diagnosticare *in vitro*

[notificată cu numărul C(2009) 565]

(Text cu relevanță pentru SEE)

(2009/108/CE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 octombrie 1998 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic *in vitro* sunt stabilite prin Decizia 2002/364/CE a Comisiei ⁽¹⁾, în special articolul 5 alineatul (3) al doilea paragraf,

întrucât:

(1) Specificațiile tehnice comune pentru dispozitivele medicale pentru diagnostic *in vitro* sunt stabilite prin Decizia 2002/364/CE a Comisiei ⁽²⁾.

(2) În interesul sănătății publice și pentru a ține cont de progresele tehnologice, inclusiv evoluția performanțelor și a sensibilității analitice a dispozitivelor, este oportun să se revizuiască specificațiile tehnice comune stabilite prin Decizia 2002/364/CE.

(3) Definiția testului rapid ar trebui să fie completată pentru o mai bună precizie. Din motive de claritate, ar trebui să mai fie incluse și alte definiții.

(4) Pentru a se aduce specificațiile tehnice comune la nivelul practicilor științifice și tehnice actuale, este nevoie să se actualizeze mai multe referințe științifice și tehnice.

(5) Cerințele pentru testele de screening HIV ar trebui să fie clarificate. Pentru asigurarea reflectării criteriilor de performanță corespunzătoare tehnologiei actuale în specificațiile tehnice comune, este nevoie să se adauge cerințe pentru teste combinate anticorp/antigen și specificații suplimentare la cerințele de eșantionare pentru unele teste.

(6) Prin urmare, anexa la Decizia 2002/364/CE ar trebui să fie modificată în consecință și, pentru claritate, să fie înlocuită.

(7) Fabricanții ale căror dispozitive se află deja pe piață ar trebui să beneficieze de o perioadă de tranziție pentru a se adapta la noile specificații tehnice comune. Pe de altă parte, în interesul sănătății publice, fabricanții care doresc ar trebui să aibă posibilitatea să aplice noile specificații tehnice comune înainte de expirarea perioadei de tranziție.

(8) Măsurile prevăzute de prezenta decizie sunt conforme cu avizul comitetului înființat prin articolul 6 alineatul (2) din Directiva 90/385/CEE a Consiliului ⁽³⁾,

⁽¹⁾ JO L 331, 7.12.1998, p. 1.

⁽²⁾ JO L 131, 16.5.2002, p. 17.

⁽³⁾ JO L 189, 20.7.1990, p. 17.

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Anexa la Decizia 2002/364/CE se înlocuiește cu textul anexei la prezenta decizie.

Articolul 2

Prezenta decizie se aplică de la 1 decembrie 2010 pentru acele dispozitive care au fost introduse prima dată pe piață înainte de 1 decembrie 2009.

Pentru toate celelalte dispozitive, se aplică de la 1 decembrie 2009.

Totuși, statele membre permit fabricanților să aplice cerințele stabilite în anexă înainte de datele fixate în primul și al doilea paragraf.

Articolul 3

Prezenta decizie se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 3 februarie 2009.

Pentru Comisie

Günter VERHEUGEN

Vicepreședinte

ANEXĂ

„ANEXĂ

SPECIFICAȚII TEHNICE COMUNE (STC) PENTRU DISPOZITIVE MEDICALE DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

1. DOMENIU DE APLICARE

Specificațiile tehnice comune stabilite prin prezenta anexă se aplică în sensul listei A din anexa II la Directiva 98/79/CE.

2. DEFINIȚII ȘI TERMENI

Sensibilitate (de diagnostic)

Probabilitatea ca un dispozitiv să dea un rezultat pozitiv în prezența markerului-țintă.

Adevărat pozitiv

Un eșantion despre care se cunoaște că este pozitiv pentru markerul-țintă și care este clasificat corect de dispozitiv.

Fals negativ

Un eșantion despre care se cunoaște că este pozitiv pentru markerul-țintă și care este clasificat negativ în mod eronat de către dispozitiv.

Specificitate (de diagnostic)

Probabilitatea ca un dispozitiv să dea un rezultat negativ în absența markerului-țintă.

Fals pozitiv

Un eșantion despre care se cunoaște că este negativ pentru markerul-țintă și care este clasificat pozitiv în mod eronat de către dispozitiv.

