

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2022/1107 AL COMISIEI**din 4 iulie 2022****de stabilire a unor specificații comune pentru anumite dispozitive medicale pentru diagnostic *in vitro* din clasa D, în conformitate cu Regulamentul (UE) 2017/746 al Parlamentului European și al Consiliului****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2017/746 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic *in vitro* și de abrogare a Directivei 98/79/CE și a Deciziei 2010/227/UE a Comisiei ⁽¹⁾, în special articolul 9 alineatul (1),

întrucât:

- (1) În cazul anumitor dispozitive medicale pentru diagnostic *in vitro* din clasa D care intră în domeniul de aplicare al Regulamentului (UE) 2017/746 nu există standarde armonizate în ceea ce privește anumite cerințe din anexa I la regulamentul respectiv și este necesar să se abordeze preocupări din sfera sănătății publice întrucât riscul asociat utilizării respectivelor dispozitive este semnificativ pentru sănătatea publică și pentru siguranța pacienților. Prin urmare, este adecvat să se adopte specificații comune pentru dispozitivele în cauză în ceea ce privește cerințele respective.
- (2) Regulamentul (UE) 2017/746 înlocuiește Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽²⁾. Specificațiile tehnice comune stabilite în Decizia 2002/364/CE a Comisiei ⁽³⁾ pentru anumite dispozitive reglementate prin Directiva 98/79/CE rămân relevante. Prin urmare, respectivele specificații tehnice comune au fost luate în considerare și, la nevoie, actualizate pentru a reflecta standardele de referință relevante.
- (3) Pentru a permite producătorilor, altor operatori economici, organismelor notificate și altor actori să se adapteze la prezentul regulament și pentru a asigura aplicarea sa corespunzătoare, este adecvat să se amâne aplicarea acestuia. Cu toate acestea, în interesul sănătății publice și al siguranței pacienților, este necesar ca producătorilor să li se permită să respecte în mod voluntar specificațiile comune prevăzute în prezentul regulament înainte de data aplicării sale.
- (4) Pentru a asigura un nivel continuu înalt de siguranță și performanță a dispozitivelor este necesar să se prevadă, ca măsură tranzitorie, că dispozitivele care sunt în conformitate cu Decizia 2002/364/CE sunt considerate a fi în conformitate cu cerințele pentru anumite caracteristici de performanță prevăzute în anexa I la Regulamentul (UE) 2017/746 până la data aplicării prezentului regulament.
- (5) Grupul de coordonare privind dispozitivele medicale a fost consultat.
- (6) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului pentru dispozitive medicale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

*Articolul 1***Specificații comune**

Prezentul regulament stabilește specificații comune pentru anumite dispozitive medicale pentru diagnostic *in vitro* din clasa D în ceea ce privește cerințele referitoare la caracteristicile de performanță prevăzute în secțiunea 9.1 literele (a) și (b), în secțiunea 9.3 și în secțiunea 9.4 litera (a) din anexa I la Regulamentul (UE) 2017/746.

⁽¹⁾ JO L 117, 5.5.2017, p. 176.

⁽²⁾ Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 octombrie 1998 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic *in vitro* (JO L 331, 7.12.1998, p. 1).

⁽³⁾ Decizia 2002/364/CE a Comisiei din 7 mai 2002 privind specificațiile tehnice comune ale dispozitivelor medicale pentru diagnosticare *in vitro* (JO L 131, 16.5.2002, p. 17).

Anexa I stabilește specificații comune pentru dispozitivele reglementate de anexele II-XIII, astfel cum se specifică în anexa respectivă.

Anexa II stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate detectării antigenilor grupelor sanguine aferente sistemelor de grupe sanguine ABO, Rh, Kell, Duffy și Kidd.

Anexa III stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Anexa IV stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul limfocitotrop pentru celulele T umane (HTLV).

Anexa V stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul hepatitei C (HCV).

Anexa VI stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul hepatitei B (HBV).

Anexa VII stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul hepatitei D (HDV).

Anexa VIII stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării markerilor variantei bolii Creutzfeldt-Jakob (vCJD).

Anexa IX stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu citomegalovirus (CMV).

Anexa X stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul bolii Epstein-Barr (EBV).

Anexa XI stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării markerilor infecției cu *Treponema pallidum*.

Anexa XII stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu *Trypanosoma cruzi*.

Anexa XIII stabilește specificații comune pentru dispozitivele destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu coronavirusul 2 care cauzează sindrom respirator acut sever (SARS-CoV-2).

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „real pozitiv” înseamnă un eșantion despre care se cunoaște că este pozitiv pentru markerul-țintă și care este clasificat corect de către dispozitiv;
2. „fals negativ” înseamnă un eșantion despre care se cunoaște că este pozitiv pentru markerul-țintă și care este clasificat negativ în mod eronat de către dispozitiv;
3. „fals pozitiv” înseamnă un eșantion despre care se cunoaște că este negativ pentru markerul-țintă și care este clasificat pozitiv în mod eronat de către dispozitiv;
4. „limita de detecție” („LOD”) înseamnă cea mai mică cantitate de marker-țintă care poate fi detectată;
5. „tehnicile de amplificare a acizilor nucleici” (*nucleic acid amplification techniques* – „NAT”) înseamnă metodele de detectare și/sau de cuantificare a acizilor nucleici prin amplificarea unei secvențe-țintă, prin amplificarea unui semnal sau prin hibridizare;
6. „sistem NAT” înseamnă combinația de dispozitive utilizate pentru extracția, amplificarea și detectarea acizilor nucleici;
7. „test rapid” înseamnă dispozitive medicale pentru diagnostic *in vitro* calitative sau semicantitative utilizate individual sau într-o serie mică care implică proceduri neautomatizate (cu excepția citirii rezultatelor) și care sunt concepute să ofere un rezultat rapid;

8. „robustețe” înseamnă capacitatea unei proceduri analitice de a rămâne neafectată de variațiile mici, dar deliberate, ale parametrilor metodei și oferă o indicație despre fiabilitatea sa în condiții normale de utilizare;
9. „reactivitate încrucișată” înseamnă capacitatea analiților sau markerilor nevizati de a produce rezultate fals pozitive la un test din cauza similarității, de exemplu, capacitatea anticorpilor nespecifici de a se lega de un antigen vizat de un test de depistare a unor anticorpi sau capacitatea acizilor nucleici nevizati de a fi reactivi în cadrul unui test NAT;
10. „interferență” înseamnă capacitatea unor substanțe neînrudite de a afecta rezultatele unui test;
11. „rată globală de eșec al sistemului” înseamnă frecvența eșecurilor atunci când o întreagă procedură este realizată conform indicațiilor producătorului;
12. „test de screening” înseamnă un test utilizat pentru detectarea unui marker sau a unui analit și a cărui utilizare poate fi urmată de utilizarea unui test de confirmare; testele destinate să fie utilizate exclusiv pentru a monitoriza un marker sau analit determinat anterior nu sunt considerate teste de screening;
13. „test de confirmare” înseamnă un test utilizat pentru confirmarea unui rezultat reactiv obținut printr-un test de screening;
14. „test suplimentar” înseamnă un test care este utilizat pentru a furniza informații suplimentare pentru interpretarea rezultatului unui alt test;
15. „test de tipizare a unui virus” înseamnă un test utilizat pentru tipizare utilizând eșantioane despre care se știe deja că sunt pozitive și care nu se utilizează pentru diagnosticarea primară a unei infecții sau pentru screening;
16. „valoarea de departajare a pozitivizării de 95 %” înseamnă concentrația de analit la care 95 % dintre rezultatele testelor sunt pozitive după diluții în serie ale unui material de referință internațional, când este disponibil, de exemplu ale unui material standard internațional al OMS sau ale unui material de referință calibrat în raport cu standardul internațional al OMS.

Articolul 3

Dispoziții tranzitorii

(1) De la 25 iulie 2022 până la 25 iulie 2024, dispozitivele care sunt în conformitate cu specificațiile tehnice comune stabilite în Decizia 2002/364/CE se consideră a fi în conformitate cu cerințele privind caracteristicile de performanță prevăzute în secțiunea 9.1 literele (a) și (b), secțiunea 9.3 și secțiunea 9.4 litera (a) din anexa I la Regulamentul (UE) 2017/746.

În respectiva perioadă, producătorii de dispozitive care nu sunt în conformitate cu specificațiile tehnice comune prevăzute în Decizia 2002/364/CE trebuie să justifice în mod corespunzător faptul că au adoptat soluții care asigură un nivel de siguranță și de performanță cel puțin echivalent cu ele.

(2) De la 25 iulie 2022 până la 25 iulie 2024, dispozitivele care sunt în conformitate cu specificațiile tehnice comune stabilite în prezentul regulament se consideră a fi în conformitate cu cerințele privind caracteristicile de performanță prevăzute în secțiunea 9.1 literele (a) și (b), secțiunea 9.3 și secțiunea 9.4 litera (a) din anexa I la Regulamentul (UE) 2017/746.

Articolul 4

Intrare în vigoare și data aplicării

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 25 iulie 2024.

Cu toate acestea, articolul 3 se aplică de la 25 iulie 2022.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 4 iulie 2022.

Pentru Comisie
Președinta
Ursula VON DER LEYEN

SPECIFICAȚII COMUNE GENERALE

Partea I – Cerințe pentru caracteristicile de performanță ale dispozitivelor menționate în anexele II-XIII

Caracteristici de performanță	Cerință
Toate caracteristicile de performanță prevăzute în secțiunea 9.1 literele (a) și (b), secțiunea 9.3 și secțiunea 9.4 litera (a) din anexa I la Regulamentul (UE) 2017/746	<ol style="list-style-type: none"> 1. Determinarea caracteristicilor de performanță se efectuează în comparație directă cu un dispozitiv care reprezintă standardul de referință. Dispozitivul folosit pentru comparație trebuie să poarte marcajul CE, dacă există vreunul pe piață la momentul evaluării performanței. 2. Dispozitivele utilizate pentru determinarea stării eșantioanelor care sunt utilizate pentru determinarea caracteristicilor de performanță trebuie să fie dispozitive cu marcaj CE care reprezintă standardele de referință. 3. În cazul în care se identifică rezultate discrepante în cadrul determinării caracteristicilor de performanță, aceste rezultate se soluționează, în măsura posibilului, cu ajutorul unuia sau a mai multora dintre următoarele proceduri: <ul style="list-style-type: none"> — prin evaluarea eșantioanelor discrepante cu dispozitive suplimentare; — prin utilizarea altor metode sau markeri; — prin revizuirea stării clinice și a diagnosticului pacientului, — prin testarea eșantioanelor prelevate în scop de urmărire. 4. Determinarea caracteristicilor de performanță se efectuează pe o populație echivalentă cu populația europeană.
Rată globală de eșec al sistemului	5. În cadrul analizei de risc necesare, rata globală de eșec al sistemului care generează rezultate fals negative se stabilește prin teste repetate pe eșantioane slab pozitive.
Sensibilitate analitică și specificitate analitică, interferență	6. În cazul dispozitivelor destinate utilizării cu plasmă, producătorul trebuie să verifice performanța dispozitivului utilizând toți anticoagulanții pe care producătorul îi indică pentru utilizare cu dispozitivul, pentru cel puțin 50 de eșantioane de plasmă (pentru dispozitivele destinate depistării și/sau cuantificării agenților infecțioși, 25 pozitive și 25 negative).
Specificitate analitică și pentru diagnostic, interferență și reactivitate încrucișată	7. Producătorul trebuie să selecteze substanțele cu potențial de interferență care urmează să fie evaluate ținând seama de compoziția reactivilor și de configurația dispozitivului.
Uniformitatea loturilor	<ol style="list-style-type: none"> 8. În cazul dispozitivelor destinate depistării antigenilor și anticorpilor, criteriile de testare ale producătorului trebuie să garanteze că fiecare lot identifică în mod consecvent antigenii, epitopii și anticorpilor relevanți și că este adecvat pentru tipurile de eșantioane declarate. 9. Testarea de către producător în scopul eliberării loturilor de teste de screening trebuie să includă cel puțin 100 de eșantioane negative pentru analitul relevant ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Această cerință nu se aplică dispozitivelor menționate în tabelele 1 și 2 din anexa XIII.

