**Το παρόν έγγραφο αποτελεί απλώς βοήθημα τεκμηρίωσης και τα θεσμικά όργανα δεν αναλαμβάνουν καμία ευθύνη για το περιεχόμενό του**

►**B**

# ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

**της 7ης Μαΐου 2002**

**σχετικά με κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση in vitro**

*[κοινοποιηθείσα υπό τον αριθμό Ε(2002) 1344]*

**(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)**

(2002/364/ΕΚ)

(ΕΕ L 131 της 16.5.2002, σ. 17)

Τροποποιείται από:

| | | Επίσημη Εφημερίδα | | |
|---|---|---|---|---|
| | | αριθ. | σελίδα | ημερομηνία |
| ►**M1** | Απόφαση 2009/108/ΕΚ της Επιτροπής της 3ης Φεβρουαρίου 2009 | L 39 | 34 | 10.2.2009 |
| ►**M2** | Απόφαση 2009/886/ΕΚ της Επιτροπής της 27ης Νοεμβρίου 2009 | L 318 | 25 | 4.12.2009 |
| ►**M3** | Απόφαση 2011/869/ΕΕ της Επιτροπής της 20ής Δεκεμβρίου 2011 | L 341 | 63 | 22.12.2011 |

Διορθώνεται από:

►**C1** Διορθωτικό ΕΕ L 348 της 29.12.2009, σ. 94 (2002/364/ΕΚ)

▼B

# ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

**της 7ης Μαΐου 2002**

**σχετικά με κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση in vitro**

*[κοινοποιηθείσα υπό τον αριθμό Ε(2002) 1344]*

**(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)**

(2002/364/ΕΚ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 98/79/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Οκτωβρίου 1998, για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση in vitro [1], και ιδίως το άρθρο 5 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Η οδηγία 98/79/ΕΚ πρέπει να καθορίζει τις βασικές απαιτήσεις που πρέπει να πληρούν τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση in vitro όταν τα εν λόγω προϊόντα διατίθενται στην αγορά, η δε συμμόρφωση με τα εναρμονισμένα πρότυπα παρέχει τεκμήριο συμμόρφωσης με τις σχετικές βασικές απαιτήσεις.

(2) Κατ' εξαίρεση από αυτές τις γενικές αρχές, κατά την κατάρτιση των κοινών τεχνικών προδιαγραφών λαμβάνονται υπόψη οι τρέχουσες πρακτικές σε ορισμένα κράτη μέλη σύμφωνα με τις οποίες, για ορισμένα βοηθήματα που χρησιμοποιούνται κυρίως για την αξιολόγηση της ασφάλειας των προμηθειών αίματος και των δωριζόμενων οργάνων, οι εν λόγω προδιαγραφές θεσπίζονται από τις δημόσιες αρχές. Αυτές οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές είναι δυνατό να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της επαναξιολόγησης, των επιδόσεων.

(3) Επιστημονικοί εμπειρογνώμονες διαφόρων ενδιαφερομένων μερών συνέπραξαν στην κατάρτιση κοινών τεχνικών προδιαγραφών.

(4) Η οδηγία 98/79/ΕΚ προβλέπει ότι τα κράτη μέλη πρέπει να θεωρούν ότι συμμορφούνται προς τις βασικές απαιτήσεις, τα βοηθήματα που έχουν σχεδιασθεί και κατασκευασθεί σύμφωνα με τις κοινές τεχνικές προδιαγραφές που πρέπει να καταρτίζονται για ορισμένα βοηθήματα που ανήκουν στην κατηγορία υψηλότερου κινδύνου. Οι ως άνω προδιαγραφές θεσπίζουν τα κατάλληλα κριτήρια αξιολόγησης και επαναξιολόγησης των επιδόσεων, τα κριτήρια διάθεσης παρτίδων, τις μεθόδους και τα υλικά αναφοράς.

(5) Κατά γενικό κανόνα, οι κατασκευαστές πρέπει να υποχρεούνται να τηρούν τις κοινές τεχνικές προδιαγραφές. Εάν, για δεόντως αιτιολογημένους λόγους, οι κατασκευαστές δεν τηρούν τις προδιαγραφές αυτές, οφείλουν να εφαρμόζουν λύσεις τουλάχιστον ισοδύναμες προς αυτές.

(6) Τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα απόφαση είναι σύμφωνα με τη γνώμη της επιτροπής ιατροτεχνολογικών βοηθημάτων, που συστάθηκε δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 2 της οδηγίας 90/385/ΕΟΚ του Συμβουλίου [2],

[1] ΕΕ L 331 της 7.12.1998, σ. 1.
[2] ΕΕ L 189 της 20.7.1990, σ. 17.

▼B

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΑΠΟΦΑΣΗ:

*Άρθρο 1*

Οι τεχνικές προδιαγραφές που παρατίθενται στο παράρτημα της παρούσας απόφασης εγκρίνονται ως κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση in vitro που παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙ κατάλογος Α της οδηγίας 98/79/ΕΚ.

*Άρθρο 2*

Η παρούσα απόφαση απευθύνεται στα κράτη μέλη.

▼M2

*ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ*

**ΚΟΙΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ IN VITRO**

1. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές που εκτίθενται στο παρόν παράρτημα εφαρμόζονται για τους σκοπούς του παραρτήματος II κατάλογος Α της οδηγίας 98/79/ΕΚ.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΟΡΟΙ

**(Διαγνωστική) ευαισθησία**

Η πιθανότητα απόδοσης θετικού αποτελέσματος από το βοήθημα παρουσία του δείκτη-στόχου.

**Αληθώς θετικό**

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι θετικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται ορθώς από το βοήθημα.

**Ψευδώς αρνητικό**

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι θετικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται εσφαλμένα από το βοήθημα.

**(Διαγνωστική) εξειδίκευση**

Η πιθανότητα απόδοσης αρνητικού αποτελέσματος από το βοήθημα απουσία του δείκτη-στόχου.

**Ψευδώς θετικό**

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι αρνητικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται εσφαλμένα από το βοήθημα.

**Αληθώς αρνητικό**

Δείγμα το οποίο είναι γνωστό ότι είναι αρνητικό για το δείκτη-στόχο και ταξινομείται ορθώς από το βοήθημα.

**Αναλυτική ευαισθησία**

Η αναλυτική ευαισθησία μπορεί να εκφράζεται ως το όριο ανίχνευσης, δηλαδή ως η ελάχιστη ποσότητα του δείκτη-στόχου που δύναται να ανιχνευθεί με ακρίβεια.

