Il presente testo è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. Le istituzioni dell'Unione non assumono alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni facenti fede degli atti pertinenti, compresi i loro preamboli, sono quelle pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea e disponibili in EUR-Lex. Tali testi ufficiali sono direttamente accessibili attraverso i link inseriti nel presente documento

►**B**

DECISIONE DELLA COMMISSIONE

del 7 maggio 2002

relativa alle specifiche tecniche comuni per i dispositivi medico-diagnostici in vitro

[notificata con il numero C(2002) 1344]

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(2002/364/CE)

(GU L 131 del 16.5.2002, pag. 17)

Modificata da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
►**M1**	Decisione 2009/108/CE della Commissione del 3 febbraio 2009	L 39	34	10.2.2009
►**M2**	Decisione 2009/886/CE della Commissione del 27 novembre 2009	L 318	25	4.12.2009
►**M3**	Decisione 2011/869/UE della Commissione del 20 dicembre 2011	L 341	63	22.12.2011
►**M4**	Decisione di esecuzione (UE) 2019/1244 della Commissione dell'1 luglio 2019	L 193	1	19.7.2019

▼B

DECISIONE DELLA COMMISSIONE

del 7 maggio 2002

relativa alle specifiche tecniche comuni per i dispositivi medico-diagnostici in vitro

[notificata con il numero C(2002) 1344]

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(2002/364/CE)

Articolo 1

Le specifiche tecniche di cui all'allegato della presente decisione sono adottate come specifiche tecniche comuni per i dispositivi medico-diagnostici in vitro di cui all'allegato II, elenco A, della direttiva 98/79/CE.

Articolo 2

Gli Stati membri sono destinatari della presente decisione.

▼M2

ALLEGATO

SPECIFICHE TECNICHE COMUNI (CTS) PER I DISPOSITIVI MEDICO-DIAGNOSTICI IN VITRO

1. CAMPO DI APPLICAZIONE

Le specifiche tecniche comuni descritte nel presente allegato vanno applicate nell'ambito delle finalità di cui all'elenco A dell'allegato II della direttiva 98/79/CE.

2. DEFINIZIONI E TERMINI

Sensibilità (diagnostica)

La probabilità che il dispositivo fornisca un risultato positivo in presenza del marcatore bersaglio.

Vero positivo

Un campione noto come positivo per il marcatore bersaglio e correttamente classificato dal dispositivo.

Falso negativo

Un campione noto come positivo per il marcatore bersaglio e classificato erroneamente dal dispositivo.

Specificità (diagnostica)

La probabilità che il dispositivo fornisca un risultato negativo in assenza del marcatore bersaglio.

Falso positivo

Un campione noto come negativo per il marcatore bersaglio e classificato erroneamente dal dispositivo.

Vero negativo

Un campione noto come negativo per il marcatore bersaglio e classificato correttamente dal dispositivo.

Sensibilità analitica

La sensibilità analitica può essere espressa come il limite di rivelazione, cioè la quantità minima di marcatore bersaglio che può essere esattamente rivelata.

Specificità analitica

La specificità analitica indica la capacità del metodo di determinare il solo marcatore bersaglio.

Tecniche per l'amplificazione degli acidi nucleici (Nucleic acid amplification techniques — NAT)

La sigla «NAT» è usata nelle prove destinate a rivelare o a quantificare gli acidi nucleici mediante l'amplificazione di una sequenza bersaglio, l'amplificazione di un segnale o l'ibridazione.

Test rapido

«Test rapido» indica dispositivi medico-diagnostici in vitro qualitativi o semiquantitativi, usati singolarmente o in una piccola serie, che coinvolgono procedure non automatizzate e sono stati destinati a fornire un risultato in tempi rapidi.

Robustezza

La robustezza di una procedura analitica indica la capacità di quest'ultima di non essere influenzata da piccole ma volute variazioni dei parametri di metodo e fornisce un'indicazione della sua affidabilità della procedura analitica nell'uso normale.

▼M2

Tasso globale d'errore del sistema

Il tasso globale d'errore del sistema è la frequenza degli errori quando l'intero processo è eseguito come prescritto dal fabbricante.

Test di conferma

«Test di conferma» indica un test usato per confermare un risultato reattivo di un test di screening.

Test di tipizzazione virale

«Test di tipizzazione virale» indica un test di tipizzazione con campioni positivi già noti, non utilizzati per la diagnosi primaria dell'infezione o per lo screening.

Campioni di sieroconversione dell'HIV

«Campioni di sieroconversione dell'HIV» indica:

— antigene p24 e/o HIV RNA positivo, e

— riconosciuto da tutti i test di screening dell'anticorpo, e

— risultato positivo o indeterminato nei test di conferma.

Campioni di sieroconversione precoce dell'HIV

«Sieroconversione precoce dei campioni di HIV» indica:

— antigene p24 e/o HIV RNA positivo, e

— non riconosciuto da tutti i test di screening dell'anticorpo, e

— risultato indeterminato o negativo nei test di conferma.

