Acest document are doar scop informativ și nu produce efecte juridice. Instituțiile Uniunii nu își asumă răspunderea pentru conținutul său. Versiunile autentice ale actelor relevante, inclusiv preambulul acestora, sunt cele publicate în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene și disponibile pe site-ul EUR-Lex. Aceste texte oficiale pot fi consultate accesând linkurile integrate în prezentul document.

►**B**

DECIZIA COMISIEI

din 7 mai 2002

privind specificațiile tehnice comune ale dispozitivelor medicale pentru diagnosticare *in vitro*

[notificată cu numărul C(2002) 1344]

(Text cu relevanță pentru SEE)

(2002/364/CE)

(JO L 131, 16.5.2002, p. 17)

Astfel cum a fost modificată prin:

		Jurnalul Oficial		
		NR.	Pagina	Data
►**M1**	Decizia 2009/108/CE Comisiei din 3 februarie 2009	L 39	34	10.2.2009
►**M2**	Decizia 2009/886/CE Comisiei din 27 noiembrie 2009	L 318	25	4.12.2009
►**M3**	Decizia 2011/869/UE Comisiei din 20 decembrie 2011	L 341	63	22.12.2011
►**M4**	Decizia de punere în aplicare (UE) 2019/1244 a Comisiei din 1 iulie 2019	L 193	1	19.7.2019

▼B

DECIZIA COMISIEI

din 7 mai 2002

privind specificaţiile tehnice comune ale dispozitivelor medicale pentru diagnosticare *in vitro*

[notificată cu numărul C(2002) 1344]

(Text cu relevanţă pentru SEE)

(2002/364/CE)

Articolul 1

Specificaţiile tehnice stabilite în anexa la prezenta directivă se adoptă ca specificaţii tehnice comune cu privire la dispozitive medicale pentru diagnosticare *in vitro* din lista A din anexa II la Directiva 98/79/CE.

Articolul 2

Prezenta decizie se adresează statelor membre.

▼M2

ANEXĂ

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

1. DOMENIU DE APLICARE

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

2. DEFINIŢII ȘI TERMENI

Sensibilitate (de diagnostic)

Probabilitatea ca un dispozitiv să dea un rezultat pozitiv în prezenţa markerului-ţintă.

Adevărat pozitiv

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

Fals negativ

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

Specificitate (de diagnostic)

Probabilitatea ca un dispozitiv să dea un rezultat negativ în absenţa markerului-ţintă.

Fals pozitiv

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

Adevărat negativ

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

Sensibilitate analitică

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

Specificitate analitică

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

Tehnici de amplificare a acizilor nucleici (TAN)

Termenul „TAN” se folosește pentru testele de detectare și/sau de cuantificare a acizilor nucleici prin amplificarea unei secvenţe-ţintă sau a unui semnal sau prin hibridizare.

Test rapid

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

Robusteţe

Robusteţea unei tehnici de analiză înseamnă capacitatea unei tehnici de analiză de a nu fi afectată de variaţiile slabe, dar deliberate, ale parametrilor metodei și oferă o indicaţie a fiabilităţii sale în condiţii normale de utilizare.

▼M2

Rată globală de eșec a sistemului

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

Test de confirmare

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

Test de genotipare a virusului

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

Eșantioane de seroconversie HIV

Eșantioane de seroconversie HIV înseamnă:

— antigen p. 24 și/sau RNA-HIV pozitive; și

— recunoscute de toate testele de screening pentru anticorpi; și

— testate pentru confirmare cu rezultat pozitiv sau nedeterminat.

Eșantioane de seroconversie precoce HIV

Eșantioane de seroconversie precoce HIV înseamnă:

— antigen p. 24 și/sau RNA-HIV pozitive; și

— nerecunoscute de toate testele de screening pentru anticorpi; și

— testate pentru confirmare cu rezultat nedeterminat sau negativ.

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

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

Principii generale

▼M4

3.1.1. Dispozitivele care detectează infecțiile virale îndeplinesc cerințele de sensibilitate și de specificitate prevăzute în tabelul 1 și în tabelul 5 în conformitate cu tipul de virus și entitățile detectate (antigen și/sau anticorp). A se vedea, de asemenea, principiul 3.1.11 pentru testele de screening.

