

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)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 octombrie 1998 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic *in vitro* ⁽¹⁾, în special articolul 5 alineatul (3) al doilea paragraf,

întrucât:

- (1) Directiva 98/79/CE stabilește cerințele esențiale pe care trebuie să le respecte dispozitivele medicale pentru diagnosticare *in vitro* la data introducerii pe piață și dispune că respectarea standardelor armonizate permite prezumția de conformitate cu cerințele relevante esențiale.
- (2) Prin derogare de la principiile generale, stabilirea unor specificații tehnice comune ia în considerare practica curentă din unele state membre în care, în cazul anumitor dispozitive destinate în special evaluării siguranței donării de sânge și organe, astfel de specificații sunt adoptate de autoritățile publice. Prezentele specificații tehnice comune pot fi utilizate pentru evaluarea și reevaluarea performanțelor.
- (3) Experții științifici reprezentanți ai diferitelor părți interesate au fost implicați în elaborarea specificațiilor tehnice comune.
- (4) Directiva 98/79/CE dispune că statele membre trebuie să prezume conformitatea cu cerințele esențiale privind dispozitivele proiectate și fabricate conform specificațiilor tehnice comune elaborate pentru anumite dispozitive care aparțin categoriei cu cel mai mare grad de risc. Specificațiile trebuie să stabilească criteriile de evaluare și reevaluare corespunzătoare a performanțelor, criteriile de eliberare a loturilor, metodele și materialele de referință.

(5) Producătorii trebuie, ca regulă generală, să se conformeze specificațiilor tehnice comune. În cazul în care, din motive bine justificate, producătorii nu respectă specificațiile comune, ei trebuie să adopte soluții de nivel cel puțin echivalent cu acestea.

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

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Specificațiile tehnice stabilite în anexa la prezenta directivă se adoptă ca specificații 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.

Adoptată la Bruxelles, 7 mai 2002.

Pentru Comisie

Erkki LIIKANEN

Membru al Comisiei

⁽¹⁾ JO L 331, 7.12.1998, p. 1.

⁽²⁾ JO L 189, 20.7.1990, p. 17.

ANEXĂ

**STC — SPECIFICAȚII TEHNICE COMUNE CU PRIVIRE LA DISPOZITIVE MEDICALE PENTRU
DIAGNOSTICARE IN VITRO**

1. DOMENIU DE APLICARE

Prezentele specificații tehnice comune se aplică dispozitivelor care fac obiectul anexei II, lista A:

- reactivi și produși de reacție, inclusiv calibratori și materiale asociate de control, pentru stabilirea următoarelor grupe de sânge: sistem ABO, Rhesus (C, c, D, E, e), anti-Kell,
- reactivi și produși de reacție, inclusiv calibratori și materiale asociate de control, 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 hepatită B, C și D.

2. DEFINIȚII

Sensibilitate (de diagnostic)

Probabilitatea ca un dispozitiv să dea un rezultat pozitiv în prezența markerului țintă.

Adevărat pozitiv

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

Fals negativ

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

Specificitate (de diagnostic)

Probabilitatea ca un dispozitiv să dea un rezultat negativ în absența markerului țintă.

Fals pozitiv

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

Adevărat negativ

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

Sensibilitate analitică

În sensul STC, poate fi exprimată ca limita de detectare: de exemplu, cea mai mică cantitate de marker țintă care poate fi detectată cu precizie.

Specificitate analitică

Capacitatea metodei de a determina numai markerul țintă.

Tehnici de amplificare a acizilor nucleici (TAN)

În sensul prezentului document, prin „TAN” se înțelege testele de detectare și/sau de cuantificare a acizilor nucleici prin amplificarea unei secvențe țintă sau a unui semnal sau prin hibridizare.

Test rapid

În sensul prezentului document, prin „test rapid” se înțelege testul care poate fi realizat numai individual sau pentru o serie limitată și proiectat pentru a da un rezultat rapid la practicarea în proximitatea pacientului.

Robustețe

Prin „robustețea” unei tehnici de analiză se înțelege măsurarea capacității acesteia de a nu fi afectată de variațiile slabe, dar deliberate, ale parametrilor metodei și oferă o indicație a fiabilității sale în condiții normale de utilizare.

Rată globală de eșec a sistemului

Prin „rată globală de eșec al sistemului” se înțelege frecvența eșecurilor atunci când procedura este realizată conform prescripțiilor producătorului.

