

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2022/1107****2023/EES/20/37****frá 4. júlí 2022****um sameiginlegar forskriftir fyrir tiltekin lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi í flokki D í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2017/746 (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2017/746 frá 5. apríl 2017 um lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi og um niðurfellingu á tilskipun 98/79/EB og ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2010/227/ESB ⁽¹⁾, einkum 1. mgr. 9. gr.,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 1) Að því er varðar tiltekin lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi í flokki D sem falla undir gildissvið reglugerðar (ESB) 2017/746 eru samhæfðir staðlar ekki til, að því er varðar tiltekna kröfur í I. viðauka við þá reglugerð, og þörf er á að fjalla um athugunarefni er varða lýðheilsu vegna þess að áhætta fyrir lýðheilsu og öryggi sjúklinga sem tengist notkun þessara tækja er umtalsverð. Því er rétt að samþykkja sameiginlegar forskriftir fyrir þessi tæki að því er varðar þessar kröfur.
- 2) Reglugerð (ESB) 2017/746 kemur í staðinn fyrir tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/79/EB ⁽²⁾. Sameiginlegu tækniforskriftirnar, sem settar eru fram í ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2002/364/EB ⁽³⁾ fyrir tiltekin tæki sem falla undir tilskipun 98/79/EB, eiga enn við. Því hefur verið tekið tillit til þessara sameiginlegu tækniforskrifta og þær uppfærðar, ef nauðsyn krefur, til að endurspegla nýjustu viðurkennda tækni.
- 3) Til að gera framleiðendum, öðrum rekstraraðilum, tilkynntum aðilum og öðrum aðilum kleift að aðlagast þessari reglugerð og til að tryggja rétta beitingu hennar þykir rétt að fresta beitingu hennar. Í þágu lýðheilsu og öryggis sjúklinga ætti framleiðendum þó að vera heimilt, að eigin vali, að fara að sameiginlegu forskriftunum sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð fyrir þann dag þegar hún kemur til framkvæmda.
- 4) Til að tryggja áframhaldandi hátt öryggisstig og virkni tækja ætti að kveða á um, sem umbreytingarráðstöfun, að gengið sé út frá því að tæki sem eru í samræmi við ákvörðun 2002/364/EB séu í samræmi við kröfur um tiltekna virknieiginleika, sem settar eru fram í I. viðauka við reglugerð (ESB) 2017/746, fram að þeim degi þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda.
- 5) Samráð var haft við samræmingarhópinn um lækningatæki.
- 6) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit nefndarinnar um lækningatæki.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

*1. gr.***Sameiginlegar forskriftir**

Í þessari reglugerð er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tiltekin lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi í flokki D að því er varðar kröfurnar um virknieiginleika sem settar eru fram í a- og b-lið í lið 9.1, lið 9.3 og a-lið í lið 9.4 í I. viðauka við reglugerð (ESB) 2017/746.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjttíð. ESB L 178, 5.7.2022, bls. 3. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 15/2023 frá 3. febrúar 2023 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

⁽¹⁾ Stjttíð. ESB L 117, 5.5.2017, bls. 176.

⁽²⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/79/EB frá 27. október 1998 um lækningabúnað til sjúkdómsgreiningar í glasi (Stjttíð. EB L 331, 7.12.1998, bls. 1).

⁽³⁾ Ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2002/364/EB frá 7. maí 2002 um sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lækningabúnað til sjúkdómsgreiningar í glasi (Stjttíð. EB L 131, 16.5.2002, bls. 17).

Í I. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem falla undir II. til XIII. viðauka, eins og tilgreint er í þeim viðauka.

Í II. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar á blóðflokkaótefnavökum í ABO-, Rhesus-, Kell-, Duffy- og Kidd-blóðflokkaferfunum.

Í III. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum HIV-veiru í mönnum.

Í IV. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum HTLV-veiru.

Í V. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum lifrabólguveiru C (HCV).

Í VI. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum lifrabólguveiru B (HBV).

Í VII. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum lifrabólguveiru D (HDV).

Í VIII. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar á merkiefnum afbrigðis Creutzfeldt-Jakobs-sjúkdómsins (vCJD).

Í IX. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum stórfurmuveiru (CMV).

Í X. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum Epstein-Barr-veiru (EBV).

Í XI. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar á merkiefnum sýkingar af völdum sárasóttargrymis (*Treponema pallidum*).

Í XII. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum *Trypanosoma cruzi*.

Í XIII. viðauka er mælt fyrir um sameiginlegar forskriftir fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum kórónuveiru 2 sem veldur heilkenni alvarlegrar bráðrar lungnabólgu (SARS-CoV-2).

2. gr.

Skilgreiningar

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

- 1) „sannjákvætt sýni“: sýni sem vitað er að er jákvætt fyrir markvísinum og tækið flokkar á réttan hátt,
- 2) „falsneikvætt sýni“: sýni sem vitað er að er jákvætt fyrir markvísinum en tækið flokkar ranglega,
- 3) „falsjákvætt sýni“: sýni sem vitað er að er neikvætt fyrir markvísinum en tækið flokkar ranglega,
- 4) „greiningarmörk“: minnsta magn markvísis sem greina má,
- 5) „kjarnsýrumögnunartækni“: aðferðir við greiningu og/eða magnákvörðun kjarnsýra með því að magna markröð, magna merki eða með þáttatengingu,
- 6) „kjarnsýrumögnunarkerfi“: samsetning á tækjum sem eru notuð til útdráttar, mögnunar og greiningar á kjarnsýrum,
- 7) „hraðpróf“: eigindlegt eða hálfmegindlegt lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi, sem er notað eitt og sér eða í litlum röðum, sem felur í sér aðgerðir sem hafa ekki verið gerðar sjálfvirkar (nema aflestur niðurstaðna) og er hannað til að veita skjótar niðurstöður,

- 8) „traustleiki“: geta greiningaraðferðar til að haldast óbreytt þrátt fyrir litlar en meðvitaðar breytingar á mæliþáttum aðferðarinnar og veitir vísbendingar um áreiðanleika hennar í venjulegri notkun,
- 9) „víxlsvörun“: geta greiniefna eða merkiefna utan markhóps til að valda falsjákvæðum niðurstöðum í greiningu vegna þess hversu lík þau eru, t.d. geta ósértækra mótefna til að bindast við prófunarmótefnavaka í mótefnagreiningu eða geta kjarnsýra utan markhóps til svörunar í kjarnsýrumögnunargreiningu,
- 10) „truflun“: geta óskyldra efna til að hafa áhrif á niðurstöður í greiningu,
- 11) „tíðni bilana í heildarkerfinu“: tíðni bilana þegar farið er í gegnum allt ferlið eftir fyrirmælum framleiðandans,
- 12) „skimunarprófun“: tæki sem er notað til að greina merkiefni eða greiniefni sem hægt er að fylgja eftir með staðfestingarprófun; tæki sem eru eingöngu ætluð til notkunar til að vakta áður ákvörðuð merkiefni eða greiniefni teljast ekki til skimunarprófana,
- 13) „staðfestingarprófun“: tæki sem er notað til að staðfesta svörun úr skimunarprófun,
- 14) „viðbótarprófun“: tæki sem er notað til að veita frekari upplýsingar til að túlka niðurstöður úr annarri prófun,
- 15) „tæki til tegundargreiningar á veirum: tæki sem er notað til tegundargreiningar með þekktum, jákvæðum sýnum en er ekki notaður til aðalgreiningar á sýkingu eða til skimunar,
- 16) „jákvætt þröskuldsgildi (95%)“: styrkur greiniefnisins þar sem 95% keyrðra prófana gefa jákvæðar niðurstöður í kjölfar raðþynninga á alþjóðlegu viðmiðunarefni, ef tiltækt er, s.s. alþjóðlegum staðli Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar eða viðmiðunarefni sem er kvarðað við alþjóðlegan staðal Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.

3. gr.

Umbreytingarákvæði

1. Frá 25. júlí 2022 til 25. júlí 2024 skal gengið út frá því að tæki sem eru í samræmi við sameiginlegu tækniforskriftirnar sem settar eru fram í ákvörðun 2002/364/EB séu í samræmi við kröfur sem varða virknieiginleikana sem settar eru fram í a- og b-lið í lið 9.1, lið 9.3 og a-lið í lið 9.4 í I. viðauka við reglugerð (ESB) 2017/746.

Á því tímabili skulu framleiðendur tækja sem eru ekki í samræmi við sameiginlegu tækniforskriftirnar, sem settar eru fram í ákvörðun 2002/364/EB, færa tilhlýðileg rök fyrir því að þeir hafi tekið upp lausnir sem tryggja a.m.k. samsvarandi öryggis- og virknistig.

2. Frá 25. júlí 2022 til 25. júlí 2024 skal gengið út frá því að tæki sem eru í samræmi við sameiginlegu forskriftirnar sem settar eru fram í þessari reglugerð séu í samræmi við kröfur sem varða virknieiginleikana sem settar eru fram í a- og b-lið í lið 9.1, lið 9.3 og a-lið í lið 9.4 í I. viðauka við reglugerð (ESB) 2017/746.

4. gr.

Gildistaka og dagurinn þegar reglugerðin kemur til framkvæmda

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún kemur til framkvæmda frá og með 25. júlí 2024.

Ákvæði 3. gr. gilda hins vegar frá 25. júlí 2022.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 4. júlí 2022.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Ursula VON DER LEYEN

forseti.

ALMENNAR SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR

I. hluti – Kröfur um virknieiginleika tækja sem falla undir II. til XIII. viðauka

Virknieiginleikar	Krafa
Allir virknieiginleikar sem settir eru fram í a- og b-lið í lið 9.1, lið 9.3 og a-lið í lið 9.4 í I. viðauka við reglugerð (ESB) 2017/746	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ákvörðun á virknieiginleikum skal fara fram með beinum samanburði við tæki af nýjustu viðurkenndu tækni. Tækið sem er notað til samanburðarins skal vera CE-merkt ef það er á markaði á þeim tíma sem matið á virkninni er framkvæmt. 2. Tæki sem eru notuð til að ákvarða stöðu sýna sem eru notuð við ákvörðun virknieiginleika skulu vera tæki af nýjustu viðurkenndu tækni sem bera CE-merki. 3. Ef ósamhljóða niðurstöður koma fram við ákvörðun á virknieiginleikum skal leysa úr þessum niðurstöðum að því marki sem unnt er með einni eða fleiri af eftirfarandi aðgerðum: <ul style="list-style-type: none"> — með því að meta sýnið sem gefur ósamhljóða niðurstöður í fleiri tækjum, — með því að nota staðgönguaðferð eða -merkiefni, — með því að endurmeta klínískt ástand sjúklings og sjúkdómsgreiningu hans, — með því að prófa eftirfylgnisýni. 4. Ákvörðun á virknieiginleikum skal byggjast á þýði sem er dæmigert fyrir íbúa Evrópu.
Tíðni bilana í heildarkerfinu	5. Það skal vera liður í tilskilinni áhættugreiningu að ákvarða tíðni bilana í heildarkerfinu, sem leiða til falsneikvæðra niðurstaðna, með endurtekinni greiningu á sýnum sem eru vægjakvæð.
Greiningarnæmi og sérhæfni í greiningu, truflun	6. Að því er varðar tæki sem eru ætluð til notkunar með blóðvökva skal framleiðandinn sannprófa virkni tækisins með því að nota alla storkuvara, sem framleiðandinn tilgreinir að nota megi með tækinu, fyrir a.m.k. 50 blóðvökvásýni (fyrir tæki sem eru ætluð til greiningar og/eða magnákvörðunar á sýklum, 25 jákvæð og 25 neikvæð).
Sérhæfni í greiningu og sjúkdómsgreiningu, truflun og víxlsvörum	7. Framleiðandinn skal velja efni, sem hafa hugsanlega truflandi áhrif, sem á að meta að teknu tilliti til samsetningar prófefnanna og samskipana tækisins.
Samræmi milli framleiðslulotna	<ol style="list-style-type: none"> 8. Að því er varðar tæki sem eru ætluð að greina mótefnavaka og mótefni skulu viðmiðanir framleiðandans fyrir framleiðslulotuprófanir tryggja að allar framleiðslulotur greini með samræmdum hætti viðkomandi mótefnavaka, vakaeiningar og mótefni og að þau henti fyrir þær gerðir sýna sem fullyrt er um. 9. Lokasamþykktarprófanir framleiðandans á skimunarprófunum skulu ná a.m.k. til 100 sýna sem eru neikvæð fyrir viðkomandi greiniefni ⁽¹⁾.

(1) Þessi krafa skal ekki gilda um tæki sem falla undir töflu 1 og 2 í XIII. viðauka.

