

## ÁKVÖRÐUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR

2005/EES/49/16

frá 7. maí 2002

## um sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lækningabúnað til sjúkdómsgreiningar í glasi (\*)

(tilkynnt með númeri C(2002) 1344)

(2002/364/EB)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA  
HEFUR,

viðmiðanir fyrir lokasamþykkt framleiðslulotu og viðmiðunaraðferðir og viðmiðunarefni.

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

- 5) Framleiðendum er almennt skylt að gæta samræmis við sameiginlegu tækniforskriftirnar. Ef framleiðendur fylgja ekki þessum forskriftum, af tilhlýðilega rökstuddum ástæðum, skulu þeir beita lausnum sem a.m.k. jafngilda þeim.

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/79/EB frá 27. október 1998 um lækningabúnað til sjúkdómsgreiningar í glasi <sup>(1)</sup>, einkum annarri undirgrein 3. mgr. 5. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 6) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari ákvörðun, eru í samræmi við álit nefndarinnar sem komið var á fót skv. 2. mgr. 6. gr. tilskipunar ráðsins 90/385/EBE <sup>(2)</sup>.

- 1) Í tilskipun 98/79/EB eru tilgreindar þær grunnkröfur sem lækningabúnaður til sjúkdómsgreiningar í glasi verður að uppfylla þegar hann er settur á markað og samræmi við samhæfða staðla felur í sér að gengið er út frá samræmi við viðeigandi grunnkröfur.

SAMÞYKKT ÁKVÖRÐUN ÞESSA:

- 2) Sú undantekning er gerð á þessum almennum meginreglum að við samningu sameiginlegra tækniforskrifta skal taka tillit til þess að í sumum aðildarríkjum er það viðtekin venja að opinber yfirvöld samþykki slíkar forskriftir fyrir tiltekinn búnað sem er einkum notaður til að meta öryggi gjafablóðs og gjafalíffæra. Sameiginlegu tækniforskriftirnar má nota við mat og endurmat á hækni búnaðarins.

1. gr.

Tækniforskriftirnar, sem eru settar fram í viðaukanum við þessa ákvörðun, hafa verið samþykktar sem sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lækningabúnað til sjúkdómsgreiningar í glasi í skrá A í II. viðauka við tilskipun 98/79/EB.

- 3) Sérfræðingar ýmissa hagsmunaaðila hafa tekið þátt í að semja sameiginlegu tækniforskriftirnar.

2. gr.

Ákvörðun þessari er beint til aðildarríkjanna.

- 4) Í tilskipun 98/79/EB er kveðið á um að aðildarríkin skuli gera ráð fyrir að grunnkröfurnar séu uppfylltar að því er varðar búnað sem er hannaður og framleiddur í samræmi við sameiginlegar tækniforskriftir sem eru samdar fyrir tiltekinn búnað í hæsta áhættuflokki. Í þessum forskriftum er kveðið á um viðeigandi viðmiðanir fyrir mat og endurmat á hækni og

Gjört í Brussel 7. maí 2002.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Erkki LIKANEN

framkvæmdastjóri.

(\*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. EB L 131, 16.5.2001, bls. 17. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegru EES-nefndarinnar nr. 110/2003 frá 26. september 2003 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, sjá *EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins* nr. 64, 18.12.2003, bls. 16.

<sup>(1)</sup> Stjtið. EB L 331, 7.12.1998, bls. 1.

<sup>(2)</sup> Stjtið. EB L 189, 20.7.1990, bls. 17.

## VIÐAUKI

## SAMEIGINLEGAR TÆKNIFORSKRIFTIR FYRIR LÆKNINGABÚNAÐ TIL SJÚKDÓMSGREININGAR Í GLASI

## 1. GILDISSVIÐ

Þessar sameiginlegu tækniforskriftir gilda um búnaðinn í skrá A í II. viðauka:

- prófunarefni og prófunarefnisafurðir, þ.m.t. efni til kvörðunar og eftirlits, til að ákvarða eftirfarandi blóðflokka: ABO-kerfi, rhesus-kerfi (C, c, D, E, e) og Kell-kerfið (Kell-mótefni),
- prófunarefni og prófunarefnisafurðir, þ.m.t. efni til kvörðunar og eftirlits, til að greina, staðfesta og magnákvæða vísa fyrir eyðniveirusmit (HIV 1 og 2), T-eitilfrumusæknar veirur (HTLV I og II) og lifrabólguveirur B, C og D í sýnum úr mönnum.