Adevărat negativ

Un eșantion despre care se cunoaște că este negativ pentru markerul-țintă și care este clasificat corect de dispozitiv.

Sensibilitate analitică

Sensibilitatea analitică se poate exprima ca limita de detectare, mai precis cantitatea cea mai mică de marker-țintă care poate fi detectată cu precizie.

Specificitate analitică

Specificitate analitică înseamnă capacitatea metodei de a determina numai markerul-țintă.

Tehnici de amplificare a acizilor nucleici (TAN)

Termenul «TAN» se folosește pentru testele de detectare și/sau de cuantificare a acizilor nucleici prin amplificarea unei secvențe țintă sau a unui semnal sau prin hibridizare.

Test rapid

«Test rapid» înseamnă dispozitive medicale de diagnostic *in vitro* calitative sau semicantitative folosite individual sau într-o serie limitată care implică proceduri neautomatizate și care sunt destinate obținerii unui rezultat în timp scurt.

Robustețe

Robustețea unei tehnici de analiză înseamnă capacitatea unei tehnici de analiză de a nu fi afectată de variațiile slabe, dar deliberate, ale parametrilor metodei și oferă o indicație a fiabilității sale în condiții normale de utilizare.

Rată globală de eșec a sistemului

Rată globală de eșec al sistemului înseamnă frecvența eșecurilor atunci când procedura este realizată conform descrierilor producătorului.

Test de confirmare

Test de confirmare înseamnă un test folosit pentru confirmarea unui rezultat reactiv obținut printr-un test de screening.

Test de genotipare a virusului

Test de genotipare a virusului înseamnă un test folosit pentru genotiparea unor probe despre care deja se cunoaște că sunt pozitive și care nu se folosește pentru diagnostic primar a infecției sau pentru screening.

Eșantioane de seroconversie HIV

Eșantioane de seroconversie HIV înseamnă:

- antigen p. 24 și/sau RNA-HIV pozitive; și
- recunoscute de toate testele de screening pentru anticorpi; și
- testate pentru confirmare cu rezultat pozitiv sau nedeterminat.

Eșantioane de seroconversie precoce HIV

Eșantioane de seroconversie precoce HIV înseamnă:

- antigen p. 24 și/sau RNA-HIV pozitive; și
- nerecunoscute de toate testele de screening pentru anticorpi; și
- testate pentru confirmare cu rezultat nedeterminat sau negativ.

3. SPECIFICAȚII TEHNICE COMUNE (STC) PENTRU PRODUSE MENȚIONATE ÎN LISTA A DIN ANEXA II LA DIRECTIVA 98/79/CE

3.1. **STC pentru evaluarea performanțelor reactivilor și a produselor reactive pentru detectarea, confirmarea și cuantificarea în eşantioanele prelevate din organismul uman a markerilor infecției cu HIV (HIV 1 și 2), HTLV I și II și a hepatitei B, C și D**