▼M2

3.1.2. Dispozitivele destinate de către producător testării fluidelor biologice, altele decât ser sau plasmă, de exemplu urină, salivă etc., trebuie să îndeplinească aceleași cerințe STC de sensibilitate și specificitate ca și testele pentru ser sau plasmă. Evaluarea performanțelor se face prin testarea eșantioanelor de fluide biologice prelevate de la aceiași indivizi, atât prin testele supuse aprobării, cât și prin teste recunoscute pentru respectivele determinări serice sau plasmatice.

3.1.3. Dispozitivele destinate de către producător autotestării, de exemplu utilizarea la domiciliu, trebuie să îndeplinească aceleași cerințe STC de sensibilitate și specificitate ca și dispozitivele similare pentru utilizarea profesională. Elementele relevante ale evaluării performanței trebuie efectuate (sau repetate) de către utilizatorii neprofesioniști corespunzători pentru a valida funcționarea dispozitivului și instrucțiunile de utilizare.

▼M2

3.1.4. Toate evaluările performanţelor se realizează prin comparaţie directă cu un dispozitiv recunoscut ca fiind în stadiul actual al tehnologiei. Dispozitivul folosit pentru comparaţie trebuie să poarte marcajul CE, dacă există pe piaţă la momentul evaluării performanţei.

3.1.5. În cazul în care se înregistrează rezultate discordante în timpul evaluării, acestea se soluţionează în măsura posibilului, de exemplu:

— prin evaluarea eșantioanelor discordante cu teste suplimentare;

— prin utilizarea altor metode sau markeri;

— prin examen de stare clinică și diagnosticarea pacientului; și

— prin testarea eșantioanelor prelevate ulterior.

3.1.6. Evaluările performanţelor se efectuează pe o populaţie echivalentă cu cea europeană.

3.1.7. Eșantioanele pozitive utilizate pentru evaluarea performanţelor se selecţionează astfel încât să reflecte diferitele stadii ale bolii (bolilor) respective, diferitele profiluri de anticorpi, diferitele genotipuri, subtipuri, mutaţii etc.

3.1.8. Sensibilitatea pentru eșantioane adevărat pozitive și de seroconversie se evaluează după cum urmează:

3.1.8.1. Sensibilitatea testelor de diagnosticare în seroconversie trebuie să fie în stadiul actual al tehnologiei. În cazul în care organismul notificat sau producătorul efectuează teste suplimentare pe același panel sau pe panele de seroconversie diferite, rezultatele trebuie să confirme evaluările iniţiale ale performanţelor (a se vedea tabelul 1). Panelele de seroconversie trebuie să înceapă cu o sângerare negativă (sângerări negative) și intervalele de sângerare trebuie să fie mici.

3.1.8.2. În cazul testelor de sânge de screening (cu excepţia testelor AgHBs și anti-HBc), toate eșantioanele adevărat pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive cu ajutorul unui dispozitiv pentru a fi marcate CE (a se vedea tabelul 1). În cazul testelor AgHBs și anti-HBc, performanţele globale ale noilor dispozitive trebuie să fie cel puţin echivalente cu cele ale dispozitivelor recunoscute (a se vedea punctul 3.1.4).

3.1.8.3. În ceea ce privește testele HIV:

— toate eșantioanele de seroconversie HIV se identifică drept pozitive; și

— se testează cel puţin 40 de eșantioane de preseroconversie HIV. Rezultatele trebuie să fie conforme cu stadiul actual al tehnologiei.

3.1.9. Evaluarea performanţelor testelor de screening include 25 de probe pozitive (în cazul în care sunt disponibile pentru infecţiile rare) de ser și/sau plasmă „de aceeași zi” (≤ 1 zi după prelevare).

3.1.10. Eșantioanele negative utilizate în timpul evaluării performanţelor trebuie să fie reprezentative pentru populaţia-ţintă a testului (de exemplu, donatori de sânge, pacienţi spitalizaţi, femei însărcinate).

3.1.11. Pentru evaluările de performanţă a testelor de screening (tabelul 1), populaţiile de donatori de sânge investigate trebuie să provină din cel puţin două centre de donare de sânge și trebuie să reprezinte donaţii consecutive de sânge care nu au fost selecţionate pentru excluderea persoanelor care donează pentru prima dată.