## 2. SKILGREININGAR

**Næmleiki (í sjúkdómsgreiningu)**

Líkindi á að búnaðurinn gefi jákvæða niðurstöðu þegar markvísirinn er fyrir hendi.

**Sannjákvætt sýni**

Sýni sem vitað er að er jákvætt fyrir markvísinum og búnaðurinn flokkar á réttan hátt.

**Falsneikvætt sýni**

Sýni sem vitað er að er jákvætt, að því er varðar markvísinn, en búnaðurinn flokkar ranglega.

**Sértæki (í sjúkdómsgreiningu)**

Líkindi á að búnaðurinn gefi neikvæða niðurstöðu þegar markvísirinn er ekki fyrir hendi.

**Falsjákvætt sýni**

Sýni sem vitað er að er neikvætt, að því er varðar markvísinn, en búnaðurinn flokkar ranglega.

**Sannneikvætt sýni**

Sýni sem vitað er að er neikvætt, að því er varðar markvísinn, og búnaðurinn flokkar á réttan hátt.

**Næmleiki í efnagreiningu**

Í tengslum við sameiginlegu tækniforskriftirnar má gefa næmleika í efnagreiningu upp sem greiningarmörk, þ.e. minnsta magn markvísisins sem greina má með nákvæmni.

**Sértæki í efnagreiningu**

Hæfni aðferðarinnar til að greina einungis markvísinn.

**Kjarnsýrumögnun**

Í þessu skjali er hugtakið „kjarnsýrumögnun“ (NAT, nucleic acid amplification technique) notað um prófanir til að greina og/eða magnákvæða kjarnsýrur með því að magna markröð eða merki eða beita þáttatengingu.

**Flýtiprófun**

Í þessu samhengi merkir hugtakið „flýtiprófun“ prófun sem eingöngu er unnt að nota eina sér eða í litlum röðum og er sniðin til að veita skjótar niðurstöður við nærrannsóknir.

**Traustleiki**

Traustleiki efnagreiningaraðferðar er mælikvarði á hæfni hennar til að haldast óbreytt, þrátt fyrir litlar en meðvitaðar breytingar á færíbreytum aðferðarinnar, og veitir vísbendingar um áreiðanleika hennar í venjulegri notkun.

**Tíðni bilana í heildarkerfinu**

Tíðni bilana í heildarkerfinu er tíðni bilana þegar allt ferlið er látið ganga samkvæmt lýsingu framleiðandans.

3. SAMEIGINLEGAR TÆKNIFORSKRIFTIR FYRIR BÚNAÐ SEM ER SKILGREINDUR Í SKRÁ A Í II. VIÐAUKA TILSKIPUNAR 98/79/EB.
- 3.1. **Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir mat á hæfni prófunarefna og prófunarefnisafurða til að greina, staðfesta og magnávarða vísa fyrir eyðniveirusmit (HIV 1 og 2), T-eitilfrumusæknar veirur (HTLV I og II) og lifrabólguveirur B, C og D:**

