

II

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

DECIZII

COMISIE

DECIZIA COMISIEI

din 27 noiembrie 2009

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

[notificată cu numărul C(2009) 9464]

(Text cu relevanță pentru SEE)

(2009/886/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* ⁽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 corespunzător 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) Din cauza unei erori administrative, Decizia 2009/108/CE a Comisiei din 3 februarie 2009 de modificare a Deciziei 2002/364/CE privind specificațiile tehnice comune ale dispozitivelor medicale pentru diagnosticare *in vitro* ⁽³⁾ a fost adoptată fără a i se acorda Parlamentului European posibilitatea de a-și exercita dreptul de control în conformitate cu articolul 8 din Decizia 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a normelor privind exercitarea competențelor de executare conferite Comisiei ⁽⁴⁾. Prin urmare, Decizia 2009/108/CE trebuie înlocuită de prezenta decizie.

(8) 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.

(9) Măsurile prevăzute de prezenta decizie sunt conforme cu avizul comitetului înființat prin articolul 6 alineatul (2) din Directiva 90/385/CEE a Consiliului ⁽⁵⁾,

⁽¹⁾ JO L 331, 7.12.1998, p. 1.

⁽²⁾ JO L 131, 16.5.2002, p. 17.

⁽³⁾ JO L 39, 10.2.2009, p. 34.

⁽⁴⁾ JO L 184, 17.7.1999, p. 23.

⁽⁵⁾ 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

Decizia 2009/108/CE se abrogă.

Articolul 3

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, prezenta decizie 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 4

Prezenta decizie se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 27 noiembrie 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 prescripțiilor 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 diagnoză primară 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 eșantioanele 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 eșantioanelor 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 marcajul 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 eșantioanelor discordante cu teste suplimentare;
 - prin utilizarea altor metode sau markeri;
 - prin examen de stare clinică și diagnosticarea pacientului; și
 - prin testarea eșantioanelor prelevate ulterior.
- 3.1.6. Evaluările performanțelor se efectuează pe o populație echivalentă cu cea europeană.
- 3.1.7. Eșantioanele 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 eșantioane 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 adevărat 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 antigenele recombinante, anticorpii umani la componente ale sistemului de expresie, de exemplu anti-E.coli, antidrojdie.
- 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 ține 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 marcajul 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 variante 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 1

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. | 400 Include evaluarea altor markeri HBV |
| | Panеле de seroconversie | 20 de panee 10 panee suplimentare (la organismul notificat sau producător) | A se defini atunci când sunt disponibile | 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 | 5 000 |
| | Pacienți spitalizați | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Probe de sânge cu potențial de reacție încrucișată (RF+, virusuri înrudite, femei însărcinate etc.) | 100 | 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 | Calitative | Cantitative | Calitative | Cantitative | |
| | | | | Cantitative pentru HIV | | Cantitative pentru HIV | | Cantitative pentru HIV | |
| Sensibilitate Limita de detecție Detecție 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 log ₁₀ 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 eşantioane 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 eşantioane 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 | | |

| HIV1 | | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Criterii de acceptabilitate |
|--|--|--|---|------------------------|---|------------------------|---|-------------|-----------------------------|
| TAN | Calitative | Cantitative | Calitative | Cantitative | Calitative | Cantitative | Calitative | Cantitative | |
| | | | | Cantitative pentru HIV | | Cantitative pentru HIV | | | |
| | Supernatanți ai culturilor de celule (se pot substitui unor subtipuri rare HIV-1) Conform ghidului de validare PE ⁽¹⁾ în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi <i>in vitro</i> | 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 | | | | | | | |

| HIV1 | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Criterii de acceptabilitate |
|---|--|-------------|--|------------------------|--|------------------------|--|-----------------------------|
| TAN | Calitative | Cantitative | Calitative | Cantitative | Calitative | Cantitative | Cantitative | |
| | | | | Cantitative pentru HIV | | Cantitative pentru HIV | | |
| Contaminare încrucișată | Cel puțin 5 serii folosind alternativ eşantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eşantioane negative | | Cel puțin 5 serii folosind alternativ eşantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eşantioane negative | | Cel puțin 5 serii folosind alternativ eşantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eşantioane negative | | Cel puțin 5 serii folosind alternativ eşantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eşantioane negative | |
| 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 eşantioane însă-mânțate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 % | | Cel puțin 100 de eşantioane însă-mânțate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 % | | Cel puțin 100 de eşantioane însă-mânțate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 % | | Cel puțin 100 de eşantioane însă-mânțate 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 paneele 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. | 200 HTLV-I și 100 HTLV-II | 300 HCV (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. | 300 AgHBs Include eșantioane din diferite stadii de infecție. 20 de eșantioane «puternic pozitive» (> 26 UI/ml); 20 de eșantioane în gamă-limită | Identificare corectă ca pozitiv (sau nedeterminat), nu negativ |
| | Panеле de seroconversie | 15 panеле de seroconversie/panеле cu titru scăzut | | 15 panеле de seroconversie/panеле cu titru scăzut | 15 panеле de seroconversie/panеле 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 donații de sânge | 200 de donații de sânge | 10 fals pozitive în funcție de disponibilitate din evaluarea de performanță a testului de screening (1) (1) | Fără rezultate fals pozitive/ (1) fără neutralizare |
| | | 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 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 eșantioane, inclusiv de la femei însărcinate 50 de eșantioane cu potențial de interferență, inclusiv eșantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste suplimentare | 50 de eșantioane cu potențial de interferență | |

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

Tabelul 5
Antigen HIV 1

| | | Test antigen HIV -1 | Criterii de acceptare |
|-----------------------------|-------------------------|---|--|
| Sensibilitate de diagnostic | Probe pozitive | 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 panee de seroconversie/panee cu titru scăzut | |
| Sensibilitate analitică | Standarde | Antigen HIV-1 p. 24, primul reactiv de referință internațională, cod NIBSC: 90/636 | ≤ 2 UI/ml |
| Specificitate de diagnostic | | 200 de donații de sânge 200 de eșantioane clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență | ≥ 99,5 % după neutralizare |

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 | 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. | ≥ 95 % concordanță între identificarea serotipului și cea a genotipului > 95 % concordanță între identificarea serotipului și secvențiere |
| Specificitate de diagnostic | Probe negative | 100 | |

Tabelul 7

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

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

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

Tabelul 9

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

| | 1 | 2 | 3 |
|--|--|---|--|
| Specificitatea | Numărul de teste pe metodă recomandată | Număr total de eşantioane care trebuie să fie testate pentru un produs lansat | Numărul total de eşantioane 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 eşantioane slab RH1(D) și parțial RH1(D), în funcție de destinația produsului.

Condiții:

Eşantioane clinice: 10 % din populația-test.
 Probe neonatale: > 2 % din populația-test.
 Eşantioane 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 | Slab 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-RH3 (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 | |

(*) 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.”