3. SPECIFICAȚII TEHNICE COMUNE (STC) PENTRU PRODUSELE DIN LISTA A DIN ANEXA II LA DIRECTIVA 98/79/CE**3.1. STC pentru evaluarea performanțelor reactivilor și produșilor de reacție 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 hepatită B, C și D:***PRINCIPII GENERALE*

- 3.1.1. Dispozitivele de detectare a infecțiilor virale introduse pe piață pentru a fi utilizate ca teste de depistare și/sau ca teste de diagnosticare trebuie să îndeplinească aceleași cerințe de sensibilitate și de specificitate (a se vedea tabelul 1).
- 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 de sensibilitate și specificitate STC 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 plasmatic.
- 3.1.3. Dispozitivele destinate de către producător autotestării, de exemplu, utilizarea la domiciliu, trebuie să îndeplinească aceleași cerințe de sensibilitate și specificitate STC ca și dispozitivele similare pentru utilizarea profesională. Elementele relevante ale evaluării performanței trebuie efectuate (sau repetate) de către utilizatorii neprofesioniști corespunzători pentru a valida funcționarea dispozitivului și instrucțiunile de utilizare.
- 3.1.4. Toate evaluările performanțelor se realizează prin comparație directă cu un dispozitiv recunoscut cu performanțe acceptabile. După stabilirea marcajului CE pentru DIV-uri, dispozitivul utilizat pentru realizarea comparației trebuie să poarte marcajul CE în cazul în care este introdus pe piață la data evaluării performanțelor.
- 3.1.5. În cazul în care rezultate discordante se înregistrează în timpul evaluării, discordanțele se soluționează în măsura posibilului, de exemplu:
- prin evaluarea eșantioanelor discordante cu sisteme de testare suplimentare;
 - prin utilizarea altor metode sau markeri;
 - prin examen de stare clinică și diagnosticarea pacientului și
 - prin testarea eșantioanelor provenite din prelevări ulterioare.
- 3.1.6. Evaluările performanțelor sunt efectuate pe o populație echivalentă cu cea europeană.
- 3.1.7. Eșantioanele pozitive utilizate pentru evaluarea performanțelor se selecționează astfel încât să reflecte diferitele stadii de infectare, diferitele profiluri de anticorpi, diferitele genotipuri și subtipuri etc.
- 3.1.8. În cazul testelor de sânge de depistare (cu excepția testelor AgHBs), toate eșantioanele adevărate pozitive trebuie identificate ca fiind pozitive cu ajutorul unui dispozitiv pentru a fi marcate CE (a se vedea tabelul 1). În cazul testelor AgHBs, performanțele globale ale noilor dispozitive trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale dispozitivelor recunoscute (a se vedea punctul 3.1.4). Sensibilitatea testelor de diagnosticare în faza timpurie de infectare (seroconversie) trebuie să fie de ultimă tehnologie. În cazul în care organismul notificat sau producătorul efectuează teste suplimentare pe același panel sau pe paneele de seroconversie diferite, rezultatele trebuie să confirme evaluările inițiale ale performanțelor (a se vedea tabelul 1).
- 3.1.9. Eșantioanele negative utilizate în timpul evaluării performanțelor trebuie să fie reprezentative pentru populația țintă a testului (de exemplu, donatori de sânge, pacienți spitalizați, femei însărcinate).
- 3.1.10. Pentru evaluările de performanță a testelor de depistare (tabelul 1), populațiile de donatori de sânge investigate trebuie să provină din cel puțin două centre de donare de sânge și trebuie să reprezinte donații consecutive de sânge neselectate pentru a exclude persoanele care donează prima dată.
- 3.1.11. Dispozitivele trebuie să aibă o specificitate de minimum 99,5 % pentru donațiile de sânge, cu excepția mențiunilor contrare din tabelele atașate. Specificitatea se calculează pe baza frecvenței rezultatelor pozitive repetabile (fals pozitive) printre donatorii de sânge negativi pentru markerul țintă.
- 3.1.12. În cadrul evaluării performanțelor, dispozitivele sunt evaluate pentru a stabili influența substanțelor interferente potențiale, ca parte a evaluării performanței. Acestea din urmă depind într-o oarecare măsură de compoziția reactivilor și de configurația testului. Substanțele sunt identificate printr-o analiză de risc impusă de cerințele esențiale aplicabile fiecărui nou dispozitiv, dar pot să includă, de exemplu:
- eșantioane reprezentând infecții „înrudite”;