*ALMENNAR MEGINREGLUR*

- 3.1.1. Allur búnaður til að greina virusýkingar, sem er settur á markað til notkunar við skimun og/eða greiningarprófanir, skal uppfylla sömu kröfur um næmi og sértæki (sjá töflu 1).
- 3.1.2. Allur búnaður, sem af hálfu framleiðanda er ætlaður til prófunar á öðrum líkamsvökvum en blóðvatni eða blóðvökva, t.d. þvagi eða munnvatni, skal uppfylla sömu kröfur í sameiginlegu tækniforskriftunum að því er varðar næmi og sértæki og prófanir fyrir blóðvatn eða blóðvökva. Við mat á hæfni skal prófa sýni úr sömu einstaklingum í báðum þeim prófunum, sem sótt er um viðurkenningu á, og þessi sýni skal prófa með samsvarandi aðferð fyrir blóðvatn eða blóðvökva.
- 3.1.3. Allur búnaður, sem af hálfu framleiðanda er ætlaður til sjálfsprófunar, þ.e. til heimanotkunar, skal uppfylla sömu kröfur í sameiginlegu tækniforskriftunum að því er varðar næmi og sértæki og samsvarandi búnaður sem er ætlaður til faglegra nota. Láta skal leikmenn í hópi notenda vinna (eða endurtaka) viðeigandi hluta hæfnismatsins til að meta virkni búnaðarins og notkunarleiðbeiningar.
- 3.1.4. Allt mat á hæfni skal unnið í beinum samanburði við viðurkenndan búnað með viðunandi hæfni. Búnaðurinn, sem er notaður til samanburðarins, skal vera CE-merktur ef hann er á markaði á þeim tíma sem hæfnismatið er unnið.
- 3.1.5. Komi ósamhljóða prófunarniðurstöður fram í matinu skal endurmeta niðurstöðurnar, að því marki sem unnt er, t.d. með því:
- að meta sýni, sem gefa ósamhljóða niðurstöður, með öðrum prófunarkerfum,
  - að nota aðra aðferð eða annan vísi,
  - að endurmeta klínískt ástand sjúklings og sjúkdómsgreiningu hans, og
  - að prófa sýni í eftirfylgni.
- 3.1.6. Mat á hæfni skal byggjast á hópi manna sem svarar til Evrópubúa.
- 3.1.7. Jákvæð sýni, sem eru notuð við mat á hæfni, skulu valin þannig að þau endurspegli mismunandi stig viðkomandi sjúkdóms eða sjúkdóma, mismunandi mótefnamynstur, mismunandi arfgerðir, mismunandi undirgerðir o.s.frv.
- 3.1.8. Að því er varðar blóðskimunarbúnað (þó ekki búnað sem notaður er til að greina HbsAg (yfirborðsvaka lifrabólguveiru B) skal búnaðurinn, sem á að CE-merkja, greina öll sannjálkvæð sýni sem jákvæð (tafla 1). Að því er varðar prófanir á HbsAg skal heildarhæfni nýja búnaðarins hið minnsta jafngilda hæfni viðurkennda búnaðarins (sjá meginreglu 3.1.4). Næmleiki í sjúkdómsgreiningu snemma á sýkingarskeiðinu (við greiningarmörk mótefnasvörunar) skal vera í samræmi við fullkomnustu tækni. Ef tilkynnti aðilinn eða framleiðandinn gera frekari prófanir með sama sýnasafni eða viðbótarsýnasafni við greiningarmörk mótefnasvörunar skulu niðurstöðurnar staðfesta upphaflegu gögnin um mat á hæfni (sjá töflu 1).
- 3.1.9. Neikvæð sýni, sem eru notuð við mat á hæfni, skulu skilgreind þannig að þau endurspegli markhópin sem prófunin er ætluð fyrir, t.d. blóðgjafa, innlagða sjúklinga eða þungaðar konur.
- 3.1.10. Við mat á hæfni skimunarprófana (tafla 1) skal rannsóknin 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.
- 3.1.11. Sértæki búnaðarins, að því er varðar blóðgjafir, skal a.m.k. vera 99,5% nema annað sé tekið fram í tilheyrandi töflum. Við útreikning á sértæki skal nota tíðni endurtekinnar svörunar (þ.e. falsjálkvæða svörun) hjá blóðgjöfum sem eru neikvæðir gagnvart markvísinum.
- 3.1.12. Þáttur í mati á hæfni búnaðar skal vera að kanna áhrif efna sem hafa hugsanlega truflandi áhrif á hann. Það ræðst að nokkru leyti af samsetningu prófunarefnisins og uppsetningu greiningarinnar hvaða efni, sem hafa hugsanlega truflandi áhrif, verða metin. Liður í áhættugreiningunni, sem krafist er í grunnkröfunum fyrir allan nýjan búnað, er að sanngreina efni sem hafa hugsanlega truflandi áhrif en þau geta t.d. verið:
- sýni sem eru dæmi um „skyldar“ sýkingar,