II. hluti – Kröfur um virknieiginleika tækja sem um getur í III. til XIII. viðauka

Virknieiginleiki	Krafa
Næmleiki í greiningu og sjúkdómsgreiningu	<p>10. Tæki sem framleiðandinn ætlar til prófunar á öðrum líkamsvökvum en sermi eða blóðvökva, t.d. þvagi, munnvatni, o.s.frv., skulu uppfylla sömu kröfur og sermi- eða blóðvökvatæki. Framleiðandi skal prófa sýni úr sömu einstaklingum í tækjum sem skal samþykkja og í samsvarandi sermi- eða blóðvökvatæki. (1)</p> <p>11. Tæki til sjálfsprófunar skulu uppfylla sömu kröfur og samsvarandi tæki til nota í atvinnuskyni.</p> <p>12. Jákvæð sýni sem eru notuð við mat á virkni skulu valin þannig að þau endurspegli mismunandi stig viðkomandi sjúkdóms eða sjúkdóma, mismunandi mótefnamynstur, mismunandi arfgerðir, mismunandi undirtegundir, stökkbrigði o.s.frv.</p> <p>13. Söfn mótefnaventra sýna skulu byrja á neikvæðu blóðsýni eða -sýnum og sýnin skulu tekin með stuttu millibili að því marki sem unnt er. Ef þetta er ekki unnt skulu framleiðendur leggja fram rökstuðning fyrir því í skýrslunni um mat á virkni.</p> <p>14. Að því er varðar tæki sem framleiðandinn ætlar til notkunar með sermi og blóðvökva verður mat á virkni að sýna fram á jafngilda virkni með sermi og með blóðvökva. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 25 jákvæðar gjafir.</p> <p>15. Að því er varðar tæki sem greina eða magngreina mótefnavaka eða kjarnsýrur skal tilgreina markmótefnavakann/-vakana eða markkjarnsýru-svæðið/-svæðin, eftir því sem við á, í notkunarleiðbeiningunum.</p> <p>16. Að því er varðar tæki sem greina eða magngreina mótefni gegn sýkli skal tilgreina markmótefnavaka þessara mótefna í notkunarleiðbeiningunum.</p>
Sérhæfni í greiningu og sjúkdómsgreiningu	<p>17. Tæki sem framleiðandinn ætlar til prófunar á öðrum líkamsvökvum en sermi eða blóðvökva, t.d. þvagi, munnvatni, o.s.frv., skulu uppfylla sömu kröfur og sermi- eða blóðvökvatæki. Í mati á virkni skal prófa sýni úr sömu einstaklingum í tækjum sem skal samþykkja og í samsvarandi sermi- eða blóðvökvatæki. (1)</p> <p>18. Tæki til sjálfsprófunar skulu uppfylla sömu kröfur og samsvarandi tæki til nota í atvinnuskyni.</p> <p>19. Neikvæð sýni sem eru notuð við mat á virkni skulu skilgreind þannig að þau endurspegli markþýðið sem tækið er ætlað fyrir, s.s. blóðgjafa, innlagða sjúklinga, þungaðar konur, o.s.frv.</p> <p>20. Sérhæfni skal grundvallast á endurtekinni svörum (falsjákvæðar niðurstöður) í sýnum sem eru neikvæð fyrir markvísinum.</p> <p>21. Að því er varðar tæki sem framleiðandinn ætlar til notkunar með sermi og blóðvökva verður mat á virkni að sýna fram á jafngilda virkni með sermi og með blóðvökva. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 25 neikvæðar gjafir.</p>

Sérhæfni í greiningu og sjúkdómsgreiningu, truflun og víxlvörðun	22. Framleiðandinn skal láta fylgja með sýni, s.s., eftir atvikum: <ul style="list-style-type: none">— sýni sem eru dæmigerð fyrir skyldar sýkingar,— sýni úr fjölbyrjum, þ.e. konum sem hafa orðið þungaðar oftar en einu sinni, eða sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir iktarþætti,— sýni sem innihalda mótefni úr mönnum gegn þáttum í tjáningarkerfinu, t.d. mótefni gegn kólibakteríum eða gersveppum.
Virkni sem fæst hjá leikmönnum	23. Láta skal leikmenn við hæfi vinna (eða endurtaka) viðeigandi hluta matsins á virkni til að sannreyna virkni tækisins og notkunarleiðbeiningarnar. Leikmenn sem eru valdir til að vinna mat á virkni skulu vera dæmigerðir fyrir ætlaða notendahópa.

(¹) Þessi krafa skal ekki gilda um tæki sem um getur í töflu 4, 5 og 6 í XIII. viðauka.

II. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR Á BLÓÐFLOKKAMÓTEFNAVÖKUM Í ABO-, RHESUS-, KELL-, DUFFY- OG KIDD-BLÓÐFLOKKAKERFUNUM

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar á blóðflokkmótefnavökum í ABO-, Rhesus-, Kell-, Duffy- og Kidd-blóðflokakerfunum.

Tafla 1 gildir um mat á virkni tækja sem greina blóðflokkmótefnavaka í ABO-, Rhesus-, Kell-, Duffy- og Kidd-blóðflokakerfunum.

Tafla 2 gildir um prófanir framleiðanda á samkvæmni milli framleiðslulota af prófefnum og prófefnisafurðum til að ákvarða blóðflokkmótefnavaka í ABO-, Rhesus-, Kell-, Duffy- og Kidd-blóðflokakerfunum (prófefni, samanburðarefni).

Tafla 1. Mat á virkni tækja sem greina blóðflokkmótefnavaka í ABO-, Rhesus-, Kell-, Duffy- og Kidd-blóðflokakerfunum

Sérhæfni prófefnis	Fjöldi prófana fyrir hverja aðferð samkvæmt fullyrðingum framleiðandans	Heildarfjöldi sýna sem skal prófa í tengslum við tæki sem á að setja á markað	Heildarfjöldi sýna sem skal prófa í tengslum við nýja samsetningu eða notkun vel skilgreindra prófefna	Almennar hæfisviðmiðanir	Sértækar hæfisviðmiðanir	Samþykktarviðmiðanir
And-ABO1 (and-A), and-ABO2 (and-B), and-ABO3 (and-A,-B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Klínísk sýni: 10% af prófunarþýðinu Sýni úr nýburum: > 2% af prófunarþýðinu	ABO-sýni skulu innihalda > 40% A- og B-mótefnavakajákvæð sýni sem geta innihaldið sýni úr flokki A, flokki B og flokki AB	Öll prófefni skulu skila sambærilegri virkni og CE-merkt tæki af nýjustu viðurkenndu tækni með tilliti til virkni tækisins sem fullyrt er um. Að því er varðar CE-merkt tæki, hafi notkun þeirra verið breytt eða hún verið rýmkuð, skulu frekari prófanir gerðar í samræmi við kröfurnar sem eru tilgreindar í 2. dálki hér að framan („Fjöldi prófana fyrir hverja aðferð samkvæmt fullyrðingum framleiðandans“).
And-RH1 (and-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		Mat á virkni and-D-prófefna skal m.a. fela í sér prófanir á röð sýna með vægum RH1 (D)-þætti og hluta-RH1-(D)-þáttar, eftir því hver er fyrirhuguð notkun vörunnar. Frumur með vægum D-þætti og/eða hluta-D-þáttar skulu vera > 2% af RH1-(D)-jákvæðum sýnum.	
And-RH2 (and-C), and-RH4 (and-c), and- RH3 (and-E)	≥ 100	≥ 1 000	≥ 200			
And-RH5 (and-e)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

And-KEL1 (and-K)	≥ 100	≥ 500	≥ 200		
And-JK1 (Jk ^a), and-JK2 (Jk ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200		
And-FY1 (Fy ^a), and-FY2 (Fy ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200		

Athugasemd: Jákvæð sýni, sem eru notuð við mat á virkni, skulu valin þannig að þau endurspegli breytilega og veika tjáningu mótefnavaka.

Tafla 2. Prófanir framleiðanda á samkvæmni milli framleiðslulota af prófefnum og prófennisafurðum til að ákvarða blóðflokkamótefnavaka í ABO-, Rhesus-, Kell-, Duffy- og Kidd-blóðflokkakerfunum

1. Prófefni

Prófefni fyrir blóðflokka	Lágmarksfjöldi samanburðarfrumna sem skal prófa sem hluta af prófun á sérhæfni				Samþykktarviðmiðanir		
	Jákvæðar svaranir				Neikvæðar svaranir		
	A1	A2B	Ax		B	V	
And-ABO1(and-A)	2	2	2 (1)		2	2	
	B	A1B			A1	V	
And-ABO2(and-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	V		
And-ABO3(and-A,B)	2	2	2 (1)	2	4		
	R1r	R2r	Vægt D		r'r	r''r	rr
And-RH1 (and-D)	2	2	2 (1)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
And-RH2 (and-C)	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
And-RH4 (and-c)	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr

Fyrir hverja framleiðslulotu prófefna skulu fást ótvíræðar jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður með allri tækni samkvæmt fullyrðingum framleiðandans í samræmi við niðurstöðurnar sem fengist hafa á grundvelli gagna úr mati á virkni.

And-RH3 (and-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r''r			R2R2		
And-RH5 (and-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
And-KEL1 (and-K)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)		
And-JK1 (and-Jk ^a)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)		
And-JK2 (and-Jk ^b)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)		
And-FY1 (and-Fy ^a)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)		
And-FY2 (and-Fy ^b)	4					3		

Athugasemd: Prófa skal fjöklóna prófefni gagnvart stærra safni frumna til þess að staðfesta sérhæfni þeirra og útiloka tilvist óæskilegra aðskotamótefna.

(¹) Einungis ef svörun við þessum mótefnavökum er fullýrt.

2. Samanburðarefni (rauðkorn)

Svipfar rauðkorna sem eru notuð við samanburð á prófefnum til blóðflokunar, sem eru tilgreind hér að framan, skal staðfest með viðurkenndu tæki eða tækjum.

—

III. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM HIV-VEIRU Í MÖNNUM

Gildissvið

1. Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum HIV-veiru í mönnum.

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir HIV-1/2-mótefni (and-HIV-1/2) og samsettar skimunarprófanir sem eru mótefnavaka-/mótefnagreiningar fyrir HIV-1/2 (HIV-1/2 Ag/Ab) sem eru ekki hraðpróf.

Tafla 2 gildir um skimunarprófanir fyrir and-HIV-1/2 og HIV-1/2 Ag/Ab sem eru hraðpróf.

Tafla 3 gildir um staðfestingarprófanir fyrir and-HIV-1/2.

Tafla 4 gildir um mótefnavakapróf fyrir HIV-1 og HIV-Ag/Ab-prófanir.

Tafla 5 gildir um eigindleg og megindleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HIV-ríbósakjarnsýru (RNA).

Tafla 6 gildir um HIV-1/2 sjálfspróf.

Skilgreiningar

2. Í þessum viðauka er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

- 1) „sýni með HIV-mótefnavendingu“:

- jákvætt fyrir p24-vaka og/eða fyrir HIV-RNA og
- greinist með mótefnaskimunarprófunum og
- staðfestingarprófanir gefa jákvæða eða óvissa niðurstöðu.

- 2) „sýni með snemmkominni HIV-mótefnavendingu“:

- jákvætt fyrir p24-vaka og/eða fyrir HIV-RNA og
- greinist ekki með mótefnaskimunarprófunum og
- staðfestingarprófanir gefa óvissa eða neikvæða niðurstöðu.

Tafla 1. Skimunarprófanir: and-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (kröfur um mótefnagreiningu)

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 þ.m.t. 40 sem ekki eru af B-undirtegund þ.m.t. 25 jákvæð „frá sama degi“ ný sermisýni (≤ 1 degi eftir sýnatöku)	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð

		fyrir allar fyrirliggjandi undirtegundir HIV/1 skulu vera a.m.k. 3 sýni fyrir hverja undirtegund	
	Söfn mótefnaventra sýna	≥ 30 sýnasöfn prófa skal a.m.k. 40 sýni með snemmkominni HIV-mótefnavendingu	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni öll sýni með HIV-mótefnavendingu skulu greind sem jákvæð
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt (s.s. RF+, úr skyldum veirusýkingum, úr þunguðum konum, úr þátttakendum sem nýlega hafa verið bólusettir gegn sýkli)	

⁽¹⁾ Rannsókn skal beinast að hópum blóðgjafa á a.m.k. tveimur blóðsöfnunarstöðvum og felast í blóðgjöfum í samfeldri röð og ekki skal velja þannig að þeir sem gefa í fyrsta sinn séu útilokaðir.