**Αναλυτική εξειδίκευση**

Αναλυτική εξειδίκευση είναι η ικανότητα της μεθόδου να προσδιορίζει αποκλειστικά το δείκτη-στόχο.

**Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων (NAT)**

Ο όρος «τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων» (NAT) χρησιμοποιείται για δοκιμασίες που προορίζονται για την ανίχνευση ή/και τον ποσοτικό προσδιορισμό νουκλεϊνικών οξέων είτε με την ενίσχυση μιας ακολουθίας-στόχου είτε με την ενίσχυση ενός σήματος ή με υβριδισμό.

**Δοκιμασία ταχείας διάγνωσης**

Ο όρος «δοκιμασία ταχείας διάγνωσης» σημαίνει τα ποιοτικά ή ημιποσοτικά ιατροτεχνολογικά βοηθήματα της διάγνωσης in vitro, που χρησιμοποιούνται μεμονωμένα ή σε περιορισμένες σειρές και τα οποία περιλαμβάνουν μη αυτοματοποιημένες διαδικασίες και έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να δίνουν άμεσο αποτέλεσμα.

**Ανθεκτικότητα**

Ανθεκτικότητα μιας αναλυτικής διαδικασίας είναι η ικανότητά της να μην επηρεάζεται από περιορισμένες αλλά σκόπιμες τροποποιήσεις των παραμέτρων της μεθόδου και είναι ενδεικτική για την αξιοπιστία της μεθόδου κατά τη συνήθη χρήση.

▼M2

**Συχνότητα αστοχίας συστήματος**

Συχνότητα αστοχίας συστήματος είναι η συχνότητα αστοχιών κατά την εκτέλεση της πλήρους διαδικασίας σύμφωνα με τις υποδείξεις του κατασκευαστή.

**Δοκιμασία επιβεβαίωσης**

Δοκιμασία επιβεβαίωσης είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση αποτελέσματος αντίδρασης το οποίο προέκυψε από δοκιμασία διαλογής.

**Δοκιμασία τυποποίησης ιού**

Δοκιμασία τυποποίησης ιού είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τυποποίηση με ήδη γνωστά θετικά δείγματα και όχι για πρωτογενή διάγνωση μόλυνσης ή για διαλογή.

**Δείγματα ορομετατροπής HIV**

Ο όρος «δείγματα ορομετατροπής HIV» σημαίνει δείγματα:

— που είναι θετικά στο αντιγόνο p24 ή/και στο RNA του HIV και,

— αναγνωρίζονται από όλες τις δοκιμασίες διαλογής αντισωμάτων και,

— δίνουν θετικό ή απροσδιόριστο αποτέλεσμα στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης.

**Δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV**

Ο όρος «δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV» σημαίνει δείγματα:

— που είναι θετικά στο αντιγόνο p24 ή/και στο RNA του HIV και,

— δεν αναγνωρίζονται από όλες τις δοκιμασίες διαλογής αντισωμάτων και,

— δίνουν απροσδιόριστο ή αρνητικό αποτέλεσμα στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης.

3. ΚΟΙΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΥΠΑΓΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ Α ΤΗΣ ΟΔΗΓΙΑΣ 98/79/ΕΚ

3.1. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για την αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για την ανίχνευση, την επιβεβαίωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό σε ανθρώπινα δείγματα δεικτών μόλυνσης από τους ιούς HIV (HIV 1 και 2), HTLV I και II και τους ιούς της ηπατίτιδας Β, Γ, Δ**

*Γενικές αρχές*

3.1.1. Τα βοηθήματα για την ανίχνευση μολύνσεων από ιούς τα οποία διατίθενται στην αγορά για χρήση είτε για δοκιμές διαλογής είτε για διαγνωστικές δοκιμές πληρούν τις απαιτήσεις ευαισθησίας και εξειδίκευσης που προβλέπονται στον πίνακα 1. Βλέπε επίσης αρχή 3.1.11 για τις δοκιμασίες διαλογής.

3.1.2. Τα βοηθήματα που προορίζονται από τον κατασκευαστή για δοκιμασίες σωματικών υγρών πλην του ορού και του πλάσματος, π.χ. ούρων, σιέλου κ.λπ., πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις που θέτουν οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές ως προς την ευαισθησία και την εξειδίκευση με εκείνες των δοκιμασιών ορού ή πλάσματος. Κατά την αξιολόγηση των επιδόσεων υποβάλλονται σε δοκιμή δείγματα που προέρχονται από τα ίδια άτομα τόσο στις προς έγκριση δοκιμασίες όσο και στην αντίστοιχη δοκιμασία ορού ή πλάσματος.

3.1.3. Τα βοηθήματα που προορίζονται από τον κατασκευαστή για αυτοδιάγνωση, δηλαδή για οικιακή χρήση, πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις που θέτουν οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές ως προς την ευαισθησία και την εξειδίκευση με τα αντίστοιχα βοηθήματα που προορίζονται για επαγγελματική χρήση. Τα σχετικά μέρη της αξιολόγησης των επιδόσεων εκτελούνται (ή επαναλαμβάνονται) από κατάλληλους μη ειδήμονες χρήστες προς επικύρωση της λειτουργίας του βοηθήματος και των οδηγιών χρήσης.

▼M2

3.1.4. Όλες οι αξιολογήσεις επιδόσεων βασίζονται σε απευθείας σύγκριση με εγκεκριμένο βοήθημα σύγχρονης τεχνολογίας. Το βοήθημα που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση πρέπει να φέρει το σήμα CE, αν κυκλοφορεί στην αγορά κατά τη χρονική στιγμή της αξιολόγησης των επιδόσεων.

3.1.5. Αν μια αξιολόγηση προσδιορίσει αντιφατικά αποτελέσματα δοκιμασιών, τα εν λόγω αποτελέσματα αναλύονται κατά το δυνατόν, για παράδειγμα:

— με την αξιολόγηση του αποκλίνοντος δείγματος με άλλα συστήματα δοκιμής,

— με τη χρήση εναλλακτικής μεθόδου ή δείκτη,

— με την επανεξέταση της κλινικής κατάστασης και της διάγνωσης του ασθενούς και

— με την εξέταση επαναληπτικών δειγμάτων.

3.1.6. Οι αξιολογήσεις των επιδόσεων διεξάγονται σε πληθυσμό αντίστοιχο με εκείνον της Ευρώπης.