- sýni úr fjölbærum, þ.e. konum sem hafa orðið þungaðar oftast en einu sinni, eða sjúklingum sem eru jákvæðir gagnvart iktarþætti,
  - fyrir endurraðaða vaka: mótefni úr mönnum gegn þáttum í tjáningarkerfinu, t.d. mótefni gegn *E. coli* eða gersveppum.
- 3.1.13. Að því er varðar búnað, sem framleiðandinn ætlast til að sé notaður fyrir blóðvökva og blóðvatn, skal mat á hæfni sýna fram á að virkni hans sé jafngóð hvort sem um blóðvatn eða blóðvökva er að ræða. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 50 blóðgjafir.
- 3.1.14. Að því er varðar búnað, sem er ætlaður fyrir blóðvökva, skal matið staðfesta hæfni búnaðarins við notkun allra storkuvara sem framleiðandinn tilgreinir að nota skuli með búnaðinum. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 50 blóðgjafir.
- 3.1.15. Liður í tilskilinni áhættugreiningu er að ákvarða tíðni bilana í heildarkerfinu, sem leiða til falsneikvæðra niðurstaðna, með endurtekinni greiningu á sýnum sem eru vægjákvæð.
- 3.2. Viðbótarkröfur fyrir kjarnsýrumögnun**
- Viðmiðanir fyrir mat á hæfni kjarnsýrumögnunargreininga eru í töflu 2.
- 3.2.1. Að því er varðar mögnunargreiningar á markröð skal eftirlit með virkni búnaðarins fyrir hvert sýni, sem er prófað (innra eftirlit), endurspeglar fullkonnustu tækni sem völ er á. Eftirlitið skal notað, eftir því sem kostur er, í öllu ferlinu, þ.e. í útdrætti, mögnun/þáttatengingu og greiningu.
- 3.2.2. Næmleiki í efnagreiningu eða greiningarmörk fyrir kjarnsýrumögnunargreiningar skulu gefin upp sem þröskuldsgildið (cut-off value) þar sem 95% niðurstaðna eru jákvæðar. Þetta er styrkur greiniefnisins þar sem 95% prófananna gefa jákvæðar niðurstöður í kjölfar raðþynninga með alþjóðlegu viðmiðunarefni, t.d. WHO-staðli eða kvörðuðu viðmiðunarefni.
- 3.2.3. Greining arfgerðar skal staðfest með viðeigandi útfærslu með vísi (primer) eða nema og einnig skal staðfesta hana með því að prófa sýni með skilgreindri arfgerð.
- 3.2.4. Unnt skal vera að heimfæra niðurstöður megindlegra kjarnsýrumögnunargreininga á alþjóðlega staðla eða kvörðuð viðmiðunarefni, ef um þau er að ræða, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.
- 3.2.5. Heimilt er að nota kjarnsýrumögnunargreiningar til að greina veiru í sýnum án mótefna, þ.e. í sýnum þar sem mótefni eru undir greiningarmörkum (pre-sero-conversion samples). Veirur, sem eru tengdar ónæmisflökum, geta hegðað sér ólíkt óbundnum veirum, t.d. við skiljun í skilvindu. Því er brýnt að í rannsóknum á traustleika séu einnig notuð sýni án mótefna (sýni þar sem mótefni eru undir greiningarmörkum).
- 3.2.6. Við rannsóknir á hugsanlegu smiti skulu traustleikarannsóknir felast a.m.k. í að keyra prófanirnar fimm sinnum með sýnum sem eru ýmist sterkjákvæð eða neikvæð. Sterkjákvæðu sýnin skulu vera sýni sem eru með náttúrlegan, háan veirutíttra.
- 3.2.7. Tíðni bilana í heildarkerfinu, sem leiða til falsneikvæðra niðurstaðna, skal ákvörðuð með prófunum á sýnum sem eru vægjákvæð. Veirustyrkur í vægjákvæðum sýnum skal jafngilda þreföldum veirustyrknum við þröskuldsgildið þar sem 95% niðurstaðna eru jákvæðar.
- 3.3. Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lokasamþykktarprófanir prófunarefna og prófunarefnisafurða til að greina, staðfesta og magnávarða vísa í mönnum um eyðniveirusmit (HIV I og 2), T-eítillfrumusæknar veirur (HTLV I og II) og lifrabólguveirur B, C og D (ónæmisfræðilegar greiningar eingöngu)**
- 3.3.1. Viðmiðanir framleiðandans fyrir lokasamþykktarprófanir skulu tryggja að allar framleiðslulotur greini rétt viðkomandi vaka, vakaeiningar og mótefni.
- 3.3.2. Lokasamþykktarprófanir framleiðandans skulu ná a.m.k. til 100 sýna sem eru neikvæð gagnvart viðkomandi greiniefni.
- 3.4. Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir mat á hæfni prófunarefna og prófunarefnaafurða til að ákvarða vaka eftirfarandi blóðflokka: ABO-flokka (A, B), rhesus-flokka (C, c, D, E, e) og Kell-kerfið (K)**
- Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir mat á hæfni prófunarefna og prófunarefnaafurða til að ákvarða ABO-flokka (A, B), rhesus-flokka (C, c, D, E, e) og Kell-kerfið (K) eru í töflu 9.
- 3.4.1. Allt mat á hæfni skal unnið í beinum samanburði við viðurkenndan búnað með viðunandi hæfni. Búnaðurinn, sem er notaður til samanburðarins, skal vera CE-merktur ef hann er á markaði á þeim tíma sem hæfnismatið er unnið.
- 3.4.2. Komi ósamhljóða prófunarniðurstöður fram í matinu skal endurmeta niðurstöðurnar, að því marki sem unnt er, t.d. með því:
- að meta sýni, sem gefa ósamhljóða niðurstöður, með öðrum prófunarkerfum,
  - að nota aðra aðferð.
- 3.4.3. Mat á hæfni skal byggjast á hópi manna sem svarar til Evrópubúa.