Tafla 2. Hraðpróf: and-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (kröfur um mótefnagreiningu)

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 þ.m.t. 40 sem ekki eru af B-undirtegund fyrir allar fyrirliggjandi undirtegundir HIV/1 skulu vera a.m.k. 3 sýni fyrir hverja undirtegund	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð
	Söfn mótefnaventra sýna	≥ 30 sýnasöfn prófa skal a.m.k. 40 sýni með snemmkominni HIV-mótefnavendingu	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni öll sýni með HIV-mótefnavendingu skulu greind sem jákvæð
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn)	≥ 1 000	≥ 99%

	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 200 sýni úr þunguðum konum ≥ 100 önnur sýni samtals sem sýna hugsanlega víxlsvörun (t.d. RF+, úr skyldum sýkingum)	

Tafla 3. Staðfestingarprófanir: and-HIV-1/2

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 200 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 Þ.m.t. sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspegla mismunandi mótefnamynstur	Greining sem „staðfest jákvæð“ eða „óviss“, ekki sem „neikvæð“
	Söfn mótefnaventra sýna	≥ 15 söfn mótefnaventra sýna/sýnasöfn með veikri svörun ≥ 40 sýni með snemmkominni HIV-mótefnavendingu	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni Öll sýni með HIV-mótefnavendingu skulu greind sem jákvæð
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar	≥ 200	Engar falsjákvæðar niðurstöður/engin hlutleysing
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50 samtals (þ.m.t. sýni úr þunguðum konum, sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum)	

Tafla 4. Mótefnakapróf: HIV-1, HIV Ag/Ab (kröfur um mótefnakagreiningu)

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 50 HIV-1-mótefnakaprófjálkvæð ≥ 50 frumuræktarflot, þ.m.t. mismunandi HIV-1-undirtegundir og HIV-2	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð (eftir hlutleysingu, ef við á)
	Söfn mótefnaventra sýna	≥ 20 söfn mótefnaventra sýna/sýnasöfn með veikri svörun ≥ 40 sýni með snemmkominni HIV-mótefnavendingu	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni öll sýni með HIV-mótefnavendingu skulu greind sem jákvæð

Greiningarnæmi	HIV-1-p24-vaki, fyrsta alþjóðlega viðmiðunarprófefnið, NIBSC-kóði: 90/636		≤ 2 a.e./ml
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar	≥ 200	≥ 99,5% eftir hlutleysingu eða, ef hlutleysingarprófun er ekki fyrirbyggjandi, eftir að staða sýnisins hefur verið ákvörðuð
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50	

Tafla 5. Eigindleg og meginleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HIV-RNA

1. Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspegla nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
2. Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
3. Greina skal hugsanlega víxlsvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
4. Niðurstöður úr meginlegum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.
5. Tæki til eigindlegar HIV-kjarnsýrumögnunar, sem ætlunin er að nota til að greina hvort HIV sé fyrir hendi í blóði, blóðhlutum, frumum, vefjum eða líffærum, eða í einhverjum afleiðum þeirra, til að meta hentugleika þeirra til inngjafar, ígræðslu eða frumuinnngjafar, skulu hönnuð til að greina bæði HIV-1 og HIV-2.
6. Tæki til eigindlegar HIV-kjarnsýrumögnunar, önnur en tæki til tegundargreiningar á veirum, skulu hönnuð til að vega upp á móti mögulegum galla á HIV-1-kjarnsýrumögnunarmarksvæði, t.d. með því að nota tvö sjálfstæð marksvæði.

Virkieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HIV-1 RNA, alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HIV-2 RNA eða kvörðuð viðmiðunarefni	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þynningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhliða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni

		Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfræðilega greiningu (t.d. probit). (1) Megindleg kjarnsýrumögnun: skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk	
Næmleiki fyrir arfgerð/undirtegund HIV	allur viðeigandi arfgerðir/undirtegundir, helst úr alþjóðlegum viðmiðunarefnum hugsanleg staðgönguefni fyrir sjaldgæfar undirtegundir HIV (skulu magngreind með viðeigandi aðferðum): frumuræktarflot, umrit í glasi, plasmíð	Eigindleg kjarnsýrumögnun: a.m.k. 10 sýni á hverja arfgerð eða undirgerð Megindleg kjarnsýrumögnun: þynningarröð til að sýna fram á skilvirkni magnákvörðunar	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni sem endurspegla venjubundnar aðstæður hjá notendum (t.d. ekkert forval á sýnum)	Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 Samhliða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kjarnsýrumögnunarkerfi	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
	Söfn mótefnaventra sýna	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 10 sýnasöfn Samhliða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kjarnsýrumögnunarkerfi	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr blóðgjöfum	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 500 Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 10 sýni sem eru jákvæð fyrir retróveiru í mönnum (t.d. HTLV)	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Yfirfærsla	Sterkjákvæð fyrir HIV-RNA Neikvæð fyrir HIV-RNA	Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð eða neikvæð sýni. Veirutíttrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutíttra.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Greining með tilliti til mótefnastöðu	Jákvæð fyrir HIV-RNA: and-HIV-neikvæð, and-HIV-jákvæð	Sýni fyrir mótefnavendingu (and-HIV-neikvæð) og eftir mótefnavendingu (and-HIV-jákvæð)	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni

Tíðni bilana í heildarkerfinu	Vægjákvæð fyrir HIV-RNA	Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægjákvæð fyrir HIV-RNA. Veirustyrkur í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).	$\geq 99\%$ jákvæð
-------------------------------	-------------------------	--	--------------------

(¹) Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

Tafla 6. Viðbótarkröfur vegna HIV-1/2 sjálfsprófa

Virknieiginleiki	Sýni (¹)	Fjöldi leikmanna
Túlkun niðurstaðna (²)	Túlkun niðurstaðna (³) af hálfu leikmanna sem endurspeгла eftirfarandi styrkbil svörunar: — engin svörun — svörun — væg svörun (⁴) — ógilt	≥ 100
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Leikmenn sem vitað er að eru jákvæðir	≥ 200
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Leikmenn sem vita ekki stöðu sína	≥ 400
	Leikmenn sem eru í mikilli áhættu á að sýkjast	≥ 200

(¹) Fyrir hvern líkamsvökva sem fullyrt er að megi nota með tækinu, t.d. heilblóð, þvag, munnvatn o.s.frv., skal skilgreina næmi og sérhæfni tækisins til sjálfsprófunar í höndum leikmanna út frá staðfestri smitstöðu sjúklingsins.

(²) Rannsókn á túlkun niðurstaðna skal taka til aflesturs og túlkunar a.m.k. 100 leikmanna á niðurstöðum úr prófun þar sem hverjum leikmanni er falið að aflesa niðurstöður innan tiltekins styrkbils svörunarniðurstaðna. Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

(³) Prófanir skulu framkvæmdar á undan rannsókn á túlkun niðurstaðna og, ef þess er kostur, nota þá gerð sýnis sem framleiðandinn ætlast til. Framkvæma má prófanirnar á tilbúnum sýnum sem grundvallast á náttúrulegum sýnaefnivíði af viðkomandi gerð sýnis.

(⁴) Hærra hlutfall af sýnunum skal liggja innan sviðs vægjákvæðrar niðurstöðu í námunda við þröskuldsgildi eða greiningarmörk prófunarinnar.

IV. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM HTLV-VEIRU

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum HTLV-veiru.

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir mótefnum gegn HTLV-I eða -II (and-HTLV I/II) sem ekki eru hraðpróf.

Tafla 2 gildir um skimunarprófanir fyrir and-HTLV I/II sem eru hraðpróf.

Tafla 3 gildir um staðfestingarprófanir fyrir and-HTLV I/II.

Tafla 4 gildir um kjarnsýrumögnunartæki fyrir HTLV I/II.

Tafla 1. Skimunarprófanir: and-HTLV I/II

Virknisáhrif	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II þ.m.t. 25 jákvæð „frá sama degi“ ný sermisýni (≤ 1 degi eftir sýnatöku)	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð
	Söfn mótefnaveitra sýna	Skilgreindar þegar þær liggja fyrir	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkennda tækni, ef við á
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt (t.d. RF+, úr skyldum veirusýkingum, úr þunguðum konum)	

⁽¹⁾ Rannsókn skal beinast að hópum blóðgjafa á a.m.k. tveimur blóðsöfnunarstöðvum og felast í blóðgjöfum í samfelldri röð og ekki skal velja þannig að þeir sem gefa í fyrsta sinn séu útilokaðir.

Tafla 2. Hraðpróf: and-HTLV I/II

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð
	Söfn mótefnaventra sýna	Skilgreindar þegar þær liggja fyrir	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni, ef við á
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn)	≥ 1 000	≥ 99%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 200 sýni úr þunguðum konum ≥ 100 önnur sýni samtals sem sýna hugsanlega víxlsvörun (t.d. RF+, úr skyldum sýkingum)	

Tafla 3. Staðfestingarprófanir: and-HTLV I/II

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 200 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Greining sem „staðfest jákvæð“ eða „óviss“, ekki sem „neikvæð“
	Söfn mótefnaventra sýna	Skilgreindar þegar þær liggja fyrir	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni, ef við á
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar	≥ 200	Engar falsjákvæðar niðurstöður
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50 samtals (þ.m.t. sýni úr þunguðum konum, sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum)	

Tafla 4. Kjarnsýrumögnunartæki fyrir HTLV I/II

1. Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspegla nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
2. Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
3. Greina skal hugsanlega víxlvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
4. Niðurstöður úr meginlægum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.

Virkieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Alþjóðlegar viðmiðunarböndur	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þynningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhliða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki. Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfræðilega greiningu (t.d. probit). (1) Meginlæg kjarnsýrumögnun: skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki fyrir HTLV-I og HTLV-II arfgerðum	allar viðeigandi arfgerðir, helst úr alþjóðlegum viðmiðunarefnum hugsanleg staðgönguefni fyrir sjaldgæfar HTLV-arfgerðir (skulu magngreind með viðeigandi aðferðum): frumuræktarflot, umrit í glasi, plasmíð	Eigindleg kjarnsýrumögnun: a.m.k. 10 sýni á hverja arfgerð eða undirgerð Meginlæg kjarnsýrumögnun: þynningarröð til að sýna fram á skilvirkni magnákvörðunar	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr blóðgjöfum	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 500 Meginlæg kjarnsýrumögnun: ≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni

Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 10 sýni sem eru jákvæð fyrir retróveiru í mönnum (t.d. HIV-1, HIV-2)	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Yfirfærsla	Sterkjákvæð fyrir HTLV-RNA Neikvæð fyrir HTLV-RNA	Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð eða neikvæð sýni. Veirutítrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutíttra.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Greining með tilliti til mótefnastöðu	Jákvæð fyrir HTLV-RNA: and-HTLV-neikvæð, and-HTLV-jákvæð	Sýni fyrir mótefnavendingu (and-HTLV-neikvæð) og eftir mótefnavendingu (and-HTLV-jákvæð)	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Tíðni bilana í heildarkerfinu	Vægjákvæð fyrir HTLV-RNA	Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægjákvæð fyrir HTLV-RNA. Veirustyrkur í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).	≥ 99% jákvæð

(1) Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM LIFRARBÓLGUVEIRU C (HCV)

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum lifrarbólguveiru C (HCV)

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir mótefnum and-HCV (and-HCV) og samsettar mótefnavaka-/mótefnaprófanir fyrir HCV (HCV Ag/Ab) sem eru ekki hraðpróf.

Tafla 2 gildir um skimunarprófanir fyrir and-HCV og HCV Ag/Ab sem eru hraðpróf.

Tafla 3 gildir um staðfestingar- og viðbótarprófanir fyrir and-HCV.

Tafla 4 gildir um HCV-mótefnavakapróf og HCV Ag/Ab.

Tafla 5 gildir um eigindleg og megindleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HCV-RNA.

Tafla 6 gildir um HCV-sjálfspróf.

Tafla 1. Skimunarprófanir: and-HCV, HCV Ag/Ab (kröfur um mótefnagreiningu)

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspeгла mismunandi mótefnamynstur HCV-arfgerð 1-4: > 20 sýni á hverja arfgerð (þ.m.t. þær undirtegundir arfgerðar 4 sem eru ekki a-undirtegund), HCV-arfgerðir 5 og 6: > 5 sýni hver, þ.m.t. 25 jákvæð „frá sama degi“ ný sermisýni (≤ 1 degi eftir sýnatöku)	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð
	Söfn mótefnaventra sýna	≥ 30 sýnasöfn HCV-söfn mótefnaventra sýna til að meta samsettar HCV-mótefnisvaka- og mótefnaprófanir (HCV Ag/Ab) skulu hefjast á einu eða fleiri neikvæðum blóðsýnum og samanstanda af staksýnasöfnum frá snemmstigi HCV sýkingar (jákvætt fyrir HCV-kjarnamótefnavaka og/eða HCV-RNA en neikvætt fyrir and-HCV).	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni HCV Ag/Ab-prófanir skulu sýna fram á aukið næmi á snemmstigi HCV-sýkingar samanborið við HCV-mótefnaprófanir eingöngu.

Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt (t.d. RF+, úr skyldum veirusýkingum, úr þunguðum konum)	

⁽¹⁾ Rannsókn skal beinast að hópum blóðgjafa á a.m.k. tveimur blóðsöfnunarstöðvum og felast í blóðgjöfum í samfelldri röð og ekki skal velja þannig að þeir sem gefa í fyrsta sinn séu útilokaðir.