3. SPECIFICHE TECNICHE COMUNI (CTS) DEI PRODOTTI ELENCATI ALL'ALLEGATO II, ELENCO A, DELLA DIRETTIVA 98/79/CE

3.1. **CTS per la valutazione delle prestazioni dei reagenti e dei prodotti reagenti per la rilevazione, la conferma e la quantificazione in campioni umani dei marcatori di infezione da HIV (HIV 1 e HIV 2), HTLV I e II ed epatite B, C e D**

Principi generali

▼M4

3.1.1. I dispositivi atti a identificare infezioni virali devono soddisfare i requisiti di sensibilità e specificità di cui alle tabelle 1 e 5 in base al tipo di virus e alle copie rilevate (antigene e/o anticorpo). Cfr. inoltre il principio di cui al punto 3.1.11 per i test di screening.

▼M2

3.1.2. I dispositivi che il fabbricante ha destinato all'analisi di liquidi biologici diversi dal siero o dal plasma, come l'urina, la saliva, ecc. devono soddisfare gli stessi requisiti di sensibilità e specificità delle CTS per le prove sul siero o sul plasma. La valutazione delle prestazioni va effettuata su campioni degli stessi soggetti in entrambi i test da approvare e in un'analisi del rispettivo siero o plasma.

3.1.3. I dispositivi che il fabbricante ha destinato all'autodiagnosi, cioè a essere utilizzati a domicilio, devono soddisfare gli stessi requisiti di sensibilità e specificità delle CTS dei corrispondenti dispositivi per uso professionale. Le parti pertinenti della valutazione delle prestazioni vanno eseguite (o ripetute) da utenti «profani» al fine di convalidare il funzionamento del dispositivo e le istruzioni per l'uso.

▼M2

3.1.4. Tutte le valutazioni delle prestazioni vanno effettuate per confronto diretto con un dispositivo già in uso, allineato ai più recenti aggiornamenti. Se il dispositivo usato per il confronto è sul mercato al momento della valutazione delle prestazioni, esso dovrà recare il marchio CE.

3.1.5. Se, durante la valutazione si individuano risultati di test discordanti, tali discordanze vanno, per quanto possibile, risolte; ad esempio:

— effettuando test complementari sul campione discordante,

— ricorrendo ad altri metodi o ad altri marcatori,

— riesaminando lo stato clinico e la diagnosi del paziente, nonché

— sottoponendo a test campioni successivi.

3.1.6. Le valutazioni delle prestazioni vanno effettuate su una popolazione equivalente alla popolazione europea.

3.1.7. I campioni positivi usati nella valutazione delle prestazioni vanno selezionati in modo da riflettere stadi diversi della malattia, diversi modelli anticorpali, diversi genotipi e sottotipi, mutanti, ecc.

3.1.8. La sensibilità con i campioni veri positivi e di sieroconversione va valutata come segue.

3.1.8.1. La sensibilità dei test diagnostici durante la sieroconversione deve corrispondere agli standard più aggiornati. Che l'ulteriore analisi degli stessi pannelli o dei pannelli supplementari della sieroconversione sia effettuato dall'organismo notificato o dal fabbricante, i risultati devono confermare i dati iniziali di valutazione delle prestazioni (cfr. tabella 1). I pannelli della sieroconversione dovrebbero iniziare con uno o più test sanguigni negativi e gli intervalli tra i test dovrebbero essere brevi.

3.1.8.2. Riguardo ai dispositivi usati per gli screening del sangue (esclusi i test HBsAg e anti-HBc), tutti i campioni veri positivi devono risultare positivi al test effettuato con il dispositivo cui va apposto il marchio CE (tabella 1). Per i test HBsAg e anti-HBc il nuovo dispositivo deve avere una prestazione globale almeno equivalente a quella del dispositivo già in uso (cfr. punto 3.1.4).

3.1.8.3. Riguardo ai test HIV:

— tutti i campioni di sieroconversione dell'HIV vanno identificati come positivi, e

— vanno testati almeno 40 campioni di sieroconversione precoce dell'HIV. I risultati devono riflettere gli standard più aggiornati.

3.1.9. L'analisi delle prestazioni dei test di screening deve comprendere 25 campioni positivi di siero e/o plasma fresco (se disponibile per le infezioni rare) «dello stesso giorno» (≤ 1 giorno dopo il prelievo).

3.1.10. I campioni negativi usati in una valutazione delle prestazioni sono definiti in modo da rappresentare le popolazioni bersaglio a cui il test è destinato, ad esempio donatori di sangue, pazienti ricoverati, donne in gravidanza, ecc.

3.1.11. Per valutare le prestazioni dei test di screening (tabella 1), le popolazioni di donatori di sangue esaminate devono provenire da almeno due centri trasfusionali e consistere in donazioni di sangue consecutive, non selezionate al fine di escludere donatori alla prima donazione.