- 3.4.4. Jákvæð sýni, sem eru notuð við mat á hæfni, skulu valin þannig að þau endurspegli breytilega og veika tjáningu vaka.
- 3.4.5. Þáttur í mati á hæfni búnaðar skal vera að kanna áhrif efna sem hafa hugsanlega truflandi áhrif á hann. Það ræðst að nokkru leyti af samsetningu prófunarefnisins og uppsetningu greiningarinnar hvaða efni, sem hafa hugsanlega truflandi áhrif, verða metin. Liður í áhættugreiningunni, sem krafist er í grunnkröfunum fyrir allan nýjan búnað, er að sanngreina efni sem hafa hugsanlega truflandi áhrif.
- 3.4.6. Að því er varðar búnað, sem er ætlaður fyrir blóðvökva, skal matið staðfesta hæfni búnaðarins við notkun allra storkuvara sem framleiðandinn tilgreinir að nota skuli með búnaðinum. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 50 blóðgjafir.
- 3.5. **Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lokasamþykktarprófanir framleiðanda fyrir prófunarefni og prófunarefnaafurðir til að ákvarða vaka eftirfarandi blóðflokka: ABO-flokka (A, B), rhesus-flokka (C, c, D, E, e) og Kell-kerfið (K)**
- 3.5.1. Viðmiðanir framleiðandans fyrir lokasamþykktarprófanir skulu tryggja að allar framleiðslulotur greini rétt viðkomandi vaka, vakaeyningar og mótefni.
- 3.5.2. Kröfur fyrir lokasamþykktarprófanir framleiðanda eru tilgreindar í töflu 10.

Tafla 1: „Skimunarprófanir“: mótefni HIV 1 og 2, mótefni HTLV I og II, mótefni HCV, HBsAg, mótefni HBc

		Mótefni HIV 1/2	Mótefni HTLV I/II	Mótefni HCV	HBsAg	Mótefni HBc
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	400 HIV 1 100 HIV 2, þ.m.t. 40 sem eru ekki af B-undirtegund, fyrir allar fyrirbyggjandi HIV 1 undirtegundir skulu vera a.m.k. þrjú sýni fyrir hverja undirtegund	300 HTLV I 100 HTLV II	400, þ.m.t. arfgerðir 1a–4a: a.m.k. 20 sýni/arfgerðir af arfgerðum 4, sem eru ekki a, og 5: a.m.k. 10 sýni/arfgerðir	400, þ.m.t. undirtegundir	400, þ.m.t. mat á öðrum HBV-vísu
	Sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar	20 sýnasöfn 10 viðbótarsýnasöfn (hjá tilkynntum aðila eða framleiðanda)	Skilgreinist ef fyrirbyggjandi	20 sýnasöfn 10 viðbótarsýnasöfn (hjá tilkynntum aðila eða framleiðanda)	20 sýnasöfn 10 viðbótarsýnasöfn (hjá tilkynntum aðila eða framleiðanda)	Skilgreinist ef fyrirbyggjandi
Næmleiki í efnagreiningu	Staðlar				0,5 ng/ml (franskur/breskur staðall þar til WHO-staðall liggur fyrir)	
Sértæki	Gjafar, ekki valdir, (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Innlagðir sjúklingar	200	200	200	200	200
	Blóðsýni sem sýna hugsanlega víxlsvörun (RF+, skyldar veirur, þungaðar konur o.s.frv.)	100	100	100	100	100