Principii generale

- 3.1.1. Dispozitivele de detectare a infecțiilor virale introduse pe piață pentru a fi utilizate ca teste de screening și/sau ca teste de diagnosticare îndeplinesc cerințele de sensibilitate și de specificitate stabilite în tabelul 1. A se vedea, de asemenea, principiul 3.1.11 pentru testele de screening.
- 3.1.2. Dispozitivele destinate de către producător testării fluidelor biologice, altele decât ser sau plasmă, de exemplu, urină, salivă etc., trebuie să îndeplinească aceleași cerințe STC de sensibilitate și specificitate ca și testele pentru ser sau plasmă. Evaluarea performanțelor se face prin testarea eşantioanelor de fluide biologice prelevate de la aceiași indivizi, atât prin testele supuse aprobării, cât și prin teste recunoscute pentru respectivele determinări serice sau plasmatică.
- 3.1.3. Dispozitivele destinate de către producător autotestării, de exemplu utilizarea la domiciliu, trebuie să îndeplinească aceleași cerințe STC de sensibilitate și specificitate ca și dispozitivele similare pentru utilizarea profesională. Elementele relevante ale evaluării performanței trebuie efectuate (sau repetate) de către utilizatorii neprofesioniști corespunzători pentru a valida funcționarea dispozitivului și instrucțiunile de utilizare.
- 3.1.4. Toate evaluările performanțelor se realizează prin comparație directă cu un dispozitiv recunoscut ca fiind în stadiul actual al tehnologiei. Dispozitivul folosit pentru comparație trebuie să poarte marca CE, dacă există pe piață la momentul evaluării performanței.
- 3.1.5. În cazul în care se înregistrează rezultate discordante în timpul evaluării, acestea se soluționează în măsura posibilului, de exemplu:
- prin evaluarea eşantioanelor discordante cu teste suplimentare;
 - prin utilizarea altor metode sau markeri;
 - prin examen de stare clinică și diagnosticarea pacientului; și
 - prin testarea eşantioanelor prelevate ulterior.
- 3.1.6. Evaluările performanțelor se efectuează pe o populație echivalentă cu cea europeană.
- 3.1.7. Eşantioanele pozitive utilizate pentru evaluarea performanțelor se selecționează astfel încât să reflecte diferitele stadii ale bolii (bolilor) respective, diferitele profiluri de anticorpi, diferitele genotipuri, subtipuri, mutații etc.
- 3.1.8. Sensibilitatea pentru eşantioane adevărat pozitive și de seroconversie se evaluează după cum urmează:
- 3.1.8.1. Sensibilitatea testelor de diagnosticare în seroconversie trebuie să fie în stadiul actual al tehnologiei. În cazul în care organismul notificat sau producătorul efectuează teste suplimentare pe același panel sau pe paneele de seroconversie diferite, rezultatele trebuie să confirme evaluările inițiale ale performanțelor (a se vedea tabelul 1). Paneele de seroconversie trebuie să înceapă cu o sângere negativă (sângeri negative) și intervalele de sângere trebuie să fie mici.

- 3.1.8.2. În cazul testelor de sânge de screening (cu excepția testelor AgHBs și anti-HBc), toate eșantioanele adevărate pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive cu ajutorul unui dispozitiv pentru a fi marcate CE (a se vedea tabelul 1). În cazul testelor AgHBs și anti-HBc, performanțele globale ale noilor dispozitive trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale dispozitivelor recunoscute (a se vedea punctul 3.1.4).
- 3.1.8.3. În ceea ce privește testele HIV:
- toate eșantioanele de seroconversie HIV se identifică drept pozitive; și
 - se testează cel puțin 40 de eșantioane de preseroconversie HIV. Rezultatele trebuie să fie conforme cu stadiul actual al tehnologiei.
- 3.1.9. Evaluarea performanțelor testelor de screening include 25 de probe pozitive (în cazul în care sunt disponibile pentru infecțiile rare) de ser și/sau plasmă «de aceeași zi» (≤ 1 zi după prelevare)
- 3.1.10. Eșantioanele negative utilizate în timpul evaluării performanțelor trebuie să fie reprezentative pentru populația-țintă a testului (de exemplu, donatori de sânge, pacienți spitalizați, femei însărcinate).
- 3.1.11. Pentru evaluările de performanță a testelor de screening (tabelul 1), populațiile de donatori de sânge investigate trebuie să provină din cel puțin două centre de donare de sânge și trebuie să reprezinte donații consecutive de sânge care nu au fost selecționate pentru excluderea persoanelor care donează pentru prima dată.
- 3.1.12. Dispozitivele trebuie să aibă o specificitate de minimum 99,5 % pentru donațiile de sânge, cu excepția mențiunilor contrare din tabelele atașate. Specificitatea se calculează pe baza frecvenței rezultatelor reactive repetabile (fals pozitive) printre donatorii de sânge negativi pentru markerul-țintă.
- 3.1.13. Evaluarea performanțelor cuprinde și evaluarea dispozitivelor pentru a se stabili influența substanțelor cu potențial de interferență. Acestea din urmă depind într-o oarecare măsură de compoziția reactivilor și de configurația testului. Substanțele cu potențial de interferență se identifică în cadrul unei analize de risc impusă de cerințele esențiale aplicabile fiecărui dispozitiv nou, dar pot include, de exemplu:
- eșantioane reprezentând infecții «înrudite»;
 - eșantioane ce provin de la femei multipare (femei care au avut mai multe sarcini) sau de la pacienți pozitivi la factorul reumatoid;
 - pentru antigenelor recombinante, anticorpii umani la componente ale sistemului de expresie, de exemplu anti-E.coli, antitirodine.
- 3.1.14. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu ser și plasmă, evaluarea performanțelor trebuie să demonstreze echivalența ser-plasmă. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate (25 pozitive și 25 negative).
- 3.1.15. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu plasmă, evaluarea va verifica performanțele dispozitivului cu utilizarea totalității anticoagulanților indicați de producător pentru utilizarea dispozitivului. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate (25 pozitive și 25 negative).
- 3.1.16. În cadrul analizei de risc impuse, rata globală de eșec care generează rezultate fals negative este stabilită prin teste repetate pe eșantioane slab pozitive.
- 3.1.17. Dacă un nou dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* din anexa II lista A nu este acoperit în mod particular de specificațiile tehnice comune, se țin cont de specificațiile tehnice comune pentru un dispozitiv asemănător. Dispozitivele asemănătoare se pot identifica pe criterii diferite, de exemplu prin utilizarea într-un scop similar sau prin riscuri similare.
- 3.2. Cerințe suplimentare pentru testele combinate anticorp/antigen**
- 3.2.1. Testele HIV combinate anticorp/antigen destinate să detecteze anti-HIV și antigen p. 24 și care pot fi folosite și numai la detectarea antigenului p. 24 trebuie să se conformeze tabelului 1 și tabelului 5, inclusiv în ceea ce privește criteriile de sensibilitate analitică pentru antigenul p. 24.
- 3.2.2. Testele HIV combinate anticorp/antigen destinate să detecteze anti-HIV și p. 24 și care nu pot fi folosite și numai la detectarea p. 24 trebuie să se conformeze tabelului 1 și tabelului 5, cu excepția criteriilor de sensibilitate analitică pentru p. 24.
- 3.3. Cerințe suplimentare pentru tehnici de amplificare a acizilor nucleici (TAN)**
- Tabelul 2 prezintă criteriile de evaluare a performanțelor testelor TAN.
- 3.3.1. În cazul testelor de amplificare a unei secvențe-țintă, se face un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion de testare (control intern) conform stadiului actual al tehnologiei. Acest control trebuie să se folosească pe cât posibil pe parcursul întregului proces, adică la extragere, amplificare/hibridizare, detectare.