3.1.7. Τα θετικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων επιλέγονται κατά τρόπον ώστε να αντανακλούν διάφορα στάδια της αντίστοιχης ασθένειας (ή των αντίστοιχων ασθενειών), διάφορους τύπους αντισωμάτων, διάφορους γονοτύπους, διάφορους υποτύπους, μεταλλάξεις κ.λπ.

3.1.8. Η ευαισθησία με αληθώς θετικά δείγματα και δείγματα ορομετατροπής αξιολογείται ως εξής

3.1.8.1. Η διαγνωστική ευαισθησία της δοκιμασίας κατά την ορομετατροπή πρέπει να ανταποκρίνεται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας. Ανεξάρτητα από τη διεξαγωγή περαιτέρω δοκιμών των ίδιων ή πρόσθετων πινάκων ορομετατροπής από τον κοινοποιημένο οργανισμό ή τον κατασκευαστή, τα αποτελέσματα πρέπει να επικυρώνουν τα αρχικά δεδομένα της αξιολόγησης επιδόσεων (βλέπε πίνακα 1). Οι πίνακες ορομετατροπής πρέπει να αρχίζουν με αρνητική δοκιμασία (δοκιμασίες) αίματος, ενώ τα διαστήματα μεταξύ των δοκιμασιών αίματος πρέπει να είναι μικρά.

3.1.8.2. Στην περίπτωση των βοηθημάτων ελέγχου αίματος (εξαιρουμένων των δοκιμασιών HbsAg και anti-HBc), όλα τα αληθώς θετικά δείγματα προσδιορίζονται ως θετικά από το βοήθημα που πρόκειται να φέρει το σήμα CE (πίνακας 1). Στην περίπτωση των δοκιμασιών HbsAg και anti-HBc, οι συνολικές επιδόσεις του νέου βοηθήματος είναι τουλάχιστον αντίστοιχες με εκείνες του εγκεκριμένου βοηθήματος (βλέπε σημείο 3.1.4).

3.1.8.3. Για τις δοκιμασίες HIV:

— όλα τα δείγματα ορομετατροπής HIV πρέπει να είναι θετικά και

— πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία τουλάχιστον 40 δείγματα πρώιμης ορομετατροπής HIV. Τα αποτελέσματα πρέπει να ανταποκρίνονται στο σύγχρονο επίπεδο της τεχνολογίας.

3.1.9. Η αξιολόγηση των επιδόσεων των δοκιμασιών διαλογής πρέπει να περιλαμβάνει 25 θετικά (αν είναι διαθέσιμα, σε περίπτωση σπάνιων μολύνσεων) δείγματα νωπού ορού ή/και πλάσματος της ίδιας ημέρας (≤ 1 ημέρα μετά τη δειγματοληψία).

3.1.10. Τα αρνητικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων ορίζονται κατά τρόπον ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού-στόχου για τον οποίο προορίζεται η δοκιμασία, π.χ. για αιμοδότες, νοσοκομειακούς ασθενείς, έγκυες γυναίκες κ.λπ.

3.1.11. Για την αξιολόγηση των επιδόσεων των δοκιμασιών διαλογής (πίνακας 1) εξετάζονται ομάδες αιμοδοτών από τουλάχιστον δύο κέντρα αιμοδοσίας, ενώ τα δείγματα προέρχονται από διαδοχικές αιμοδοσίες που δεν επελέγησαν κατά τρόπον ώστε να αποκλείονται νέοι αιμοδότες.

▼M2

3.1.12. Στην περίπτωση της αιμοδοσίας, η εξειδίκευση των βοηθημάτων ανέρχεται σε ποσοστό τουλάχιστον 99,5 %, αν δεν ορίζεται κάτι διαφορετικό στους συνημμένους πίνακες. Η εξειδίκευση υπολογίζεται βάσει της συχνότητας των κατ' επανάληψη αντιδρώντων (δηλαδή ψευδώς θετικών) αποτελεσμάτων από αρνητικούς στο δείκτη-στόχο αιμοδότες.

3.1.13. Στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων, τα βοηθήματα αξιολογούνται προκειμένου να εξακριβωθεί η δράση ουσιών που δύνανται να προκαλέσουν παρεμβολές. Οι υπό αξιολόγηση δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από τη σύνθεση του αντιδραστηρίου και τη διάταξη της δοκιμασίας. Οι δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες προσδιορίζονται στο πλαίσιο της ανάλυσης κινδύνων που επιβάλλεται από τις βασικές απαιτήσεις για κάθε νέο βοήθημα, δύνανται, ωστόσο, να περιλαμβάνουν, π.χ.:

— δείγματα που αντιπροσωπεύουν «συγγενείς» μολύνσεις,

— δείγματα από πολύτοκα άτομα, δηλαδή γυναίκες που είχαν περισσότερες από μια εγκυμοσύνες, ή θετικούς στο ρευματοειδή παράγοντα ασθενείς,

— για αντιγόνα που λαμβάνονται από ανασυνδυασμό γενετικού υλικού, ανθρώπινα αντισώματα έναντι στοιχείων του συστήματος έκφρασης, για παράδειγμα αντισώματα έναντι των κολοβακτηριδίων (E.coli) ή των ζυμομυκήτων.

3.1.14. Για τα βοηθήματα που προορίζονται από τον κατασκευαστή για χρήση με ορό και πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων πρέπει να αποδεικνύει ισοδυναμία ορού προς πλάσμα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 50 δείγματα (25 θετικά και 25 αρνητικά).

3.1.15. Για τα βοηθήματα που προορίζονται για χρήση με πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων πρέπει να ελέγχει τις επιδόσεις του βοηθήματος με όλα τα αντιπηκτικά που ο κατασκευαστής συνιστά να χρησιμοποιούνται με το βοήθημα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 50 δείγματα (25 θετικά και 25 αρνητικά).

3.1.16. Στο πλαίσιο της απαιτούμενης ανάλυσης κινδύνων, προσδιορίζεται η συχνότητα αστοχίας του συστήματος, από την οποία προκύπτουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, μέσω επαναληπτικών δοκιμασιών σε ασθενώς θετικά δείγματα.