Tafla 2. Hraðpróf: and-HCV, HCV Ag/Ab (kröfur um mótefnagreiningu)

Virkneiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspeglar mismunandi mótefnamynstur. HCV-arfgerð 1-4: > 20 sýni á hverja arfgerð (þ.m.t. þær undirtegundir arfgerðar 4 sem eru ekki a-undirtegund), HCV-arfgerðir 5 og 6: > 5 sýni hver,	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð
	Söfn mótefnaventra sýna	≥ 30 sýnasöfn HCV-söfn mótefnaventra sýna til að meta samsettar HCV-mótefnisvaka- og mótefnaprófanir (HCV Ag/Ab) skulu hefjast á einu eða fleiri neikvæðum blóðsýnum og samanstanda af staksýnasöfnum frá snemmstigi HCV sýkingar (jákvætt fyrir HCV-kjarnamótefnavaka og/eða HCV-RNA en neikvætt fyrir and-HCV).	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni HCV Ag/Ab-prófanir skulu sýna fram á aukið næmi á snemmstigi HCV-sýkingar samanborið við HCV-mótefnaprófanir eingöngu.
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn) ¹	≥ 1 000	≥ 99%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 200 sýni úr þunguðum konum ≥ 100 önnur sýni samtals sem sýna hugsanlega víxlsvörun (t.d. RF+, úr skyldum sýkingum)	

Tafla 3. Staðfestingar- og viðbótarprófanir: and-HCV

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 300 Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspegla mismunandi mótefnamynstur. HCV-arfgerðir 1-4: > 20 sýni (þ.m.t. þær undirtegundir arfgerðar 4 sem eru ekki a-undirtegund), HCV-arfgerð 5: > 5 sýni; HCV-arfgerð 6: ef þau liggja fyrir	greining sem „staðfest jákvæð“ eða „óviss“, ekki sem „neikvæð“
	Söfn mótefnaveitra sýna	≥ 15 söfn mótefnaveitra sýna/sýnasöfn með veikri svörum	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkennda tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar	≥ 200	Engar falsjákvæðar niðurstöður/engin hlutleysing
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50 samtals (þ.m.t. sýni úr þunguðum konum, sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum)	

Tafla 4. Mótefnavakapróf: HCV-mótefnavaki, HCV Ag/Ab (kröfur um mótefnavakagreiningu)

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 25 HCV-kjarnamótefnavaka- og/eða HCV-RNA-jákvæð en and-HCV-neikvæð sýni, sem samanstanda af HCV arfgerðum 1–6 (ef arfgerð er ekki fyrir hendi skal rökstyðja það)	öll sannjákvæð sýni skulu greind sem jákvæð
	Söfn mótefnaveitra sýna	≥ 20 söfn mótefnaveitra sýna/sýnasöfn með veikri svörum HCV-söfn mótefnaveitra sýna til að meta samsettar HCV-mótefnisvaka- og mótefnaprófanir skulu hefjast á einu eða fleiri neikvæðum blóðsýnum og samstanda af staksýnasöfnum frá snemmstigi HCV sýkingar (jákvætt fyrir HCV-kjarnamótefnavaka og/eða HCV-RNA en neikvætt fyrir and-HCV)	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkennda tækni Samsettar HCV-mótefnavaka- og mótefnaprófanir skulu sýna fram á aukið næmi á snemmstigi HCV-sýkingar samanborið við HCV-mótefnaprófanir eingöngu.

Greiningarnæmi	Alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HCV core (PEI 129096/12)	Þynningarröð	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar	≥ 200	$\geq 99,5\%$ eftir hlutleysingu eða, ef hlutleysingarprófun er ekki fyrirbyggjandi, eftir að staða sýnisins hefur verið ákvörðuð
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50	

Tafla 5. Eigindleg og meginleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HCV-RNA

1. Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspeglja nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
2. Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
3. Greina skal hugsanlega víxlsvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
4. Niðurstöður úr meginlegum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HCV RNA (eða kvörðuð viðmiðunarefni)	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þynningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhliða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki. Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfræðilega greiningu (t.d. probit). (1) Meginleg kjarnsýrumögnun: skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni

Næmleiki fyrir HCV-arfgerð	allar viðeigandi arfgerðir/undirtegundir, helst úr alþjóðlegum viðmiðunarefnum hugsanleg staðgönguefni fyrir sjaldgæfar undirtegundir HCV (skulu magngreind með viðeigandi aðferðum): umrit í glasi, plasmíð	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 10 sýni/arfgerð eða undirgerð Megindleg kjarnsýrumögnun: þynningarröð til að sýna fram á skilvirkni magnákvörðunar	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni sem endurspeglar venjubundnar aðstæður hjá notendum (t.d. ekkert forval á sýnum)	Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 Samhliða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kjarnsýrumögnunarkerfi	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
	Söfn mótefnaventra sýna	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 10 sýnasöfn Samhliða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kjarnsýrumögnunarkerfi	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr blóðgjöfum	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 500 Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	> 10 sýni sem eru jákvæð fyrir Flavi-veiru í mönnum (t.d. HGV, YFV)	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Yfirfærsla	Sterkjákvæð fyrir HCV-RNA Neikvæð fyrir HCV-RNA	Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð eða neikvæð sýni. Veirutítrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutíttra.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Greining með tilliti til mótefnastöðu	Jákvæð fyrir HCV-RNA: and-HCV-neikvæð, and-HCV-jákvæð	Sýni fyrir mótefnavendingu (and-HCV-neikvæð) og eftir mótefnavendingu (and-HCV-jákvæð)	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Tíðni bilana í heildarkerfinu	Vægjávæð fyrir HCV-RNA	Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægjávæð fyrir HCV-RNA. Veirustyrkur í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).	$\geq 99\%$ jákvæð

(1) Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

Tafla 6. Viðbótarkröfur vegna HCV-sjálfsprófa

Virknieiginleiki	Sýni ⁽¹⁾	Fjöldi leikmanna
Túlkun niðurstaðna ⁽²⁾	Túlkun niðurstaðna ⁽³⁾ af hálfu leikmanna sem endurspeglar eftirfarandi styrkbil svörunar: — engin svörun — svörun — væg svörun ⁽⁴⁾ — ógilt	≥ 100
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Leikmenn sem vitað er að eru jákvæðir	≥ 200
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Leikmenn sem vita ekki stöðu sína	≥ 400
	Leikmenn sem eru í mikilli áhættu á að sýkjast	≥ 200

⁽¹⁾ Fyrir hvern líkamsvökva sem fullyrt er að megi nota með tækinu, t.d. heilblóð, þvag, munnvatn o.s.frv., skal skilgreina næmi og sérhæfni tækisins til sjálfsprófunar í höndum leikmanna út frá staðfestri smitstöðu sjúklingsins.

⁽²⁾ Rannsókn á túlkun niðurstaðna skal taka til aflesturs og túlkunar a.m.k. 100 leikmanna á niðurstöðum úr prófun þar sem hverjum leikmanni er falið að aflesa niðurstöður innan tiltekins styrkbils svörunarniðurstaðna. Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

⁽³⁾ Prófanir skulu framkvæmdar á undan rannsókn á túlkun niðurstaðna og, ef þess er kostur, nota þá gerð sýnis sem framleiðandinn ætlast til. Framkvæma má prófanirnar á tilbúnum sýnum sem grundvallast á náttúrulegum sýnaefniviði af viðkomandi gerð sýnis.

⁽⁴⁾ Hærra hlutfall af sýnunum skal liggja innan sviðs veikrar jákvæðrar niðurstöðu í námunda við þröskuldsgildi eða greiningarmörk prófunarinnar.

VI. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM LIFRARBÓLGUVEIRU B (HBV)

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum lifrabólguveiru B (HBV).

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir yfirborðsmótefnavökum lifrabólgu B (HBsAg) og fyrir mótefnum gegn kjarnamótefnavaka lifrabólgu B (and-HBc) sem eru ekki hraðpróf.

Tafla 2 gildir um skimunarprófanir fyrir HBsAg og and-HBc sem eru hraðpróf.

Tafla 3 gildir um staðfestingarprófanir fyrir HBsAg.

Tafla 4 gildir um prófanir fyrir merkiefnum lifrabólguveiru B: yfirborðsmótefni lifrabólgu B (and-HBs), IgM-mótefni gegn kjarnamótefnavaka lifrabólgu B (and-HBc IgM), mótefnum gegn Be-mótefnavaka lifrabólgu (and-HBe) og Be-mótefnavaka lifrabólgu (HBeAg).

Tafla 5 gildir um eigindleg og megindleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HBV-deoxýríbósakjarnsýru (DNA).

Tafla 6 gildir um HBV-sjálfspróf.

Tafla 1. Skimunarprófanir: HBsAg, and-HBc

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 and-HBc: þ.m.t. mat á mismunandi HBV-merkiefnum HBsAg: þ.m.t. mismunandi HBV-arfgerðir/ undirtegundir/stökkbrigði and-HBc eða HBsAg: þ.m.t. 25 jákvæð „frá sama degi“ ný sermisýni (≤ 1 degi eftir sýnatöku)	Heildarvirgni skal vera a.m.k. jafngild og hjá samberataekinu
	Söfn mótefnaventra sýna	Prófanir fyrir HBsAg: ≥ 30 sýnasöfn Prófanir fyrir and-HBc: Skilgreindar þegar þær liggja fyrir	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni (ef um er að ræða and-HBc skal þetta gilda ef við á)
Greiningarnæmi	Þriðji alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HBsAg (undirtegundir ayw1/adw2, HBV-arfgerð B4, NIBSC-kóði: 12/226)		Prófanir fyrir HBsAg: $< 0,130$ a.e./ml

Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt (t.d. RF+, úr skyldum veirusýkingum, úr þunguðum konum)	

⁽¹⁾ Rannsókn skal beinast að hópum blóðgjafa á a.m.k. tveimur blóðsöfnunarstöðvum og felast í blóðgjöfum í samfelldri röð og ekki skal velja þannig að þeir sem gefa í fyrsta sinn séu útilokaðir.

Tafla 2. Hraðpróf: HBsAg, and-HBc

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 þ.m.t. mat á mismunandi HBV-merkiefnum þ.m.t. mismunandi HBV-arfgerðir/undirtegundir/ stökkbrigði	Heildarvirkni skal vera a.m.k. jafngild og hjá samberataekinu
	Söfn mótefnaveitra sýna	Prófanir fyrir HBsAg: ≥ 30 sýnasöfn Prófanir fyrir and-HBc: Skilgreindar þegar þær liggja fyrir	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni (ef um er að ræða and-HBc skal þetta gilda ef við á)
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn)	≥ 1 000	Prófanir fyrir HBsAg: ≥ 99% Prófanir fyrir and-HBc: ≥ 99%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 200 sýni úr þunguðum konum ≥ 100 önnur sýni samtals sem sýna hugsanlega víxlsvörun (t.d. RF+, úr skyldum sýkingum)	

Tafla 3. Staðfestingarprófanir: HBsAg

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 300 Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar Þ.m.t. 20 sterkjákvæð sýni (>26 a.e./ml), 20 sýni í námunda við þröskuldsgildið	Rétt greining sem jákvæð (eða óviss), ekki neikvæð
	Söfn mótefnaveitra sýna	≥ 15 söfn mótefnaveitra sýna/sýnasöfn með veikri svörun	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni
Greiningarnæmi	Þriðji alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HBsAg, undirtegundir ayw1/adw2, HBV-arfgerð B4, NIBSC-kóði: 12/226		
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 10 falsjákvæðar niðurstöður sem liggja fyrir úr mati á virkni skimunarprófunarinnar	Engar falsjákvæðar niðurstöður/engin hlutleysing
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50	

Tafla 4. Prófanir fyrir HBV-merkiefnum: and-HBs, and-HBc IgM, and-HBe, HBeAg

Virknieiginleiki		and-HBs	and-HBc IgM	and-HBe	HBeAg	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 100 bólusettil ≥ 100 náttúrulega sýktir einstaklingar	≥ 200 Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar (bráðri/langvinnri o.s.frv.)	≥ 200 Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar (bráðri/langvinnri o.s.frv.)	≥ 200 Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar (bráðri/langvinnri o.s.frv.)	≥ 98% (fyrir and-HBc IgM: á einungis við um sýni af bráðastigi sýkingar)
	Söfn mótefnaveitra sýna	10 söfn sýna með and-HBs-mótefnaveitingu eða eftirfylgniröð	Ef fyrirbyggjandi	Ef fyrirbyggjandi	Ef fyrirbyggjandi	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni (ef um er að ræða and-HBc IgM, and-Hbe, HBeAg skal þetta gilda ef við á)

Greiningarnæmi	Staðlar	Annar alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir „anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin, human“, NIBSC-kóði: 07/164.		Fyrsti alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir „anti-hepatitis B virus e antigen (anti-HBe)“, PEI-kóði 129095/12	Fyrsti alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir „Hepatitis B Virus e Antigen (HBeAg)“, PEI-kóði 129097/12 HBe	and-HBs: < 10 ma.e./ml
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 500 Þ.m.t. klínísk sýni ≥ 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 200 blóðgjafir ≥ 200 klínísk sýni ≥ 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 200 blóðgjafir ≥ 200 klínísk sýni ≥ 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 200 blóðgjafir ≥ 200 klínísk sýni ≥ 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 98%

Tafla 5. Eiginleg og meginleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HBV-DNA

1. Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspegla nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
2. Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
3. Greina skal hugsanlega víxlsvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
4. Niðurstöður úr meginlegum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HBV DNA (eða kvörðuð viðmiðunarefni)	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þýningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhliða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki. Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfraðilega greiningu (t.d. probit). ⁽¹⁾ Meginleg kjarnsýrumögnun: skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni

Næmleiki fyrir HBV-arfgerð	Alþjóðlegt viðmiðunarsafn Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HBV-DNA (HBV-arfgerðir) allar viðeigandi arfgerðir/undirtegundir, helst úr alþjóðlegum viðmiðunarefnum hugsanleg staðgönguefni fyrir sjaldgæfar HBV-arfgerðir (skulu magngreind með viðeigandi aðferðum): plasmíð; tilbúið DNA	Eigindleg kjarnsýrumögnun: a.m.k. 10 sýni á hverja arfgerð eða undirgerð Megindleg kjarnsýrumögnun: þynningarröð til að sýna fram á skilvirkni magnákvörðunar	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni sem endurspeglar venjubundnar aðstæður hjá notendum (ekker forval á sýnum)	Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 Samhliða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kjarnsýrumögnunarkerfi	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
	Söfn mótefnaveitra sýna	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 10 sýnasöfn Samhliða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kjarnsýrumögnunarkerfi	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr blóðgjöfum	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 500 Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun		Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Yfirfærsla	Sterkjákvæð fyrir HBV-DNA Neikvæð fyrir HBV-DNA	Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð eða neikvæð sýni. Veirutítrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutítra.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Greining með tilliti til mótefnastöðu	Jákvæð fyrir HBV-DNA: and-HBV-neikvæð, and-HBV-jákvæð	Sýni fyrir mótefnaveitingu (and-HCV-neikvæð) og eftir mótefnaveitingu (and-HCV-jákvæð)	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Tíðni bilana í heildarkerfinu	Vægjálkvæð fyrir HBV-DNA	Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægjálkvæð fyrir HBV-DNA. Veirustyrkur í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).	$\geq 99\%$ jákvæð

(1) Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

Tafla 6. Viðbótarkröfur vegna HBV-sjálfsprófa

Virknieiginleiki	Sýni ⁽¹⁾	Fjöldi leikmanna
Túlkun niðurstaðna ⁽²⁾	Túlkun niðurstaðna ⁽³⁾ af hálfu leikmanna sem endurspeglar eftirfarandi styrkbil svörunar: — engin svörun — svörun — væg svörun ⁽⁴⁾ — ógilt	≥ 100
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Leikmenn sem vitað er að eru jákvæðir	≥ 200
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Leikmenn sem vita ekki stöðu sína	≥ 400
	Leikmenn sem eru í mikilli áhættu á að sýkjast	≥ 200

⁽¹⁾ Fyrir hvern líkamsvökva sem fullyrt er að megi nota með tækinu, t.d. heilblóð, þvag, munnvatn o.s.frv., skal skilgreina næmi og sérhæfni tækisins til sjálfsprófunar í höndum leikmanna út frá staðfestri smitstöðu sjúklingsins.

⁽²⁾ Rannsókn á túlkun niðurstaðna skal taka til aflesturs og túlkunar a.m.k. 100 leikmanna á niðurstöðum úr prófun þar sem hverjum leikmanni er falið að aflesa niðurstöður innan tiltekins styrkbils svörunarniðurstaðna. Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

⁽³⁾ Prófanir skulu framkvæmdar á undan rannsókn á túlkun niðurstaðna og, ef þess er kostur, nota þá gerð sýnis sem framleiðandinn ætlast til. Framkvæma má prófanirnar á tilbúnum sýnum sem grundvallast á náttúrulegum sýnaefniviði af viðkomandi gerð sýnis.

⁽⁴⁾ Hærra hlutfall af sýnunum skal liggja innan sviðs vægjákvæðrar niðurstöðu í námunda við þröskuldsgildi eða greiningarmörk prófunarinnar.

VII. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM LIFRARBÓLGUVEIRU D (HDV)

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum lifrabólguveiru D (HDV).

Tafla 1 gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar (þ.m.t. staðfestingar) eða magnákvörðunar á eftirfarandi veirumerkiefnum lifrabólgu D: mótefni gegn lifrabólguveiru D (and-HDV), IgM-mótefni gegn lifrabólguveiru D (and-HDV-IgM), delta-mótefnavaki.

Tafla 2 gildir um eigindleg og meginleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HDV-RNA.

Tafla 1. Prófanir fyrir HDV-merkiefnum: and-HDV, and-HDV-IgM, delta-mótefnavaki

Virknieiginleiki		and-HDV	and-HDV-IgM	Delta-mótefnavaki	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 100 Með tilgreiningu á merkiefnum fyrir HBV-samsýkingu	≥ 50 Með tilgreiningu á merkiefnum fyrir HBV-samsýkingu	≥ 10 Með tilgreiningu á merkiefnum fyrir HBV-samsýkingu	≥ 98%
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 200 Þ.m.t. klínísk sýni ≥ 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 200 Þ.m.t. klínísk sýni ≥ 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 200 Þ.m.t. klínísk sýni ≥ 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 98%

Tafla 2. Eigindleg og meginleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir HDV-RNA

- Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspegla nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
- Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
- Greina skal hugsanlega víxlsvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
- Niðurstöður úr meginlegum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Fyrsti alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir HDV-RNA, PEI-kóði 7657/12	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þynningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhlíða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki. Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfræðilega greiningu (t.d. probit). ⁽¹⁾ Megindleg kjarnsýrumögnun: skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki fyrir HDV-arfgerð	allar viðeigandi arfgerðir/undirtegundir, helst úr alþjóðlegum viðmiðunarefnum hugsanleg staðgönguefni fyrir sjaldgæfar HDV-arfgerðir (skulu magngreind með viðeigandi aðferðum): plasmíð, tilbúið RNA	Megindleg kjarnsýrumögnun: þynningarröð til að sýna fram á skilvirkni magnákvörðunar	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr blóðgjöfum	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun		Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Yfirfærsla	Sterkjákvæð fyrir HDV-RNA, Neikvæð fyrir HDV-RNA	Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð eða neikvæð sýni. Veirutíttrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutíttra.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Tíðni bilana í heildarkerfinu	Vægjákvæð fyrir HDV-RNA	Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægjákvæð fyrir HDV-RNA. Veirustyrkur í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).	$\geq 99\%$ jákvæð

⁽¹⁾ Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR Á MERKIEFNUM AFBRIGÐIS CREUTZFELDT-JAKOBS-SJÚKDÓMS (vCJD)

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar á merkiefnum afbrigðis Creutzfeldt-Jakobs-sjúkdómsins (vCJD).

Tafla 1 gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar á merkiefnum Creutzfeldt-Jakobs-sjúkdómsins (vCJD).

Tafla 1. Tæki til greiningar á merkiefnum Creutzfeldt-Jakobs-sjúkdómsins (vCJD)

Virkniegignleiki	Efni	Fjöldi sýna	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Afbrigði Creutzfeldt-Jakobs-sjúkdómsins í heila sem er bætt út í blóðvökva manna (tilvísunarnúmer Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar NHBÝ0/0003)	≥ 24 samhliða sýni fyrir hverja af þremur þynningum af efninu með númeri Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar NHBÝ0/0003 (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	23 af 24 samhliða sýnum greind við 1×10^4
	Afbrigði Creutzfeldt-Jakobs-sjúkdómsins í milta sem er bætt út í blóðvökva manna (10% miltajafningur — tilvísunarnúmer NIBSC NHSÝ0/0009)	≥ 24 samhliða sýni fyrir hverja af þremur þynningum af efninu með númeri Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar NHSÝ0/0009 (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	23 af 24 samhliða sýnum greind við 1×10
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr viðeigandi dýralíkönum	Eins mörg sýni og framast er unnt og eru tiltæk og ≥ 10 sýni	90%
	Sýni úr mönnum með þekkt klínískt afbrigði Creutzfeldt-Jakobs-sjúkdómsins	Eins mörg sýni og framast er unnt og eru tiltæk og ≥ 10 sýni Einungis í tilvikum þar sem 10 sýni eru ekki tiltæk: — fjöldi sýna, sem er prófaður, skal vera á bilinu 6 til 9 — öll tiltæk sýni skulu prófuð	90% hámark ein falsneikvæð niðurstaða
Sérhæfni í greiningu	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Venjuleg blóðvökvasýni úr mönnum frá svæði þar sem kúariðuváhrif eru lítil	$\geq 5\ 000$	$\geq 99,5\%$

IX. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM STÓRFRUMUVEIRU (CMV)

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum stórfrumuveiru (CMV).

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir heildarmótefnum gegn CMV (and-CMV samtals) og IgG-mótefnum gegn CMV (and-CMV-IgG).

Tafla 2 gildir um eiginleg og megindleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir CMV-RNA.

Tafla 1. Skimunarprófanir: and-CMV og and-CMV-IgG samtals

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 þ.m.t. sýni úr nýlegri og fyrri sýkingu af völdum stórfrumuveiru (CMV), sýni með vægjákvæðum og sterkjákvæðum títrum	≥ 99% næmi fyrir staðfestanlegri fyrri sýkingu ⁽¹⁾ , heildarnæmi, þ.m.t. fyrir nýlegri sýkingu ⁽²⁾ , skal vera a.m.k. jafngilt og hjá samberataekinu
	Söfn mótefnaveitra sýna	Skal prófað ef fyrirliggjandi	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveindingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni
Greiningarnæmi	Staðlar	Alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofn- unarinnar fyrir anti-CMV IgG (PEI-kóði 136616/17) Ef um er að ræða ákvarðanir á títrum og megindlegar yfirlýsingar	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 400 ⁽³⁾ CMV-neikvæð sýni frá gjöfum sem eru ekki valdir, samanborið við aðra CMV-prófun.	≥ 99%
	Innlagðir sjúklingar ⁽⁴⁾	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun ⁽⁵⁾	≥ 100 samanlagt (t.d. RF+, skyldar veirur eða aðrir sýklar, þungaðar konur o.s.frv.)	

⁽¹⁾ Þar með taldar prófanir á öðrum CMV-mæliþáttum (t.d. CMV-IgM, mótefnissækni, mótefnaþrykk) eða fyrri sýni/eftirfylgnisýni til að meta raunverulega stöðu sýnis.

⁽²⁾ Viðbótarprófanir til að staðfesta nýlega sýkingu af völdum stórfrumuveiru (CMV) (frum- eða endursýkingu): t.d. CMV-IgM, IgG-mótefnissækni, greining á mótefnaþrykki.

⁽³⁾ Samsvarar upphaflegum fjölda sem nemur 1000 gjöfum þar sem gert er ráð fyrir að algengi stórfrumuveiru (CMV) sé 60%.

⁽⁴⁾ Þ.m.t. tilvonandi ígræðsluþegar.

⁽⁵⁾ Þ.m.t. skyldar β-herpesveirur (HHV-6, HHV-7).

Tafla 2. Eigindleg og meginleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir CMV-DNA

1. Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspegla nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
2. Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
3. Greina skal hugsanlega víxlsvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
4. Niðurstöður úr meginlegum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.

Virkniegiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Fyrsti alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir CMV-DNA í mönnum (09/162, 5 000 000 a.e./hettuglas) (eða kvörðuð viðmiðunarefni)	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þynningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhliða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki. Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfræðilega greiningu (t.d. probit). (1) Meginleg kjarnsýrumögnun: skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu Næmleiki CMV-stofns	Sýni úr sjúklingum ákvörðuð sem jákvæð fyrir CMV-DNA með samberataeki Þynningarröð CMV-jákvæðra frumurækta sem getur verið hugsanlegt staðgönguefni	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 Meginleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 þynningarröð til að sýna fram á skilvirkni magnákvörðunar	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr blóðgjöfum	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 500 Meginleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni

Víxslsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxslsvörun	<p>≥ 20 sýni samanlagt</p> <p>Þ.m.t. sýni úr mönnum sem eru jákvæð fyrir skyldum herpesveirum í mönnum, t.d. RBV, HHV6, VZV</p> <p>Herpesveirujákvæðar frumuræktir geta verið hugsanlegt staðgönguefni</p>	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Yfirfærsla	Sterkjákvæð fyrir CMV DNA Neikvæð fyrir CMV-DNA	Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð eða neikvæð sýni. Veirutítrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutíttra.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Tíðni bilana í heildarkerfinu	Vægjákvæð fyrir CMV-DNA	Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægjákvæð fyrir CMV-DNA. Veirustyrkur í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).	≥ 99% jákvæð

(1) Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM EPSTEIN-BARR VEIRU (EBV)

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum Epstein-Barr veiru (EBV).

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir IgG-mótefnum gegn EBV-veiruhjúpsmótefnavaka (and-EBV VCA IgG).

Tafla 2 gildir um eigindleg og meginndleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir EBV-RNA.

Tafla 1: Skimunarprófanir: and-EBV VCA IgG

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 þ.m.t. sýni úr nýlegri og fyrri EBV-sýkingu, sýni með vægjakvæðum og sterkjakvæðum títrum	≥ 99% fyrir staðfestanlegri fyrri sýkingu ⁽¹⁾ ; heildarnæmi, þ.m.t. nýleg sýking ⁽²⁾ , skal vera a.m.k. jafngilt og hjá samberatækinu
	Söfn mótefnaventra sýna	Skal prófað ef fyrirbyggjandi	næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni
Greiningarnæmi	Staðlar	Alþjóðleg viðmiðunarprófefni, ef þau eru tiltæk	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 200 ⁽³⁾ EBV-neikvæðar niðurstöður frá gjöfum sem eru ekki valdir samanborið við annað EBV-tæki	≥ 99%
	Innlagðir sjúklingar ⁽⁴⁾	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxslvörðun	Sýni sem sýna hugsanlega víxslvörðun	≥ 100 samanlagt (t.d. RF+, skyldar veirur eða aðrir sýklar, þungaðar konur o.s.frv.)	