▼M2

3.1.12. A meno che non sia diversamente specificato nelle tabelle allegate, i dispositivi devono presentare una specificità pari ad almeno il 99,5 % per le donazioni di sangue. La specificità è calcolata in base alla frequenza dei risultati ripetutamente reattivi (cioè «falsi positivi») tra i donatori di sangue negativi per il relativo marcatore.

3.1.13. Nell'ambito della valutazione delle prestazioni, occorre esaminare i dispositivi per stabilire l'effetto di potenziali sostanze interferenti. Le potenziali sostanze interferenti da valutare dipenderanno in parte dalla composizione del reagente e dalla configurazione dell'analisi. Le potenziali sostanze interferenti vanno identificate nell'ambito dell'analisi obbligatoria dei rischi, prevista dai requisiti essenziali di ogni nuovo dispositivo, ma può includere, ad esempio:

— campioni rappresentanti infezioni «affini»,

— campioni provenienti da donne multipare (donne che hanno avuto più di una gravidanza) o da pazienti positivi per il fattore reumatoide,

— per gli antigeni ricombinanti, anticorpi umani contro i componenti del sistema di espressione, ad esempio anti E. coli o anti-lievito.

3.1.14. Per i dispositivi destinati dal fabbricante a essere usati con il siero e il plasma, la valutazione delle prestazioni deve dimostrare l'equivalenza tra siero e plasma. Ciò va dimostrato per almeno 50 donazioni (25 positive e 25 negative).

3.1.15. Per i dispositivi destinati dal fabbricante a essere usati con il plasma, la valutazione delle prestazioni deve verificare le prestazioni del dispositivo utilizzando tutti i coagulanti indicati dal fabbricante per l'uso del dispositivo. Ciò va dimostrato per almeno 50 donazioni (25 positive e 25 negative).

3.1.16. Nel quadro dell'analisi dei rischi prevista, il tasso globale d'errore del sistema che porti a risultati falsi negativi va stabilito in base a test ripetuti su campioni a bassa positività.

3.1.17. Se un nuovo dispositivo medico-diagnostico in vitro di cui all'allegato II, elenco A, non è specificatamente disciplinato dalle specifiche tecniche comuni (CTS), si ricorrerà a CTS per un dispositivo affine. Si possono individuare dispositivi affini per vari motivi, ad esempio per lo stesso uso, o per uno simile, o per rischi analoghi.

▼M4

3.2. **Requisiti supplementari per i test combinati antigene e anticorpo dell'HIV e dell'HCV**

3.2.1. I test combinati antigene e anticorpo dell'HIV destinati alla rilevazione dell'antigene p24 dell'HIV 1 e dell'anticorpo dell'HIV 1 e 2 devono soddisfare i requisiti di sensibilità e specificità di cui alle tabelle 1 e 5.

3.2.2. I test combinati antigene e anticorpo del virus dell'epatite C (HCV) destinati alla rilevazione dell'antigene dell'HCV e dell'anticorpo dell'HCV devono soddisfare i requisiti di sensibilità e specificità di cui alle tabelle 1 e 5. I pannelli della sieroconversione dell'HCV per la valutazione dei test combinati antigene e anticorpo dell'HCV devono iniziare con uno o più test ematici negativi e comprendere elementi relativi allo stadio precoce dell'infezione da HCV (antigene del core HCV e/o HCV RNA positivo ma anti-HCV negativo). I test combinati antigene e anticorpo dell'HCV devono dimostrare una maggiore sensibilità nel rilevare lo stadio precoce dell'infezione da HCV rispetto ai test relativi unicamente all'anticorpo dell'HCV.

▼M2

3.3. **Requisiti supplementari per le tecniche di amplificazione dell'acido nucleico (NAT)**

I criteri per la valutazione delle prestazioni dei test NAT si trovano nella tabella 2.

3.3.1. Per i test di amplificazione di una sequenza bersaglio, il controllo di funzionalità di ogni test campione (controllo interno) deve corrispondere agli standard più aggiornati. Se possibile, occorre effettuare tale controllo nel corso dell'intero processo: estrazione, amplificazione/ibridazione, rilevazione.

▼M4

3.3.2. La sensibilità analitica o il limite di rilevazione dei test NAT si esprimono con un valore limite positivo del 95 %. Questa è la concentrazione dell'analita in cui il 95 % dei test effettuati dà risultati positivi dopo diluizioni in serie di un materiale di riferimento internazionale, ove disponibile, quale uno standard internazionale dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) o di un materiale di riferimento calibrato secondo uno standard internazionale dell'OMS.

3.3.2. *bis.* I test NAT qualitativi dell'HIV, destinati ad essere utilizzati per rilevare la presenza dell'HIV nel sangue e nei suoi componenti, in cellule, tessuti od organi, o in uno dei loro derivati, al fine di valutare la loro idoneità per trasfusioni, trapianti o somministrazione di cellule, devono essere concepiti per rilevare sia l'HIV 1 sia l'HIV 2.