Partea II – Cerințe pentru caracteristicile de performanță ale dispozitivelor menționate în anexele III-XIII

Caracteristici de performanță	Cerință
Sensibilitatea analitică și pentru diagnostic	<p>10. Dispozitivele destinate de către producător testării lichidelor corporale, altele decât serul sau plasma, de exemplu urină, salivă etc., trebuie să îndeplinească aceleași cerințe ca și dispozitivele pentru ser sau plasmă. Producătorul trebuie să testeze eșantioane prelevate de la aceleași persoane atât în dispozitivele care urmează să fie aprobate, cât și într-un dispozitiv care utilizează ser sau plasmă ⁽¹⁾.</p> <p>11. Dispozitivele destinate autotestării trebuie să îndeplinească aceleași cerințe ca dispozitivele respective pentru uz profesional.</p> <p>12. Eșantioanele pozitive utilizate la evaluarea performanței se selecționează astfel încât să reflecte diferitele stadii ale bolii (bolilor) respective, diferitele profiluri de anticorpi, diferitele genotipuri, subtipuri, mutații etc.</p> <p>13. Seturile de seroconversie trebuie să înceapă cu o sângerare (sângerări) negativă (negative) și să aibă, pe cât posibil, intervalele de sângerare scurte. Dacă aceasta nu este posibil, producătorii trebuie să furnizeze o justificare în raportul de evaluare a performanței.</p> <p>14. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu ser și plasmă, evaluarea performanței trebuie să demonstreze echivalența pentru ser și plasmă. Această demonstrație se efectuează pe cel puțin 25 de donări pozitive.</p> <p>15. Pentru dispozitivele care depistează sau cuantifică antigeni sau acizi nucleici, în instrucțiunile de utilizare se specifică antigenul (antigenii)-țintă sau regiunea (regiunile)-țintă a(le) acidului(acizilor) nucleic(i).</p> <p>16. Pentru dispozitivele care depistează sau cuantifică anticorpi împotriva unui agent infecțios, în instrucțiunile de utilizare se specifică antigenul (antigenii)-țintă vizați de anticorpii respectivi.</p>
Specificitatea analitică și pentru diagnostic	<p>17. Dispozitivele destinate de către producător testării lichidelor corporale, altele decât serul sau plasma, de exemplu urină, salivă etc., trebuie să îndeplinească aceleași cerințe ca și dispozitivele pentru ser sau plasmă. În cadrul evaluării performanței trebuie să se testeze eșantioane prelevate de la aceleași persoane atât cu dispozitivele care urmează să fie aprobate, cât și cu un dispozitiv pentru ser, respectiv plasmă ⁽¹⁾.</p> <p>18. Dispozitivele destinate autotestării trebuie să îndeplinească aceleași cerințe ca dispozitivele respective pentru uz profesional.</p> <p>19. Eșantioanele negative utilizate în cursul evaluării performanței trebuie să fie definite astfel încât să reflecte populația-țintă vizată de dispozitiv, cum ar fi donatori de sânge, pacienți spitalizați, femei însărcinate etc.</p> <p>20. Specificitatea se bazează pe rezultate fals pozitive reactive repetate în eșantioane negative pentru markerul-țintă.</p> <p>21. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu ser și plasmă, evaluarea performanței trebuie să demonstreze echivalența pentru ser și plasmă. Aceasta se demonstrează pe cel puțin 25 de donări negative.</p>

Specificitate analitică și pentru diagnostic, interferență și reactivitate încrucișată	<p>22. Producătorul trebuie să includă eșantioane precum, după caz:</p> <ul style="list-style-type: none"> — eșantioane care reprezintă infecții înrudite; — eșantioane de la femei multigravide, adică femei care au avut mai multe sarcini, sau de la pacienți cu factor reumatoid (RF) prezent; — eșantioane care conțin anticorpi umani împotriva componentelor sistemului de expresie, de exemplu anti-<i>E. coli</i> sau anti-mucegai.
Performanțele obținute de nespecialiști	<p>23. Părțile relevante ale evaluării performanței se efectuează (sau se repetă) de către persoane nespecialiste corespunzătoare pentru a valida funcționarea dispozitivului și instrucțiunile de utilizare. Persoanele nespecialiste selectate pentru evaluarea performanței trebuie să fie reprezentanți ai grupurilor de utilizatori preconizați.</p>

(¹) Această cerință nu se aplică dispozitivelor menționate în tabelele 4, 5 și 6 din anexa XIII.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELOR DESTINATE DEPISTĂRII ANTIGENILOR GRUPELOR SANGUINE DIN SISTEMELE DE GRUPE SANGUINE ABO, RH, KELL, DUFFY ȘI KIDD

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării antigenilor grupelor sanguine din sistemele de grupe sanguine ABO, Rh, Kell, Duffy și Kidd.

Tabelul 1 se aplică evaluării performanței dispozitivelor care depistează antigeni corespunzători grupei sanguine din sistemele de grupe sanguine ABO, Rh, Kell, Duffy și Kidd.

Tabelul 2 se referă la testarea de către producător a uniformității loturilor de reactivi și de produse reactive pentru a determina antigenii grupelor sanguine din sistemele de grupe sanguine ABO, Rh, Kell, Duffy și Kidd (reactivi de testare, materiale de control)

Tabelul 1. Evaluarea performanței dispozitivelor care depistează antigeni corespunzători grupelor sanguine din sistemele de grupe sanguine ABO, Rh, Kell, Duffy și Kidd

Specificitatea reactivului	Numărul de teste per metodă declarat de producător	Număr total de eșantioane care trebuie testate pentru un produs lansat	Numărul total de eșantioane care trebuie testate pentru o formulare nouă sau pentru utilizarea unor reactivi bine caracterizați	Criterii generale de calificare	Criterii specifice de calificare	Criterii de acceptare
Anti-ABO1 (Anti-A), Anti-ABO2 (Anti-B), Anti-ABO3 (Anti-A, B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Eșantioane clinice: 10 % din populația testată Eșantioane neonatale: > 2 % din populația testată	Eșantioanele ABO trebuie să includă > 40 % eșantioane pozitive pentru antigenii A și B, care pot include eșantioane din grupele A, B și AB	Toți reactivii trebuie să demonstreze performanțe comparabile cu cele ale dispozitivelor cu marcaj CE care reprezintă standardele de referință pentru reactivitatea declarată a dispozitivului. Pentru dispozitivele cu marcaj CE în cazul cărora aplicarea sau utilizarea a fost modificată sau extinsă, trebuie să fie efectuate teste suplimentare în conformitate cu cerințele prezentate în coloana 2 de mai sus („Numărul de teste per metodă declarat de producător”).
Anti-RH1 (anti-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		Evaluarea performanței reactivilor anti-D trebuie să includă teste efectuate pe o gamă de eșantioane slab RH1(D) și parțial RH1(D) pozitive, în funcție de utilizarea preconizată a produsului. Celulele slab și/sau parțial D pozitive reprezintă > 2 % din eșantioanele pozitive pentru RH1 (D).	
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		
Anti-JK1 (Jk ^a), Anti-JK2 (Jk ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200		
Anti-FY1 (Fy ^a), Anti-FY2 (Fy ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200		

Notă: Eșantioanele pozitive utilizate pentru evaluarea performanței se selecționează astfel încât să reflecte expresia variabilă și slabă a antigenilor.

Tablul 2. Testarea de către producător a uniformității loturilor de reactivi și de produse reactive pentru a determina antigenii grupelor sanguine în sistemele de grupe sanguine ABO, Rh, Kell, Duffy și Kidd

1. Reactivi de testare

Reactivi pentru determinarea grupelor sanguine	Numărul minim de celule de control care trebuie testate în cadrul testării specificității				Criterii de acceptare		
	Reacții pozitive				Reacții negative		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (1)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-ABO2(Anti-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-ABO3(Anti-A,B)	2	2	2 (1)	2	4		
	R1r	R2r	SlabD		r'r	r"r	rr
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (1)		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

Fiecare lot de reactiv trebuie să prezinte rezultate pozitive sau negative neechivoce prin toate tehnicile declarate de producător în conformitate cu rezultatele obținute din datele de evaluare a performanței.

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		
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)		
Anti-JK1 (Anti-Jk ^a)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)		
Anti-JK2 (Anti-Jk ^b)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)		
Anti-FY1 (Anti-Fy ^a)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)		
Anti-FY2 (Anti-Fy ^b)	4					3		

Notă: Reactivii policlonali trebuie să fie testați cu un set mai larg de celule pentru confirmarea specificității și pentru excluderea prezenței anticorpilor contaminanți nedorți.

(¹) Numai în cazul în care se menționează reactivitate împotriva acestor antigeni.

2. Materiale de control (eritrocite)

Fenotipurile eritrocitelor utilizate pentru controlul reactivilor de stabilire a grupei sanguine, menționați mai sus, trebuie confirmat cu ajutorul unui (unor) dispozitiv(e) consacrat(e).

**SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU VIRUSUL
IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)**

Sferă de cuprindere

1. Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând anticorpii anti-HIV-1/2 (anti-HIV-1/2) și testelor de screening combinate de antigeni/anticorpi vizând HIV-1/2 (HIV-1/2 Ag/Ab) care nu sunt teste rapide.

Tabelul 2 se aplică testelor de screening vizând anti-HIV-1/2 și HIV-1/2 Ag/Ab, care sunt teste rapide.

Tabelul 3 se aplică testelor de confirmare vizând anti-HIV-1/2.

Tabelul 4 se aplică testelor antigenice vizând HIV-1 și HIV Ag/Ab.

Tabelul 5 se aplică dispozitivelor pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând acidul ribonucleic (ARN) al HIV.

Tabelul 6 se aplică autotestelor vizând HIV-1/2.

Definiții

2. În sensul prezentei anexe, se aplică următoarele definiții:

1. „eșantioane de seroconversie HIV” înseamnă:

- antigen p24 și/sau ARN HIV pozitive și
- recunoscute de testele de screening vizând anticorpii și
- pozitive sau nedeterminate în urma testelor de confirmare;

2. „eșantioane de seroconversie HIV timpurie” înseamnă:

- antigen p24 și/sau ARN HIV pozitive și
- nerecunoscute de testele de screening vizând anticorpii și
- nedeterminate sau negative în urma testelor de confirmare.

Tabelul 1. Teste de screening: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (cerințe pentru depistarea anticorpilor)

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	<p>≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 inclusiv 40 de subtipuri non-B inclusiv 25 de eșantioane pozitive „recoltate în aceeași zi” din ser proaspăt (≤ 1 zi de la recoltare)</p>	toate eșantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive

		toate subtipurile HIV/1 disponibile trebuie să fie reprezentate de cel puțin 3 eșantioane per subtip.	
	Seturi de seroconversie	≥ 30 seturi se testează cel puțin 40 de eșantioane de seroconversie HIV timpurie	sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință toate eșantioanele cu seroconversie HIV trebuie identificate ca fiind pozitive
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total (cum ar fi RF+, de la persoane infectate cu virusuri înrudite, de la femei însărcinate, subiecți vaccinați recent împotriva oricărui agent infecțios)	

⁽¹⁾ Numai în cazul în care se menționează reactivitate împotriva acestor antigeni.

Tablul 2. Teste rapide: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (cerințe pentru depistarea anticorpilor)

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 inclusiv 40 de subtipuri non-B toate subtipurile HIV/1 disponibile trebuie să fie reprezentate de cel puțin 3 eșantioane per subtip.	toate eșantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive
	Seturi de seroconversie	≥ 30 seturi se testează cel puțin 40 de eșantioane de seroconversie HIV timpurie	sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință toate eșantioanele cu seroconversie HIV trebuie identificate ca fiind pozitive
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 200 de eşantioane de la femei însărcinate ≥ 100 de alte eşantioane cu potențial de reactivitate încrucișată în total (de exemplu, RF+, de la persoane cu infecții înrudite)	

Tablelul 3. Teste de confirmare: anti-HIV-1/2

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eşantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 200 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 Inclusiv diferite stadii ale infecției și care reflectă diferite profiluri de anticorpi	Identificare ca „pozitiv confirmat” sau „nedeterminat”, nu ca „negativ”
	Seturi de seroconversie	≥ 15 seturi de seroconversie/seturi cu titru mic ≥ 40 de eşantioane de seroconversie HIV timpurie	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință Toate eşantioanele cu seroconversie HIV trebuie identificate ca fiind pozitive
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge	≥ 200	Fără rezultate fals pozitive/fără neutralizare
	Pacienți spitalizați	≥ 200	
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50 în total (inclusiv eşantioane de la femei însărcinate, eşantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare)	

Tablelul 4. Teste antigenice: HIV-1, HIV Ag/Ab (cerințe pentru depistarea antigenilor)

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eşantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 50 antigen HIV-1 pozitive ≥ 50 de supernatanți ai culturilor de celule, inclusiv diferite subtipuri ale HIV-1 și HIV-2	toate eşantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive (după neutralizare, dacă este cazul)
	Seturi de seroconversie	≥ 20 seturi de seroconversie/seturi cu titru mic ≥ 40 de eşantioane de seroconversie HIV timpurie	sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință toate eşantioanele cu seroconversie HIV trebuie identificate ca fiind pozitive

Sensibilitate analitică	Primul reactiv internațional de referință antigen p24 HIV-1, cod NIBSC: 90/636		≤ 2 UI/ml
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge	≥ 200	≥ 99,5 % după neutralizare sau, dacă nu este disponibil niciun test de neutralizare, după soluționarea situației eșantionului
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50	

Tablelul 5. Dispozitive pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ARN-ul HIV

- În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion (control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
- Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eșantioane genotipate caracterizate.
- Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eșantioanelor selectate.
- Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.
- Dispozitivele calitative NAT pentru HIV destinate a fi utilizate pentru depistarea prezenței HIV în sânge, în componente ale sângelui, în celule, în țesuturi sau în organe sau în oricare dintre derivatele lor, în vederea evaluării adecvatei lor pentru transfuzie, pentru transplant sau pentru administrarea de celule, se concep astfel încât să depisteze atât HIV-1, cât și HIV-2.
- Dispozitivele calitative NAT pentru HIV, altele decât dispozitivele de identificare a tipului viral, se concep astfel încât să compenseze un defect potențial al unei regiuni-țintă NAT HIV-1 prin utilizarea a două regiuni-țintă independente.