⁽¹⁾ Þar með taldar prófanir á öðrum EBV-merkiefnum og mælipáttum (t.d. VCA-IgM, EBNA-1 IgG, mótefnaþrykk) eða fyrri sýni/eftirfylgnisýni til að meta raunverulega stöðu sýnis

⁽²⁾ Viðbótarprófanir til að staðfesta nýlega EBV-sýkingu: t.d. VCA-IgM, IgG-mótefnissækni, greining á mótefnaþrykki.

⁽³⁾ Við áætlað 80% algengi EBV sem samsvarar upphaflegum fjölda sem nemur 1000 gjöfum.

⁽⁴⁾ Þ.m.t. tilvonandi ígræðsluþegar.

Tafla 2. Eigindleg og megindleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir EBV-DNA

1. Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspegla nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
2. Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
3. Greina skal hugsanlega víxlsvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
4. Niðurstöður úr megindlegum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.

Virkieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Fyrsti alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir EBV-DNA í mönnum (09/260; 5 000 000 a.e./hettuglas) (eða kvörðuð viðmiðunarefni)	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þynningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhliða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki. Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfræðilega greiningu (t.d. probit). (1) Megindleg kjarnsýrumögnun: skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu Næmi EBV-stofns	Sýni úr sjúklingum ákvörðuð sem jákvæð fyrir EBV-DNA með samberataeki Þynningarröð EBV-jákvæðra frumurækta sem geta verið hugsanleg staðgönguefni	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100 Þynningarröð til að sýna fram á skilvirkni magnákvörðunar	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	Eigindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 500 Megindleg kjarnsýrumögnun: ≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 20 sýni samanlagt Þ.m.t. sýni úr mönnum sem eru jákvæð fyrir skyldum herpesveirum úr mönnum, t.d. CMV, HHV6, VZV Herpesveirujákvæðar frumuræktir geta verið hugsanlegt staðgönguefni	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni

Yfirfærsla	Sterkjákvæð fyrir EBV DNA Neikvæð fyrir EBV-DNA	Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð eða neikvæð sýni. Veirutítrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutítta.	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Tíðni bilana í heildarkerfinu	Vægj ákvæð fyrir EBV-DNA	Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægj ákvæð fyrir EBV-DNA. Veirustyrkur í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).	$\geq 99\%$ jákvæð

(1) Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

XI. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRDUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM SÁRASÓTTARGYRMIS
(*TREPONEMA PALLIDUM*)

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar á merkiefnum sárasóttargyrmis (*T. pallidum*).

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir mótefnum gegn *T. pallidum* (and-*T. pallidum*).

Tafla 2 gildir um staðfestingar- og viðbótarprófanir fyrir and-*T. pallidum*.

Tafla 1. Skimunarprófanir: and-*T. pallidum*

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	samanlagt ≥ 200 jákvæð sýni, af mismunandi stígum sýkingar, ef þau liggja fyrir, þ.m.t. sterkjákvæð og vægjákvæð sýni, greind sem jákvæð með a.m.k. tveimur mismunandi sermiprófunum (þar af er önnur ensímónæmismæling) fyrir mismunandi mótefnum gegn <i>T. pallidum</i>	$\geq 99,5\%$ heildarnæmi
	Söfn mótefnaveitra sýna	Að minnsta kosti 1 safn mótefnaveitra sýna, ≥ 1 ef unnt er, þ.m.t. stök sýni frá því snemma á sýkingarskeiðinu	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni.
Greiningarnæmi	Staðlar	Alþjóðlegir staðlar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar NIBSC-kóði 05/132, ef hann liggur fyrir	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn) ⁽¹⁾	$\geq 5\ 000$	$\geq 99,5\%$
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt þ.m.t. eftirfarandi sýni: jákvæð fyrir <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> , staðfest með IgG-mótefnaþrykki; and-HIV-jákvæð; RF+; öðrum skyldum örverum/sýklum; úr sjúklingum með rauða úlfa (SLE); jákvæð fyrir andfosfólípríðmótefni; úr barnshafandi konum o.s.frv.	

⁽¹⁾ Rannsókn skal beinast að hópum blóðgjafa á a.m.k. tveimur blóðsöfnunarstöðvum og felast í blóðgjöfum í samfelldri röð og ekki skal velja þannig að þeir sem gefa í fyrsta sinn séu útilokaðir.

Tafla 2. Staðfestingar- og viðbótarprófanir: and-T. pallidum

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 300 jákvæð sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar (sárasótt á fyrsta stigi, á öðru stigi og sárasótt á lokastigi), þ.m.t. sýni sem eru sterkjákvæð, 50 sýni sem eru vægjákvæð, með a.m.k. tveimur mismunandi sermiprófunum (þar af er önnur ensímónæmismæling) fyrir mismunandi mótefnum gegn <i>T. pallidum</i>	99% greining sem „staðfest jákvæð“ eða „óviss“
	Söfn mótefnavestra sýna	Að minnsta kosti 1 safn mótefnavestra sýna, ≥ 1 ef unnt er, þ.m.t. stök sýni frá því snemma á sýkingarskeiðinu	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnavestru sýni skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni
Greiningarnæmi	Staðlar	Alþjóðlegir staðlar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar NIBSC-kóði 05/132	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Blóðgjafar	≥ 200	≥ 99%,
	Klínísk sýni	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxslvörðun	Sýni sem sýna hugsanlega víxslvörðun	≥ 50 samanlagt, þ.m.t. sýni úr þunguðum konum og sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum.	

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM *TRYPANOSOMA CRUZI*

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*)

Tafla 1 gildir um skimunarprófanir fyrir mótefnum gegn *T. cruzi* (and-*T. cruzi*).

Tafla 2 gildir um staðfestingar- og viðbótarprófanir fyrir and-*T. cruzi*.

Tafla 3 gildir um eiginleg og megindleg kjarnsýrumögnunartæki fyrir DNA úr *T. cruzi*.

Tafla 1. Skimunarprófanir: and-*T. cruzi*

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 jákvæð sýni, þ.m.t. sterkjákvæð, staðfest með a.m.k. tveimur mismunandi sermiprófunum fyrir mismunandi mótefnum gegn <i>T. cruzi</i> . Af þessum 400 eru ≥ 25 jákvæð fyrir sniklum sem var staðfest með beinni greiningu.	99,5% heildarnæmi
	Söfn mótefnaveitra sýna	Skilgreindar þegar þær liggja fyrir	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni
Greiningarnæmi	Staðlar	Alþjóðlegir staðlar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar NIBSC-kóði: 09/186 NIBSC-kóði: 09/188	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Gjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5%
	Innlagðir sjúklingar	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt þ.m.t. eftirfarandi sýni: jákvæð fyrir and- <i>Toxoplasma gondii</i> ; a.m.k. 5 sýni jákvæð fyrir and- <i>Leishmania</i> ; RF+; skyldum örverum eða öðrum sýklum; úr sjúklingum með rauða úlfa (SLE); úr sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir andfosfólípíðamótefni, úr barnshafandi konum o.s.frv.	

⁽¹⁾ Rannsókn skal beinast að hópum blóðgjafa á a.m.k. tveimur blóðsöfnunarsköldvum og felast í blóðgjöfum í samfelldri röð og ekki skal velja þannig að þeir sem gefa í fyrsta sinn séu útilokaðir.

Tafla 2. Staðfestingar- og viðbótarprófanir: and-*T. cruzi*

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 300 jákvæð sýni, þ.m.t. sterkjákvæð, staðfest með a.m.k. tveimur mismunandi sermiprófunum fyrir mismunandi mótetnum gegn <i>T. cruzi</i> . Af þessum 300 eru ≥ 25 jákvæð fyrir sniklum sem var staðfest með beinni greiningu.	≥ 99% greining sem „staðfest jákvæð“ eða „óviss“
	Söfn mótefnaveitra sýna	Ef þau eru tiltæk	Næmleiki í sjúkdómsgreiningu við mótefnaveitingu skal vera í samræmi við nýjustu viðurkenndu tækni, ef við á
Greiningarnæmi	Staðlar	Alþjóðlegir staðlar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar NIBSC-kóði: 09/186 NIBSC-kóði: 09/188	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 200	≥ 99%
	Klínísk sýni	≥ 200	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50 samanlagt, þ.m.t. sýni úr þunguðum konum og sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum	

Tafla 3: Kjarnsýrumögnunartæki fyrir DNA úr *T. cruzi*

- Að því er varðar tæki til að magna markröð skal eftirlit með virkni hvers sýnis (innra eftirlit) endurspegla nýjustu viðurkenndu tækni. Þetta eftirlit skal notað, eins og framast er unnt, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu, greiningu.
- Sýna skal fram á greiningu arfgerðar og/eða undirgerðar með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og hún skal einnig fá gildingu með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
- Greina skal hugsanlega víxlsvörun kjarnsýruraða utan markhóps með viðeigandi gildingu á hönnun lykils eða þreifara og þær skulu einnig fá gildingu með því að prófa valin sýni.
- Niðurstöður úr meginlegum kjarnsýrumögnunartækjum skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef slíkt liggur fyrir, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.

Virknieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Greiningarnæmi	Skilgreind viðmiðunarblanda innanhúss (svo fremi að alþjóðleg viðmiðunarefni séu ekki fáanleg)	Næmleiki og greiningarmörk kjarnsýrumögnunar skulu fá gildingu með þynningarröð viðmiðunarefna, prófun á samhliða sýnum (að lágmarki 24) við mismunandi styrk greiniefnisins, þ.m.t. sem breytast úr jákvæðum í neikvæðar niðurstöður með viðkomandi kjarnsýrumögnunartæki. Greiningarmörk skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%) (a.e./ml) eftir tölfræðilega greiningu (t.d. probit). ⁽¹⁾	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu: mismunandi stofnar/einangur <i>T.cruzi</i>	Sýni úr sjúklingum af mismunandi svæðum, ákvörðuð með samberataeki sem jákvæð fyrir <i>T.cruzi</i> DNA; afbrigðiraða	≥ 100 Þynningarröð <i>T.cruzi</i> -jákvæðra frumurækta (einangur) eða <i>T.cruzi</i> -jákvæðra efna úr dýralíkönum getur verið hugsanlegt staðgönguefni	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 100	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 10 sýni úr mönnum sem eru jákvæð fyrir öðrum sníklum, t.d. <i>Plasmodium</i> -tegundum, <i>Trypanosoma brucei</i> . Jákvæðar frumuræktir geta verið hugsanlegt staðgönguefni	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Yfirfærsla		Við rannsóknir á traustleika skal framkvæma a.m.k. fimm prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkj jákvæð eða neikvæð sýni. <i>T.cruzi</i> -títtrar sterkj jákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa títra <i>T.cruzi</i> .	Samkvæmt nýjustu viðurkenndu tækni
Tíðni bilana í heildarkerfinu		Prófa skal ≥ 100 sýni sem eru vægjákvæð fyrir DNA <i>T.cruzi</i> . Styrkur <i>T.cruzi</i> í þessum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%) <i>T.cruzi</i> .	≥ 99% jákvæð

⁽¹⁾ Tilvísun: Evrópska lyfjaskráin 9.0, 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques, Validation“.

XIII. VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR FORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM ERU ÆTLUÐ TIL GREININGAR EÐA MAGNÁKVÖRÐUNAR Á MERKIEFNUM SÝKINGAR AF VÖLDUM KÓRÓNUVEIRU 2 SEM VELDUR HEILKENNI ALVARLEGRAR BRÁÐRAR LUNGNABÓLGU

Gildissvið

Þessi viðauki gildir um tæki sem eru ætluð til greiningar eða magnákvörðunar á merkiefnum sýkingar af völdum kórónuveiru 2 sem veldur heilkenni alvarlegrar bráðrar lungnabólgu (SARS-CoV-2).

Tafla 1 gildir um eftirfarandi skimunarprófanir (þ.m.t. hraðpróf) fyrir mótiefnum gegn SARS-CoV-2 (and-SARS-CoV-2): heildarmótiefni, einungis IgG, IgG samsett með IgM og/eða IgA.

Tafla 2 gildir um skimunarprófanir (þ.m.t. hraðpróf) til greiningar á and-SARS-CoV-2-IgM og/eða IgA.

Tafla 3 gildir um staðfestingar- eða viðbótarprófanir fyrir and-SARS-CoV-2.

Tafla 4 gildir um SARS-CoV-2-mótiefnavakapróf, þ.m.t. mótiefnavakahraðpróf.

Tafla 5 gildir um kjarnsýrumögnunargreiningar fyrir SARS-CoV-2 RNA.

Tafla 6 gildir um sjálfspróf fyrir SARS-CoV-2-mótiefnavökum sem þegar hafa verið metin með tilliti til mats á virkni til nota í atvinnuskyni.

Tafla 7 gildir um sjálfspróf fyrir SARS-CoV-2-mótiefnum sem þegar hafa verið metin með tilliti til mats á virkni til nota í atvinnuskyni.