- eșantioane ce provin de la femei multipare (femei care au născut de mai multe ori) 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.
- 3.1.1.3. 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.
- 3.1.1.4. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu plasmă, evaluarea va verifica performanțele dispozitivului cu ajutorul totalității anticoagulanților indicați de producător pentru utilizarea dispozitivului. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate.
- 3.1.1.5. În cadrul analizei de risc impuse, rata globală de eșec care generează rezultate fals negative este stabilită prin teste repetate pe eșantioane slab pozitive.
- 3.2. **Cerințe suplimentare aplicate tehnicilor de amplificare a acizilor nucleici (TAN)**
- Tabelul 2 prezintă criteriile de evaluare a performanțelor TAN.
- 3.2.1. În cazul testelor de amplificare a unei secvențe țintă, un control de funcționalitate pentru fiecare probă (control intern) reflectă stadiul tehnologiei. Verificarea trebuie pe cât posibil să fie utilizată pe tot parcursul procesului, adică extracție, amplificare/hibridizare, detecție.
- 3.2.2. Sensibilitatea analitică sau limita de detectare a TAN se exprimă printr-o valoare limită pozitivă de 95 %, care reprezintă concentrația de analit, în care 95 % din rezultate sunt pozitive după diluții repetate ale materialului de referință internațională cum ar fi un standard al OMS sau materiale de referință calibrate.
- 3.2.3. Detectarea genotipului trebuie demonstrată printr-o validare corespunzătoare a amorsei sau sondei și de asemenea, trebuie validată prin testarea eșantioanelor de genotipuri caracterizate.
- 3.2.4. Rezultatele testelor cantitative TAN trebuie să respecte standardele internaționale sau materialele de referință calibrate, în funcție de disponibilități, și sunt exprimate în unități internaționale utilizate în domeniul de aplicare respectiv.
- 3.2.5. Testele TAN trebuie utilizate pentru a detecta un virus în eșantioanele negative de anticorpi, cum ar fi eșantioanele de preseroconversie. Comportamentul virusurilor în complexe imune poate fi diferit de cel al virusurilor libere, de exemplu, în etapa de centrifugare. În consecință, este important ca studiile de robustețe să includă eșantioane negative de anticorpi (preseroconversie).
- 3.2.6. În cazul investigațiilor privind influența potențială, în analizele de robustețe se vor efectua cel puțin cinci serii alternând eșantioane pozitive și negative la grade înalte. Eșantioanele pozitive la grad înalt trebuie să conțină eșantioane cu titruri virale înalte survenite în mod natural.
- 3.2.7. Rata globală de eșec care generează rezultate fals negative se stabilește prin testarea eșantioanelor slab pozitive. Acestea trebuie să conțină o concentrație virală echivalentă cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %.
- 3.3. **STC pentru verificarea eliberării de către producător de reactivi și produși de reacție 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 hepatită B, C și D (exclusiv teste imunologice)**
- 3.3.1. Criteriile de verificare a eliberării de către producător asigură identificarea consecventă în fiecare lot a antigenelor, epitopilor și anticorpilor relevanți.
- 3.3.2. Verificarea eliberării loturilor de către producător se efectuează pe cel puțin 100 de eșantioane negative pentru analitul relevant.
- 3.4. **STC pentru evaluarea performanțelor reactivilor și produșilor de reacție pentru stabilirea antigenelor de grupă de sânge: sistem ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) și Kell (K)**
- Tabelul 9 prezintă criteriile de evaluare a performanțelor reactivilor și produșilor de reacție pentru stabilirea grupelor de sânge: sistem ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) și Kell (K).
- 3.4.1. Toate evaluările performanțelor se realizează prin comparație directă cu un dispozitiv recunoscut cu performanțe acceptabile. După stabilirea marcajului CE pentru DIV-uri, dispozitivul utilizat pentru realizarea comparației trebuie să poarte marcajul CE în cazul în care este introdus pe piață la data evaluării performanțelor.
- 3.4.2. În cazul în care rezultate discordante se înregistrează în timpul evaluării, discordanțele se soluționează în măsura posibilului, de exemplu:
- prin evaluarea eșantioanelor discordante cu teste suplimentare,
 - prin utilizarea unei alte metode.
- 3.4.3. Evaluările performanțelor sunt efectuate pe o populație echivalentă cu cea europeană.