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	ARN conform standardului internațional pentru HIV-1 al OMS; ARN conform standardului internațional pentru HIV-2 al OMS; sau materiale de referință calibrate	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv.	Conform standardului de referință

		<p>LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) (1).</p> <p>NAT cantitativă: definirea limitei inferioare, superioare de cuantificare, a preciziei, a acurateții; domeniul de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Reproductibilitatea la diferite niveluri ale concentrației</p>	
Sensibilitatea pentru genul/subtipul HIV	toate genotipurile/subtipurile relevante, de preferință din materiale de referință internaționale înlocuitori potențiali ai subtipurilor rare de HIV (se cuantifică prin metode adecvate); supernatanți ai culturilor celulare; transcripti <i>in vitro</i> ; plasmide	<p>NAT calitativă: cel puțin 10 eșantioane/genotip sau subtip</p> <p>NAT cantitativă: serii de diluție pentru demonstrarea eficienței cuantificării</p>	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive care reflectă condițiile de rutină ale utilizatorilor (de exemplu, absența preselecției eșantioanelor)	<p>NAT cantitativă: ≥ 100</p> <p>Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute cu un alt sistem NAT</p>	Conform standardului de referință
	Seturi de seroconversie	<p>NAT calitativă: ≥ 10 seturi</p> <p>Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute cu un alt sistem NAT</p>	Conform standardului de referință
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane de la donatori de sânge	<p>NAT calitativă: ≥ 500</p> <p>NAT cantitativă: ≥ 100</p>	Conform standardului de referință
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 10 eșantioane pozitive pentru retrovirus uman (de exemplu, HTLV)	Conform standardului de referință
Contaminare	ARN HIV puternic pozitiv; ARN HIV negativ	În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eșantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de virus din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Depistare în relație cu situația anticorpilor	ARN HIV pozitiv: anti-HIV negativ, anti-HIV pozitiv	Eșantioane pre-seroconversie (anti-HIV negativ) și post-seroconversie (anti-HIV pozitiv)	Conform standardului de referință

Rată globală de eșec al sistemului	ARN HIV slab pozitiv	Se testează ≥ 100 de eșantioane de ARN al HIV slab pozitive. Aceste eșantioane trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu triplul concentrației virale de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive.	≥ 99 % pozitiv
------------------------------------	----------------------	--	---------------------

(¹) Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

Tabelul 6. Cerințe suplimentare pentru autotestele vizând HIV-1/2

Caracteristici de performanță	Eșantioane (¹)	Numărul de utilizatori nespecialiști
Interpretarea rezultatelor (²)	Interpretarea rezultatelor (³) de către nespecialiști reflectând următorul interval de niveluri de reactivitate: — nereactiv — reactiv — slab reactiv (⁴) — invalid	≥ 100
Sensibilitate pentru diagnostic	utilizatori nespecialiști care sunt cunoscuți ca fiind pozitivi	≥ 200
Specificitate pentru diagnostic	utilizatori nespecialiști care nu își cunosc starea	≥ 400
	utilizatori nespecialiști care au un risc mare de a se infecta	≥ 200

(¹) Pentru fiecare lichid corporal declarat a fi utilizat împreună cu dispozitivul, de exemplu sânge integral, urină, salivă etc., sensibilitatea și specificitatea dispozitivului în caz de autotestare realizată de către nespecialiști se definesc în funcție de starea infecțioasă confirmată a pacientului.

(²) Studiul de interpretare a rezultatelor trebuie să includă citirea și interpretarea rezultatelor testelor de către cel puțin 100 de nespecialiști, fiecare nespecialist citind rezultate din intervalul specificat de niveluri de reactivitate a rezultatelor. Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

(³) Testele se efectuează înainte de studiul de interpretare a rezultatelor utilizând, ori de câte ori este posibil, tipul de eșantion preconizat de producător. Testele pot fi efectuate pe eșantioane simulate pe baza matricei naturale a tipului de eșantion respectiv.

(⁴) O proporție mai mare a eșantioanelor trebuie să se situeze în intervalul de rezultate slab pozitive aproape de valoarea de departajare sau de LOD a testului.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU VIRUSUL LIMFOCITOTROP PENTRU CELULELE T UMANE (HTLV)

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul limfocitotrop pentru celulele T umane (HTLV).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând anticorpii împotriva HTLV I sau II (anti-HTLV I/II), care nu sunt teste rapide.

Tabelul 2 se aplică testelor de screening vizând anti-HTLV I/II, care sunt teste rapide.

Tabelul 3 se aplică testelor de confirmare vizând anti-HTLV I/II.

Tabelul 4 se aplică dispozitivelor NAT vizând HTLV I/II.

Tabelul 1. Teste de screening: anti-HTLV I/II

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II inclusiv 25 de eșantioane pozitive „recoltate în aceeași zi” din ser proaspăt (≤ 1 zi de la recoltare)	toate eșantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive
	Seturi de seroconversie	A se defini atunci când sunt disponibile	sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință, dacă este aplicabil
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total (de exemplu, RF+, de la persoane infectate cu virusuri înrudite, de la femei însărcinate)	

⁽¹⁾ Populațiile donatoare de sânge se investighează de la cel puțin două centre de donare de sânge, iar testele trebuie se efectuează din cel puțin două donări de sânge consecutive, care nu au fost selectate pentru a exclude donatorii care au donat pentru prima oară.

Tabelul 2. Teste rapide: anti-HTLV I/II

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	toate eșantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive
	Seturi de seroconversie	A se defini atunci când sunt disponibile	sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință, dacă este aplicabil
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară)	≥ 1 000	≥ 99 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 200 de eșantioane de la femei însărcinate ≥ 100 de alte eșantioane cu potențial de reactivitate încrucișată în total (de exemplu, RF+, de la persoane cu infecții înrudite)	

Tabelul 3. Teste de confirmare: anti-HTLV I/II

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 200 HTLV I ≥ 100 HTLV II	Identificare ca „pozitiv confirmat” sau „nedeterminat”, nu ca „negativ”
	Seturi de seroconversie	A se defini atunci când sunt disponibile	sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință, dacă este aplicabil
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge	≥ 200	Fără rezultate fals pozitive
	Pacienți spitalizați	≥ 200	
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50 în total (inclusiv eșantioane de la femei însărcinate, eșantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare)	

Tabelul 4. Dispozitive NAT vizând HTLV I/II.

1. În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion(control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
2. Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eșantioane genotipate caracterizate.
3. Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eșantioanelor selectate.
4. Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	Preparate de referință internaționale	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv. LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) (1). NAT cantitativă: definirea limitei inferioare, superioare de cuantificare, a preciziei, a acurateței; domeniul de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Reproductibilitatea la diferite niveluri ale concentrației	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru genotipul HTLV I și HTLV II	toate genotipurile relevante, de preferință din materiale de referință internaționale înlocuitori potențiali ai genotipurilor rare de HTLV (se cuantifică prin metode adecvate); supernatanți ai culturilor celulare; transcripți <i>in vitro</i> ; plasmide	NAT calitativă: cel puțin 10 eșantioane/genotip sau subtip NAT cantitativă: serii de diluție pentru demonstrarea eficienței cuantificării	Conform standardului de referință
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane de la donatori de sânge	NAT calitativă: ≥ 500 NAT cantitativă: ≥ 100	Conform standardului de referință

Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 10 eşantioane pozitive pentru retrovirus uman (de exemplu, HIV-1, HIV-2)	Conform standardului de referință
Contaminare	ARN HTLV puternic pozitiv; ARN HTLV negativ	În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eşantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de virus din eşantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Depistare în relație cu situația anticorpilor	ARN HTLV pozitiv: anti-HTLV negativ, anti-HTLV pozitiv	Eșantioane pre-seroconversie (anti-HTLV negativ) și post-seroconversie (anti-HTLV pozitiv)	Conform standardului de referință
Rată globală de eșec al sistemului	ARN HTLV slab pozitiv	Se testează ≥ 100 de eşantioane de ARN al HTLV slab pozitive. Aceste eşantioane trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu triplul concentrației virale de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive.	≥ 99 % pozitiv

(¹) Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELOR DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITEI C (HCV)

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul hepatitei C (HCV).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând anticorpilor anti-HCV (anti-HCV) și testelor de combinate de antigeni/anticorpi vizând HCV (HCV Ag/Ab) care nu sunt teste rapide.

Tabelul 2 se aplică testelor de screening vizând anti-HCV și HCV Ag/Ab, care sunt teste rapide.

Tabelul 3 se aplică testelor de confirmare și testelor suplimentare pentru anti-HCV.

Tabelul 4 se aplică testelor antigenice HCV și HCV Ag/Ab.

Tabelul 5 se aplică dispozitivelor pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ARN-ul HCV.

Tabelul 6 se aplică autotestelor vizând HCV.

Tabelul 1. Teste de screening: anti-HCV, HCV Ag/Ab (cerințe pentru depistarea anticorpilor)

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eşantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eşantioane pozitive	<p>≥ 400</p> <p>Include eşantioane din diferite stadii ale infecției și care reflectă diferite profiluri de anticorpi</p> <p>Genotipul HCV 1-4: > 20 de eşantioane per genotip (inclusiv subtipurile non-a ale genotipului 4);</p> <p>genotipurile HCV 5 și 6: > 5 eşantioane fiecare;</p> <p>inclusiv 25 de eşantioane pozitive „recoltate în aceeași zi” din ser proaspăt (≤ 1 zi de la recoltare)</p>	toate eşantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive
	Seturi de seroconversie	<p>≥ 30 seturi</p> <p>Seturi de seroconversie HCV pentru evaluarea testelor combinate antigen și anticorp vizând HCV (HCV Ag/Ab) încep cu una sau mai multe sângeri negative și cuprind membri ai seturilor de la persoane cu infecție HCV timpurie (antigen HCV core și/sau ARN HCV pozitiv, dar anti-HCV negativ).</p>	<p>Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință</p> <p>Testele HCV Ag/Ab trebuie să demonstreze o sensibilitate crescută în infecția HCV timpurie în comparație cu testele vizând numai anticorpilor anti-HCV.</p>

Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total (de exemplu, RF+, de la persoane infectate cu virusuri înrudite, de la femei însărcinate)	

⁽¹⁾ Populațiile donatoare de sânge se investighează de la cel puțin două centre de donare de sânge, iar testele trebuie să se efectueze din cel puțin două donări de sânge consecutive, care nu au fost selectate pentru a exclude donatorii care au donat pentru prima oară.