Tafla 1: Skimunarprófanir (þ.m.t. hraðpróf) fyrir and-SARS-CoV-2: heildarmótiefni, einungis IgG, IgG samsett ⁽¹⁾ með IgM og/eða IgA

Virkieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 400 þ.m.t. sýni frá því snemma á sýkingarskeiðinu og eftir mótiefnavendingu ⁽²⁾ (á fyrsta 21 degi og eftir 21 dag eftir að einkenna verður vart), þ.m.t. sýni úr einstaklingum með einkennalaus eða forklíniska og einkennalítla sýkingu (göngudeildarsjúklingum), þ.m.t. sýni með veika og sterka títra, þ.m.t. sýni úr bólusettum einstaklingum, eftir því sem við á ⁽³⁾ , tekið tillit til erfðafræðilegra afbrigða	≥ 90% næmleiki ⁽⁴⁾ fyrir sýni sem eru tekin > 21 degi eftir að einkenna verður vart ⁽⁵⁾ , heildarnæmi, þ.m.t. snemma á sýkingarskeiðinu, skal vera a.m.k. jafngilt og hjá samberatækinu ⁽⁶⁾
	Söfn mótiefnaventra sýna	Ef þau liggja fyrir	Næmleiki mótiefnavendingar er samþærigur við önnur CE-merkt tæki

Greiningarnæmi	Viðmiðunarböndur	Alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (IS) fyrir anti- SARS-CoV-2 (NIBSC-kóði 20/136), Alþjóðlegt viðmiðunarsafn (RP) Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir and-SARS-CoV-2 mótefni (NIBSC-kóðar 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	Alþjóðlegur staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (IS): fyrir ákvarðanir á títtrum/megindlegar (?) niðurstöður RP: allar mótefnagreiningar
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni ⁽⁸⁾	≥ 400 sýni úr ósýktum og óbólusettum einstaklingum ⁽⁹⁾	> 99% sérhæfni ⁽¹⁰⁾
		≥ 200 innlagðir sjúklingar (ekki sýktir af SARS-CoV-2)	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt þ.m.t. RF+, þungaðar konur, sýni með mótefnum gegn landlægum kórónaveirum í mönnum 229E, OC43, NL63, HKU1 og öðrum sjúkdómsvöldum öndunarfærasjúkdóma, s.s. inflúensu A, B, RSV o.s.frv.	

⁽¹⁾ Fullyrt virkni samanlagðrar heildarniðurstöðu; sjá töflu 2 að því er varðar tæki með aðskildar fullyrðingar vegna IgM og/eða IgA.

⁽²⁾ Leggja skal fram upplýsingar um tímabil milli sýnatöku og þar til einkenna varð vart (eða tímasetningu sýkingar, ef hún liggur fyrir).

⁽³⁾ Framleiðandinn skal leggja fram rökstuðning fyrir hentugleika og tímasetningu mats á næmi viðkomandi mótefna hjá bólusettum einstaklingum.

⁽⁴⁾ Byggist á staðfestri jákvæðri niðurstöðu úr SARS-CoV-2 kjarnsýrumögnun.

⁽⁵⁾ Fullyrðingar um næmleika skulu tilgreindar í tengslum við tíma milli sýnatöku eftir að einkenna varð vart eða upphaflegrar greiningar með kjarnsýrumögnun og prófunarinnar.

⁽⁶⁾ CE-merkt samkvæmt reglugerð (ESB) 2017/746 sem flokkur D, ef það liggur fyrir.

⁽⁷⁾ Þetta gildir um megindlegar prófanir ef þær eru einnig skimunarprófanir.

⁽⁸⁾ Neikvæð sýni skulu koma úr einstaklingum sem eru ekki með neina sögu um SARS-CoV-2 sýkingu (fyrir heimsfaraldur, ef þau liggja fyrir).

⁽⁹⁾ Heimilt er að taka með einstaklinga sem eru bólusettir gegn öðrum mótefnavaka en þeim sem er notaður í tækinu, ef við á.

⁽¹⁰⁾ Leysa skal úr falsjákvæðum niðurstöðum með því að endurtaka prófanir með öðrum sermifræðilegum SARS-CoV-2 prófunum, ef nauðsyn krefur með annarri tilhögun prófunar og annarri mótefnavakaþekju (e. *antigen coating*) en í upphaflegu prófuninni og/eða staðfestingarprófun.

Tafla 2: Skimunarprófanir (þ.m.t. hraðpróf) fyrir and-SARS-CoV-2: Greining á IgM og/eða IgA

Virkieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 200 ⁽¹⁾ Sýni ⁽²⁾ með marktækt hlutfall frá snemmstigi sýkingar (innan 21 dags frá því að einkenni koma fram) samanborið við sýni sem eru tekin eftir mótefnavendingu (>21 degi frá því að einkenna varð vart). þ.m.t. sýni úr einstaklingum með einkennalaus, forklífíniska, einkennalítla sýkingu (göngudeildarsjúklingum), þ.m.t. nýlega bólusettir ⁽³⁾ einstaklingar, ef við á, tekið tillit til erfðafræðilegra afbrigða	≥ 80% næmleiki ⁽⁴⁾ fyrir sýni sem tekin eru á fyrsta 21 deginum eftir að einkenna varð vart ⁽⁵⁾ , heildarnæmi skal vera a.m.k. jafngilt og hjá samberatæki ⁽⁶⁾ af sömu tegund (þ.e. IgM og/eða IgA)

Söfn mótefnaveitra sýna	Ef þau liggja fyrir	Næmleiki mótefnaveindingar er sambærilegur við önnur CE-merkt tæki	
Greiningarnæmi	Staðlar	Á ekki við	Á ekki við
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni ⁽⁷⁾	≥ 200 sýni úr ósýktum og óbólusettum einstaklingum ⁽⁸⁾	≥ 98% sérhæfni ⁽⁹⁾
		≥ 100 úr innlögðum sjúklingum (ekki sýktir af SARS-CoV-2)	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 100 samanlagt þ.m.t. RF+, þungaðar konur, sýni með mótefnum gegn landlægum kórónaveirum í mönnum 229E, OC43, NL63, HKU1 og öðrum sjúkdómsvöldum öndunar-færasjúkdóma, s.s. influensu A, B, RSV o.s.frv.	

(1) Ef um er að ræða tæki sem greina bæði IgM og IgA, 200 á hvert IgM- og IgA-merkiefni.

(2) Leggja skal fram upplýsingar um tímabil milli sýnatöku og þar til einkenna varð vart (eða tímasetningu sýkingar, ef hún liggur fyrir).

(3) Framleiðandinn skal leggja fram rökstuðning fyrir hentugleika og tímasetningu mats á næmi IgM og IgA hjá bólusettum einstaklingum.

(4) Greining byggist á staðfestri jákvæðri niðurstöðu úr SARS-CoV-2 kjarnsýrumögnun.

(5) Fullyrðingar um næmleika skulu tilgreindar í tengslum við tíma milli sýnatöku eftir að einkenna varð vart eða upphaflegrar greiningar með kjarnsýrumögnun og prófunarinnar.

(6) CE-merkt samkvæmt reglugerð (ESB) 2017/746 sem flokkur D, ef það liggur fyrir.

(7) Neikvæð sýni skulu koma úr einstaklingum sem eru ekki með neina sögu um SARS-CoV-2 sýkingu (fyrir heimsfaraldur, ef þau liggja fyrir).

(8) Heimilt er að taka með einstaklinga sem eru bólusettir gegn öðrum mótefnaveirum en þeim sem er notaður í tækinu, ef við á.

(9) Leysa skal úr falsjákvæðum niðurstöðum með því að endurtaka prófanir með öðrum sermifræðilegum SARS-CoV-2 prófunum, ef nauðsyn krefur með annarri tilhögun prófunar og annarri mótefnaveirubækju (e. *antigen coating*) en í upphaflegu prófuninni og/eda staðfestingarprófun. Skýring á falsjákvæðum niðurstöðum getur auk þess falið í sér prófun á því hvort aðrar gerðir and-SARS-CoV-2-mótefna (IgA, IgG, mótefni samtals) séu til staðar.

Tafla 3: Staðfestingar- eða viðbótarprófanir ⁽¹⁾ fyrir and-SARS-CoV-2

Virkieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 200 þ.m.t. sýni frá því fyrir og eftir mótefnaveindingu (á fyrsta 21 degi og eftir 21 dag eftir að einkenna verður vart)	Rétt ákvörðun sem „jákvæð“ (eða „óviss“)
	Söfn mótefnaveitra sýna/sýnasöfn með veikri svörun	ef þau liggja fyrir	

Greiningarnæmi	Staðlar	Á ekki við	Á ekki við
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni ⁽²⁾	≥ 200 úr ósýktu/óbólusettu þýði	Engar falsjákvæðar niðurstöður, rétt ákvörðun sem „jákvæð“ (eða „óviss“)
		≥ 200 úr innlögðum sjúklingum (ekki sýktir af SARS-CoV-2)	
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50 samanlagt þ.m.t. sýni með mótefnum gegn landlægum kórónaveirum í mönnum 229E, OC43, NL63, HKU1 og öðrum sjúkdómsvöldum öndunarferasjúkdóma s.s. influensu A, B, RSV o.s.frv. þ.m.t. sýni sem gefa óvissa eða falsjákvæðar niðurstöður í öðrum and-SARS-CoV-2 prófunum	

⁽¹⁾ Til dæmis mótefnaþrykk með öðrum mótefnavökum en þeim sem voru notaðir í upphaflegu mótefnaþrófuninni.

⁽²⁾ Neikvæð sýni skulu koma úr einstaklingum sem eru ekki með neina sögu um SARS-CoV-2 sýkingu (fyrir heimsfaraldur, ef þau liggja fyrir).

Tafla 4: Mótefnavakagreiningar (þ.m.t. hraðpróf): SARS-CoV-2

Virkieiginleiki	Sýni	Fjöldi sýna, eiginleikar, notkun	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	≥ 100 ⁽¹⁾ jákvæð sýni úr kjarnsýrumögnun ⁽²⁾ frá því snemma á sýkingarskeiðinu, innan fyrstu 7 daganna eftir að einkenna varð vart ⁽³⁾ , sýni skulu vera dæmigerð fyrir náttúrulegt veirumagn í blóði ⁽⁴⁾ , tekið tillit til erfðafræðilegra afbrigða ⁽⁵⁾ tekið tillit til frávika við söfnun sýna og/eða meðhöndlun sýna ⁽⁶⁾	Greining á > 80% (hraðpróf), greining á > 85% (prófanir á rannsóknarstofu ⁽⁷⁾), í tengslum við SARS-CoV-2- kjarnsýrumögnun ⁽⁸⁾ , ⁽⁹⁾
Greiningarnæmi	Staðlar	Um leið og þeir liggja fyrir	Fastsett greiningarmörk ⁽¹⁰⁾
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	≥ 300 úr ósýktum einstaklingum	Sérhæfni >98% (hraðpróf) Sérhæfni > 99% (prófanir á rannsóknarstofu ⁽⁷⁾)
		≥ 100 úr innlögðum sjúklingum	Tilgreina skal hugsanlegar takmarkanir á sérhæfni ef þær eru fyrir hendi
Víxlsvörun	Sýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun	≥ 50 samanlagt þ.m.t. veirujákvæð sýni af landlægum kórónaveirum í mönnum 229E, OC43, NL63, HKU1; influensu A, B, RSV, og öðrum sjúkdómsvöldum öndunarferasjúkdóma sem uppfylla skilyrði fyrir mismunargreiningu; þ.m.t. bakteríur ⁽¹¹⁾ sem eru fyrir hendi á svæðinu þar sem sýnin eru tekin	

- (1) Ef tækið er ætlað til notkunar fyrir fleiri en eina gerð sýna skal gera kröfu um 100 sýni fyrir hverja gerð sýnis. Ef þetta er ekki mögulegt í undantekningartilvikum (t.d. ef söfnun sýna er mjög ífarandi) skal framleiðandinn leggja fram rökstuðning og sönnun fyrir jafngildi sýnaefnivíðarins.
- (2) Sýnataka skal pörðuð m.t.t. mótefnavaka- og kjarnsýrumögnunarprófunar, t.d. tvö sýni samhliða úr hverjum einstaklingi eða helst kjarnsýrumögnunar- og mótefnavakapróf úr sama sýni (t.d. úr síuvökva úr einu stroksýni); jafnalausnin/flutningsefnið skal vera samrýmanlegt við mótefnavakaprófun; gera skal skýra grein fyrir öllum breytingum á rúmmáli jafnalausnar/flutningsefnis fyrir upptöku sýnis milli mótefnavaka og kjarnsýrumögnunartækis.
- (3) Eða þegar sýking átti sér stað, ef það er þekkt, að teknu tilliti til meðgöngutíma.
- (4) Þ.e. án forvals; veirumagn í blóði og dreifing þess skulu sýnd, t.d. lýst með Ct-gildum víxlrítakjarnsýrumögnunar; eða umbreytt í veirumagn í blóði á hvern ml af sýni, ef við á.
- (5) Með hliðsjón af hönnun tækisins og eðli erfðafræðilega afbrigðisins. Við mat skal taka a.m.k. þrjú sýni fyrir hvert viðkomandi erfðafræðilegt afbrigði.
- (6) Búnaður til sýnatöku og útdráttar, s.s. sýnatökupinnar, útdráttarjafnalausnir o.s.frv., skal vera hluti af matinu. Ef einkaleyfisbundin sýnataka/-undirbúningur er ekki í tækinu skal virkni tækisins rannsökuð með tilliti til viðeigandi sýnatökutækjalínu. Ef sýnið er ekki prófað strax, t.d. eftir tiltekinn flutningstíma, skal rannsaka stöðugleika mótefnavakans.
- (7) Annað en hraðpróf, þ.e. formleg rannsóknarstofutæki, t.d. ensímónæmismæling, sjálfvirkar prófanir o.s.frv.
- (8) Næmleiki sem nemur $\geq 80\%$ eða $\geq 85\%$, eftir því sem við á, skal gilda um allar gerðir sýna sem fullyrst er um. Allar gerðir sýna sem fullyrst er um skulu bornar saman við paraðar kjarnsýrumögnunarmiðurstöður úr sýnum úr nefkoki.
- (9) Sýna skal fram á tengsl milli næmleika mótefnavakaprófs og kjarnsýrumögnunar; sýna má fram á næmleika í tengslum við mismunandi styrkbil veirumagns í blóði og viðmiðunarmörk smitvirkni. Lýsa skal aðferðinni sem notuð er við kjarnsýrumögnun og útdrátt.
- (10) Ef alþjóðlegur staðall er ekki til er heimilt að prófa greiningarnæmi með þynningarröð innanhúss veirublandna í samanburði við önnur mótefnavakapróf og kjarnsýrumögnun; ef óvirkjuð veira er notuð skal rannsaka áhrif óvirkjunar og frystingar/þíðingar á mótefnavakann.
- (11) Til dæmis klasakokkar og streptókokkar sem tjá prótín A eða G.