3.3.2. *ter.* I test NAT qualitativi dell'HIV, diversi dai test di tipizzazione virale, devono essere concepiti in modo da compensare il potenziale insuccesso delle NAT in una regione bersaglio dell'HIV 1, anche con l'impiego di due regioni bersaglio distinte.

▼M2

3.3.3. La rilevazione del genotipo va dimostrata con un'adeguata convalida del disegno del primer o della sonda e con test effettuati su campioni di genotipi caratterizzati.

3.3.4. I risultati dei test NAT quantitativi saranno conformi a standard internazionali o a materiali di riferimento calibrati, se disponibili, e andranno espressi nelle unità internazionali usate nello specifico campo di applicazione.

3.3.5. I test NAT possono essere usati per individuare il virus in campioni anticorpo-negativi, cioè campioni di presieroconversione. I virus di complessi immuni possono comportarsi diversamente rispetto ai virus liberi, per esempio nella fase di centrifugazione. Negli studi di robustezza è perciò importante che siano compresi campioni anticorpo-negativi («presieroconversione»).

3.3.6. Per indagare potenziali reazioni incrociate, durante gli esami di robustezza vanno effettuati almeno 5 test alternando campioni ad alta positività e negatività. I campioni ad alta positività devono includere campioni con titoli virali naturalmente elevati.

3.3.7. Il tasso totale di errore del sistema che conduce ai risultati falsi negativi va determinato provando campioni debolmente positivi. I campioni debolmente positivi devono contenere una concentrazione di virus pari a 3 volte la concentrazione virale positiva limite del 95 %.

▼M2

3.4. **CTS per il controllo del rilascio, da parte del fabbricante, di reagenti e di prodotti reagenti per la rilevazione, la conferma e la quantificazione in campioni umani dei marcatori di infezione da HIV (HIV 1 e HIV 2), HTLV I e HTLV II ed epatite B, C e D (solo test immunologici)**

3.4.1. I criteri per il controllo del rilascio da parte del fabbricante devono garantire che ogni lotto identifichi in modo coerente i relativi antigeni, epitopi e anticorpi.

3.4.2. Il controllo da parte del fabbricante del rilascio dei lotti per test di screening comprende almeno 100 campioni negativi per l'analita corrispondente.

3.5. **CTS per valutare le prestazioni di reagenti e prodotti reagenti al fine di determinare gli antigeni dei seguenti gruppi sanguigni: sistema del gruppo sanguigno ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); sistema Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); sistema Kell: KEL1 (K)**

Nella tabella 9 sono elencati i criteri per valutare le prestazioni di reagenti e prodotti reagenti al fine di determinare gli antigeni dei gruppi sanguigni: sistema del gruppo sanguigno ABO: ABO01 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); sistema Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); sistema Kell: KEL1 (K)

3.5.1. Tutte le valutazioni delle prestazioni vanno effettuate per confronto diretto con un dispositivo già in uso, allineato ai più recenti aggiornamenti. Se il dispositivo usato per il confronto è sul mercato al momento della valutazione delle prestazioni, esso dovrà recare il marchio CE.

3.5.2. Se, durante la valutazione si individuano risultati di test discordanti, tali discordanze vanno, per quanto possibile, risolte; ad esempio:

— effettuando test complementari sul campione discordante,

— utilizzando altri metodi.

3.5.3. Le valutazioni delle prestazioni sono effettuate su una popolazione equivalente alla popolazione europea.

3.5.4. I campioni positivi utilizzati per la valutazione delle prestazioni sono selezionati in modo da riflettere l'espressione di antigeni varianti e deboli.

3.5.5. Nell'ambito della valutazione delle prestazioni, occorre esaminare i dispositivi per stabilire l'effetto di potenziali sostanze interferenti. Le potenziali sostanze interferenti da valutare dipenderanno in parte dalla composizione del reagente e dalla configurazione dell'analisi. Tali sostanze sono identificate nel quadro dell'analisi dei rischi prevista dai requisiti essenziali per ogni nuovo dispositivo.

3.5.6. Per i dispositivi destinati dal fabbricante a essere usati con il plasma, la valutazione delle prestazioni deve verificare le prestazioni del dispositivo utilizzando tutti i coagulanti indicati dal fabbricante per l'uso del dispositivo. La dimostrazione deve essere effettuata per almeno 50 donazioni.

3.6. **CTS per il controllo del rilascio, da parte del fabbricante, di reagenti e prodotti reagenti al fine di determinare gli antigeni dei seguenti gruppi sanguigni: sistema del gruppo sanguigno ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); sistema Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); sistema Kell: KEL1 (K)**

▼M2

3.6.1. I criteri per il controllo del rilascio da parte del fabbricante devono garantire che ogni lotto identifichi in modo coerente i relativi antigeni, epitopi e anticorpi.