Tablel 2. Teste rapide: anti-HCV, HCV Ag/Ab (cerințe pentru depistarea anticorpilor)

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eşantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 400 Inclusiv eşantioane din diferite stadii ale infecției și care reflectă diferite profiluri de anticorpi Genotipul HCV 1-4: > 20 de eşantioane per genotip (inclusiv subtipurile non-a ale genotipului 4); genotipurile HCV 5 și 6: > 5 eşantioane fiecare;	toate eşantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive
	Seturi de seroconversie	≥ 30 seturi Seturi de seroconversie HCV pentru evaluarea testelor combinate antigen și anticorp vizând HCV (HCV Ag/Ab) încep cu una sau mai multe sângeri negative și cuprind membri ai seturilor de la persoane cu infecție HCV timpurie (antigen HCV core și/sau ARN HCV pozitiv, dar anti-HCV negativ).	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință Testele HCV Ag/Ab trebuie să demonstreze o sensibilitate crescută în infecția HCV timpurie în comparație cu testele vizând numai anticorpii anti-HCV.
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară) ¹	≥ 1 000	≥ 99 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 200 de eşantioane de la femei însărcinate ≥ 100 de alte eşantioane cu potențial de reactivitate încrucișată în total (de exemplu, RF+, de la persoane cu infecții înrudite)	

Tabelul 3. Teste de confirmare și suplimentare: anti-HCV

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 300 Inclusiv eșantioane din diferite stadii ale infecției și care reflectă diferite profiluri de anticorpi Genotipurile HCV 1-4: > 20 de eșantioane (inclusiv subtipurile non-a ale genotipului 4); Genotipul HCV 5: > 5 eșantioane; Genotipul HCV 6: în măsura disponibilității	identificare ca „pozitiv confirmat” sau „nedeterminat”, nu ca „negativ”
	Seturi de seroconversie	≥ 15 seturi de seroconversie/seturi cu titru mic	sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge	≥ 200	Fără rezultate fals pozitive/fără neutralizare
	Pacienți spitalizați	≥ 200	
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50 în total (inclusiv eșantioane de la femei însărcinate, eșantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare)	

Tabelul 4. Teste antigenice: antigen HCV, Ag/Ab HCV (cerințe pentru depistarea antigenilor)

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 25 de eșantioane pozitive pentru antigenul HCV <i>core</i> și/sau ARN al HCV, dar negative pentru anti-HCV, cuprinzând genotipurile HCV 1-6 (dacă un genotip nu este disponibil, se prezintă o justificare)	Toate eșantioanele real pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive
	Seturi de seroconversie	≥ 20 seturi de seroconversie/seturi cu titru mic Seturile de seroconversie HCV pentru evaluarea testelor combinate antigen/anticorp vizând HCV încep cu una sau mai multe sângeri negative și cuprind membri ai seturilor de la persoane cu infecție HCV timpurie (antigen HCV <i>core</i> și/sau ARN HCV pozitiv, dar anti-HCV negativ).	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință Testele combinate antigen/anticorp vizând HCV trebuie să prezinte o sensibilitate crescută în infecția HCV timpurie în comparație cu testele vizând numai anticorpii anti-HCV.

Sensibilitate analitică	Standardul internațional OMS pentru HCV core (PEI 129096/12)	Serii de diluție	
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge	≥ 200	≥ 99,5 % după neutralizare sau, dacă nu este disponibil niciun test de neutralizare, după soluționarea situației eșantionului
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50	

Tabelul 5. Dispozitive pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ARN-ul HCV

- În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion (control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
- Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eșantioane genotipate caracterizate.
- Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eșantioanelor selectate.
- Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	Standardul internațional OMS pentru ARDN-ul HCBV (sau materiale de referință calibrate)	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv. LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) (1). NAT cantitativă: definirea limitei inferioare, superioare de cuantificare, a preciziei, a acurateței; domeniul de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Reproductibilitatea la diferite niveluri ale concentrației	Conform standardului de referință

Sensibilitate pentru genotipul HCV	toate genotipurile/subtipurile relevante, de preferință din materiale de referință internaționale înlocuitori potențiali ai genotipurilor rare de HCV (se cuantifică prin metode adecvate): transcripți <i>in vitro</i> ; plasmide	NAT calitativă: ≥ 10 eșantioane/genotip sau subtip NAT cantitativă: serii de diluție pentru demonstrarea eficienței cuantificării	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive care reflectă condițiile de rutină ale utilizatorilor (de exemplu, absența preselecției eșantioanelor)	NAT cantitativă: ≥ 100 Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute cu un alt sistem NAT	Conform standardului de referință
	Seturi de seroconversie	NAT calitativă: ≥ 10 seturi Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute cu un alt sistem NAT	Conform standardului de referință
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane de la donatori de sânge	NAT calitativă: ≥ 500 NAT cantitativă: ≥ 100	Conform standardului de referință
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	> 10 eșantioane pozitive pentru flavivirusul uman (de exemplu, HGV, YFV)	Conform standardului de referință
Contaminare	ARN HCV puternic pozitiv; ARN HCV negativ	În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eșantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de virus din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Depistare în relație cu situația anticorpilor	ARN HCV pozitiv; anti-HCV negativ, anti-HCV pozitiv	Eșantioane pre-seroconversie (anti-HCV negativ) și post-seroconversie (anti-HCV pozitiv)	Conform standardului de referință
Rată globală de eșec al sistemului	ARN HCV slab pozitiv	Se testează ≥ 100 de eșantioane de ARN al HCV slab pozitive. Aceste eșantioane trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu triplul concentrației virale de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive.	≥ 99 % pozitiv

(¹) Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

Tabelul 6. Cerințe suplimentare pentru autotestele vizând HCV

Caracteristici de performanță	Eșantioane ⁽¹⁾	Numărul de utilizatori nespecialiști
Interpretarea rezultatelor ⁽²⁾	Interpretarea rezultatelor ⁽³⁾ de către nespecialiști reflectând următorul interval de niveluri de reactivitate: — nereactiv — reactiv — slab reactiv ⁽⁴⁾ — invalid	≥ 100
Sensibilitate pentru diagnostic	utilizatori nespecialiști care sunt cunoscuți ca fiind pozitivi	≥ 200
Specificitate pentru diagnostic	utilizatori nespecialiști care nu își cunosc starea	≥ 400
	Utilizatori nespecialiști care au un risc mare de a se infecta	≥ 200

⁽¹⁾ Pentru fiecare lichid corporal declarat a fi utilizat împreună cu dispozitivul, de exemplu sânge integral, urină, salivă etc., sensibilitatea și specificitatea dispozitivului în caz de autotestare realizată de către nespecialiști se definesc în funcție de starea infecțioasă confirmată a pacientului.

⁽²⁾ Studiul de interpretare a rezultatelor trebuie să includă citirea și interpretarea rezultatelor testelor de către cel puțin 100 de nespecialiști, fiecare nespecialist citind rezultate din intervalul specificat de niveluri de reactivitate a rezultatelor. Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

⁽³⁾ Testele se efectuează înainte de studiul de interpretare a rezultatelor utilizând, ori de câte ori este posibil, tipul de eșantion preconizat de producător. Testele pot fi efectuate pe eșantioane simulate pe baza matricei naturale a tipului de eșantion respectiv.

⁽⁴⁾ O proporție mai mare a eșantioanelor trebuie să se situeze în intervalul de rezultate slab pozitive aproape de valoarea de departajare sau de LOD a testului.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITEI B (HBV)

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul hepatitei B (HBV).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând antigenul de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs) și anticorpul împotriva antigenului *core* al virusului hepatitei B (anti-HBc), care nu sunt teste rapide.

Tabelul 2 se aplică testelor de screening vizând AgHBs și anti-HBc, care sunt teste rapide.

Tabelul 3 se aplică testelor de confirmare vizând AgHBs.

Tabelul 4 se aplică testelor vizând markerii virusului hepatitei B: anticorpi împotriva antigenului de suprafață al virusului hepatitei B (anti-HBs), anticorpi IgM împotriva antigenului *core* al virusului hepatitei B (IgM anti-HBc), anticorpi împotriva antigenului *e* al virusului hepatitei B (anti-HBe) și antigenul *e* al virusului hepatitei B (AgHBe).

Tabelul 5 se aplică dispozitivelor pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând acidul dezoxiribonucleic (ADN) al HBV.

Tabelul 6 se aplică autotestelor vizând HBV.

Tabelul 1. Teste de screening: Ag HBs, anti-HBc

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	<p>≥ 400</p> <p>anti-HBc: inclusiv evaluarea altor markeri ai HBV</p> <p>AgHBs: inclusiv diferite genotipuri/subtipuri/mutații ale HBV</p> <p>anti-HBc sau AgHBs: inclusiv 25 de eșantioane pozitive „recoltate în aceeași zi” din ser proaspăt (≤ 1 zi de la recoltare)</p>	Performanța globală trebuie să fie cel puțin echivalentă cu cea a dispozitivului de comparație
	Seturi de seroconversie	<p>Teste vizând AgHBs: ≥ 30 seturi</p> <p>Teste vizând anti-HBc: a se defini atunci când sunt disponibile</p>	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință (pentru anti-HBc acesta trebuie să fie cazul, dacă este aplicabil)
Sensibilitate analitică	Al treilea standard internațional al OMS pentru AgHBs (subtipurile ayw1/adw2, genotipul B4 al HBV, codul NIBSC: 12/226)		Pentru teste vizând AgHBs: < 0,130 UI/ml

Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total (de exemplu, RF+, de la persoane infectate cu virusuri înrudite, de la femei însărcinate,)	

⁽¹⁾ Populațiile donatoare de sânge se investighează de la cel puțin două centre de donare de sânge, iar testele trebuie să se efectueze din cel puțin două donări de sânge consecutive, care nu au fost selectate pentru a exclude donatorii care au donat pentru prima oară.

Tabelul 2. Teste rapide: Ag HBs, anti-HBc

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eşantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 400 inclusiv evaluarea altor markeri ai HBV inclusiv diferite genotipuri/subtipuri/mutații ale HBV	Performanța globală trebuie să fie cel puțin echivalentă cu cea a dispozitivului de comparație
	Seturi de seroconversie	Teste vizând AgHBs: ≥ 30 seturi Teste vizând anti-HBc: a se defini atunci când sunt disponibile	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință (pentru anti-HBc acesta trebuie să fie cazul, dacă este aplicabil)
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară)	≥ 1 000	Teste vizând AgHBs: ≥ 99 % Teste vizând anti-HBc: ≥ 99 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 200 de eşantioane de la femei însărcinate ≥ 100 de alte eşantioane cu potențial de reactivitate încrucișată în total (de exemplu, RF+, de la persoane cu infecții înrudite)	

Tabelul 3. Teste de confirmare: AgHBs

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 300 Incluzând eșantioane din diferite stadii ale infecției Incluzând 20 de eșantioane „puternic pozitive” (> 26 UI/ml); 20 de eșantioane în intervalul de departajare	Identificare corectă ca pozitiv (sau nedeterminat), nu negativ
	Seturi de seroconversie	≥ 15 seturi de seroconversie/seturi cu titru mic	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință
Sensibilitate analitică	Al treilea standard internațional al OMS pentru AgHBs, subtipurile ayw1/adw2, genotipul B4 al HBV, codul NIBSC: 12/226		
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	≥ 10 fals pozitive astfel cum sunt disponibile de la evaluarea performanțelor testului de screening	Fără rezultate fals pozitive/fără neutralizare
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibila reactivitate încrucișată	≥ 50	

Tabelul 4. Teste vizând markerii HDV: anti-HBs, IgM anti-HBc, anti-HBe, AgHBe

Caracteristici de performanță		anti-HBs	IgM anti-HBc	anti-HBe	AgHBe	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 100 de vaccinați ≥ 100 de persoane infectate pe cale naturală	≥ 200 Incluzând eșantioane din diferite stadii ale infecției (acută/cronică etc.).	≥ 200 Incluzând eșantioane din diferite stadii ale infecției (acută/cronică etc.).	≥ 200 Incluzând eșantioane din diferite stadii ale infecției (acută/cronică etc.).	≥ 98 % (pentru IgM Anti-HBc: se aplică numai eșantioanelor din stadiul acut al infecției)
	Seturi de seroconversie	10 seturi de seroconversie sau serii de monitorizare a anti-HBs	În funcție de disponibilitate	În funcție de disponibilitate	În funcție de disponibilitate	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință (pentru IgM anti-HBc, anti-HBe, AgHBe acesta trebuie să fie cazul, dacă este aplicabil)

Sensibilitate analitică	Standarde	Al doilea standard internațional al OMS pentru imunoglobulină anti-antigen B de suprafață al virusului hepatitei B (anti-HBs), codul NIBSC uman: 07/164		Primul standard internațional al OMS pentru anticorpi anti-antigen e al virusului hepatitei B (anti-HBe), PEI code 129095/12	Primul standard internațional al OMS pentru antigenul e al virusului hepatitei B (AgHBe) cod PEI 129097/12 HBE	anti-HBs: < 10 mUI/ml
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	≥ 500 Inclusiv eşantioane clinice ≥ 50 de eşantioane cu potențial de interferență	≥ 200 de donări de sânge ≥ 200 de eşantioane clinice ≥ 50 de eşantioane cu potențial de interferență	≥ 200 de donări de sânge ≥ 200 de eşantioane clinice ≥ 50 de eşantioane cu potențial de interferență	≥ 200 de donări de sânge ≥ 200 de eşantioane clinice ≥ 50 de eşantioane cu potențial de interferență	≥ 98 %