3.1.17. Αν ένα νέο ιατροτεχνολογικό βοήθημα της διάγνωσης in vitro που ανήκει στον κατάλογο Α του παραρτήματος ΙΙ δεν καλύπτεται ρητά από τις κοινές τεχνικές προδιαγραφές, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κοινές τεχνικές προδιαγραφές για συναφές βοήθημα. Συναφή βοηθήματα μπορούν να προσδιοριστούν σε διάφορα πλαίσια, π.χ. για την ίδια ή παρόμοια σκοπούμενη χρήση ή για παρόμοιους κινδύνους.

3.2. **Πρόσθετες απαιτήσεις για συνδυασμένες δοκιμασίες αντισωμάτων/αντιγόνου HIV**

3.2.1. Οι συνδυασμένες δοκιμασίες αντισωμάτων/αντιγόνου HIV που προορίζονται για την ανίχνευση αντισωμάτων anti-HIV και του αντιγόνου p24 και περιλαμβάνουν ισχυρισμούς για μεμονωμένη ανίχνευση του αντιγόνου p24 πρέπει να τηρούν τον πίνακα 1 και τον πίνακα 5, συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων αναλυτικής ευαισθησίας για το αντιγόνο p24.

3.2.2. Οι συνδυασμένες δοκιμασίες αντισώματος/αντιγόνου HIV που προορίζονται για την ανίχνευση αντισωμάτων anti-HIV και του αντιγόνου p24 και δεν περιλαμβάνουν ισχυρισμούς για μεμονωμένη ανίχνευση του αντιγόνου p24 πρέπει να τηρούν τον πίνακα 1 και τον πίνακα 5, εξαιρουμένων των κριτηρίων αναλυτικής ευαισθησίας για το αντιγόνο p24.

3.3. **Πρόσθετες απαιτήσεις για τις τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων**

Τα κριτήρια αξιολόγησης των επιδόσεων για δοκιμασίες που περιλαμβάνουν τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων παρατίθενται στον πίνακα 2.

▼M2

3.3.1. Για τις δοκιμασίες που περιλαμβάνουν την ενίσχυση ακολουθιών-στόχων διεξάγεται για κάθε δείγμα έλεγχος λειτουργικότητας (εσωτερικός έλεγχος) σύγχρονου επιπέδου τεχνολογίας. Ο εν λόγω έλεγχος διεξάγεται, κατά το δυνατόν, καθ' όλα τα στάδια της διαδικασίας, δηλαδή κατά την εκχύλιση, την ενίσχυση/υβριδισμό και την ανίχνευση.

3.3.2. Η αναλυτική ευαισθησία ή το όριο ανίχνευσης των δοκιμασιών που περιλαμβάνουν τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων εκφράζεται από τη θετική τιμή αποκοπής 95 %. Η τιμή αυτή είναι η συγκέντρωση της αναλυτέας ουσίας με την οποία οι δοκιμασίες αποδίδουν θετικό αποτέλεσμα σε ποσοστό 95 % ύστερα από διαδοχικές αραιώσεις ενός διεθνούς υλικού αναφοράς, για παράδειγμα ενός προτύπου της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας ή βαθμονομημένων υλικών αναφοράς.

3.3.3. Η ανίχνευση γονοτύπου αποδεικνύεται με την κατάλληλη επικύρωση του σχεδιασμού του εναρκτήριου μορίου ή του ανιχνευτή, καθώς και με τον έλεγχο δειγμάτων γνωστού γονοτύπου.

3.3.4. Τα αποτελέσματα των ποσοτικών δοκιμασιών ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων είναι συγκρίσιμα με διεθνή πρότυπα ή βαθμονομημένα υλικά αναφοράς, αν υπάρχουν, και εκφράζονται στις διεθνείς μονάδες που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.

3.3.5. Οι δοκιμασίες ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων δύνανται να χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση ιών σε δείγματα που δεν περιέχουν αντισώματα, δηλαδή σε δείγματα προ της ορομετατροπής. Οι δεσμευμένοι εντός συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος ιοί ενδέχεται να εμφανίζουν διαφορετικές ιδιότητες σε σύγκριση με τους αδέσμευτους ιούς, για παράδειγμα κατά το στάδιο της φυγοκέντρησης. Για το λόγο αυτό, οι μελέτες ανθεκτικότητας είναι σημαντικό να περιλαμβάνουν δείγματα που δεν περιέχουν αντισώματα (προ ορομετατροπής).

3.3.6. Στο πλαίσιο των μελετών ανθεκτικότητας διεξάγονται τουλάχιστον πέντε δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνως θετικά και αρνητικά δείγματα για τη διερεύνηση πιθανών διασταυρούμενων αντιδράσεων. Τα εντόνως θετικά δείγματα συνίστανται σε δείγματα με φυσιολογικά υψηλούς τίτλους ιών.

3.3.7. Η συχνότητα αστοχίας συστήματος, από την οποία προκύπτουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, προσδιορίζεται μέσω του ελέγχου ασθενώς θετικών δειγμάτων. Τα ασθενώς θετικά δείγματα περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με το τριπλάσιο του 95 % του θετικού ιικού φορτίου αποκοπής.

3.4. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τον έλεγχο διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για την ανίχνευση, την επιβεβαίωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό σε ανθρώπινα δείγματα δεικτών μόλυνσης από τους ιούς HIV (HIV 1 και 2), HTLV I και II και τους ιούς της ηπατίτιδας Β, Γ, Δ (μόνο ανοσολογικές δοκιμασίες).**

3.4.1. Τα κριτήρια του ελέγχου διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής διασφαλίζουν ότι κάθε παρτίδα προσδιορίζει σταθερά τα σχετικά αντιγόνα, επιτόπους και αντισώματα.

3.4.2. Ο έλεγχος διάθεσης παρτίδων που διενεργεί ο κατασκευαστής για τις δοκιμασίες διαλογής περιλαμβάνει τουλάχιστον 100 δείγματα που είναι αρνητικά στη συγκεκριμένη αναλυτέα ουσία.

3.5. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για την αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό των ακόλουθων αντιγόνων ομάδων αίματος: σύστημα ομάδων αίματος ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B)· σύστημα ομάδων αίματος Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)· σύστημα ομάδων αίματος Kell KEL1 (K).**

Στον πίνακα 9 παρατίθενται τα κριτήρια για την αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό των αντιγόνων ομάδων αίματος: σύστημα ομάδων αίματος ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B)· σύστημα ομάδων αίματος Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)· σύστημα ομάδων αίματος Kell KEL1 (K).