3.6.2. La tabella 10 elenca i requisiti per il controllo del rilascio dei lotti da parte del fabbricante.

▼M3

3.7. **CTS per i test di screening ematico della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)**

Le CTS per i test di screening ematico della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) sono riportate nella tabella 11.

▼M4

Tabella 1

Test di screening: anti-HIV 1 e 2, Ag/Ab dell'HIV 1 e 2, anti-HTLV I e II, anti-HCV, Ag/Ab dell'HCV, HBsAg, anti-HBc

		anti-HIV 1 e 2, Ag/Ab dell'HIV 1 e 2	anti-HTLV I e II	anti-HCV, Ag/Ab dell'HCV	HBsAg	Anti-HBc
Sensibilità diagnostica	Campioni positivi	400 HIV 1 100 HIV 2 compresi 40 sottotipi non B, tutti i sottotipi HIV 1 disponibili dovrebbero essere rappresentati da almeno 3 campioni per sottotipo	300 HTLV I 100 HTLV II	400 (campioni positivi) compresi i campioni da stadi d'infezione diversi e che riflettono diversi modelli anticorpali. Genotipo 1-4: > 20 campioni per genotipo (compresi sottotipi non-A di genotipo 4); 5: > 5 campioni; 6: se disponibili.	400 tenendo conto dei sottotipi	400 compresa la valutazione di altri marcatori HBV
	Pannelli di sieroconversione	20 pannelli 10 pannelli supplementari (presso l'organismo notificato o il fabbricante)	Da definire quando disponibile	20 pannelli 10 pannelli supplementari (presso l'organismo notificato o il fabbricante)	20 pannelli 10 pannelli supplementari (presso l'organismo notificato o il fabbricante)	Da definire quando disponibile
Sensibilità analitica	Norme				0,130 IU/ml (norma internazionale dell'OMS: terza norma internazionale per HBsAg, sottotipi ayw1/adw2, genotipo B4 dell'HBV, codice NIBSC: 12/226)	
Specificità	Donatori non selezionati (compresi i donatori per la prima volta)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pazienti ospedalizzati	200	200	200	200	200
	Campioni di sangue a possibile reazione incrociata (RF+, virus affini, donne incinte, ecc.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabella 2

Test NAT per HIV1, HCV, HBV, HTLV I e II (test qualitativi e quantitativi; senza tipizzazione molecolare)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I e II		Criteri di accettazione
NAT	qualitativi	quantitativi	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi qualitativi	
Sensibilità Limite di rilevazione Rilevazione di sensibilità analitica (IU/ml; definita da norme OMS o su materiali di riferimento calibrati)	Secondo gli orientamenti di convalida della PE ([1]): varie diluizioni successive in concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore limite al 95 %	Limite di rilevazione come per i test qualitativi; limite di quantificazione: diluizioni (mezzo-log10 o meno) di preparazioni calibrate di riferimento, definizione del limite di quantificazione inferiore e superiore, precisione, accuratezza, intervallo di misurazione «lineare», «intervallo dinamico» Dimostrare la riproducibilità a diversi livelli di concentrazione	Secondo gli orientamenti di convalida della PE ([1]): varie diluizioni successive in concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore limite al 95 %		Secondo gli orientamenti di convalida della PE ([1]): varie diluizioni successive in concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore limite al 95 %		Secondo gli orientamenti di convalida della PE ([1]): varie diluizioni successive in concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore limite al 95 %		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I e II		Criteri di accettazione
NAT	qualitativi	quantitativi	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi qualitativi	
Efficacia della rilevazione/quantificazione del genotipo/sottotipo	Almeno 10 campioni per sottotipo (se disponibili)	Serie di diluizioni di tutti i genotipi/sottotipi pertinenti, preferibilmente dei materiali di riferimento, se disponibili	Almeno 10 campioni per genottotipo (se disponibili)		Se sono disponibili materiali di riferimento calibrati del genotipo		Se sono disponibili materiali di riferimento calibrati del genotipo		
	Supernatanti da coltura cellulare (possono sostituire i sottotipi rari di HIV 1)	Possono essere usati trascrizioni o plasmidi quantificati da metodi appropriati.							
	Secondo la linea guida di convalida della PE [1] se esistono materiali di riferimento calibrati per sottotipo; la trascrizione in vitro è accettabile		Secondo la linea guida di convalida della PE [1] se esistono materiali di riferimento calibrati per sottotipo; la trascrizione in vitro è accettabile		Secondo la linea guida di convalida della PE [1] se esistono materiali di riferimento calibrati per sottotipo; la trascrizione in vitro è accettabile		Secondo la linea guida di convalida della PE [1] se esistono materiali di riferimento calibrati per sottotipo; la trascrizione in vitro è accettabile		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I e II		Criteri di accettazione
NAT	qualitativi	quantitativi	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi qualitativi	
Campioni negativi di specificità diagnostica	500 donatori di sangue	100 donatori di sangue	500 donatori di sangue		500 donatori di sangue		500 donazioni singole di sangue		
Marcatori con possibile reazione incrociata	Dimostrando che la concezione del test è adeguata (ad esempio comparando le sequenze) e/o provando almeno 10 campioni positivi di retrovirus umani (ad esempio HTLV)	Come per i test qualitativi	Secondo la concezione del test e/o provando almeno 10 campioni positivi di flavivirus (ad esempio HGV, YFV)		Secondo la concezione del test e/o provando almeno 10 campioni positivi al virus DNA		Secondo la concezione del test e/o provando almeno 10 campioni positivi di retrovirus umani (ad esempio HGV)		
Robustezza		Come per i test qualitativi							
Contaminazione incrociata	Almeno 5 serie, alternando campioni fortemente positivi (notoriamente presenti in natura) e negativi		Almeno 5 serie, alternando campioni fortemente positivi (notoriamente presenti in natura) e negativi		Almeno 5 serie, alternando campioni fortemente positivi (notoriamente presenti in natura) e negativi		Almeno 5 serie, alternando campioni fortemente positivi (notoriamente presenti in natura) e negativi		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I e II		Criteri di accettazione
NAT	qualitativi	quantitativi	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi come per i test quantitativi HIV	qualitativi	quantitativi qualitativi	
Inibizione	Controllo interno preferibilmente per l'intera procedura NAT		Controllo interno preferibilmente per l'intera procedura NAT		Controllo interno preferibilmente per l'intera procedura NAT		Controllo interno preferibilmente per l'intera procedura NAT		
Tasso totale di errore del sistema che conduce a risultati falsi	Almeno 100 campioni infettati dal virus pari a 3 volte la concentrazione virale positiva di limite del 95 %		Almeno 100 campioni infettati dal virus pari a 3 volte la concentrazione virale positiva di limite del 95 %		Almeno 100 campioni infettati dal virus con 3x la pari a 3 volte la concentrazione virale positiva di limite del 95 %		Almeno 100 campioni infettati dal virus pari a 3 volte la concentrazione virale positiva di limite del 95 %		99 % di test positivi