Tablelul 5. Dispozitive pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ADN-ul HBV

- În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eşantion (control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
- Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eşantioane genotipate caracterizate.
- Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eşantioanelor selectate.
- Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eşantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	Standardul internațional OMS pentru ADN-ul HBV (sau materiale de referință calibrate)	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv. LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) (1). NAT cantitativă: definirea limitei inferioare, superioare de cuantificare, a preciziei, a acurateții; domeniul de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Reproductibilitatea la diferite niveluri ale concentrației	Conform standardului de referință

Sensibilitate pentru genotipul HBV	Setul internațional de referință al OMS pentru ADN-ul HBV (genotipuri HBV) toate genotipurile/subtipurile relevante, de preferință din materiale de referință internaționale înlocuitori potențiali ai genotipurilor rare de HBV (se cuantifică prin metode adecvate): plasmide; ADN sintetic	NAT calitativă: cel puțin 10 eșantioane/genotip sau subtip NAT cantitativă: serii de diluție pentru demonstrarea eficienței cuantificării	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive care reflectă condițiile de rutină ale utilizatorilor (absența preselecției eșantioanelor)	NAT cantitativă: ≥ 100 Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute cu un alt sistem NAT	Conform standardului de referință
	Seturi de seroconversie	NAT calitativă: ≥ 10 seturi Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obținute cu un alt sistem NAT	Conform standardului de referință
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane de la donatori de sânge	NAT calitativă: ≥ 500 NAT cantitativă: ≥ 100	Conform standardului de referință
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată		Conform standardului de referință
Contaminare	ADN HBV puternic pozitiv; ADN HBV negativ	În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eșantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de virus din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Depistare în relație cu situația anticorpilor	ADN HBV pozitiv; anti-HBV negativ, anti-HBV pozitiv	Eșantioane pre-seroconversie (anti-HBV negativ) și post-seroconversie (anti-HBV pozitiv)	Conform standardului de referință
Rată globală de eșec al sistemului	ADN HBV slab pozitiv	Se testează ≥ 100 de eșantioane de ADN al HBV slab pozitive. Aceste eșantioane trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu triplul concentrației virale de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive.	≥ 99 % pozitiv

(¹) Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

Tabelul 6. Cerințe suplimentare pentru autotestele vizând HBV

Caracteristici de performanță	Eșantioane ⁽¹⁾	Numărul de utilizatori nespecialiști
Interpretarea rezultatelor ⁽²⁾	Interpretarea rezultatelor ⁽³⁾ de către nespecialiști reflectând următorul interval de niveluri de reactivitate: — nereactiv — reactiv — slab reactiv ⁽⁴⁾ — invalid	≥ 100
Sensibilitate pentru diagnostic	utilizatori nespecialiști care sunt cunoscuți ca fiind pozitivi	≥ 200
Specificitate pentru diagnostic	utilizatori nespecialiști care nu își cunosc starea	≥ 400
	Utilizatori nespecialiști care au un risc mare de a se infecta	≥ 200

⁽¹⁾ Pentru fiecare lichid corporal declarat a fi utilizat împreună cu dispozitivul, de exemplu sânge integral, urină, salivă etc., sensibilitatea și specificitatea dispozitivului în caz de autotestare realizată de către nespecialiști se definesc în funcție de starea infecțioasă confirmată a pacientului.

⁽²⁾ Studiul de interpretare a rezultatelor trebuie să includă citirea și interpretarea rezultatelor testelor de către cel puțin 100 de nespecialiști, fiecare nespecialist citind rezultate din intervalul specificat de niveluri de reactivitate a rezultatelor. Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

⁽³⁾ Testele se efectuează înainte de studiul de interpretare a rezultatelor utilizând, ori de câte ori este posibil, tipul de eșantion preconizat de producător. Testele pot fi efectuate pe eșantioane simulate pe baza matricei naturale a tipului de eșantion respectiv.

⁽⁴⁾ O proporție mai mare a eșantioanelor trebuie să se situeze în intervalul de rezultate slab pozitive aproape de valoarea de departajare sau de LOD a testului.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITEI D (HDV)

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul hepatitei D (HDV).

Tabelul 1 se aplică dispozitivelor destinate depistării (inclusiv confirmării) sau cuantificării următorilor markeri ai virusului hepatitei D: anticorpi împotriva virusului hepatitei D (anti-HDV), anticorpi IgM împotriva virusului hepatitei D (anti-HDV IgM), antigenul delta.

Tabelul 2 se aplică dispozitivelor pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ARN-ul HDV.

Tabelul 1. Teste vizând markerii HDV: anti-HDV, IgM anti-HDV, antigen Delta

Caracteristici de performanță		anti-HDV	IgM anti-HDV	Antigen Delta	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 100 Specificarea markerilor coinfecției cu HBV	≥ 50 Specificarea markerilor coinfecției cu HBV	≥ 10 Specificarea markerilor coinfecției cu HBV	≥ 98 %
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane 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 2. Dispozitive pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ARN-ul HDV

- În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion (control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
- Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eșantioane genotipate caracterizate.
- Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eșantioanelor selectate.
- Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.

Caracteristici de performanță	Eșantion	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	Primul standard internațional al OMS pentru ARN-ul HDV, codul PEI 7657/12	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv. LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) ⁽¹⁾ . NAT cantitativă: definirea limitei inferioare, superioare de cuantificare, a preciziei, a acurateței; domeniul de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Reproductibilitatea la diferite niveluri ale concentrației	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru genotipul HDV	toate genotipurile/subtipurile relevante, de preferință din materiale de referință internaționale înlocuitori potențiali ai genotipurilor rare de HDV (se cuantifică prin metode adecvate): plasmide; ARN sintetic	NAT cantitativă: serii de diluție pentru demonstrarea eficienței cuantificării	Conform standardului de referință
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane de la donatori de sânge	NAT calitativă: ≥ 100 NAT cantitativă: ≥ 100	Conform standardului de referință
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată		Conform standardului de referință
Contaminare	ARN HDV puternic pozitiv; ARN HDV negativ	În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eșantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de virus din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Rată globală de eșec al sistemului	ARN HDV slab pozitiv	Se testează ≥ 100 de eșantioane de ARN al HDV slab pozitive. Aceste eșantioane trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu triplul concentrației virale de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive.	≥ 99 % pozitiv

⁽¹⁾ Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELOR DESTINATE DEPISTĂRII MARKERILOR BOLII CREUTZFELDT-JACOB VARIANTE(vCJD)

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării markerilor bolii Creutzfeldt-Jakob (vCJD) variante.

Tabelul 1 se aplică dispozitivelor destinate depistării markerilor vCJD.

Tabelul 1. Dispozitive de depistare a markerilor vCJD

Caracteristici de performanță	Material	Număr de eșantioane	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	fragmente de creier afectat de vCJD în plasmă umană (număr de referință OMS NHBY0/0003)	≥ 24 de duplicate ale fiecăreia dintre cele trei diluții ale materialului OMS cu numărul NHBY0/0003 (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	23 dintre cele 24 de duplicate depistate la 1×10^4
	fragmente de splină afectată de vCJD în plasmă umană (omogenat de splină 10 % – numărul de referință NIBSC NHSY0/0009)	≥ 24 de duplicate ale fiecăreia dintre cele trei diluții ale materialului NIBSC cu numărul NHSY0/0009 (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	23 dintre cele 24 de duplicate depistate la 1×10
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane de la animale-model corespunzătoare	Cât de multe eșantioane posibil în mod rezonabil și disponibile și ≥ 10 eșantioane	90 %
	Eșantioane de la persoane cu vCJD clinică cunoscută	Cât de multe eșantioane posibil în mod rezonabil și disponibile și ≥ 10 eșantioane	90 %
		Numai în cazurile în care nu sunt disponibile 10 eșantioane: — numărul de eșantioane testate trebuie să fie între 6 și 9 — se testează toate eșantioanele disponibile	maximum un rezultat fals negativ
Specificitate analitică	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100	
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane de plasmă umană normală dintr-o zonă cu expunere mică la encefalopatia spongiformă bovină (ESB)	≥ 5 000	≥ 99,5 %

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu citomegalovirus (CMV).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând anticorpilor totali împotriva CMV (anti-CMV totali) și IgG împotriva CMV (IgG anti-CMV).

Tabelul 2 se aplică dispozitivelor pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ADN-ul CMV.

Tabelul 1. Teste de screening: anti-CMV totali și IgG anti-CMV

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 400 inclusiv eșantioane provenite de la persoane cu infecție recentă și trecută cu CMV, eșantioane cu titru pozitiv mic și mare	≥ 99 % sensibilitate pentru infecție din trecut confirmabilă ⁽¹⁾ ; sensibilitatea generală, inclusiv pentru infecție recentă ⁽²⁾ , trebuie să fie cel puțin echivalentă cu cea a dispozitivului de comparație
	Seturi de seroconversie	A se testa atunci când sunt disponibile	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință
Sensibilitate analitică	Standarde	Standardul internațional al OMS pentru IgG anti-CMV (codul PEI 136616/17) În cazul determinărilor titrului și al mențiunilor cantitative	
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	≥ 400 ⁽³⁾ eșantioane negative pentru CMV de la donatori neselectați, în comparație cu un alt test vizând CMV.	≥ 99 %
	Pacienți spitalizați ⁽⁴⁾	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată ⁽⁵⁾	≥ 100 în total (de exemplu, RF+, virusuri înrudite sau alți agenți infecțioși, femei însărcinate etc.)	

⁽¹⁾ Inclusiv testarea altor parametri vizând CMV (de exemplu, IgM anti-CMV, aviditate, imunoblot) sau eșantioane anterioare/de urmărire pentru a stabili statutul real al eșantionului.

⁽²⁾ Teste suplimentare pentru confirmarea infecției recente cu CMV (infecție primară sau reinfectare): de exemplu, IgM anti-CMV, aviditatea-IgG, analiza imunoblot.

⁽³⁾ Corespunzând unui număr inițial de 1 000 de donatori la o prevalență presupusă a CMV de 60 %.

⁽⁴⁾ Inclusiv primitorii înainte de transplant.

⁽⁵⁾ Inclusiv virusurile β-herpes înrudite (HHV-6, HHV-7).

Tablul 2. Dispozitive pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ADN-ul CMV

1. În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion (control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
2. Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eșantioane genotipate caracterizate.
3. Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eșantioanelor selectate.
4. Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	Primul standard internațional al OMS pentru ADN-ul CMV-ului uman (09/162; 5 000 000 UI/flacon) (sau materiale de referință calibrate)	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv. LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) (1). NAT cantitativă: definirea limitei inferioare, superioare de cuantificare, a preciziei, a acurateții; domeniul de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Reproductibilitatea la diferite niveluri ale concentrației	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru diagnostic Sensibilitatea pentru tulpina CMV	Eșantioane de la pacienți determinate ca pozitive pentru ADN-ul CMV cu ajutorul dispozitivului de comparație Seriiile de diluție ale culturilor celulare pozitive pentru CMV pot servi ca înlocuitori potențiali	NAT calitativă: ≥ 100 NAT cantitativă: ≥ 100 serii de diluție pentru demonstrarea eficienței cuantificării	Conform standardului de referință
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane de la donatori de sânge	NAT calitativă: ≥ 500 NAT cantitativă: ≥ 100	Conform standardului de referință

Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	<p>≥ 20 de eșantioane în total</p> <p>Incluzând eșantioane umane pozitive pentru virusurile herpetice umane înrudite, de exemplu, EBV, HHV6, VZV</p> <p>Culturile celulare pozitive pentru herpesvirus pot servi ca înlocuitori potențiali</p>	Conform standardului de referință
Contaminare	ADN CMV puternic pozitiv; ADN CMV negativ	În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eșantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de virus din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Rată globală de eșec al sistemului	ADN CMV slab pozitiv	Se testează ≥ 100 de eșantioane de ADN al CMV slab pozitive. Aceste eșantioane trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu triplul concentrației virale de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive.	≥ 99 % pozitiv

(¹) Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELOR DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU VIRUSUL BOLII EPSTEIN-BARR (EBV)

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu virusul Epstein-Barr (EBV).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând anticorpul IgG împotriva antigenului capsidic viral al EBV (IgG anti-VCA a EBV).

Tabelul 2 se aplică dispozitivelor pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ADN-ul EBV.