▼M2

3.5.1. Όλες οι αξιολογήσεις επιδόσεων βασίζονται σε απευθείας σύγκριση με εγκεκριμένο βοήθημα σύγχρονης τεχνολογίας. Το βοήθημα που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση πρέπει να φέρει το σήμα CE, αν κυκλοφορεί στην αγορά κατά τη χρονική στιγμή της αξιολόγησης των επιδόσεων.

3.5.2. Αν μια αξιολόγηση προσδιορίσει αντιφατικά αποτελέσματα δοκιμασιών, τα εν λόγω αποτελέσματα αναλύονται κατά το δυνατόν, για παράδειγμα:

— με την αξιολόγηση του αποκλίνοντος δείγματος με άλλα συστήματα δοκιμής,

— με τη χρήση εναλλακτικής μεθόδου.

3.5.3. Οι αξιολογήσεις των επιδόσεων διεξάγονται σε πληθυσμό αντίστοιχο με εκείνον της Ευρώπης.

3.5.4. Τα θετικά δείγματα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων επιλέγονται κατά τρόπον ώστε να αντανακλούν τη μεταβλητή και ασθενή έκφραση των αντιγόνων.

3.5.5. Στο πλαίσιο της αξιολόγησης των επιδόσεων, τα βοηθήματα αξιολογούνται προκειμένου να εξακριβωθεί η δράση ουσιών που δύνανται να προκαλέσουν παρεμβολές. Οι υπό αξιολόγηση δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από τη σύνθεση του αντιδραστηρίου και τη διάταξη της δοκιμασίας. Οι δυνητικώς παρεμποδίζουσες ουσίες προσδιορίζονται στο πλαίσιο της ανάλυσης κινδύνων που επιβάλλεται από τις βασικές απαιτήσεις για κάθε νέο βοήθημα.

3.5.6. Για τα βοηθήματα που προορίζονται για χρήση με πλάσμα, η αξιολόγηση των επιδόσεων ελέγχει τις επιδόσεις του βοηθήματος με όλα τα αντιπηκτικά που ο κατασκευαστής συνιστά να χρησιμοποιούνται με το βοήθημα. Αυτό αποδεικνύεται για τουλάχιστον 50 δείγματα.

3.6. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τον έλεγχο διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής αντιδραστηρίων και προϊόντων αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό των αντιγόνων ομάδων αίματος: σύστημα ομάδων αίματος ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B)· σύστημα ομάδων αίματος Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)· σύστημα ομάδων αίματος Kell KEL1 (K)**

3.6.1. Τα κριτήρια του ελέγχου διάθεσης που διενεργεί ο κατασκευαστής διασφαλίζουν ότι κάθε παρτίδα προσδιορίζει σταθερά τα σχετικά αντιγόνα, επιτόπους και αντισώματα.

3.6.2. Οι απαιτήσεις σχετικά με τον έλεγχο διάθεσης παρτίδων που διενεργεί ο κατασκευαστής σκιαγραφούνται στον πίνακα 10.

▼M3

3.7. **Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τις δοκιμές της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD) για αναλύσεις αίματος**

Κοινές τεχνικές προδιαγραφές για τις δοκιμές της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD) για αναλύσεις αίματος παρατίθενται στον πίνακα 11.

▼M2

*Πίνακας 1*

**Δοκιμασίες «διαλογής»: anti-HIV 1 και 2, anti-HTLV I και II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc**

| | | anti-HIV 1/2 | anti-HTLV I/II | anti-HCV | HBsAg | anti-HBc |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Διαγνωστική ευαισθησία | Θετικά δείγματα | 400 HIV-1<br>100 HIV-2<br>συμπεριλαμβανομένων 40 υποτύπων μη-Β· όλοι οι διαθέσιμοι υποτύποι HIV/1 πρέπει να αντιπροσωπεύονται από τουλάχιστον 3 δείγματα ανά υποτύπο | 300 HTLV-I<br>100 HTLV-II | 400 (θετικά δείγματα) συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης και διάφορους τύπους αντισωμάτων.<br>Γονότυπος 1-4: > 20 δείγματα ανά γονότυπο (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων μη-α του γονοτύπου 4)·<br>5: > 5 δείγματα·<br>6: αν είναι διαθέσιμα | 400 συμπεριλαμβανομένων υποτύπων | 400 συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης άλλων δεικτών HBV |
| | Πίνακες ορομετατροπής | 20 πίνακες,<br>10 περαιτέρω πίνακες (σε κοινοποιημένο οργανισμό ή κατασκευαστή) | Θα οριστούν όταν είναι διαθέσιμα | 20 πίνακες<br>10 περαιτέρω πίνακες (σε κοινοποιημένο οργανισμό ή κατασκευαστή) | 20 πίνακες<br>10 περαιτέρω πίνακες (σε κοινοποιημένο οργανισμό ή κατασκευαστή) | Θα οριστούν όταν είναι διαθέσιμα |
| Αναλυτική ευαισθησία | Πρότυπα | | | | 0,130 IU/ml (δεύτερο διεθνές πρότυπο για HBsAg, υποτύπος adw2, γονότυπος A, κωδικός NIBSC: 00/588) | |
| Εξειδίκευση | Μη επιλεγμένοι αιμοδότες (συμπεριλαμβανομένων νέων αιμοδοτών) | 5 000 | 5 000 | 5 000 | 5 000 | 5 000 |
| | Νοσοκομειακοί ασθενείς | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Δείγματα αίματος με δυνητική διασταυρούμενη αντίδραση (RF+, συγγενείς ιοί, έγκυοι κ.λπ.) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

▼M2

*Πίνακας 2*

**Δοκιμασίες για τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων για ιούς HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (ποιοτικές και ποσοτικές δοκιμασίες· όχι προσδιορισμός των μοριακών χαρακτηριστικών)**

| HIV1 | | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | |
| Ευαισθησία<br>Όριο ανίχνευσης<br>Ανίχνευση της αναλυτικής ευαισθησίας (IU/m· ορισμός βάσει προτύπων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας ή βαθμονομημένων υλικών αναφοράς) | Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 % | Όριο ανίχνευσης: όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποιοτικού προσδιορισμού· όριο ποσοτικού προσδιορισμού: αραιώσεις (ημιλογαριθμικές 10 ή λιγότερες) βαθμονομημένων παρασκευασμάτων αναφοράς, ορισμός κατώτερου, ανώτερου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού, ακρίβεια, ορθότητα, «γραμμικό» πεδίο μέτρησης, «δυναμικό πεδίο». Πρέπει να αποδεικνύεται η αναπαραγωγιμότητα σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης | Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 % | | Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 % | | Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]): αρκετές διαδοχικές αραιώσεις σε οριακή συγκέντρωση· στατιστική ανάλυση (π.χ. ανάλυση πιθανοτήτων) βάσει τουλάχιστον 24 αντιγράφων· υπολογισμός τιμής αποκοπής 95 % | |