([1]) European Pharmacopoeia guideline.

Note: I criteri di accettazione per il «tasso totale di insuccesso del sistema che conduce a risultati falsi» è di 99 test positivi su 100.Per i test quantitativi NAT verrà effettuato uno studio su almeno 100 campioni positivi che riflettano le condizioni abituali degli utenti (ad esempio nessuna preselezione dei campioni). Parallelamente, dovranno essere generati risultati comparativi con un altro sistema di test NAT.Per i test NAT qualitativi verrà effettuato uno studio sulla sensibilità diagnostica utilizzando almeno 10 pannelli di sieroconversione. Parallelamente, dovranno essere generati risultati comparativi con un altro sistema di test NAT.

▼M2

Tabella 3

Test rapidi anti-HIV 1 e 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I e II

		anti-HIV1 e 2	anti-HCV	HBsAg	anti-HBc	anti-HTLV I e II	Criteri di accettazione
Sensibilità diagnostica	Campioni positivi	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening
	Pannelli di sieroconversione	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening	Criteri identici a quelli dei test di screening
Specificità diagnostica	Campioni negativi	1 000 donazioni di sangue	1 000 donazioni di sangue	1 000 donazioni di sangue	1 000 donazioni di sangue	1 000 donazioni di sangue	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)
		200 campioni clinici	200 campioni clinici	200 campioni clinici	200 campioni clinici	200 campioni clinici	
		200 campioni da donne incinte	200 campioni da donne incinte	200 campioni da donne incinte		200 campioni da donne incinte	
		100 campioni potenzialmente interferenti	100 campioni potenzialmente interferenti	100 campioni potenzialmente interferenti	100 campioni potenzialmente interferenti	100 campioni potenzialmente interferenti	

▼M2

Tabella 4

Test di conferma e/o supplementari per anti-HIV 1 e 2, anti-HTLV I e II, anti-HCV, HBsAg