Tabelul 1: Teste de screening: IgG anti-VCA a EBV

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 400 incluzând eșantioane provenite de la persoane infecție recentă și trecută cu EBV, eșantioane cu titru pozitiv mic și mare	≥ 99 % pentru infecție din trecut confirmabilă ⁽¹⁾ ; sensibilitatea generală, inclusiv pentru infecție recentă ⁽²⁾ , trebuie să fie cel puțin echivalentă cu cea a dispozitivului de comparație
	Seturi de seroconversie	A se testa atunci când sunt disponibile	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință
Sensibilitate analitică	Standarde	Reactivi de referință internaționali, dacă sunt disponibili	
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	≥ 200 ⁽³⁾ rezultate negative pentru EBV de la donatori neselectați, în comparație cu un alt dispozitiv vizând EBV	≥ 99 %
	Pacienți spitalizați ⁽⁴⁾	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total (de exemplu, RF+, virusuri înrudite sau alți agenți infecțioși, femei însărcinate etc.)	

⁽¹⁾ Inclusiv testarea altor markeri și parametri vizând CMV (de exemplu, IgM anti-VCA, IgG anti-EBNA-1, imunoblot) sau eșantioane anterioare/de urmărire pentru a stabili statutul real al eșantionului.

⁽²⁾ Teste suplimentare pentru confirmarea infecției recente cu EBV: de exemplu, IgM anti-VCA, aviditatea-IgG, analiza imunoblot.

⁽³⁾ La o prevalență presupusă a EBV de 80 %, corespunzând unui număr inițial de 1 000 de donatori.

⁽⁴⁾ Incluzând primitorii înainte de transplant.

Tabelul 2. Dispozitive pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ADN-ul EBV

1. În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion(control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
2. Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eșantioane genotipate caracterizate.
3. Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eșantioanelor selectate.
4. Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Numere de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	Primul standard internațional al OMS pentru ADN-ul EBV-ului uman (09/260; 5 000 000 UI/flacon) (sau materiale de referință calibrate)	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv. LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) ⁽¹⁾ . NAT cantitativă: definirea limitei inferioare, superioare de cuantificare, a preciziei, a acurateței; domeniul de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Reproductibilitatea la diferite niveluri ale concentrației	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru diagnostic Sensibilitatea pentru tulpina EBV	Eșantioane de la pacienți determinate ca pozitive pentru ADN-ul EBV cu ajutorul dispozitivului de comparație Seriiile de diluție ale culturilor celulare pozitive pentru EBV pot servi ca înlocuitori potențiali	NAT calitativă: ≥ 100 NAT cantitativă: ≥ 100 serii de diluție pentru demonstrarea eficienței cuantificării	
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	NAT calitativă: ≥ 500 NAT cantitativă: ≥ 100	Conform standardului de referință
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 20 de eșantioane în total Includând eșantioane umane pozitive pentru virusurile herpetice umane înrudite, de exemplu, CMV, HHV6, VZV Culturile celulare pozitive pentru herpesvirus pot servi ca înlocuitori potențiali	Conform standardului de referință

Contaminare	ADN EBV puternic pozitiv; ADN EBV negativ	În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eșantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de virus din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Rată globală de eșec al sistemului	ADN EBV slab pozitiv	Se testează ≥ 100 de eșantioane de ADN al EBV slab pozitive. Aceste eșantioane trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu triplul concentrației virale de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive.	≥ 99 % pozitiv

(¹) Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU *TREPONEMA PALLIDUM*

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării markerilor *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând anticorpii împotriva *T. pallidum* (anti-*T. pallidum*).

Tabelul 2 se aplică testelor de confirmare și testelor suplimentare vizând anti-*T. pallidum*.

Tabelul 1. Teste de screening: anti-*T. pallidum*

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 200 de eșantioane pozitive în total, în diferite stadii ale infecției, dacă sunt disponibile; inclusiv eșantioane puternic pozitive și slab pozitive, identificate ca fiind pozitive prin cel puțin două teste serologice diferite (unul fiind imunoenzimatic) vizând anticorpi diferiți împotriva <i>T. pallidum</i>	≥ 99,5 % sensibilitate totală
	Seturi de seroconversie	Cel puțin 1 set de seroconversie, ≥ 1 dacă este posibil, inclusiv eșantioane individuale din faza timpurie a infecției	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință.
Sensibilitate pentru diagnostic	Standarde	Standardele internaționale ale OMS Codul NIBSC 05/132, dacă este disponibil	
Specificitate pentru diagnostic	Donatori de sânge neselectați (inclusiv persoane care donează prima oară) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total inclusiv următoarele eșantioane: pozitive pentru <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> confirmat prin IgG imunoblot; anti-HIV pozitiv; RF+; alți agenți microbieni/infecțioși înrudiți; pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES); anticorpi antifosfolipide pozitivi; femei însărcinate etc.	

⁽¹⁾ Populațiile donatoare de sânge se investighează de la cel puțin două centre de donare de sânge, iar testele trebuie se efectuează din cel puțin două donări de sânge consecutive, care nu au fost selectate pentru a exclude donatorii care au donat pentru prima oară.

Tabelul 2. Teste de confirmare și suplimentare: anti-*T. pallidum*

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 300 de eșantioane pozitive din diferite stadii ale infecției (sifilis primar timpuriu, stadiu secundar și sifilis tardiv), inclusiv eșantioane puternic pozitive, 50 de eșantioane slab pozitive, prin cel puțin două teste serologice diferite (unul fiind imunoenzimatic) vizând anticorpi diferiți împotriva <i>T. pallidum</i>	99 % identificare ca „pozitiv confirmat” sau „nedeterminat”
	Seturi de seroconversie	Cel puțin 1 set de seroconversie, ≥ 1 dacă este posibil, inclusiv eșantioane individuale din faza timpurie a infecției	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință
Sensibilitate pentru diagnostic	Standarde	Standardele internaționale ale OMS Codul NIBSC 05/132	
Sensibilitate pentru diagnostic	Donatori de sânge	≥ 200	≥ 99 %;
	Eșantioane clinice	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50 în total, inclusiv eșantioane de la femei însărcinate și eșantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare.	

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU *TRYPANOSOMA CRUZI*

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

Tabelul 1 se aplică testelor de screening vizând anticorpilor împotriva *Trypanosoma cruzi* (anti-*T. cruzi*).

Tabelul 2 se aplică testelor de confirmare și testelor suplimentare vizând anti-*T. cruzi*.

Tabelul 3 se aplică dispozitivelor pe bază de NAT calitativă și cantitativă vizând ADN-ul CMV *T. cruzi*.

Tabelul 1. Teste de screening: anti-*T. cruzi*

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 400 de eșantioane pozitive, inclusiv puternic pozitive confirmate prin cel puțin două teste serologice diferite vizând anticorpi diferiți împotriva <i>T. cruzi</i> . Dintre cele 400, ≥ 25 eșantioane pozitive pentru parazit, care au fost confirmate prin depistare directă.	99,5 % sensibilitate totală
	Seturi de seroconversie	A se defini atunci când sunt disponibile	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință
Sensibilitate pentru diagnostic	Standarde	Standardele internaționale ale OMS Codul NIBSC: 09/186 Codul NIBSC: 09/188	
Specificitate pentru diagnostic	Donatori neselectați (inclusiv persoane care donează pentru prima oară) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacienți spitalizați	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total inclusiv următoarele eșantioane: pozitiv pentru anti- <i>Toxoplasma gondii</i> ; cel puțin 5 eșantioane pozitive pentru anti- <i>Leishmania</i> ; RF+; agenți microbieni înrudiți sau alți agenți infecțioși; pacienți cu LES; pacienți cu anticorpi antifosfolipide pozitivi; femei însărcinate etc.	

⁽¹⁾ Populațiile donatoare de sânge se investighează de la cel puțin două centre de donare de sânge, iar testele trebuie se efectuează din cel puțin două donări de sânge consecutive, care nu au fost selectate pentru a exclude donatorii care au donat pentru prima oară.

Tabelul 2. Teste de confirmare și suplimentare: anti-*T. cruzi*

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 300 de eșantioane pozitive, inclusiv puternic pozitive confirmate prin cel puțin două teste serologice diferite vizând anticorpi diferiți împotriva <i>T. cruzi</i> . Dintre cele 300, ≥ 25 de eșantioane pozitive pentru parazit, care au fost confirmate prin depistare directă.	≥ 99 % identificare ca „pozitiv confirmat” sau „nedeterminat”
	Seturi de seroconversie	În funcție de disponibilitate	Sensibilitatea pentru diagnostic în timpul seroconversiei trebuie să reprezinte standardul de referință, dacă este aplicabil
Sensibilitate pentru diagnostic	Standarde	Standardele internaționale ale OMS Codul NIBSC: 09/186 Codul NIBSC: 09/188	
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	≥ 200	≥ 99 %
	Eșantioane clinice	≥ 200	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50 în total, inclusiv eșantioane de la femei însărcinate și eșantioane cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare	

Tabelul 3: Dispozitive NAT vizând ADN-ul *T. cruzi*

- În cazul dispozitivelor de amplificare a unei secvențe-țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare eșantion(control intern) trebuie să reflecte standardul de referință. Acest control trebuie să fie utilizat, pe cât posibil, pe parcursul întregului proces, adică extracție, amplificare/hibridizare, depistare.
- Determinarea genotipului și/sau a subtipului se demonstrează printr-o validare adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea unor eșantioane genotipate caracterizate.
- Reactivitatea încrucișată potențială a secvențelor de acid nucleic nevizate se analizează prin validarea adecvată a metodei pe bază de primer sau de probă și se validează și prin testarea eșantioanelor selectate.
- Rezultatele dispozitivelor cantitative NAT trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, dacă sunt disponibile, și se exprimă în unități internaționale utilizate în domeniul specific de aplicare.

Caracteristici de performanță	Eșantioane	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	Preparat intern de referință caracterizat (în situația în care materialele de referință internaționale nu sunt disponibile)	Sensibilitatea NAT și LOD NAT se validează prin serii de diluție ale materialelor de referință, testarea duplicatelor (minim 24) la concentrații diferite de analit, inclusiv a celor cu tranziție de la rezultate pozitive la rezultate negative cu dispozitivul NAT respectiv. LOD se exprimă ca valoare de departajare a pozitivizării de 95 % (UI/ml) după analiza statistică (de exemplu, Probit) ⁽¹⁾ .	Conform standardului de referință
Sensibilitate pentru diagnostic: diferite tulpini/izolate de <i>T. cruzi</i>	Eșantioane de la pacienți din diferite regiuni determinate ca pozitive pentru ADN-ul <i>T. cruzi</i> cu ajutorul dispozitivului de comparație; variante de secvențe	≥ 100 Seriile de diluție ale culturilor celulare pozitive pentru <i>T. cruzi</i> (izolate) sau ale materiilor pozitive pentru <i>T. cruzi</i> de la animale-model pot servi ca înlocuitori potențiali	Conform standardului de referință
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	≥ 100	Conform standardului de referință
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 10 eșantioane umane pozitive pentru alți paraziți, de exemplu specii de <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> . Culturile celulare pozitive pot servi ca înlocuitori potențiali	Conform standardului de referință
Contaminare		În cursul studiilor de robustețe se vor efectua cel puțin cinci testări alternând eșantioane puternic pozitive și negative. Titrurile de <i>T. cruzi</i> din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de <i>T. cruzi</i> care apar în mod natural.	Conform standardului de referință
Rată globală de eșec al sistemului		Se testează ≥ 100 de eșantioane de ADN de <i>T. cruzi</i> slab pozitive. Aceste eșantioane trebuie să conțină o concentrație de <i>T. cruzi</i> echivalentă cu triplul concentrației de <i>T. cruzi</i> de departajare la care 95 % dintre testări se soldează cu rezultate pozitive.	≥ 99 % pozitiv

⁽¹⁾ Referință: Farmacopeea Europeană 9.0, 2.6.21 Tehnici de amplificare a acizilor nucleici, Validare.

SPECIFICAȚII COMUNE PENTRU DISPOZITIVELE DESTINATE DEPISTĂRII SAU CUANTIFICĂRII MARKERILOR INFECȚIEI CU CORONAVIRUSUL 2 CARE CAUZEAZĂ SINDROM RESPIRATOR ACUT SEVER

Sferă de cuprindere

Prezenta anexă se aplică dispozitivelor destinate depistării sau cuantificării markerilor infecției cu coronavirusul 2 care cauzează sindrom respirator acut sever (SARS-CoV-2).

Tabelul 1 se aplică următoarelor teste de screening (inclusiv teste rapide) vizând anticorpi împotriva SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2): anticorpi totali, numai IgG, IgG combinat cu IgM și/sau IgA.