▼M2

3.1.12. Dispozitivele trebuie să aibă o specificitate de minimum 99,5 % pentru donațiile de sânge, cu excepția menționilor contrare din tabelele atașate. Specificitatea se calculează pe baza frecvenței rezultatelor reactive repetabile (fals pozitive) printre donatorii de sânge negativi pentru markerul-țintă.

3.1.13. Evaluarea performanțelor cuprinde și evaluarea dispozitivelor pentru a se stabili influența substanțelor cu potențial de interferență. Acestea din urmă depind într-o oarecare măsură de compoziția reactivilor și de configurația testului. Substanțele cu potențial de interferență se identifică în cadrul unei analize de risc impusă de cerințele esențiale aplicabile fiecărui dispozitiv nou, dar pot include, de exemplu:

— eșantioane reprezentând infecții „înrudite”;

— eșantioane ce provin de la femei multipare (femei care au avut mai multe sarcini) sau de la pacienți pozitivi la factorul reumatoid;

— pentru antigenele recombinante, anticorpii umani la componente ale sistemului de expresie, de exemplu anti-E.coli, antidrojdie.

3.1.14. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu ser și plasmă, evaluarea performanțelor trebuie să demonstreze echivalența ser-plasmă. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate (25 pozitive și 25 negative).

3.1.15. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu plasmă, evaluarea va verifica performanțele dispozitivului cu utilizarea totalității anticoagulanților indicați de producător pentru utilizarea dispozitivului. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate (25 pozitive și 25 negative).

3.1.16. În cadrul analizei de risc impuse, rata globală de eșec care generează rezultate fals negative este stabilită prin teste repetate pe eșantioane slab pozitive.

3.1.17. Dacă un nou dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro din anexa II lista A nu este acoperit în mod particular de specificațiile tehnice comune, se ține cont de specificațiile tehnice comune pentru un dispozitiv asemănător. Dispozitivele asemănătoare se pot identifica pe criterii diferite, de exemplu prin utilizarea într-un scop similar sau prin riscuri similare.

▼M4

3.2. **Cerințe suplimentare privind testele combinate antigen/anticorp pentru HIV și VHC.**

3.2.1. Testele combinate antigen/anticorp pentru HIV și VHC destinate depistării antigenului HIV-1 p24 și anticorpului HIV-1/2 îndeplinesc cerințele de sensibilitate și de specificitate prevăzute în tabelul 1 și în tabelul 5.

3.2.2. Testele combinate antigen/anticorp pentru virusul hepatitei C (HCV) destinate depistării antigenului și anticorpului HCV îndeplinesc cerințele de sensibilitate și de specificitate prevăzute în tabelul 1 și în tabelul 5. Panelele de seroconversie HCV pentru evaluarea testelor combinate antigen/anticorp pentru HCV încep cu una sau mai multe sângerări negative și cuprind membri ai panelelor din infecția HCV timpurie (antigen core HCV și/sau HCV RNA pozitiv, dar anti-HCV negativ). Testele combinate antigen/anticorp pentru HCV trebuie să prezinte o sensibilitate îmbunătățită în infecția HCV timpurie în comparație cu testele vizând numai anticorpul HCV.

▼M2

3.3. **Cerinţe suplimentare pentru tehnici de amplificare a acizilor nucleici (TAN)**

Tabelul 2 prezintă criteriile de evaluare a performanţelor testelor TAN.

3.3.1. În cazul testelor de amplificare a unei secvenţe-ţintă, se face un control de funcţionalitate pentru fiecare eşantion de testare (control intern) conform stadiului actual al tehnologiei. Acest control trebuie să se folosească pe cât posibil pe parcursul întregului proces, adică la extragere, amplificare/hibridizare, detectare.

▼M4

3.3.2. Sensibilitatea analitică sau limita de detecţie pentru testele TAN se exprimă prin valoarea-limită pozitivă de 95 %. Aceasta este concentraţia de analit la care 95 % dintre rezultatele testelor sunt pozitive după diluţii în serie ale unui material de referinţă internaţional, când este disponibil, precum un standard internaţional al OMS sau un material de referinţă calibrat în raport cu standardul internaţional al OMS.

3.3.2a. Testele calitative TAN pentru HIV destinate a fi utilizate pentru detectarea prezenţei HIV în sânge, în componentele sanguine, în celule, în ţesuturi sau organe sau în oricare dintre derivatele lor, în vederea evaluării adecvării acestora pentru transfuzie, pentru transplant sau pentru administrarea de celule, se concep astfel încât să detecteze atât HIV-1, cât și HIV-2.