- 3.4.4. Eșantioanele pozitive utilizate pentru evaluarea performanțelor se selecționează astfel încât să reflecte antigene variante și slăbite.
- 3.4.5. În cadrul evaluării performanțelor, dispozitivele sunt evaluate pentru a stabili influența substanțelor interferente potențiale, ca parte a evaluării performanțelor. 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.
- 3.4.6. În cazul dispozitivelor destinate de producător utilizării cu plasmă, evaluarea verifică performanțele dispozitivului cu ajutorul totalității anticoagulanților indicați de producător pentru utilizarea dispozitivului. Demonstrația se efectuează pe cel puțin 50 de eșantioane donate.
- 3.5. **STC pentru verificarea eliberării de către producător de reactivi și produși de reacție pentru stabilirea antigenelor grupei de sânge: sistem ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) și Kell (K)**
- 3.5.1. Criteriile de verificare a eliberării de către producător asigură identificarea consecventă în fiecare lot a antigenelor, epitopilor și anticorpilor relevanți.
- 3.5.2. Tabelul 10 prezintă cerințele de verificare a eliberării loturilor de către producător.

Tabela 1: Teste de depistare: anti-HIV 1 și 2, anti-HTLV I și II, anti-HCV, AgHBs, anti-HBs

	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	AgHBs	Anti-HBc
Sensibilitate diagnosticare	Eșantioane pozitive 400 HIV 1 100 HIV 2 inclusiv 40 subtipuri non-B, toate subtipurile HIV 1 dis- ponibile ar trebui reprezen- tate de cel puțin trei probe pentru fiecare subtip	300 HTLV I 100 HTLV II	400 inclusiv genotipurile 1a-4a: minimum 20 probe / genotip genotipuri 4 non-a și 5: minimum 10 probe / genotip	400 inclusiv luarea în conside- rare a subtipurilor	400 inclusiv evaluarea altor markeri HBV
	Panale de seroconversie	Se va defini în funcție de disponibilități	20 panee 10 panee suplimentare (la organismul notificat sau la producător)	20 panee 10 panee suplimentare (la organismul notificat sau la producător)	Se va defini în funcție de disponibilități
Sensibilitate analitică	Standarde			0,5 ng/ml (standard francez/britanic până la adoptarea standardului OMS)	
	Donatori neselecționați (inclusiv donatorii noi)	5 000	5 000	5 000	5 000
Specificitate	Pacienți spitalizați	200	200	200	200
	Probe de sânge cu reacție potențială parțial încrucișată (FR+, viruși înrudiți, femei însărcinate etc.)	100	100	100	100

Tabela 2: Teste TAN pentru HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (calitative și cantitative, altele decât identificarea moleculară)