		Test di conferma anti-HIV	Test di conferma anti-HTLV	Test supplementare HCV	Test di conferma HBsAg	Criteri di accettazione
Sensibilità diagnostica	Campioni positivi	200 HIV 1 e 100 HIV 2 Compresi i campioni da stadi d'infezione diversi e che riflettono diversi modelli anticorpali.	200 HTLV I e 100 HTLV II	300 HCV (campioni positivi) Compresi i campioni da stadi d'infezione diversi e che riflettono diversi modelli anticorpali. Genotipi 1 - 4: > 20 campioni per genotipo (compresi sottotipi non-A di gen otipo 4); 5: > 5 campioni 6: se disponibili.	300 HBsAg Compresi i campioni da stadi d'infezione diversi 20 campioni «altamente positivi» (> 26 IU/ml); 20 campioni vicini al valore limite	Identificazione corretta come positivo (o indeterminato), non come negativo
	Pannelli di sieroconversione	15 pannelli di sieroconversione/pannelli a basso titolo		15 pannelli di sieroconversione/pannelli a basso titolo	15 pannelli di sieroconversione/pannelli a basso titolo	
Sensibilità analitica	Norme				Seconda norma internazionale per l'HBsAg, sottotipo adw2, genotipo A, codice NIBSC: 00/588	
Specificità diagnostica	Campioni negativi	200 donazioni di sangue 200 campioni clinici che comprendano donne incinte 50 campioni potenzialmente interferenti, comprendenti campioni con risultati indeterminati in altri test di conferma	200 donazioni di sangue 200 campioni clinici che comprendano donne incinte 50 campioni potenzialmente interferenti, comprendenti campioni con risultati indeterminati in altri test di conferma	200 donazioni di sangue 200 campioni clinici che comprendano donne incinte 50 campioni potenzialmente interferenti, comprendenti campioni con risultati indeterminati in altri test supplementari	10 falsi positivi se disponibili dalla valutazione delle prestazioni del test di screening ([1]) 50 campioni potenzialmente interferenti	Nessun risultato falso positivo ([1]) nessuna neutralizzazione

([1]) Criteri di accettazione: nessuna neutralizzazione per test di conferma HBsAg.

▼M4

Tabella 5

Antigene dell'HIV 1, Ag/Ab dell'HIV, antigene dell'HCV, Ag/Ab dell'HCV

		Test dell'antigene dell'HIV 1 e dell'Ag/Ab dell'HIV	Test dell'antigene dell'HCV e dell'Ag/Ab dell'HCV	Criteri di accettazione
Sensibilità diagnostica	Campioni positivi	50 positivi all'antigene dell'HIV 1 50 supernatanti di coltura cellulare comprendenti diversi sottotipi di HIV 1 e HIV 2	25 campioni positivi all'antigene del core HCV e/o all'HCV RNA ma negativi all'anti-HCV, compresi i genotipi HCV da 1 a 6 (motivare l'eventuale indisponibilità di un genotipo).	Cfr. il principio generale di cui al punto 3.1.8.
	Pannelli di sieroconversione ([1])	20 pannelli di sieroconversione/pannelli a basso titolo	20 pannelli di sieroconversione/pannelli a basso titolo	
Sensibilità analitica	Norme	Antigene p24 dell'HIV 1, primo reagente di riferimento internazionale, codice NIBSC: 90/636	Il limite di rilevazione dell'antigene del core HCV deve essere esaminato utilizzando le diluizioni di cui alla norma internazionale dell'OMS relativa all'antigene del core HCV: (codice di prodotto dell'antigene del core HCV: PEI 129096/12)	Per l'antigene p24 dell'HIV 1: ≤ 2 IU/ml
Specificità diagnostica		200 donazioni di sangue 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	200 donazioni di sangue, 200 campioni clinici, 50 campioni potenzialmente interferenti	>99,5 % dopo neutralizzazione o, se il test della neutralizzazione non è disponibile, dopo la risoluzione dello status del campione secondo i principi generali di cui al punto 3.1.5

([1]) Il numero totale dei pannelli di sieroconversione per i test combinati antigene/anticorpo (tabelle da 1 a 5) può essere inferiore o uguale a 30

▼M2

Tabella 6

Test di sierotipizzazione e genotipizzazione: HCV

		Test di sierotipizzazione e genotipizzazione dell'HCV	Criteri di accettazione
Sensibilità diagnostica	Campioni positivi	200 (campioni positivi) Compresi i campioni da stadi d'infezione diversi e che riflettono diversi modelli anticorpali. Genotipi 1-4: > 20 campioni per genotipo (compresi sottotipi non-A di genotipo 4); 5: > 5 campioni; 6: se disponibili	≥ 95 % di concordanza tra sierotipizzazione e genotipizzazione > 95 % di concordanza tra genotipizzazione e sequenziamento
Specificità diagnostica	Campioni negativi	100	

▼M2

Tabella 7

Marcatori dell'HBV: anti-HBs, anti -HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

		anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	HBeAg	Criteri di accettazione
Sensibilità diagnostica	Campioni positivi	100 soggetti vaccinati 100 soggetti infettati per via naturale	200 Compresi i campioni da stadi d'infezione diversi (acuti/cronici, ecc.) I criteri di accettazione vanno applicati solo a campioni provenienti da stadi d'infezione acuti	200 Compresi i campioni da stadi d'infezione diversi (acuti/cronici, ecc.)	200 Compresi i campioni da stadi d'infezione diversi (acuti/cronici, ecc.)	≥ 98 %
	Pannelli di sieroconversione	10 pannelli di campioni sequenziali o sieroconversioni anti-HBs	Se disponibili			
Sensibilità analitica	Norme	Primo preparato di riferimento internazionale OMS del 1977; NIBSC, Regno Unito			Antigene di riferimento 82 per HBe; PEI, Germania	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Specificità diagnostica	Campioni negativi	500 Compresi campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	200 donazioni di sangue 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	200 donazioni di sangue 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	200 donazioni di sangue 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	≥ 98 %