- 3.3.2. Sensibilitatea analitică sau limita de detectare pentru teste TAN se exprimă printr-o valoare-limită pozitivă de 95 %. Aceasta este concentrația de analit, în care 95 % din rezultate sunt pozitive după diluții repetate ale materialului de referință internațională, de exemplu material standard OMS sau material de referință calibrat.
- 3.3.3. Detectarea genotipului se demonstrează printr-o validare corespunzătoare a primerului sau a conceptului sondei și se validează, de asemenea, prin testarea eșantioanelor de genotipuri caracterizate.
- 3.3.4. Rezultatele testelor cantitative TAN trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, în funcție de disponibilități, și sunt exprimate în unități internaționale utilizate în domeniul de aplicare respectiv.
- 3.3.5. Se pot folosi teste TAN și la detectarea virusului în eșantioane anticorp negative, mai precis, eșantioane de preseroconversie. Virusurile din complexul imun pot avea un comportament diferit de cel al virusurilor libere, de exemplu în timpul unei etape de centrifugare. În consecință, este important ca studiile de robustețe să includă eșantioane anticorp negative (preseroconversie).
- 3.3.6. În cazul investigațiilor privind influența potențială a eșantioanelor consecutive, în analizele de robustețe se vor efectua cel puțin cinci serii, alternând eșantioane puternic pozitive și puternic negative. Eșantioanele puternic pozitive conțin eșantioane cu titruri virale înalte survenite în mod natural.
- 3.3.7. Rata globală de eșec care generează rezultate fals negative se stabilește prin testarea eșantioanelor slab pozitive. Acestea trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %.
- 3.4. **STC pentru testare la eliberare de către producător de reactivi și produse reactive pentru detectarea, confirmarea și cuantificarea în eșantioane prelevate de la organisme umane a markerilor de infecție HIV (HIV 1 și 2), HTLV I și II și a hepatitei B, C și D (exclusiv teste imunologice)**
- 3.4.1. Criteriile de testare la eliberare de către producător asigură identificarea consecventă de către fiecare lot a antigenelor, a epitopilor și a anticorpilor relevanți.
- 3.4.2. Testarea de către producător la eliberarea loturilor de teste de screening include cel puțin 100 de eșantioane negative pentru analitul relevant.
- 3.5. **STC pentru evaluarea performanțelor reactivilor și a produselor reactive pentru stabilirea antigenelor pentru următoarele grupe de sânge: Sistemul grupelor sangvine ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Sistemul grupelor sangvine Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Sistemul grupelor sangvine Kell: KEL1 (K)**
- Criterii pentru evaluarea performanțelor reactivilor și produselor reactive pentru stabilirea antigenelor de grupă de sânge: Sistemul grupelor sangvine ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Sistemul grupelor sangvine Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Sistemul grupelor sangvine Kell KEL1 (K): se găsește în tabelul 9.
- 3.5.1. Toate evaluările performanțelor se realizează prin comparație directă cu un dispozitiv recunoscut ca fiind în stadiul actual al tehnologiei. Dispozitivul folosit pentru comparație trebuie să poarte marca CE dacă există pe piață la momentul evaluării performanței.
- 3.5.2. În cazul în care se înregistrează rezultate discordante în timpul evaluării, acestea se soluționează în măsura posibilului, de exemplu:
- prin evaluarea eșantioanelor discordante cu teste suplimentare;
 - prin utilizarea unei metode alternative.
- 3.5.3. Evaluările performanțelor se efectuează pe o populație echivalentă cu cea europeană.
- 3.5.4. Eșantioanele pozitive utilizate pentru evaluarea performanțelor se selecționează astfel încât să reflecte antigene variate și slăbite.
- 3.5.5. Evaluarea performanțelor cuprinde și evaluarea dispozitivelor pentru a se stabili influența substanțelor cu potențial de interferență. Acestea din urmă depind într-o oarecare măsură de compoziția reactivilor și de configurația testului. Ele sunt identificate printr-o analiză de risc impusă de cerințele esențiale aplicabile fiecărui dispozitiv nou.
- 3.5.6. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu plasmă, evaluarea va verifica performanțele dispozitivului cu utilizarea totalității anticoagulanților indicați de producător pentru utilizarea dispozitivului. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate.
- 3.6. **STC pentru testarea la eliberare de către fabricanți a reactivilor și a produselor reactive pentru stabilirea antigenelor de grupă de sânge: Sistemul grupelor sangvine ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Sistemul grupelor sangvine Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Sistemul grupelor sangvine Kell: KEL1 (K)**
- 3.6.1. Criteriile de testare la eliberare de către producător asigură identificarea consecventă de către fiecare lot a antigenelor, a epitopilor și a anticorpilor relevanți.
- 3.6.2. Tabelul 10 prezintă cerințele de testare la eliberarea loturilor de către producător.