TAN	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptare
	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	
Sensibilitate Limită de detectare Detectarea sensibilității analitice (UI/ml: definită pe baza standardelor OMS sau a materialelor de referință calibrate)	Conform recomandării de validare a PE (1): mai multe diluții succesive la concentrația limită; analizele statistice (de exemplu, analizele de probabilitate) pe baza a minimum 24 de replicare; calculul valorii limită de 95 %	Limită de detectare: ca în cazul testelor calitative Limita de cuantificare: diluții (semi-log 10 sau mai puțin) de preparate de referință calibrate, definiția limitei de cuantificare inferioare și superioare, fidelitate, exactitate, câmp de măsurare „liniar”, „câmp dinamic”. Demonstrarea reproductibilității la diferite niveluri de concentrație	Conform recomandării de validare a PE (1): mai multe diluții succesive la concentrația limită; analizele statistice (de exemplu, analizele de probabilitate) pe baza a minimum 24 de replicare; calculul valorii limită de 95 %	Conform recomandării de validare a PE (1): mai multe diluții succesive la concentrația limită; analizele statistice (de exemplu, analizele de probabilitate) pe baza a minimum 24 de replicare; calculul valorii limită de 95 %	Conform recomandării de validare a PE (1): mai multe diluții succesive la concentrația limită; analizele statistice (de exemplu, analizele de probabilitate) pe baza a minimum 24 de replicare; calculul valorii limită de 95 %	Conform recomandării de validare a PE (1): mai multe diluții succesive la concentrația limită; analizele statistice (de exemplu, analizele de probabilitate) pe baza a minimum 24 de replicare; calculul valorii limită de 95 %	Conform recomandării de validare a PE (1): mai multe diluții succesive la concentrația limită; analizele statistice (de exemplu, analizele de probabilitate) pe baza a minimum 24 de replicare; calculul valorii limită de 95 %	Conform recomandării de validare a PE (1): mai multe diluții succesive la concentrația limită; analizele statistice (de exemplu, analizele de probabilitate) pe baza a minimum 24 de replicare; calculul valorii limită de 95 %	La fel ca pentru testele HIV cantitative
Genotip/subtip eficacitate de detectare/cuantificare	Minimum 10 probe per subtip (în funcție de disponibilități) Supernatanți de cultură celulară (pot înlocui subtipuri rare HIV 1)	Serii de diluții din toate genotipurile/subtipurile relevante, de preferință materiale de referință în funcție de disponibilități Se pot utiliza transcripturi sau plasmide cuantificate prin metode corespunzătoare	Minimum 10 probe per subtip (în funcție de disponibilități)	Minimum 10 probe per subtip (în funcție de disponibilități)	Minimum 10 probe per subtip (în funcție de disponibilități)	Minimum 10 probe per subtip (în funcție de disponibilități)	Minimum 10 probe per subtip (în funcție de disponibilități)	Minimum 10 probe per subtip (în funcție de disponibilități)	La fel ca pentru testele HIV cantitative

(1) Ghidul Farmacopeea Europeană.

	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Criterii de acceptare
	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	
TAN	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	Teste calitative	Teste cantitative	
Specificitate diagnosticare probe negative	500 donatori de sânge	100 donatori de sânge	500 donatori de sânge	500 donatori de sânge	500 donatori de sânge	500 donatori de sânge	500 donatori de sânge individuali	500 donatori de sânge individuali	
Markeri cu reacție potențial încrucișată	Demonstrarea adecvării concepției testului (de exemplu, prin compararea secvențelor) și/ sau prin testarea a minimum 10 probe pozitive de retrovirus uman (de exemplu, HTLV)	La fel ca pentru testele calitative	Demonstrarea adecvării concepției testului și/sau prin testarea a minimum 10 probe pozitive de flavivirus uman (de exemplu, HGV, YFV)	Demonstrarea adecvării concepției testului și/sau prin testarea a minimum 10 probe pozitive de alte virusuri ADN	Demonstrarea adecvării concepției testului și/sau prin testarea a minimum 10 probe pozitive de retrovirus uman (de exemplu, HIV)	Demonstrarea adecvării concepției testului și/sau prin testarea a minimum 10 probe pozitive de retrovirus uman (de exemplu, HIV)	Demonstrarea adecvării concepției testului și/sau prin testarea a minimum 10 probe pozitive de retrovirus uman (de exemplu, HIV)	Demonstrarea adecvării concepției testului și/sau prin testarea a minimum 10 probe pozitive de retrovirus uman (de exemplu, HIV)	
Robustețe		La fel ca pentru testele calitative							
Contaminare încrucișată	Minimum 5 serii alternând probe cu grad înalt pozitiv (care sunt cunoscute ca survenind în mod natural) și negativ		Minimum 5 serii alternând probe cu grad înalt pozitiv (care sunt cunoscute ca survenind în mod natural) și negativ	Minimum 5 serii alternând probe cu grad înalt pozitiv (care sunt cunoscute ca survenind în mod natural) și negativ	Minimum 5 serii alternând probe cu grad înalt pozitiv (care sunt cunoscute ca survenind în mod natural) și negativ	Minimum 5 serii alternând probe cu grad înalt pozitiv (care sunt cunoscute ca survenind în mod natural) și negativ	Minimum 5 serii alternând probe cu grad înalt pozitiv (care sunt cunoscute ca survenind în mod natural) și negativ	Minimum 5 serii alternând probe cu grad înalt pozitiv (care sunt cunoscute ca survenind în mod natural) și negativ	
Inhibare	Control intern utilizat de preferință pe întreaga durată a procedurii TAN		Control intern utilizat de preferință pe întreaga durată a procedurii TAN	Control intern utilizat de preferință pe întreaga durată a procedurii TAN	Control intern utilizat de preferință pe întreaga durată a procedurii TAN	Control intern utilizat de preferință pe întreaga durată a procedurii TAN	Control intern utilizat de preferință pe întreaga durată a procedurii TAN	Control intern utilizat de preferință pe întreaga durată a procedurii TAN	
Rata globală de eșec care generează rezultate fals negative	Minimum 100 de probe infectate cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %		Minimum 100 de probe infectate cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %	Minimum 100 de probe infectate cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %	Minimum 100 de probe infectate cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %	Minimum 100 de probe infectate cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %	Minimum 100 de probe infectate cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %	Minimum 100 de probe infectate cu de trei ori concentrația virală pozitivă de 95 %	99/100 din testele pozitive