Tafla 5: Kjarnsýrumögnunartæki fyrir SARS-CoV-2 RNA

Virknieiginleiki	Sýni	Eigindlegt SARS-CoV-2 RNA	Megindlegt SARS-CoV-2 RNA
Næmleiki			
Greiningarnæmi: Greiningarmörk	Fyrsti alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir SARS-CoV-2 RNA (NIBSC-kóði 20/146; 7.70 Log ₁₀ a.e./mL) Aðrir staðlar sem eru kvarðaðir við alþjóðlegan staðal Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar	Samkvæmt Evrópsku lyfjaskránni: viðmiðunarreglur um gildingu kjarnsýrumögnunar: nokkrar þynningarraðir að markstyrk; tölfræðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	Samkvæmt Evrópsku lyfjaskránni: viðmiðunarreglur um gildingu kjarnsýrumögnunar: nokkrar þynningarraðir kvarðaðra viðmiðunarblandna að markstyrk, tölfræðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%) sem magngreiningarmörkum
Magngreiningarmörk; magnákvörðunar-eiginleikar	Fyrsti alþjóðlegi staðall Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir SARS-CoV-2 RNA (NIBSC-kóði 20/146; 7.70 Log ₁₀ a.e./mL) Aðrir staðlar sem eru kvarðaðir við alþjóðlegan staðal Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar		Þynningar (hálflogri10 eða þar undir) kvarðaðra viðmiðunarblandna, skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, greiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrksviði“. Nota má tilbúna markkjarnsýru sem annan staðal til að ná hærri styrk. Sýna skal samanburðarnákvæmni við mismunandi styrk

Næmleiki í sjúkdómsgreiningu: mismunandi stofnar SARS-CoV-2 RNA	Sýni úr sjúklingum, ákvörðuð með samberataeki sem jákvæð fyrir SARS-CoV-2 RNA, frá mismunandi svæðum og klösum uppkoma; afbrigði raða Þynningarröð SARS-CoV-2-jákvæðra frumurækta (einangur) getur verið hugsanlegt staðgönguefni	≥ 100 (1)	
Skilvirkni magnákvörðunar	sýni úr sjúklingum, sem eru jákvæð fyrir SARS-CoV-2 RNA, frá mismunandi svæðum og klösum uppkoma; afbrigði raða með meginlegum gildum sem fást með samberataeki Þynningarröð SARS-CoV-2-jákvæðra frumurækta getur verið hugsanlegt staðgönguefni		≥ 100
Allt tekið með	Greining í tölvulíkani (2), a.m.k. tvö sjálfstæð markgenasvæði í einni prófunarkeyrslu (tveggja marka hönnun)	Sönnun fyrir viðeigandi hönnun tækis: aðlögun lykil-/þreifaraða að birtum SARS-CoV-2-röðum	Sönnun fyrir viðeigandi hönnun tækis: aðlögun lykil-/þreifaraða að birtum SARS-CoV-2-röðum

Sérhæfni

Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Sýni úr mönnum sem eru neikvæð fyrir SARS-CoV-2 RNA	≥ 500	≥ 100
Greining í tölvulíkani (2)		Sönnun fyrir viðeigandi hönnun tækis (aðlögun raða); regluleg athugun á lykil-/þreifaraðum samanborið við færslur í raðagagnabönkum	Sönnun fyrir viðeigandi hönnun tækis (aðlögun raða); regluleg athugun á lykil-/þreifaraðum samanborið við færslur í raðagagnabönkum
Víxlsvörun	Sýni sem eru jákvæð (mismunandi styrkur) fyrir skyldum kórónaveirum í mönnum 229E, HKU1, OC43, NL63, MERS-kórónaveiru; SARS CoV-1 ef þau liggja fyrir; influensuveirur A, B, RSV; <i>Legionella pneumophila</i> , jákvæðar frumuræktir geta verið hugsanlegt staðgönguefni	≥ 20 samanlagt	≥ 20 samanlagt

Traustleiki

Yfirfærsla		Að minnsta kosti 5 prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð og neikvæð sýni. Veirutítrar sterkjákvæðra sýna skulu vera dæmigerðir fyrir náttúrulega háa veirutíttra.	Að minnsta kosti 5 prófunarkeyrslur þar sem notuð eru til skiptis sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrulega) og neikvæð sýni
------------	--	--	---

Hömlun		Innra eftirlit, helst í öllu kjarnsýrumögnunarferlinu	Innra eftirlit, helst í öllu kjarnsýrumögnunarferlinu
Tíðni bilana í heildarkerfinu sem leiða til falsneikvæðra niðurstaðna: 99/100 prófanir jákvæðar		≥ 100 sýni sem eru veiruvíðbætt með 3 × styrknum við þröskuldsgildið þar sem 95% niðurstaðna eru jákvæðar (3x LOD)	≥ 100 sýni sem eru veiruvíðbætt með 3 × styrknum við þröskuldsgildið þar sem 95% niðurstaðna eru jákvæðar (3x LOD)

(1) Ef tækið er ætlað til notkunar fyrir fleiri en eina gerð sýna skal gera kröfu um 100 sýni fyrir hverja gerð sýnis. Ef þetta er ekki mögulegt í undantekningartilvikum (t.d. ef söfnun sýna er mjög ífarandi) skal framleiðandinn leggja fram rökstuðning og sönnun fyrir jafngildi sýnaefniviðarins.

(2) Framleiðandinn skal skrá í skýrsluna um eftirlit með virkni eftir markaðssetningu sönnun fyrir fyrirbyggjandi reglubundnu eftirliti samanborið við uppfærðar færslur í gagnaböndum.

Tafla 6: Viðbótarkröfur vegna sjálfsprófa fyrir SARS-CoV-2 mótefnavökum (1)

Virkieiginleiki	Sýni (2)	Fjöldi leikmanna
Túlkun niðurstaðna (3)	Túlkun niðurstaðna (4) af hálfu leikmanna sem endurspeglar eftirfarandi styrkbil svörunar: — engin svörun — svörun — væg svörun (5) — ógilt	≥ 100
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu (6)	Leikmenn sem vitað er að eru mótefnavakajákvæðir (7) (8)	≥ 30
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu (9)	Leikmenn sem vita ekki stöðu sína (5)	≥ 60

(1) Gert er ráð fyrir að þegar hafi verið sýnt fram á undirliggjandi virkni sjálfsprófsins með úttekt/mati á prófi, sem er ætlað til faglegra nota, með sömu hönnun og viðkomandi sjálfspróf sem verið er að meta. Ef ekki eru til nein samsvarandi afbrigði prófs til faglegrar notkunar fyrir viðkomandi sjálfspróf skal gera samanburð með staðlaðri sýnisgerð (t.d. stroksýni úr nefkoki fyrir mótefnavakapróf, sermi eða blóðvökvi fyrir mótefnaprófun) við samsvarandi prófun til faglegra nota.

(2) Fyrir hverja gerð sýnis til eigin nota samkvæmt fullyrðingum með tækinu (t.d. nefssýni, hráki, munnvatn, heilblóð o.s.frv.).

(3) Rannsókn á túlkun niðurstaðna skal taka til aflesturs og túlkunar a.m.k. 100 leikmanna á niðurstöðum úr prófun þar sem hverjum leikmanni er falið að aflesa niðurstöður innan tiltekins styrkbils svörunarniðurstaðna. Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

(4) Prófanir skulu framkvæmdar á undan rannsókn á túlkun niðurstaðna og, ef þess er kostur, nota þá gerð sýnis sem framleiðandinn ætlast til. Framkvæma má prófanir á tilbúnum sýnum sem grundvallast á náttúrulegum sýnaefniviði af viðkomandi gerð sýnis.

(5) Hærra hlutfall af sýnunum skal liggja innan sviðs vægjákvæðrar niðurstöðu í námunda við þröskuldsgildi eða greiningarmörk prófunarinnar.

(6) Samanborið við víxlrítakjarnsýrumögnun. Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

(7) Einstaklingar sem vita ekki niðurstöðurnar úr faglegu greiningunni fyrir sjálfspróf og framkvæma allt prófunarferlið frá töku sýnis og formedhöndlun sýnis (sýnatökupinnar, útdráttur jafnalaunar o.s.frv.) til aflesturs.

(8) Þátttakendur allt að u.þ.b. 7 dögum eftir að einkenna varð vart.

(9) Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

Tafla 7: Viðbótarkröfur vegna sjálfsprófa fyrir SARS-CoV-2-mótefnum ⁽¹⁾

Virknieiginleiki	Sýni ⁽²⁾	Fjöldi leikmanna
Túlkun niðurstaðna ⁽³⁾	Túlkun niðurstaðna ⁽⁴⁾ af hálfu leikmanna sem endurspeglar eftirfarandi styrkbil svörunar: — engin svörun — svörun — væg svörun ⁽⁵⁾ — ógilt	≥ 100
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu ⁽⁶⁾	Leikmenn sem vitað er að eru jákvæðir fyrir mótefnum ⁽⁷⁾	≥ 100
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu ⁽⁸⁾	Leikmenn sem vita ekki stöðu sína ⁽⁵⁾	≥ 100

⁽¹⁾ Gert er ráð fyrir að þegar hafi verið sýnt fram á undirliggjandi virkni sjálfsprófsins með úttekt/mati á prófi, sem er ætlað til faglegra nota, með sömu hönnun og viðkomandi sjálfspróf sem verið er að meta. Ef ekki eru til nein samsvarandi afbrigði prófs til faglegrar notkunar fyrir viðkomandi sjálfspróf skal gera samanburð með staðlaðri sýnisgerð (t.d. stroksýni úr nefkoki fyrir mótefnavakapróf, sermi eða blóðvökvi fyrir mótefnaprófun) við samsvarandi prófun til faglegra nota.

⁽²⁾ Fyrir hverja gerð sýnis til eigin nota samkvæmt fullyrðingum með tækinu (t.d. nefssýni, hráki, munnvatn, heilblóð o.s.frv.).

⁽³⁾ Rannsókn á túlkun niðurstaðna skal taka til aflesturs og túlkunar a.m.k. 100 leikmanna á niðurstöðum úr prófun þar sem hverjum leikmanni er falið að aflesa niðurstöður innan tiltekins styrkbils svörunarniðurstaðna. Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

⁽⁴⁾ Prófanir skulu framkvæmdar á undan rannsókn á túlkun niðurstaðna og, ef þess er kostur, nota þá gerð sýnis sem framleiðandinn ætlar til. Framkvæma má prófanir á tilbúnum sýnum sem grundvallast á náttúrulegum sýnaefniviði af viðkomandi gerð sýnis.

⁽⁵⁾ Hærra hlutfall af sýnunum skal liggja innan sviðs vægjákvæðrar niðurstöðu í námunda við þröskuldsgildi eða greiningarmörk prófunarinnar.

⁽⁶⁾ Með fyrri sögu um upphaflega sýkingu af völdum SARS-CoV-2 sem staðfest var með víxlritakjarnsýrumögnun; samanborið við fyrri staðfestar mótefnaniðurstöður. Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.

⁽⁷⁾ Einstaklingar sem vita ekki niðurstöðurnar úr faglegu greiningunni fyrir sjálfspróf og framkvæma allt prófunarferlið frá töku sýnis og formedhöndlun sýnis (sýnatökupinnar, útráttur jafnalausnar o.s.frv.) til aflesturs.

⁽⁸⁾ Framleiðandinn skal ákvarða samræmið milli aflesturs leikmanna og aflesturs fagmanna.