▼M2

Tabella 8

Marcatori HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, antigene Delta

		anti-HDV	anti-HDV IgM	Antigene Delta	Criteri di accettazione
Sensibilità diagnostica	Campioni positivi	100 Indicazione di marcatori HBV	50 Indicazione di marcatori HBV	10 Indicazione di marcatori HBV	≥ 98 %
Specificità diagnostica	Campioni negativi	200 Compresi campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	200 Compresi campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	200 Compresi campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti	≥ 98 %

Tabella 9

Antigeni del gruppo sanguigno nei sistemi dei gruppi sanguigni ABO, Rh e Kell

	1	2	3
Specificità	Numero di prove per metodo raccomandato	Numero totale di campioni da provare per il lancio di un prodotto	Numero totale di campioni da provare per una nuova formulazione o per l'uso di reagenti ben caratterizzati
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A,B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

Criteri di accettazione:

Tutti i reagenti di cui sopra devono dare risultati di prova comparabili a quelli dei reagenti già in uso e avere prestazioni accettabili riguardo alla reattività prevista del dispositivo. Per i reagenti già in uso, di cui siano stati modificati o estesi l'uso o l'applicazione, vanno effettuate ulteriori prove in conformità ai requisiti descritti alla colonna 1 (cfr. sopra).

La valutazione delle prestazioni dei reagenti anti-D comprenderà prove su una serie di campioni di RH1 (D) debole e di RH1 (D) parziale, a seconda dell'uso previsto del prodotto.

Caratteristiche:

Campioni clinici: 10 % della popolazione studiata
Campioni neonatali: > 2 % della popolazione studiata
Campioni ABO: > 40 % A, B positivi
«D debole»: > 2 % di RH1 (D) positivi

▼M2

Tabella 10

Criteri di rilascio dei lotti per reagenti e prodotti reagenti destinati a determinare antigeni del gruppo sanguigno nei sistemi dei gruppi sanguigni ABO, Rh e Kell

Requisiti di valutazione della specificità per ogni reagente

1. **Reagenti per test**

Reagenti del gruppo sanguigno	Numero minimo di cellule di controllo da esaminare							
	Reazioni positive					Reazioni negative		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	D debole			r'r	r'r	rr
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R2R2	r'r	rr
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R1R1		
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1			3		
	R1R2	R2r	r'r			R1R1	r'r	rr
Anti-RH 3 (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		

(*) Solo mediante tecniche raccomandate, se viene indicata la reattività a tali antigeni.

Nota: I reagenti policlonali devono essere provati su un pannello di cellule più ampio per confermare la specificità ed escludere la presenza di anticorpi di contaminazione indesiderati.

Criteri di accettazione:

Per ogni lotto di reagenti i risultati devono essere inequivocabilmente positivi o negativi per tutte le tecniche raccomandate, conformemente ai risultati ottenuti con i dati della valutazione delle prestazioni.

2. **Materiali di controllo (globuli rossi)**

Il fenotipo dei globuli rossi utilizzati per il controllo dei reagenti per la tipizzazione dei gruppi sanguigni sopraelencati deve essere confermato utilizzando un dispositivo riconosciuto.

▼M3

Tabella 11

test di screening ematico della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)

	Materiale	Numero di campioni	Criteri di accettazione
Sensibilità analitica	Porzioni di cervello affette da vMCJ nel plasma umano (numero di riferimento dell'OMS: NHBY0/0003)	24 replicati di ciascuna di tre diluizioni del materiale, numero di riferimento dell'OMS: NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	23 dei 24 replicati individuati a 1×10^4
	Porzioni di milza affette da vMCJ nel plasma umano (10 % omogenato di milza — numero di riferimento NIBSC: NHSY0/0009)	24 replicati di ciascuna di tre diluizioni del materiale, numero di riferimento NIBSC: NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	23 dei 24 replicati individuati a 1×10
Sensibilità diagnostica	A) campione da modelli animali appropriati	Tanti campioni quanti sono ragionevolmente possibili e disponibili e minimo 10	90 %
	B) campioni da esseri umani affetti da vMCJ clinica conclamata	Tanti campioni quanti sono ragionevolmente possibili e disponibili e minimo 10	90 %
		Solo nel caso in cui 10 campioni non siano disponibili: — il numero di campioni sottoposti a prova può essere compreso tra 6 e 9 — tutti i campioni disponibili devono essere sottoposti a prova	Non più di un risultato falso negativo
Specificità analitica	Campioni di sangue a possibile reazione incrociata	100	
Specificità diagnostica	Campioni di plasma umano normale provenienti da una zona a bassa esposizione alla BSE	5 000	Almeno 99,5 %