Notă: Criteriu de acceptare „rată globală de eșec care generează rezultate fals negative”: 99/100 din testele pozitive.

Tabelul 3: Teste rapide anti-HIV 1 și 2, anti-HCV, AgHBs, anti-HBc, anti-HTLV I și II

	Anti-VIH 1 și 2	Anti-HCV	AgHBs	Anti-HBc	Anti-HTLV I și II	Criterii de acceptare
Sensibilitate diagnosticare	Eșantioane pozitive	Criterii identice celor valabile în cazul testelor de depistare	Criterii identice celor valabile în cazul testelor de depistare	Criterii identice celor valabile în cazul testelor de depistare	Criterii identice celor valabile în cazul testelor de depistare	Criterii identice celor valabile în cazul testelor de depistare
Specificitate diagnosticare	Eșantioane negative	1 000 donări de sânge 200 probe clinice 200 probe femei însărcinate 100 probe potențial interferente	1 000 donări de sânge 200 probe clinice 200 probe femei însărcinate 100 probe potențial interferente	1 000 donări de sânge 200 probe clinice 100 probe potențial interferente	1 000 donări de sânge 200 probe clinice 200 probe femei însărcinate 100 probe potențial interferente	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabela 4: **Teste de confirmare/suplimentare pentru anti-HIV 1 și 2, anti-HTLV I și II, anti-VHC, AgHBs**

	Test de confirmare anti-HIV	Test de confirmare anti-HTLV	Test suplimentar HCV	Test de confirmare AgHBs	Criterii de acceptare
Sensibilitate diagnosticare	Eșantioane pozitive	200 HIV 1 și 100 HIV 2 Inclusiv probele reprezentând diferite stadii de infecție și profiluri de anticorpi	300 HCV Inclusiv probele reprezentând diferite stadii de infecție și profiluri de anticorpi genotipuri 1-4a: 15 probe; genotipul 4 (non-a), 5; 5 probe; 6: în funcție de disponibilități	300 AgHBs Inclusiv probele reprezentând diferite stadii de infecție 20 de probe „cu grad înalt pozitiv” (> 50 ng AgHBs/ml); 20 de probe apropiate de valoarea limită	Identificare corectă ca pozitiv (sau nedeterminat), nu ca negativ
		15 paneele de seroconversie/paneele cu titru slab	15 paneele de seroconversie/paneele cu titru slab	15 paneele de seroconversie/paneele cu titru slab	
Sensibilitate analitică	Standarde			Standarde AgHBs (AdM, NIBSC, OMS)	
	Eșantioane negative	200 donări de sânge 200 probe clinice, inclusiv femei însărcinate 50 probe potențial interferente, inclusiv probe cu rezultate nedeterminate în alte teste de confirmare	200 donări de sânge 200 probe clinice, inclusiv femei însărcinate 50 probe potențial interferente, inclusiv probe cu rezultate nedeterminate în alte teste suplimentare	20 fals pozitive în testul de depistare corespunzător (*)	Nici un rezultat fals pozitiv/ (*) fără neutralizare

(*) Criteriul de acceptare fără neutralizare pentru testul de confirmare AgHBs.