3.3.2b. Testele calitative TAN pentru HIV, altele decât testele de genotipare a virusului, se concep astfel încât să compenseze un defect potenţial al unei regiuni-ţintă HIV-1 TAN, de exemplu prin utilizarea a două regiuni-ţintă independente.

▼M2

3.3.3. Detectarea genotipului se demonstrează printr-o validare corespunzătoare a primerului sau a conceptului sondei și se validează, de asemenea, prin testarea eșantioanelor de genotipuri caracterizate.

3.3.4. Rezultatele testelor cantitative TAN trebuie să respecte standardele internaţionale sau materialele de referinţă calibrate, în funcţie de disponibilităţi, și sunt exprimate în unităţi internaţionale utilizate în domeniul de aplicare respectiv.

3.3.5. Se pot folosi teste TAN și la detectarea virusului în eșantioane anticorp negative, mai precis, eșantioane de preseroconversie. Virusurile din complexul imun pot avea un comportament diferit de cel al virusurilor libere, de exemplu în timpul unei etape de centrifugare. În consecinţă, este important ca studiile de robusteţe să includă eșantioane anticorp negative (preseroconversie).

3.3.6. În cazul investigaţiilor privind influenţa potenţială a eșantioanelor consecutive, în analizele de robusteţe se vor efectua cel puţin cinci serii, alternând eșantioane puternic pozitive și puternic negative. Eșantioanele puternic pozitive conţin eșantioane cu titruri virale înalte survenite în mod natural.

3.3.7. Rata globală de eșec care generează rezultate fals negative se stabilește prin testarea eșantioanelor slab pozitive. Acestea trebuie să conţină o concentraţie virală echivalentă cu de trei ori concentraţia virală pozitivă de 95 %.

▼M2

3.4. **STC pentru testare la eliberare de către producător de reactivi și produse reactive pentru detectarea, confirmarea și cuantificarea în eșantioane prelevate de la organisme umane a markerilor de infecție HIV (HIV 1 și 2), HTLV I și II și a hepatitei B, C și D (exclusiv teste imunologice)**

3.4.1. Criteriile de testare la eliberare de către producător asigură identificarea consecventă de către fiecare lot a antigenelor, a epitopilor și a anticorpilor relevanți.

3.4.2. Testarea de către producător la eliberarea loturilor de teste de screening include cel puțin 100 de eșantioane negative pentru analitul relevant.

3.5. **STC pentru evaluarea performanțelor reactivilor și a produselor reactive pentru stabilirea antigenelor pentru următoarele grupe de sânge: Sistemul grupelor sangvine ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Sistemul grupelor sangvine Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Sistemul grupelor sangvine Kell: KEL1 (K)**

Criterii pentru evaluarea performanțelor reactivilor și produselor reactive pentru stabilirea antigenelor de grupă de sânge: Sistemul grupelor sangvine ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Sistemul grupelor sangvine Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Sistemul grupelor sangvine Kell KEL1 (K): se găsește în tabelul 9.

3.5.1. Toate evaluările performanțelor se realizează prin comparație directă cu un dispozitiv recunoscut ca fiind în stadiul actual al tehnologiei. Dispozitivul folosit pentru comparație trebuie să poarte marcajul CE dacă există pe piață la momentul evaluării performanței.

3.5.2. În cazul în care se înregistrează rezultate discordante în timpul evaluării, acestea se soluționează în măsura posibilului, de exemplu:

— prin evaluarea eșantioanelor discordante cu teste suplimentare;

— prin utilizarea unei metode alternative.

3.5.3. Evaluările performanțelor se efectuează pe o populație echivalentă cu cea europeană.

3.5.4. Eșantioanele pozitive utilizate pentru evaluarea performanțelor se selecționează astfel încât să reflecte antigene variante și slăbite.

3.5.5. Evaluarea performanțelor cuprinde și evaluarea dispozitivelor pentru a se stabili influența substanțelor cu potențial de interferență. Acestea din urmă depind într-o oarecare măsură de compoziția reactivilor și de configurația testului. Ele sunt identificate printr-o analiză de risc impusă de cerințele esențiale aplicabile fiecărui dispozitiv nou.