Tabelul I

Teste de screening: anti-HIV 1 și 2, anti-HTLV I și II, anti-HCV, AgHBs, anti-HBc

	anti-HIV-1/2	anti-HTLV-I/II	anti-HCV	AgHBs	anti-HBc
Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	400 HIV-1 100 HIV-2 toate subtipurile HIV/1 disponibile, inclusiv 40 subtipuri non-B, trebuie să fie reprezentate prin cel puțin 3 eșantioane pentru fiecare subtip	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (eșantioane pozitive) Include eșantioane din diferite stadii de infecție și reflectă diferite profiluri de anticorpi Genotip 1-4: > 20 de eșantioane pentru fiecare genotip (inclusiv subtipurile non-a ale genotipului 4); 5: > 5 eșantioane 6: dacă este disponibil	400 Include luarea în considerare a subtipurilor markeri HBV
	Panele de seroconversie	20 de panee 10 panee suplimentare (la organismul notificat sau producător)	20 de panee 10 panee suplimentare (la organismul notificat sau producător)	20 de panee 10 panee suplimentare (la organismul notificat sau producător)	A se defini atunci când sunt disponibile
Sensibilitate analitică	Standarde			0,130 UI/ml (Al doilea standard internațional pentru AgHBs, subtip adw2, genotip A, cod NIBSC: 00/588)	
Specificitatea	Donatori neselectați (inclusiv persoane care donează pentru prima dată)	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pacienți spitalizați	200	200	200	200
	Probe de sânge cu potențial de reacție încrucișată (RF+, virusuri înrudite, femei însărcinate etc.)	100	100	100	100

Tabelul 2

Teste TAN pentru HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (calitative și cantitative; altele decât identificarea moleculară)