▼M2

| HIV1 | | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | |
| Αποδοτικότητα ανίχνευσης/ ποσοτικού προσδιορισμού γονοτύπων/υποτύπων | Τουλάχιστον 10 δείγματα ανά υποτύπο (εφόσον είναι διαθέσιμα)<br><br>Υπερκείμενα υγρά κυτταροκαλλιεργειών (θα μπορούσαν να υποκαταστήσουν σπάνιους υποτύπους HIV-1)<br><br>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]). εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro | Σειρά αραιώσεων όλων των συναφών γονοτύπων/ υποτύπων, κατά προτίμηση υλικών αναφοράς, εφόσον είναι διαθέσιμα<br><br>Δύνανται να χρησιμοποιηθούν ακολουθίες μεταγραφής ή πλασμίδια που έχουν προσδιοριστεί ποσοτικά με κατάλληλες μεθόδους. | Τουλάχιστον 10 δείγματα ανά υποτύπο (εφόσον είναι διαθέσιμα)<br><br>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]), εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro. | | Εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς γονοτύπου<br><br>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]), εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro. | | Εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς γονοτύπου<br><br>Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για την επικύρωση ([1]), εφόσον είναι διαθέσιμα βαθμονομημένα υλικά αναφοράς υποτύπων· θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακολουθίες μεταγραφής in vitro. | |

▼M2

| HIV1 | | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | |
| Διαγνωστική εξειδίκευση, αρνητικά δείγματα | 500 αιμοδότες | 100 αιμοδότες | 500 αιμοδότες | | 500 αιμοδότες | | 500 επιμέρους δείγματα αίματος | | |
| Δείκτες με δυνητικώς διασταυρούμενη αντίδραση | Με την κατάλληλη σχεδίαση της δοκιμασίας (π.χ. σύγκριση ακολουθιών) ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 θετικών δειγμάτων ανθρώπινων ρετροϊών (π.χ. HTLV) | Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποιοτικού προσδιορισμού | Με τη σχεδίαση της δοκιμασίας ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 θετικών δειγμάτων ανθρώπινων φλαβοϊών (π.χ. HGV, YFV) | | Με τη σχεδίαση της δοκιμασίας ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 ακόμη θετικών δειγμάτων ιών DNA | | Με τη σχεδίαση της δοκιμασίας ή/και τη δοκιμή τουλάχιστον 10 θετικών δειγμάτων ανθρώπινων ρετροϊών (π.χ. HIV-) | | |
| Ανθεκτικότητα | | Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποιοτικού προσδιορισμού | | | | | | | |
| Διασταυρούμενη μόλυνση | Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνως θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα | | Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνως θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα | | Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνως θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα | | Τουλάχιστον 5 δοκιμασίες με εναλλάξ εντόνως θετικά (που απαντούν στη φύση) και αρνητικά δείγματα | | |

▼M2

| HIV1 | | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | ποιοτικές | ποιοτικές<br>Όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών ποσοτικού προσδιορισμού του ιού HIV | |
| Αναστολή | Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | | Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | | Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | | Εσωτερικός έλεγχος που κατά προτίμηση διεξάγεται καθ' όλη τη διαδικασία ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων | | |
| Συχνότητα αστοχίας συστήματος που αποδίδει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα | Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ιικού φορτίου αποκοπής | | Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ιικού φορτίου αποκοπής | | Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ιικού φορτίου αποκοπής | | Τουλάχιστον 100 δείγματα που περιέχουν ιικό φορτίο ίσο με 3 x 95 % του θετικού ιικού φορτίου αποκοπής | | 99/100 θετικές δοκιμασίες |

([1]) Κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

*Σημείωση:* Το κριτήριο αποδοχής για τη «συχνότητα αστοχίας συστήματος που αποδίδει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα» είναι 99/100 θετικές δοκιμασίες.Για τις ποσοτικές τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων θα διενεργηθεί μελέτη με τουλάχιστον 100 θετικά δείγματα που αντανακλούν τις συνήθεις συνθήκες των χρηστών (π.χ., μη προεπιλογή δειγμάτων). Συγχρόνως, θα εξαχθούν συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα δοκιμασιών για τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων.Για τις ποιοτικές τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων θα διενεργηθεί μελέτη για τη διαγνωστική ευαισθησία με τουλάχιστον 10 πίνακες ορομετατροπής. Συγχρόνως, θα εξαχθούν συγκριτικά αποτελέσματα με άλλο σύστημα δοκιμασιών για τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων.

▼M2

*Πίνακας 3*

**Δοκιμασίες ταχείας διάγνωσης: anti-HIV 1 και 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I και II**

| | | anti-HIV 1/2 | anti-HCV | HBsAg | anti-HBc | anti-HTLV I/II | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Διαγνωστική ευαισθησία | Θετικά δείγματα | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής |
| | Πίνακες ορομετατροπής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής | Ίδια κριτήρια όπως και στην περίπτωση των δοκιμασιών διαλογής |
| Διαγνωστική εξειδίκευση | Αρνητικά δείγματα | 1 000 δείγματα αίματος | 1 000 δείγματα αίματος | 1 000 δείγματα αίματος | 1 000 δείγματα αίματος | 1 000 δείγματα αίματος | ≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %) |
| | | 200 κλινικά δείγματα | 200 κλινικά δείγματα | 200 κλινικά δείγματα | 200 κλινικά δείγματα | 200 κλινικά δείγματα | |
| | | 200 δείγματα εγκύων | 200 δείγματα εγκύων | 200 δείγματα εγκύων | | 200 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | |
| | | 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 100 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | |

▼M2

*Πίνακας 4*

**Δοκιμασίες επιβεβαίωσης/συμπληρωματικές δοκιμασίες για anti-HIV 1 και 2, anti-HTLV I και II, anti-HCV, HBsAg**

| | | Δοκιμασία επιβεβαίωσης anti-HIV | Δοκιμασία επιβεβαίωσης anti-HTLV | Συμπληρωματική δοκιμασία HCV | Δοκιμασία επιβεβαίωσης HbsAg | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Διαγνωστική ευαισθησία | Θετικά δείγματα | 200 HIV-1 και 100 HIV-2 | 200 HTLV-I και 100 HTLV-II | 300 HCV (θετικά δείγματα) | 300 HBsAg | Ως ορθός προσδιορισμός θεωρείται ο θετικός (ή απροσδιόριστος), όχι ο αρνητικός |
| | | ΙΣυμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης και διάφορους τύπους αντισωμάτων | | Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης και διάφορους τύπους αντισωμάτων. Γονότυποι 1 – 4: > 20 δείγματα (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων μη-α του γονοτύπου 4)· 5: > 5 δείγματα· 6: αν είναι διαθέσιμα | Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης 20 «εντόνως θετικά» δείγματα (> 26 IU/ml)· 20 δείγματα στο εύρος τιμών αποκοπής | |
| | Πίνακες ορομετατροπής | 15 πίνακες ορομετατροπής/ πίνακες χαμηλού τίτλου | | 15 πίνακες ορομετατροπής/ πίνακες χαμηλού τίτλου | 15 πίνακες ορομετατροπής/ πίνακες χαμηλού τίτλου | |
| Αναλυτική ευαισθησία | Πρότυπα | | | | Δεύτερο διεθνές πρότυπο για HBsAg, υποτύπος adw2, γονότυπος A, κωδικός NIBSC: 00/588 | |
| Διαγνωστική εξειδίκευση | Αρνητικά δείγματα | 200 δείγματα αίματος | 200 δείγματα αίματος | 200 δείγματα αίματος | 10 ψευδώς θετικά αποτελέσματα, όπως είναι διαθέσιμα από την αξιολόγηση των επιδόσεων της δοκιμασίας διαλογής ([1]) | Καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα/ ([1]) καμία εξουδετέρωση |
| | | 200 κλινικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων που προέρχονται από εγκύους | 200 κλινικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων που προέρχονται από εγκύους | 200 κλινικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων που προέρχονται από εγκύους | | |
| | | 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης | 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης | 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με απροσδιόριστα αποτελέσματα σε άλλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης | 50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | |

([1]) Κριτήρια αποδοχής: καμία εξουδετέρωση για τη δοκιμασία επιβεβαίωσης HBs Ag.

▼M2

*Πίνακας 5*

**Αντιγόνο HIV 1**

| | | Δοκιμασία αντιγόνου HIV-1 | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|
| Διαγνωστική ευαισθησία | Θετικά δείγματα | 50 θετικά δείγματα αντιγόνου HIV-1<br>50 υπερκείμενα υγρά κυτταροκαλλιεργειών, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών υποτύπων HIV-1 και HIV-2 | Ορθός προσδιορισμός (μετά την εξουδετέρωση) |
| | Πίνακες ορομετατροπής | 20 πίνακες ορομετατροπής/πίνακες χαμηλού τίτλου | |
| Αναλυτική ευαισθησία | Πρότυπα | Αντιγόνο HIV-1 p24, 1ο διεθνές αντιδραστήριο αναφοράς, κωδικός NIBSC: 90/636 | ≤ 2 IU/ml |
| Διαγνωστική εξειδίκευση | | 200 δείγματα αίματος<br>200 κλινικά δείγματα<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | ≥ 99,5 % μετά την εξουδετέρωση |

*Πίνακας 6*

**Οροτυπική και γονοτυπική δοκιμασία: HCV**

| | | Οροτυπική και γονοτυπική δοκιμασία HCV | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|
| Διαγνωστική ευαισθησία | Θετικά δείγματα | 200 (θετικά δείγματα)<br>Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης και διάφορους τύπους αντισωμάτων.<br>Γονότυποι 1 – 4: > 20 δείγματα (συμπεριλαμβανομένων υποτύπων μη-α του γονοτύπου 4)·<br>5: > 5 δείγματα·<br>6: αν είναι διαθέσιμα | ≥ 95 % συμφωνία μεταξύ της οροτυπικής και της γονοτυπικής δοκιμασίας<br>►C1 > 95 % συμφωνία μεταξύ της γονοτυπικής δοκιμασίας και της δοκιμασίας προσδιορισμού αλληλουχίας ◄ |
| Διαγνωστική εξειδίκευση | Αρνητικά δείγματα | 100 | |

▼M2

*Πίνακας 7*

**Δείκτες HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg**

| | | anti-HBs | anti-HBc IgM | anti-HBe | HBeAg | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Διαγνωστική ευαισθησία | Θετικά δείγματα | 100 εμβολιασθέντες<br>100 άτομα που μολύνθηκαν με φυσικό τρόπο | 200<br>Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης (οξεία/χρόνια κ.λπ.)<br>Τα κριτήρια αποδοχής πρέπει να εφαρμόζονται μόνο σε δείγματα από την οξεία φάση μόλυνσης. | 200<br>Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης (οξεία/χρόνια κ.λπ.) | 200<br>Συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων από διαφορετικά στάδια της μόλυνσης (οξεία/χρόνια κ.λπ.) | ≥ 98 % |
| | Πίνακες ορομετατροπής | 10 παρακολουθήσεις ή ορομετατροπές anti-HBs | Μόλις είναι διαθέσιμα | | | |
| Αναλυτική ευαισθησία | Πρότυπα | 1ο διεθνές πρότυπο παρασκεύασμα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας 1977· NIBSC, Ηνωμένο Βασίλειο | | | HBe — Referenzantigen 82· PEI Γερμανία | anti-HBs: < 10 mIU/ml |
| Διαγνωστική εξειδίκευση | Αρνητικά δείγματα | 500 δείγματα αίματος<br>συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 200 δείγματα αίματος<br>200 κλινικά δείγματα<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 200 δείγματα αίματος<br>200 κλινικά δείγματα<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 200 δείγματα αίματος<br>200 κλινικά δείγματα<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | ≥ 98 % |

▼M2

*Πίνακας 8*

**Δείκτες HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, αντιγόνο δέλτα**

| | | anti-HDV | anti-HDV IgM | Αντιγόνο δέλτα | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|---|---|
| Διαγνωστική ευαισθησία | Θετικά δείγματα | 100<br>δείκτες προσδιορισμού HBV | 50<br>δείκτες προσδιορισμού HBV | 10<br>δείκτες προσδιορισμού HBV | ≥ 98 % |
| Διαγνωστική εξειδίκευση | Αρνητικά δείγματα | 200<br>συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 200<br>συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | 200<br>συμπεριλαμβανομένων κλινικών δειγμάτων<br>50 δείγματα με πιθανές παρεμβολές | ≥ 98 % |