Tabelul 5: **Antigen HIV 1**

	Test de antigen HIV 1	Criterii de acceptare
Sensibilitate diagnosticare	Eșantioane pozitive	Identificare corectă (după neutralizare)
	50 pozitive pentru AgHIV 1 50 supranatanți de cultură celulară incluzând dife- ritele subtipuri HIV 1 și HIV 2	
Specificitate analitică	Panele de seroconversie	< 50 pg/ml
	20 panee de seroconversie/panee cu titru slab	
Specificitate diagnosticare	Standarde	≥ 99,5 % după neutralizare
	ADM sau prima referință internațională	
	200 donații de sânge 200 probe clinice 50 probe potențial interferente	

Tabelul 6: **Test de identificare serologică HCV**

	Test de identificare serologică HCV 1	Criterii de acceptare
Sensibilitate diagnosticare	Eșantioane pozitive	Sensibilitate diagnosticare ≥ 95 % din concordanța între identificarea serologică și genetică
	200 inclusiv genotipurile 1-4a: > 20 probe 4 (non-a); 5: > 10 probe; 6: în funcție de disponibilități	
Specificitate diagnosticare	Eșantioane negative	100

Tabelul 7: **Markeri HBV: anti-HBs, anti-HBc, IgM, anti-HBe, AgHBe**

	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	AgHBe	Criterii de acceptare
Sensibilitate diagnosticare	Eșantioane pozitive	200 subiecți vaccinați 100 subiecți infectați natural	200 inclusiv probe în diferite stadii de infectare (acută/cronică etc.)	200 inclusiv probe în diferite stadii de infectare (acută/cronică etc.)	≥ 98 %
	Panale de seroconversie	10 paneele de probe seroconversie sau seroconversii anti HBs	în funcție de disponibilitate		
Sensibilitate analitică	Standarde	Standard OMS		Standard PEI	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
	Eșantioane negative	500 inclusiv probe clinice	200 donații de sânge	200 donații de sânge	≥ 98 %
Specificitate diagnosticare		50 probe potențial interferente	200 probe clinice	200 probe clinice	
			50 probe potențial interferente	50 probe potențial interferente	

Tabelul 8: **Markeri HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, antigen Delta**

	Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Antigen Delta	Criterii de acceptare
Sensibilitate diagnosticare	Eșantioane pozitive	100 specificând markerii HBV	50 specificând markerii HBV	≥ 98 %
	Eșantioane negative	200 inclusiv probe clinice	200 inclusiv probe clinice	≥ 98 %
Specificitate diagnosticare		50 probe potențial interferente	50 probe potențial interferente	

Tabelul 9: Grupele de sânge ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) și Kell

Specificitate	1	2	3
	Număr de teste per metodă recomandată	Număr total de probe de testat pentru lansarea unui produs	Număr total de probe de testat pentru o formulă nouă sau pentru utilizarea de reactivi bine caracterizați
Anti-A, B și AB	500	3 000	1 000
Anti-D	500	3 000	1 000
Anti-C, c, E	100	1 000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Criterii de acceptare:

Reactivii menționați mai sus trebuie să genereze rezultate comparabile cu reactivii cu performanțe acceptabile în privința reactivității prevăzute a dispozitivului. Pentru reactivii cunoscuți, în cazul cărora aplicația sau utilizarea a fost modificată sau extinsă, ar trebui să se efectueze teste suplimentare în conformitate cu cerințele prezentate în coloana 1 (de mai sus).

Evaluarea performanțelor reactivilor anti D include teste împotriva unei varietăți de probe cu RhD slab și Rh parțial, în funcție de utilizarea intenționată pentru produs.

Calificări:

Probe clinice 10 % din populația testată
 Probe neonatale > 2 % din populația testată
 Probe ABO > 40 % A, B pozitive
 „D slab” > 2 % din Rhesus pozitive

Tabelul 10: Criterii pentru eliberarea loturilor pentru grupele de sânge ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) și Kell

Cerințe de evaluare a specificității fiecărui reactiv

1. Reactivi de testare

Reactivi grupe de sânge			Număr minim de celule controlate de testat				
	Reacții pozitive				Reacții negative		
	A1	A2B	Ax		B	0	
Anti A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Anti B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	0		
Anti AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	D slab		R'r	r''r	rr
Anti D	2	2	2 (*)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Anti C	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti c	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr
Anti E	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r''r		R2R2		
Anti e	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Anti K	4				3		

(*) Numai prin tehnici recomandate atunci când se prevede reactivitate împotriva acestor antigene.

Notă: Reactivii policlonali trebuie testați pe un panel mai mare de celule pentru a confirma specificitatea și pentru a exclude prezența unor anticorpi contaminanți nedorți.

Criterii de acceptare:

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

2. Materiale de control (eritrocite)

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