TAN	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptabilitate
	Calitative	Cantitative	Calitative	Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative pentru HIV	
Sensibilitate Limita de detecție Detectie de sensibilitate analitică (UI/ml; definită pe baza standardelor OMS sau a unor materiale de referință calibrate)	Conform ghidului de validare PE (1); mai multe serii de diluție în gama concentrației-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puțin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %	Limita de detecție: în ceea ce privește testele calitative; Limita de cuantificare: diluții (0,5 log10 sau mai puțin) din preparatele de referință calibrate, definiții ale limitelor de cuantificare inferioară și superioară, precizie, acuratețe, gamă de măsurare «liniară», «gamă dinamică». A se demonstra reproductibilitatea la diferite nivele ale concentrației	Conform ghidului de validare PE (1); mai multe serii de diluție în gama concentrației-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puțin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %		Conform ghidului de validare PE (1); mai multe serii de diluție în gama concentrației-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puțin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %		Conform ghidului de validare PE (1); mai multe serii de diluție în gama concentrației-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puțin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %		
Eficiența detectării/cuantificării genotipului/subtipului	Cel puțin 10 eșantioane pentru fiecare subtip (în funcție de disponibilitate)	Serii de diluție pentru fiecare genotip/subtip relevant, de preferință din materiale de referință, în măsura disponibilității	Cel puțin 10 eșantioane pentru fiecare genotip (în funcție de disponibilitate)		În funcție de disponibilitatea materialelor de referință calibrate pentru genotip		În funcție de disponibilitatea materialelor de referință calibrate pentru genotip		

TAN	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptabilitate
	Calitative	Cantitative	Calitative	Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative pentru HIV	
	Supernatanți ai culturilor de celule (se pot substitui unor subtipuri rare HIV-1)	Se pot folosi transcripturi sau plasmide cuantificate prin metode corespunzătoare.	Conform ghidului de validare PE (1) în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi <i>in vitro</i>		Conform ghidului de validare PE (1) în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi <i>in vitro</i>		Conform ghidului de validare PE (1) în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi <i>in vitro</i>		
Specificitate diagnostică, eșantioane negative	500 de donatori de sânge	100 de donatori de sânge	500 de donatori de sânge		500 de donatori de sânge		500 de donații de sânge individuale		
Markeri cu potențial de reacție încrucișată	Prin dovezi ale unei concepții corespunzătoare a testului (de exemplu comparare secvențială) și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru retrovirusuri umane (de exemplu HTLV)	În ceea ce privește testele calitative	Prin concepția testelor și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru flavivirusuri umane (de exemplu HGV, YFV)		Prin concepția testelor și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru alte ADN virusuri		Prin concepția testelor și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru retrovirusuri umane (de exemplu HIV-)		
Robustețe		În ceea ce privește testele calitative							

TAN	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptabilitate
	Calitative	Cantitative	Calitative	Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative pentru HIV	
Contaminare încrucișată	Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative		Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative	Cantitative pentru HIV	Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative	Cantitative pentru HIV	Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative	Cantitative pentru HIV	
Inhibare	Control intern, utilizat de preferință pe parcursul întregii proceduri TAN		Control intern, utilizat de preferință pe parcursul întregii proceduri TAN		Control intern, utilizat de preferință pe parcursul întregii proceduri TAN		Control intern, utilizat de preferință pe parcursul întregii proceduri TAN		
Rata globală de eșec care generează rezultate fals negative	Cel puțin 100 de eșantioane înșămânțate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		Cel puțin 100 de eșantioane înșămânțate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		Cel puțin 100 de eșantioane înșămânțate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		Cel puțin 100 de eșantioane înșămânțate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		99/100 teste pozitive

(¹) Orientare a Farmacopeii europene.

Note: Criteriu de acceptare «rată globală de eșec care generează rezultate fals negative»: 99/100 din teste pozitive.

Pentru TAN cantitative se realizează un studiu pe cel puțin 100 de probe pozitive care reflectă condițiile de rutină pentru utilizatori (de exemplu fără preselecția probelor). Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute printr-un alt sistem TAN.

Pentru TAN calitative se realizează un studiu asupra sensibilității de diagnostic, folosindu-se cel puțin 10 panele de seroconversie. Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute printr-un alt sistem TAN.