Tabelul 2 se aplică testelor de screening (inclusiv testelor rapide) pentru depistarea IgM și/sau IgA împotriva SARS-CoV-2.

Tabelul 3 se aplică testelor de confirmare sau testelor suplimentare vizând anti-SARS-CoV-2.

Tabelul 4 se aplică testelor de depistare a unor antigeni ai SARS-CoV-2, inclusiv testelor antigenice rapide.

Tabelul 5 se aplică testelor NAT vizând ARN-ul SARS-CoV-2.

Tabelul 6 se aplică autotestelor de depistare a unor antigeni ai SARS-CoV-2 care au fost deja supuse unei evaluări a performanței pentru uz profesional.

Tabelul 7 se aplică autotestelor de depistare a unor anticorpi anti-SARS-CoV-2 care au fost deja supuse unei evaluări a performanței pentru uz profesional.

Tabelul 1: Teste de screening (inclusiv teste rapide) vizând anti-SARS-CoV-2: anticorpi totali, numai IgG, IgG combinat ⁽¹⁾ cu IgM și/sau IgA

Caracteristici de performanță	Eșantion	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	<p>≥ 400 inclusiv eșantioane de la persoane cu infecție timpurie și post-seroconversie ⁽²⁾ (în primele 21 de zile și după 21 de zile de la debutul simptomelor); inclusiv eșantioane provenite de la persoane asimptomatice sau subclinice și ușor simptomatice (tratamente ambulatoriu); inclusiv eșantioane cu titruri mici și mari; inclusiv eșantioane prelevate de la persoane vaccinate, după caz ⁽³⁾; luarea în considerare a variantelor genetice</p>	<p>≥ 90 % sensibilitate ⁽⁴⁾ pentru eșantioanele prelevate > 21 de zile după debutul simptomelor ⁽⁵⁾; sensibilitatea generală, inclusiv pentru faza timpurie a infecției, trebuie să fie cel puțin echivalentă cu cea a dispozitivului de comparație ⁽⁶⁾</p>
	Seturi de seroconversie	În măsura disponibilității	Sensibilitate pentru seroconversie comparabilă cu alte dispozitive marcate CE

Sensibilitate analitică	Preparate de referință	Standardul internațional (SI) OMS pentru antiSARS-CoV-2 (cod NIBSC 20/136); Setul internațional de referință (SR) al OMS pentru anticorpi anti-SARS-CoV-2 (codurile NIBSC 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	SI: pentru determinările titrului/ rezultatul cantitativ (⁷); SR: toate testele pentru anticorpi
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative (⁸)	≥ 400 eșantioane de la persoane neinfectate și nevaccinate (⁹)	> 99 % specificitate (¹⁰)
		≥ 200 pacienți spitalizați (fără infecție cu SARS-CoV-2)	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total inclusiv RF+, femei însărcinate, eșantioane cu anticorpi împotriva coronavirusurilor umane endemice 229E, OC43, NL63, HKU1 și alți agenți patogeni ai unor boli respiratorii cum ar fi gripa A, B, VRS etc.	

(¹) Performanța declarată pentru rezultatul global combinat; pentru dispozitivele cu declarații separate pentru IgM și/sau IgA, a se vedea tabelul 2.

(²) Se furnizează detalii privind intervalul de timp dintre prelevarea eșantioanelor și debutul simptomelor (sau momentul infectării, dacă este cunoscut).

(³) Producătorul trebuie să furnizeze o justificare a caracterului adecvat și a momentului evaluării sensibilității anticorpilor relevanți la persoanele vaccinate.

(⁴) Pe baza rezultatului pozitiv confirmat al NAT vizând SARS-CoV-2.

(⁵) Sensibilitățile declarate se specifică în relație cu intervalul de timp dintre prelevarea eșantioanelor după debutul simptomelor sau diagnosticul inițial prin PCR și test.

(⁶) Marcaj CE în temeiul Regulamentului (UE) 2017/746 ca aparținând clasei D, dacă este disponibil.

(⁷) Se aplică testelor cantitative în cazul în care acestea sunt, de asemenea, teste de screening.

(⁸) Eșantioanele negative trebuie să provină de la persoane fără antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 (dacă sunt disponibile dinainte de pandemie).

(⁹) Se pot include, dacă este cazul, persoane vaccinate împotriva unui antigen diferit de cel utilizat în dispozitiv.

(¹⁰) Rezultatele fals pozitive se rezolvă prin retestare cu alte teste serologice vizând SARS-CoV-2, dacă este necesar cu un test cu concepție diferită și un antigen diferit față de testul inițial și/sau prin teste de confirmare.

Tabelul 2: Teste de screening (inclusiv teste rapide) vizând anti-SARS-CoV-2: Depistarea IgM și/sau IgA

Caracteristici de performanță	Eșantion	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 200 (¹) Eșantioane (²) cu o proporție semnificativă din etapa timpurie a infecției (în decurs de 21 de zile de la debutul simptomelor) în comparație cu eșantioanele de după seroconversie (> 21 de zile de la debutul simptomelor); inclusiv eșantioane provenite de la persoane asimptomatice, subclinice și ușor simptomatice (tratamente ambulatoriu); inclusiv persoane recent (³) vaccinate, dacă este cazul; luarea în considerare a variantelor genetice	Sensibilitate (⁴) ≥ 80 % pentru eșantioanele prelevate în primele 21 de zile de la debutul simptomelor (⁵); sensibilitatea generală trebuie să fie cel puțin echivalentă cu cea a dispozitivului de comparație (⁶) de același tip (și anume IgM și/sau IgA)

Seturi de seroconversie	În măsura disponibilității	Sensibilitate pentru seroconversie comparabilă cu alte dispozitive marcate CE	
Sensibilitate analitică	Standarde	N/A	N/A
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative ⁽⁷⁾	≥ 200 eșantioane de la persoane neinfectate și nevaccinate ⁽⁸⁾	≥ 98 % specificitate ⁽⁹⁾
		≥ 100 de la pacienți spitalizați (fără infecție cu SARS-CoV-2)	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 100 în total inclusiv RF+, femei însărcinate, eșantioane cu anticorpi împotriva coronavirusurilor umane endemice 229E, OC43, NL63, HKU1 și alți agenți patogeni ai unor boli respiratorii cum ar fi gripa A, B, VRS etc.	

⁽¹⁾ În cazul dispozitivelor care depistează atât IgM, cât și IgA, 200 per marker IgM și IgA.

⁽²⁾ Se furnizează detalii privind intervalul de timp dintre prelevarea eșantioanelor și debutul simptomelor (sau momentul infectării, dacă este cunoscut).

⁽³⁾ Producătorul trebuie să furnizează o justificare a caracterului adecvat și a momentului evaluării sensibilității IgM și IgA la persoanele vaccinate.

⁽⁴⁾ Diagnostic stabilit pe baza rezultatului pozitiv confirmat al NAT vizând SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ Sensibilitățile declarate se specifică în relație cu intervalul de timp dintre prelevarea eșantioanelor după debutul simptomelor sau diagnosticul inițial prin PCR și test.

⁽⁶⁾ Marcaj CE în temeiul Regulamentului (UE) 2017/746 ca aparținând clasei D, dacă este disponibil.

⁽⁷⁾ Eșantioanele negative trebuie să provină de la persoane fără antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 (dacă sunt disponibile dinainte de pandemie).

⁽⁸⁾ Se pot include, dacă este cazul, persoane vaccinate împotriva unui antigen diferit de cel utilizat în dispozitiv.

⁽⁹⁾ Rezultatele fals pozitive se rezolvă prin retestare cu alte teste serologice vizând SARS-CoV-2, dacă este necesar cu un test cu concepție diferită și un antigen diferit față de testul inițial și/sau prin teste de confirmare. Clarificarea rezultatelor fals pozitive poate include în plus testarea prezenței altor tipuri de anticorpi anti-SARS-CoV-2 (IgA, IgG, anticorpi totali).

Tabelul 3: Teste de confirmare sau suplimentare ⁽¹⁾ vizând anti-SARS-CoV-2

Caracteristici de performanță	Eșantion	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 200 inclusiv eșantioane pre- și post-seroconversie (în primele 21 de zile și după 21 de zile de la debutul simptomelor)	Determinare corectă ca fiind „pozitiv” (sau „nedeterminat”)
	Seturi de seroconversie/seturi cu titru mic	în măsura disponibilității	

Sensibilitate analitică	Standarde	N/A	N/A
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative ^(?)	≥ 200 de la persoane neinfectate / nevaccinate	Fără rezultate fals pozitive; determinare corectă ca fiind „negativ” (sau „nedeterminat”)
		≥ 200 de la pacienți spitalizați (fără infecție cu SARS-CoV-2)	
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50 în total inclusiv eșantioane cu anticorpi împotriva coronavirusurilor umane endemice 229E, OC43, NL63, HKU1 și alți agenți patogeni ai unor boli respiratorii, cum ar fi gripa A, B, VRS etc.; inclusiv eșantioane cu rezultate nedeterminate sau fals pozitive în alte teste vizând anti-SARS-CoV-2	

⁽¹⁾ De exemplu, test imunoblot cu antigeni diferiți de cei utilizați în testul inițial vizând anticorpi.

^(?) Eșantioanele negative trebuie să provină de la persoane fără antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 (dacă sunt disponibile dinainte de pandemie).

Tabloul 4: Teste antigenice (inclusiv teste rapide): SARS-CoV-2

Caracteristici de performanță	Eșantion	Număr de eșantioane, caracteristici, utilizare	Criterii de acceptare
Sensibilitate pentru diagnostic	Eșantioane pozitive	≥ 100 ⁽¹⁾ Eșantioane NAT pozitive ^(?) de la persoane cu infecție timpurie în primele 7 zile de la debutul simptomelor ^(?) ; eșantioanele trebuie să reprezinte încărcăturile virale care apar în mod natural ⁽⁴⁾ ; luarea în considerare a variantelor genetice ^(?) luarea în considerare a variațiilor în colectarea și/sau manipularea eșantioanelor ⁽⁶⁾	Depistarea > 80 % (teste rapide); depistare > 85 % [teste de laborator ⁽⁷⁾]; în raport cu NAT vizând SARS-CoV-2 ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾
Sensibilitate analitică	Standarde	Cât mai rapid posibil	Stabilirea unei LOD ⁽¹⁰⁾
Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane negative	≥ 300 de la persoane neinfectate	Specificitate > 98 % (teste rapide) Specificitate > 99 % [teste de laborator ⁽⁷⁾]
		≥ 100 de la pacienți spitalizați	Trebuie identificate posibilele limitări ale specificității, dacă există vreuna.
Reactivitate încrucișată	Eșantioane cu posibilă reactivitate încrucișată	≥ 50 în total inclusiv eșantioane pozitive pentru virusuri aparținând grupului coronavirusurilor umane endemice 229E, OC43, NL63, HKU1; gripă A, B, VRS și alți agenți patogeni ai unor boli respiratorii, eligibili pentru diagnostic diferențial; inclusiv bacterii ⁽¹¹⁾ prezente în zona de prelevare a eșantioanelor	

- (¹) În cazul în care dispozitivul este destinat a fi utilizat pentru mai multe tipuri de eșantioane, sunt necesare 100 de eșantioane pentru fiecare tip de eșantion. Dacă această cerință nu este posibil să fie respectată din cauza unor în circumstanțe excepționale (de exemplu, în cazul în care colectarea eșantioanelor este foarte invazivă), producătorul trebuie să furnizeze o justificare și dovezi ale echivalenței matricei.
- (²) Prelevarea eșantioanelor se sincronizează pentru testele antigenice și pentru testele NAT, de exemplu, două eșantioane simultane de la fiecare persoană sau testare NAT și antigenică optimă din același eșantion (de exemplu, din eluatul dintr-un tampon); mediul tampon/de transport trebuie să fie compatibil cu testarea antigenică; orice modificare a volumului tamponului/mediului pentru absorbția eșantionului între testul antigenic și dispozitivul NAT se comunică în mod clar.
- (³) Sau momentul infectării, dacă se cunoaște, ținând seama de perioada de incubație.
- (⁴) Adică fără preselecție; se prezintă încărcăturile virale și distribuția acestora, de exemplu caracterizate prin valorile Ct ale RT-PCR; sau transformate în încărcătură virală per ml de eșantion, dacă este cazul.
- (⁵) În funcție de concepția dispozitivului și de natura variantei genetice. În scopul evaluării, cel puțin 3 eșantioane trebuie să fie reprezentate pentru fiecare variantă genetică relevantă.
- (⁶) Colectarea eșantioanelor și elementele de colectare, cum ar fi tampoane, tampoane de extracție etc., trebuie să facă parte din evaluare. În cazul în care prelevarea/prepararea brevetată a eșantioanelor nu este inclusă în dispozitiv, performanța dispozitivului se investighează pentru o gamă aplicabilă de dispozitive de prelevare de eșantioane. În cazul în care eșantionul nu este testat imediat, de exemplu după un anumit timp de transport, se investighează stabilitatea antigenului.
- (⁷) Altele decât testele rapide, adică dispozitive oficiale de laborator, de exemplu imunozotare enzimatică, teste automatizate etc.
- (⁸) Sensibilitatea de $\geq 80\%$, respectiv $\geq 85\%$, trebuie să fie pentru toate tipurile de eșantioane declarate. Toate tipurile de eșantioane declarate se compară cu rezultatele pereche ale NAT pentru eșantioane nazofaringiene.
- (⁹) Trebuie demonstrată relația dintre sensibilitatea testului antigenic și cea a NAT; sensibilitatea poate fi demonstrată în raport cu diferite intervale de încărcare virală și cu pragul de infecțiozitate. Se descriu NAT și metoda de extracție utilizate.
- (¹⁰) Cu excepția cazului în care există un standard internațional disponibil, sensibilitatea analitică poate fi testată prin serii de diluție ale unor preparate interne de virus, comparativ cu alte teste antigenice și cu NAT; în cazul în care se utilizează virus inactivat, se investighează efectul inactivării și al congelării/decongelării antigenului.
- (¹¹) De exemplu, stafilococi și streptococi care exprimă proteina A sau G.