*Πίνακας 9*

**Αντιγόνα ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh και Kell**

| | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| Εξειδίκευση | Αριθμός δοκιμών ανά συνιστώμενη μέθοδο | Συνολικός αριθμός προς εξέταση δειγμάτων για νέο προϊόν | Συνολικός αριθμός προς εξέταση δειγμάτων για νέα αντιδραστήρια ή χρήση επαρκώς χαρακτηρισμένων αντιδραστηρίων |
| 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 |

*Κριτήρια αποδοχής:*

Όλα τα ως άνω αντιδραστήρια πρέπει να αποδίδουν συγκρίσιμα αποτελέσματα δοκιμής με εγκεκριμένα αντιδραστήρια αποδεκτών επιδόσεων όσον αφορά την αναφερόμενη δραστικότητα του βοηθήματος. Όταν η εφαρμογή ή η χρήση εγκεκριμένων αντιδραστηρίων τροποποιείται ή επεκτείνεται, πρέπει να διεξάγονται περαιτέρω δοκιμές σύμφωνα με τις απαιτήσεις της στήλης 1 (ανωτέρω).

Η αξιολόγηση των επιδόσεων αντιδραστηρίων anti-D πρέπει να περιλαμβάνει δοκιμασίες με μια σειρά ασθενών δειγμάτων RH1 (D) και μερικών δειγμάτων RH1 (Δ), ανάλογα με τη σκοπούμενη χρήση του προϊόντος.

*Τυπικές απαιτήσεις:*

Κλινικά δείγματα: 10 % του υπό εξέταση πληθυσμού.
Νεογνικά δείγματα: > 2 % του υπό εξέταση πληθυσμού.
Δείγματα ABO: > 40 % A, B θετικά.
«ασθενής D»: > 2 % των RH1 (D) θετικά.

▼**M2**

*Πίνακας 10*

**Κριτήρια διάθεσης παρτίδων για αντιδραστήρια και προϊόντα αντιδραστηρίων για τον προσδιορισμό αντιγόνων ομάδων αίματος στα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rh και Kell**

Απαιτήσεις δοκιμής εξειδίκευσης για κάθε αντιδραστήριο

1. **Αντιδραστήρια δοκιμασίας**

| Αντιδραστήρια ομάδων αίματος | Ελάχιστος αριθμός κυττάρων ελέγχου προς εξέταση | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Θετικές αντιδράσεις | | | | | Αρνητικές αντιδράσεις | | |
| | 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 | Ασθενής 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-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 | | |

(*) Μόνο με συνιστώμενες τεχνικές, σε περίπτωση που προβάλλεται ισχυρισμός περί δραστικότητας έναντι αυτών των αντιγόνων.

*Σημείωση:* Τα πολυκλωνικά αντιδραστήρια πρέπει να υποβάλλονται σε σύγκριση με ευρύτερες ομάδες κυττάρων, για να επιβεβαιωθεί η εξειδίκευση και να αποκλειστεί η παρουσία ανεπιθύμητων προσμείξεων αντισωμάτων.

*Κριτήρια αποδοχής:*

Κάθε παρτίδα αντιδραστηρίου πρέπει να αποδίδει αδιαμφισβήτητα θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα με όλες τις συνιστώμενες τεχνικές, σύμφωνα με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται βάσει των στοιχείων της αξιολόγησης των επιδόσεων.

2. **Υλικά ελέγχου (ερυθρά αιμοσφαίρια)**

Ο φαινότυπος των ερυθρών αιμοσφαιρίων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο του ελέγχου των προαναφερθέντων αντιδραστηρίων προσδιορισμού της ομάδας αίματος πρέπει να επικυρώνεται με χρήση εγκεκριμένου βοηθήματος.

▼M3

*Πίνακας 11*

**Δοκιμές της παραλλαγής της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD) για αναλύσεις αίματος**

| | Υλικό | Αριθμός δειγμάτων | Κριτήρια αποδοχής |
|---|---|---|---|
| Αναλυτική ευαισθησία | Δείγματα εγκεφάλου που έχει προσβληθεί από vCJD σε ανθρώπινο πλάσμα (αριθ. αναφοράς ΠΟΥ: NHBY0/0003) | 24 αντίγραφα καθεμιάς από τις τρεις αραιώσεις του υλικού ΠΟΥ με αριθμό NHBY0/0003 ($1\times10^4$, $1\times10^5$, $1\times10^6$) | Τα 23 από 24 αντίγραφα ανιχνεύθηκαν σε $1\times10^4$ |
| | Δείγματα σπλήνας που έχει προσβληθεί από vCJD σε ανθρώπινο πλάσμα (ομογενοποιημένος ιστός σπλήνας 10 % — αριθ. αναφοράς NIBSC: NHSY0/0009) | 24 αντίγραφα καθεμιάς από τις τρεις αραιώσεις του υλικού NIBSC με αριθμό NHSY0/0009 ($1\times10$, $1\times10^2$, $1\times10^3$) | Τα 23 από 24 αντίγραφα ανιχνεύθηκαν σε $1\times10$ |
| Διαγνωστική ευαισθησία | A) Δείγμα από κατάλληλα ζωικά μοντέλα | Όσο περισσότερα δείγματα είναι διαθέσιμα και ευλόγως εφικτό να συλλεγούν, και τουλάχιστον 10 δείγματα | 90 % |
| | B) Δείγμα από ανθρώπους με γνωστή κλινική vCJD | Όσο περισσότερα δείγματα είναι διαθέσιμα και ευλόγως εφικτό να συλλεγούν, και τουλάχιστον 10 δείγματα | 90 % |
| | | Μόνο σε περίπτωση που 10 δείγματα δεν είναι διαθέσιμα:<br>— ο αριθμός των δειγμάτων που υποβάλλονται σε δοκιμή πρέπει να είναι μεταξύ 6 και 9<br>— όλα τα διαθέσιμα δείγματα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμή | Ένα, κατ' ανώτατο όριο, εσφαλμένα αρνητικό αποτέλεσμα |
| Αναλυτική εξειδίκευση | Δείγματα αίματος με πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση | 100 | |
| Διαγνωστική εξειδίκευση | Συνήθη δείγματα ανθρώπινου πλάσματος από περιοχή με χαμηλή έκθεση σε ΣΕΒ | 5 000 | Τουλάχιστον 99,5 % |