Tafla 2: Kjarnsýrumögnunargreiningar fyrir HIV 1, HCV, HBV og HTLV I/II (eigindlegar og meginlegar; ekki sameindafræðilegar tegundargreiningar)

Kjarnsýrumögnunargreiningar	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Samþykktarviðmiðanir
	Eigindlegar	Meginlegar	Eigindlegar	Meginlegar Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	Eigindlegar	Meginlegar Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	Eigindlegar	Meginlegar Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	
Sérhæfni Greiningarmörk Skilgreining næmleika í efnagreiningu (ae/ml, skilgreindur samkvæmt WHO-stöðlum eða kvörðuðum viðmiðunarfnum)	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> ; allmargar þynningarraðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. Probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhlíða sýnum; útreikningur á 95% þröskuldsgildi	Greiningarmörk: þau sömu og í eigindlegum prófunum; Magngreiningarmörk: þynningar (hálfur log 10 eða þar undir) kvarðaðra viðmiðunarblandna, skilgreining á neðri og efri magngreiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „hreyfifræðilegu sviði“ („dynamic range“). Tilgreina skal samburðarnákvæmni við mismunandi styrk.	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> ; allmargar þynningarraðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. Probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhlíða sýnum; útreikningur á 95% þröskuldsgildi		Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> ; allmargar þynningarraðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. Probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhlíða sýnum; útreikningur á 95% þröskuldsgildi		Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> ; allmargar þynningarraðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. Probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhlíða sýnum; útreikningur á 95% þröskuldsgildi		
Skilvirkni í greiningu /magnákvörðun arfgerðar/undirtegundar	Hið minnsta 10 sýni fyrir hverja undirtegund (ef þau liggja fyrir)  Frumuræktarflot (getur komið í stað sjaldgæfra undirtegunda HIV 1)  Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> geta umrit í glasi verið valkostur svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir undirtegundir liggja fyrir	Þynningarraðir fyrir allar viðeigandi arfgerðir/undirtegundir, einkum með viðmiðunarefnum, ef fyrirleggjandi  Nota má umrit eða plasmíð sem hafa verið magngreind með viðeigandi aðferðum	Hið minnsta 10 sýni fyrir hverja arfgerð (ef þau liggja fyrir)  Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> geta umrit í glasi verið valkostur svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir undirtegundir liggja fyrir		Svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir arfgerð liggja fyrir  Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> geta umrit í glasi verið valkostur svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir undirtegundir liggja fyrir		Svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir arfgerð liggja fyrir  Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu <sup>(1)</sup> geta umrit í glasi verið valkostur svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir undirtegundir liggja fyrir		