3.5.6. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu plasmă, evaluarea va verifica performanțele dispozitivului cu utilizarea totalității anticoagulanților indicați de producător pentru utilizarea dispozitivului. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate.

3.6. **STC pentru testarea la eliberare de către fabricanți a reactivilor și a produselor reactive pentru stabilirea antigenelor de grupă de sânge: Sistemul grupelor sangvine ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); Sistemul grupelor sangvine Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Sistemul grupelor sangvine Kell: KEL1 (K)**

▼M2

3.6.1. Criteriile de testare la eliberare de către producător asigură identificarea consecventă de către fiecare lot a antigenelor, a epitopilor și a anticorpilor relevanți.

3.6.2. Tabelul 10 prezintă cerințele de testare la eliberarea loturilor de către producător.

▼M3

3.7. **STC pentru teste pentru screeningul sângelui pentru varianta bolii Creutzfeldt-Jakob (vCJD)**

STC pentru teste pentru screeningul sângelui pentru varianta bolii Creutzfeldt-Jakob sunt stabilite în tabelul 11.

▼M4

Tabelul 1

Teste de screening: anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab, anti-HTLV I/II, anti-HCV, HCV Ag/Ab, HBsAg, anti-HBc

		anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab	Anti-HTLV-I/II	anti-HCV, HCV Ag/Ab	HBsAg	Anti-HBc
Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	400 HIV-1 100 HIV-2 toate subtipurile HIV/1 disponibile, inclusiv 40 de subtipuri non-B, trebuie să fie reprezentate prin cel puţin 3 probe pentru fiecare subtip	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (probe pozitive) Include probe din diferite stadii de infecţie şi reflectă diferite profiluri de anticorpi. Genotip 1-4: > 20 de probe pentru fiecare genotip (inclusiv subtipurile non-a ale genotipului 4); 5: > 5 probe; 6: dacă sunt disponibile	400 Include luarea în considerare a subtipurilor	400 Include evaluarea altor markeri HBV
	Panele de seroconversie	20 de panele 10 alte panele (la organismul notificat sau la producător)	A se defini atunci când sunt disponibile	20 de panele 10 alte panele (la organismul notificat sau la producător)	20 de panele 10 alte panele (la organismul notificat sau la producător)	A se defini atunci când sunt disponibile
Sensibilitatea analitică	Standarde				0,130 UI/ml (Standardul internaţional OMS: Al treilea Standard internaţional pentru AgHBs, subtipurile ayw1/adw2, HBV genotip B4, cod NIBSC: 12/226)	
Specificitate	Donatori neselectaţi (inclusiv persoane care donează pentru prima dată)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pacienţi spitalizaţi	200	200	200	200	200
	Probe de sânge cu potenţial de reacţie încrucişată (RF+, virusuri înrudite, femei însărcinate, etc.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabelul 2