Tabelul 5: Dispozitive pe bază de NAT vizând ARN-ul SARS-CoV-2

Caracteristici de performanță	Eșantion	ARN SARS-CoV-2 calitativ	ARN SARS-CoV-2 cantitativ
Sensibilitate			
Sensibilitate analitică: LOD	Primul standard internațional al OMS pentru ARN-ul SARS-CoV-2 (cod NIBSC 20/146; 7.70 Log ₁₀ IU/mL) Standarde secundare calibrate în raport cu SI OMS	În conformitate cu Farmacopeea Europeană. Ghid de validare a NAT: câteva serii de diluție în gama concentrației de graniță; analiză statistică (de exemplu, analiză Probit) pe bază a cel puțin 24 de duplicate; calculul valorii de departajare la care 95 % din rezultate sunt pozitive	În conformitate cu Farmacopeea Europeană. Ghid de validare a NAT: câteva serii de diluții ale preparatelor de referință calibrate în concentrație de graniță; analiză statistică (de exemplu, analiză Probit) pe bază a cel puțin 24 de duplicate; calculul valorii de departajare la care 95 % din rezultate sunt pozitive ca LOD
Limita de cuantificare; caracteristici ale cuantificării	Primul standard internațional al OMS pentru ARN-ul SARS-CoV-2 (cod NIBSC 20/146; 7.70 Log ₁₀ IU/mL) Standarde secundare calibrate în raport cu SI OMS		Diluții (semi-log ₁₀ sau mai puțin) ale preparatelor de referință calibrate; determinarea limitei inferioare, superioare de cuantificare, LOD, precizie, acuratețe, interval de măsurare „liniar”, „interval dinamic”. Acidul nucleic-țintă sintetic poate fi utilizat ca standard secundar pentru a atinge niveluri de concentrație mai mari. A se demonstra reproductibilitatea la diferite nivele ale concentrației.

Sensibilitate pentru diagnostic: ARN al unor tulpini diferite de SARS-CoV-2	Eșantioane de la pacienți determinate ca pozitive pentru ARN-ul SARS-CoV-2 cu ajutorul unui dispozitiv comparator din diferite regiuni și grupuri de focare epidemice; variante de secvențe Seriile de diluție ale culturilor celulare pozitive pentru SARS-CoV-2 (izolate) pot servi ca înlocuitori potențiali	≥ 100 ⁽¹⁾	
Eficiența cuantificării	Eșantioane de la pacienți determinate ca pozitive pentru ARN-ul SARS-CoV-2 din diferite regiuni și grupuri de focare epidemice; variante de secvențe cu valori cantitative obținute de dispozitivul de comparație Seriile de diluție ale culturilor celulare pozitive pentru ARN-ul SARS-CoV-2 pot servi ca înlocuitori potențiali		≥ 100
Incluzivitate	Test <i>In silico</i> ⁽²⁾ ; cel puțin două regiuni genetice-țintă independente în cadrul unui test (cu dublă concepție)	Dovada unei concepții adecvate a unui dispozitiv: alinieri ale secvenței primerului/probei cu secvențele publicate ale SARS-CoV-2	Dovada unei concepții adecvate a unui dispozitiv: alinieri ale secvenței primerului/probei cu secvențele publicate ale SARS-CoV-2

Specificitate

Specificitate pentru diagnostic	Eșantioane umane de ARN al SARS-CoV-2 negative	≥ 500	≥ 100
Test <i>In silico</i> ⁽²⁾		Dovada unei concepții adecvate a unui dispozitiv (alinieri ale secvenței); verificarea periodică a secvențelor primerului/probei în raport cu înregistrările secvențelor dintr-o bancă de date	Dovada unei concepții adecvate a unui dispozitiv (alinieri ale secvenței); verificarea periodică a secvențelor primerului/probei în raport cu înregistrările secvențelor dintr-o bancă de date
Reactivitate încrucișată	eșantioane pozitive (diferite concentrații) pentru coronavirusurile umane înrudite 229E, HKU1, OC43, NL63, MERS; SARS CoV-1 dacă există; Virusul gripal A, B; VRS; <i>Legionella pneumophila</i> ; culturile celulare pozitive pot servi ca înlocuitori potențiali	≥ 20 în total	≥ 20 în total

Robustețe

Contaminare		Cel puțin 5 testări folosind alternativ eșantioane puternic pozitive și negative Titrurile de virus din eșantioanele puternic pozitive trebuie să fie reprezentative pentru titrurile mari de virus care apar în mod natural.	Cel puțin 5 testări folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și negative
-------------	--	--	---

Inhibiție		Control intern utilizat de preferință pe parcursul întregii proceduri NAT	Control intern utilizat de preferință pe parcursul întregii proceduri NAT
Rata globală de eșec al sistemului care generează rezultate fals negative; 99/100 teste pozitive		≥ 100 de eșantioane îmbogățite cu virusuri la o concentrație egală cu de 3 × concentrația de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive (3 × LOD)	≥ 100 de eșantioane îmbogățite cu virusuri la o concentrație egală cu de 3 × concentrația de departajare la care 95 % dintre testări sunt pozitive (3 × LOD)

(¹) În cazul în care dispozitivul este destinat a fi utilizat pentru mai multe tipuri de eșantioane, sunt necesare 100 de eșantioane pentru fiecare tip de eșantion. Dacă această cerință nu este posibil să fie respectată din cauza unor în circumstanțe excepționale (de exemplu, în cazul în care colectarea eșantioanelor este foarte invazivă), producătorul trebuie să furnizeze o justificare și dovezi ale echivalenței matricei.

(²) Producătorul trebuie să documenteze dovezile privind verificările periodice proactive de supraveghere în raport cu înregistrările actualizate dintr-o bancă de date în raportul de monitorizare a performanței ulterioare introducerii pe piață.

Tabelul 6: Cerințe suplimentare pentru autotestele vizând antigeni ai SARS-CoV-2 (¹)

Caracteristici de performanță	Eșantioane (²)	Numărul de utilizatori nespecialiști
Interpretarea rezultatelor (³)	Interpretarea rezultatelor (⁴) de către nespecialiști reflectând următorul interval de niveluri de reactivitate: — nereactiv — reactiv — slab reactiv (⁵) — invalid	≥ 100
Sensibilitate pentru diagnostic (⁶)	Utilizatori nespecialiști despre care se știe că sunt pozitivi la testele antigenice (⁷) (⁸)	≥ 30
Specificitate pentru diagnostic (⁹)	Utilizatori nespecialiști care nu își cunosc starea (⁵)	≥ 60

(¹) Se presupune că performanța subiacentă a autotestului a fost deja demonstrată anterior prin evaluarea unui test profesional de aceeași concepție ca autotestul respectiv supus evaluării. În cazul în care pentru eșantioanele destinate autotestării în cauză nu există o variantă de test profesional corespunzătoare, comparația se efectuează cu eșantionul standard (de exemplu, tampoane nazofaringiene pentru testul antigenic, ser sau plasmă pentru testul de depistare a anticorpilor) al testului profesional corespunzător.

(²) Pentru fiecare tip de eșantion autoutilizat declarat cu dispozitivul (de exemplu, nazal, spută, salivă, sânge integral etc.).

(³) Studiul de interpretare a rezultatelor trebuie să includă citirea și interpretarea rezultatelor testelor de către cel puțin 100 de nespecialiști, fiecare nespecialist citind rezultate din intervalul specificat de niveluri de reactivitate a rezultatelor. Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

(⁴) Testele se efectuează înainte de studiul de interpretare a rezultatelor utilizând, ori de câte ori este posibil, tipul de eșantion preconizat de producător. Testele pot fi efectuate pe eșantioane simulate pe baza matricei naturale a tipului de eșantion respectiv.

(⁵) O proporție mai mare a eșantioanelor trebuie să se situeze în intervalul de rezultate slab pozitive aproape de valoarea de departajare sau de LOD a testului.

(⁶) În comparație cu RT-PCR. Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

(⁷) Persoane care nu cunosc rezultatul diagnosticului profesional înainte de autotestare și care efectuează întreaga procedură de testare, de la colectarea eșantioanelor și tratarea prealabilă a eșantioanelor (tamponare, extracție cu soluție-tampon etc.) până la citire.

(⁸) Subiecți aflați în perioada de până la aproximativ 7 zile de la debutul simptomelor.

(⁹) Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

Tabelul 7: Cerințe suplimentare pentru autotestele vizând anticorpi anti-SARS-CoV-2 ⁽¹⁾

Caracteristici de performanță	Eșantioane ⁽²⁾	Numărul de utilizatori nespecialiști
Interpretarea rezultatelor ⁽³⁾	Interpretarea rezultatelor ⁽⁴⁾ de către nespecialiști reflectând următorul interval de niveluri de reactivitate: — nereactiv — reactiv — slab reactiv ⁽⁵⁾ — invalid	≥ 100
Sensibilitate pentru diagnostic ⁽⁶⁾	Utilizatori nespecialiști despre care se știe că sunt pozitivi la testele de depistare a anticorpilor ⁽⁷⁾	≥ 100
Specificitate pentru diagnostic ⁽⁸⁾	Utilizatori nespecialiști care nu își cunosc starea ⁽⁵⁾	≥ 100

⁽¹⁾ Se presupune că performanța subiacentă a autotestului a fost deja demonstrată anterior prin evaluarea unui test profesional de aceeași concepție ca autotestul respectiv supus evaluării. În cazul în care pentru eșantioanele destinate autotestării în cauză nu există o variantă de test profesional corespunzătoare, comparația se efectuează cu eșantionul standard (de exemplu, tamponare nazofaringiene pentru testul antigenic, ser sau plasmă pentru testul de depistare a anticorpilor) al testului profesional corespunzător.

⁽²⁾ Pentru fiecare tip de eșantion autoutilizat declarat cu dispozitivul (de exemplu, nazal, spută, salivă, sânge integral etc.).

⁽³⁾ Studiul de interpretare a rezultatelor trebuie să includă citirea și interpretarea rezultatelor testelor de către cel puțin 100 de nespecialiști, fiecare nespecialist citind rezultate din intervalul specificat de niveluri de reactivitate a rezultatelor. Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

⁽⁴⁾ Testele se efectuează înainte de studiul de interpretare a rezultatelor utilizând, ori de câte ori este posibil, tipul de eșantion preconizat de producător. Testele pot fi efectuate pe eșantioane simulate pe baza matricei naturale a tipului de eșantion respectiv.

⁽⁵⁾ O proporție mai mare a eșantioanelor trebuie să se situeze în intervalul de rezultate slab pozitive aproape de valoarea de departajare sau de LOD a testului.

⁽⁶⁾ Cu antecedente anterioare de infecție inițială cu SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR; în comparație cu un rezultat confirmat anterior al prezenței anticorpilor. Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.

⁽⁷⁾ Persoane care nu cunosc rezultatul diagnosticului profesional înainte de autotestare și care efectuează întreaga procedură de testare, de la colectarea eșantioanelor și tratarea prealabilă a eșantioanelor (tamponare, extracție cu soluție-tampon etc.) până la citire.

⁽⁸⁾ Producătorul trebuie să determine concordanța dintre citirea de către un utilizator nespecialist și citirea de către un utilizator specialist.