Tabelul 3

Teste rapide: anti-HIV 1 și 2, anti-HCV, AgHBs, anti-HBc, anti-HTLV I și II

		anti-HIV1/2	anti-HCV	AgHBs	anti-HBc	anti-HTLV I/II	Criterii de acceptare
Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening
	Panele de seroconversie	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening	Aceleași criterii ca și pentru testele de screening
Specificitate de diagnostic	Probe negative	1 000 de donații de sânge 200 de probe clinice 200 de eșantioane de la femei însărcinate 100 de eșantioane cu potențial de interferență	1 000 de donații de sânge 200 de probe clinice 200 de eșantioane de la femei însărcinate 100 de eșantioane cu potențial de interferență	1 000 de donații de sânge 200 de probe clinice 200 de eșantioane de la femei însărcinate 100 de eșantioane cu potențial de interferență	1 000 de donații de sânge 200 de probe clinice 100 de eșantioane cu potențial de interferență	1 000 de donații de sânge 200 de probe clinice 200 de eșantioane de la femei însărcinate 100 de eșantioane cu potențial de interferență	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabelul 4

Teste de confirmare/suplimentare pentru anti-HIV 1 și 2, anti-HTLV I și II, anti-HCV, AgHBs

	Test de confirmare anti-HIV	Test de confirmare anti-HTLV	Test suplimentar HCV	Test de confirmare AgHBs	Criterii de acceptare
Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	200 HIV-1 și 100 HIV-2 Include eșantioane din diferite stadii de infecție și reflectă diferite profiluri de anticorpi	300 HTLV-I și 100 HTLV-II Include eșantioane din diferite stadii de infecție și reflectă diferite profiluri de anticorpi Genotipuri 1-4: > 20 de eșantioane (inclusiv subtipuri non-a ale genotipului 4); 5: > 5 eșantioane; 6: dacă este disponibil	300 AgHBs Include eșantioane din diferite stadii de infecție 20 de eșantioane «puternic pozitive» (> 26 UI/ml); 20 de eșantioane în gama-limită	Identificare corectă ca pozitiv (sau nedeterminat), nu negativ
	Panele de seroconversie	15 panele de seroconversie/ panele cu titru scăzut	15 panele de seroconversie/panele cu titru scăzut	15 panele de seroconversie/panele cu titru scăzut	
Sensibilitate analitică	Standarde			Al doilea standard internațional pentru AgHBs, subtip adw2, genotip A, cod NIBSC: 00/588	
Specificitate de diagnostic	Probe negative	200 de donații de sânge 200 de eșantioane, inclusiv de la femei însărcinate 50 de eșantioane cu potențial de interferență, inclusiv eșantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare	200 de donații de sânge 200 de eșantioane, inclusiv de la femei însărcinate 50 de eșantioane cu potențial de interferență, inclusiv eșantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare	10 fals pozitive în funcție de disponibilitate din evaluarea de performanță a testului de screening (1) 50 de eșantioane cu potențial de interferență	Fără rezultate fals pozitive (1) fără neutralizare

(1) Criteriu de acceptare: fără neutralizare pentru testul de confirmare AgHBs.

Tabelul 5

Antigen HIV 1

	Probe pozitive	Test antigen HIV -1	Criterii de acceptare
Sensibilitate de diagnostic		50 HIV-1 Ac-pozitive 50 Supernatanți de la culturi de celule, inclusiv HIV-2 și diferite subtipuri HIV-1.	Identificare corectă (după neutralizare)
	Panele de seroconversie	20 de paneele de seroconversie/paneele cu titru scăzut	
Sensibilitate analitică	Standarde	Antigen HIV-1 p. 24, primul reactiv de referință internațională, cod NIBSC: 90/636	≤ 2 UJ/ml
Specificitate de diagnostic		200 de donații de sânge 200 de eșantioane clinice	≥ 99,5 % după neutralizare
		50 de eșantioane cu potențial de interferență	

Tabelul 6

Test de identificare a serotipului și a genotipului HCV

	Test de identificare a serotipului și a genotipului HCV	Criterii de acceptare
Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	≥ 95 % concordanță între identificarea serotipului și cea a genotipului > 95 % concordanță între identificarea serotipului și secvențiere
		200 (eșantioane pozitive) Include eșantioane din diferite stadii de infecție și reflectă diferite profiluri de anticorpi Genotipuri 1-4: > 20 de eșantioane (inclusiv subtipuri non-a ale genotipului 4); 5: > 5 eșantioane; 6: dacă este disponibil
Specificitate de diagnostic	Probe negative	100