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

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptabilitate
TAN	Calitative	Cantitative	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	
Sensibilitate Limita de detecţie Detecţie de sensibilitate analitică (UI/ml; definită pe baza standardelor OMS sau a unor materiale de referinţă calibrate)	Conform ghidului de validare PE ([1]): mai multe serii de diluţie în gama concentraţiei-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puţin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %	Limita de detecţie: în ceea ce priveşte testele calitative. Limita de cuantificare: diluţii (0,5 log10 sau mai puţin) din preparatele de referinţă calibrate, definiţii ale limitelor de cuantificare inferioară şi superioară, precizie, acurateţe, gamă de măsurare „liniară”„gamă dinamică”. A se demonstra reproductibilitatea la diferite nivele ale concentraţiei.	Conform ghidului de validare PE ([1]): mai multe serii de diluţie în gama concentraţiei-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puţin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %		Conform ghidului de validare PE ([1]): mai multe serii de diluţie în gama concentraţiei-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puţin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %		Conform ghidului de validare PE ([1]): mai multe serii de diluţie în gama concentraţiei-limită; analiză statistică (de exemplu analiza probit) pe bază de cel puţin 24 de repetări; calculul valorii-limită la 95 %		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptabilitate
TAN	Calitative	Cantitative	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	
Eficiența detectării/cuantificării genotipului/subtipului	Cel puțin 10 eșantioane pentru fiecare subtip (în funcție de disponibilitate)	Serii de diluție pentru fiecare genotip/subtip relevant, de preferință din materiale de referință, în măsura disponibilității	Cel puțin 10 eșantioane pentru fiecare genotip (în funcție de disponibilitate)		În funcție de disponibilitatea materialelor de referință calibrate pentru genotip		În funcție de disponibilitatea materialelor de referință calibrate pentru genotip		
	Supernatanți ai culturilor de celule (se pot substitui unor subtipuri rare HIV-1)	Se pot folosi transcripturi sau plasmide cuantificate prin metode corespunzătoare.							
	Conform ghidului de validare PE ([1]) în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi *in vitro*		Conform ghidului de validare PE ([1]) în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi *in vitro*		Conform ghidului de validare PE ([1]) în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi *in vitro*		Conform ghidului de validare PE ([1]) în măsura disponibilității materialelor de referință calibrate pentru subtipuri; se pot folosi transcripturi *in vitro*		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptabilitate
TAN	Calitative	Cantitative	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	
Specificitate diagnostică, eșantioane negative	500 de donatori de sânge	100 de donatori de sânge	500 de donatori de sânge		500 de donatori de sânge		500 de donații de sânge individuale		
Markeri cu potențial de reacție încrucișată	Prin dovezi ale unei concepții corespunzătoare a testului (de exemplu comparare secvențială) și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru retrovirusuri umane (de exemplu HTLV)	În ceea ce privește testele calitative	Prin concepția testelor și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru flavivirusuri umane (de exemplu HGV, YFV)		Prin concepția testelor și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru alte ADN virusuri		Prin concepția testelor și/sau testarea a cel puțin 10 eșantioane pozitive pentru retrovirusuri umane (de exemplu HIV-)		
Robustețe		În ceea ce privește testele calitative							
Contaminare încrucișată	Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative		Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative		Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative		Cel puțin 5 serii folosind alternativ eșantioane puternic pozitive (despre care se cunoaște că apar în mod natural) și eșantioane negative		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptabilitate
TAN	Calitative	Cantitative	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	Calitative	Cantitative Cantitative pentru HIV	
Inhibare	Control intern, utilizat de preferinţă pe parcursul întregii proceduri TAN		Control intern, utilizat de preferinţă pe parcursul întregii proceduri TAN		Control intern, utilizat de preferinţă pe parcursul întregii proceduri TAN		Control intern, utilizat de preferinţă pe parcursul întregii proceduri TAN		
Rata globală de eşec care generează rezultate fals negative	Cel puţin 100 de eşantioane însămânţate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		Cel puţin 100 de eşantioane însămânţate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		Cel puţin 100 de eşantioane însămânţate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		Cel puţin 100 de eşantioane însămânţate cu virus cu 3 x valoarea-limită la 95 %		99/100 teste pozitive

([1]) Orientare a Farmacopeii europene.

Note: Criteriu de acceptare „rată globală de eşec care generează rezultate fals negative”: 99/100 din teste pozitive.Pentru TAN cantitative se realizează un studiu pe cel puţin 100 de probe pozitive care reflectă condiţiile de rutină pentru utilizatori (de exemplu fără preselectarea probelor). Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obţinute printr-un alt sistem TAN.Pentru TAN calitative se realizează un studiu asupra sensibilităţii de diagnostic, folosindu-se cel puţin 10 panele de seroconversie. Se generează în paralel rezultate comparative cu cele obţinute printr-un alt sistem TAN.

▼M2

Tabelul 3

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

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

▼M2

Tabelul 4

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

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

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

▼M4

Tabelul 5

Antigen HIV 1, Ag/Ac HIV, antigen HCV, Ag/Ac HCV

		Teste antigen HIV-1 și Ag/Ac HIV	Teste antigen HCV și Ag/Ac HCV	Criterii de acceptare
Sensibilitate de diagnostic	Probe pozitive	50 de probe pozitive HIV-1 50 de supernatanți ai culturilor de celule, inclusiv diferite subtipuri ale HIV-1 și HIV-2	25 de probe pozitive pentru antigenul core HCV și/sau HCV RNA, dar negative pentru anti-HCV, cuprinzând genotipurile HCV 1-6 (dacă un genotip nu este disponibil, se redactează o justificare)	A se vedea principiul general la punctul 3.1.8
	Panele de seroconversie ([1])	20 de panele de seroconversie/panele cu titru scăzut	20 de panele de seroconversie/panele cu titru scăzut	
Sensibilitatea analitică	Standarde	Antigen HIV-1 p24, primul reactiv de referință internațională, cod NIBSC: 90/636	Limita de detecție pentru antigenul core HCV se investighează utilizând diluții din standardul internațional al OMS pentru antigenul core HCV: (codul produsului pentru Ag core HCV: PEI 129096/12)	Pentru antigenul HIV-1 p24: ≤ 2 UI/ml
Specificitatea de diagnostic		200 de donații de sânge 200 de probe clinice 50 de eșantioane cu potențial de interferență	200 de donări de sânge, 200 de probe clinice, 50 de probe cu potențial de interferență	> 99,5 % după neutralizare sau, dacă nu este disponibil niciun test de neutralizare, după determinarea situației probei în conformitate cu principiile generale enunțate la punctul 3.1.5