Tabelul 7

Markeri HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, AgHBe

Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	AgHBe	Criterii de acceptare
		100 de vaccinuri 100 de persoane infectate pe cale naturală	200 diferite stadii de infecție (acută/cronică etc.) Criteriile de acceptare trebuie să se aplice doar pe eșantioane din stadiu acut de infecție	200 Include eșantioane din diferite stadii de infecție (acută/cronică etc.)	200 Include eșantioane din diferite stadii de infecție (acută/cronică etc.)	≥ 98 %
Sensibilitate analitică	Panele de seroconversie	10 seroconversii de urmărire sau anti-HBs	În funcție de disponibilitate			
	Standarde	WHO 1st International Reference Preparation 1977; NIBSC, United Kingdom			HBe – Referenzantigen 82; PEI Germany	anti-HBs: < 10 mIU/ml
Specificitate de diagnostic	Probe negative	500 Inclusiv eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	500 de donații de sânge 200 de eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	200 de donații de sânge 200 de eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	200 de donații de sânge 200 de eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	≥ 98 %

Tabelul 8
Markeri HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, antigen Delta

Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	anti-HDV	anti-HDV IgM	antigen Delta	Criterii de acceptare
		100 Markeri HBV de specificare	50 Markeri HBV de specificare	10 Markeri HBV de specificare	
Specificitate de diagnostic	Probe negative	200 Inclusiv eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	200 Inclusiv eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	200 Inclusiv eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	≥ 98 %

Tabelul 9
Antigeni de grupă sanguină în sistemele de grupe sanguine ABO, Rh și Kell

Specificitatea	Numărul de teste pe metodă recomandată	1	2	3
		500	Număr total de eșantioane care trebuie să fie testate pentru un produs lansat	Numărul total de eșantioane care trebuie să fie testate pentru o formulă nouă sau pentru utilizarea unor reactivi bine caracterizați
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

Criterii de acceptare:

Toți reactivii menționați mai sus trebuie să prezinte rezultate comparabile la teste cu reactivi consacrați cu performanțe acceptabile în privința reactivității pe care se susține că o are dispozitivul. Pentru reactivii consacrați, atunci când aplicarea sau folosirea s-a schimbat sau s-a extins, trebuie să se realizeze teste suplimentare în conformitate cu cerințele evidențiate în prima coloană (de mai sus).

Evaluarea performanțelor reactivilor anti-D trebuie să includă teste împotriva unei game de eșantioane slab RH1(D) și parțial RH1(D), în funcție de destinația produsului.

Condiții:

- Eșantioane clinice: 10 % din populația-test
- Probe neonatale: > 2 % din populația-test
- Eșantioane ABO: > 40 % A, B pozitive
- slab D+: > 2 % din RH1 (D) pozitive

Tabelul 10

Criterii de eliberare a lotului pentru reactivi și produse reactive pentru determinarea antigenilor de grupă sanguină în sistemele grupelor sanguine ABO, Rh și Kell

Cerințe de evaluare a specificității fiecărui reactiv

1. Reactivi de testare

Reactivi pentru determinarea grupelor sanguine	Numărul minim de celule de control care urmează a fi testate							
	Reacții pozitive				Reacții negative			
	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	SlabD		r'r	r''r	rr	
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr	
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R1R1			
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3			
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr	
Anti-RH3 (anti-E)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R2r	r''r		R2R2			
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1		3			
	Kk				kk			
Anti-KEL1 (anti-K)	4				3			

(*) Numai prin tehnici recomandate prin care se susține existența reactivității față de acești antigeni.

Notă: Reactivii policlonali trebuie să fie testați pe o gamă mai largă de celule pentru confirmarea specificității și pentru excluderea prezenței nedorite a anticorpilor contaminanți.

Criterii de acceptare:

Fiecare lot de reactivi trebuie să prezinte rezultate neechivoce pozitive sau negative în toate tehnicile recomandate în conformitate cu rezultatele obținute din datele de evaluare a performanțelor.

2. Materiale de control (eritrocite)

Fenotipul de eritrocite utilizate pentru controlul reactivilor de identificare sanguină enumerați anterior ar trebui confirmat cu ajutorul unui dispozitiv consacrat.”