([1]) Numărul total al panelelor de seroconversie pentru testele combinate Ag/Ac (din tabelele 1 și 5) nu este necesar să fie mai mari de 30.

▼M2

Tabelul 6

Test de identificare a serotipului și a genotipului HCV

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

▼M2

Tabelul 7

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

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

▼M2

Tabelul 8

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

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

Tabelul 9

Antigeni de grupă sangvină în sistemele de grupe sangvine ABO, Rh și Kell

	1	2	3
Specificitatea	Numărul de teste pe metodă recomandată	Număr total de eșantioane care trebuie să fie testate pentru un produs lansat	Numărul total de eșantioane care trebuie să fie testate pentru o formulă nouă sau pentru utilizarea unor reactivi bine caracterizați
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A,B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

Criterii de acceptare:

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

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

Condiții:

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

▼M2

Tabelul 10

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

Cerinţe de evaluare a specificităţii fiecărui reactiv

1. **Reactivi de testare**

Reactivi pentru determinarea grupelor sangvine	Numărul minim de celule de control care urmează a fi testate							
	Reacţii pozitive					Reacţii negative		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	Slab D			r'r	r'r	rr
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R2R2	r'r	rr
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R1R1		
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1			3		
	R1R2	R2r	r'r			R1R1	r'r	rr
Anti-RH3 (anti-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r'r			R2R2		
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anti-KEL1 (anti-K)	4					3		

(*) Numai prin tehnici recomandate prin care se susţine existenţa reactivităţii faţă de acești antigeni.

Notă: Reactivii policlonali trebuie să fie testaţi pe o gamă mai largă de celule pentru confirmarea specificităţii și pentru excluderea prezenţei nedorite a anticorpilor contaminanţi.

Criterii de acceptare:

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

2. **Materiale de control (eritrocite)**

Fenotipul de eritrocite utilizate pentru controlul reactivilor de identificare sangvină enumeraţi anterior ar trebui confirmat cu ajutorul unui dispozitiv consacrat.

▼M3

Tabelul 11

Teste pentru screeningul sângelui pentru varianta bolii Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

	Materialul	Numărul de eșantioane	Criterii de acceptare
Sensibilitate analitică	fragmente de creier afectat de vCJD în plasmă umană (număr de referinţă OMS NHBY0/0003)	24 de repetări din fiecare dintre cele trei diluţii ale materialului număr OMS NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	23 din 24 repetări detectate la 1×10^4
	fragmente de splină afectată de vCJD în plasmă umană (10 % omogenat de splină – număr de referinţă NIBSC NHSY0/0009)	24 de repetări din fiecare dintre cele trei diluţii ale materialului număr NIBSC NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	23 din 24 repetări detectate la 1×10
Sensibilitate de diagnostic	A. eșantion de la modele animale corespunzătoare	cât de multe eșantioane posibil în mod rezonabil și disponibile și cel puţin 10 eșantioane	90 %
	B. eșantion de la oameni cunoscuţi cu vCJD clinică	cât de multe eșantioane posibil în mod rezonabil și disponibile și cel puţin 10 eșantioane	90 %
		numai în cazul în care nu sunt disponibile 10 eșantioane: — numărul de eșantioane testate este cuprins între 6 și 9 — se testează toate eșantioanele disponibile	nu mai mult de un rezultat fals negativ
Specificitate analitică	eșantioane de sânge cu potenţial de reacţie încrucișată	100	
Specificitate de diagnostic	eșantioane de plasmă umană normală din zonă cu expunere scăzută la ESB	5 000	cel puţin 99,5 %