Kjarnsýrumögnunargreiningar	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Samþykktarviðmiðanir
	Eigindlegar	Megindlegar	Eigindlegar	Megindlegar Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	Eigindlegar	Megindlegar Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	Eigindlegar	Megindlegar Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	
Sértæki í sjúkdómsgreiningu Neikvæð sýni	500 blóðgjafar	100 blóðgjafar	500 blóðgjafar		500 blóðgjafar		500 aðskildar blóðgjafir		
Hugsanlegir vixlsvör- unarvísar	Staðfest með viðeigandi greiningu (t.d. raðsam- anburði) og/eða prófun á a.m.k. 10 sýnum sem eru jákvæð gagnvart retróveiru í mönnum (t.d. HTLV)	Eins og í eigindlegum prófunum	Staðfest með greiningu og/eða prófun á a.m.k. 10 sýnum sem eru jákvæð gagnvart flavi- veiru í mönnum (t.d. HGV eða YFV)		Staðfest með greiningu og/eða prófun á a.m.k. 10 sýnum sem eru jákvæð gagnvart öðrum DNA-veirum		Staðfest með greiningu og/eða prófun á a.m.k. 10 sýnum sem eru jákvæð gagnvart retró- veiru í mönnum (t.d. HIV)		
Traustleiki		Eins og í eigindlegum prófunum							
Víxlmengun	Fimm prófanir hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrlega) eða neikvæð sýni		Fimm prófanir hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrlega) eða neikvæð sýni		Fimm prófanir hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrlega) eða neikvæð sýni		Fimm prófanir hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrlega) eða neikvæð sýni		
Hömlun	Innra eftirlit, helst í öllu kjarnsýrumögnunarferl- inu		Innra eftirlit, helst í öllu kjarnsýrumögnunarferl- inu		Innra eftirlit, helst í öllu kjarnsýrumögnunarferl- inu		Innra eftirlit, helst í öllu kjarnsýrumögnunarferl- inu		
Tíðni bilana í heildar- kerfinu sem leiða til fals- neikvæðra niðurstaðna	Minnst 100 sýni sem eru veiruvíðbætt með 3 × styrknum við þröskulds- gildið þar sem 95% niðurstaðna eru já- kvæðar		Minnst 100 sýni sem eru veiruvíðbætt með 3 × styrknum við þröskulds- gildið þar sem 95% niðurstaðna eru já- kvæðar		Minnst 100 sýni sem eru veiruvíðbætt með 3 × styrknum við þröskulds- gildið þar sem 95% niðurstaðna eru já- kvæðar		Minnst 100 sýni sem eru veiruvíðbætt með 3 × styrknum við þröskulds- gildið þar sem 95% niðurstaðna eru já- kvæðar		99% jákvæðar magn- greiningar

(<sup>1</sup>) Leiðbeiningar Evrópsku lyfjaskrárinnar.

Aths.: Viðmiðanir fyrir samþykkt á „tíðni bilana í heildarkerfinu sem leiða til falsneikvæðra niðurstaðna“ eru 99 jákvæðar magngreiningar af hverjum 100.

Tafla 3: Flýtiþrófanir: and-HIV 1 og 2, and-HCV, HBsAg, and-HBc, and-HTLV I og II

		And-HIV 1/2	And-HCV	HBsAg	And-HBc	And-HTLV I/III	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	Sömu viðmiðanir og fyrir skimunarþrófanir	Sömu viðmiðanir og fyrir skimunarþrófanir	Sömu viðmiðanir og fyrir skimunarþrófanir	Sömu viðmiðanir og fyrir skimunarþrófanir	Sömu viðmiðanir og fyrir skimunarþrófanir	Sömu viðmiðanir og fyrir skimunarþrófanir
Sértæki í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	1000 blóðgjafir  200 klínísk sýni  200 sýni úr þunguðum konum  100 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	1000 blóðgjafir  200 klínísk sýni  200 sýni úr þunguðum konum  100 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	1000 blóðgjafir  200 klínísk sýni  200 sýni úr þunguðum konum  100 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	1000 blóðgjafir  200 klínísk sýni  200 sýni úr þunguðum konum  100 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	1000 blóðgjafir  200 klínísk sýni  200 sýni úr þunguðum konum  100 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 99% (and-HBc: ≥ 96%)

Tafla 4: Staðfestingar-/viðbótarprófanir fyrir and-HIV 1 og 2, and-HTLV I og II, and-HCV, HBsAg

		Staðfestingarprófun fyrir and-HIV	Staðfestingarprófun fyrir and-HTLV	Viðbótarprófun fyrir HCV	Staðfestingarprófun fyrir HBsAg	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	200 HIV 1 og 100 HIV 2  Þar með talin sýni með mismunandi stigum sýkingar sem endurspeglar mismunandi mótefnamynstur	200 HTLV I og 100 HTLV II	300 HCV  Þar með talin sýni með mismunandi stigum sýkingar sem endurspeglar mismunandi mótefnamynstur arfgerða 1–4a: 15 sýni; arfgerð 4 (sem eru ekki a), 5: fimm sýni; sex: ef um þau er að ræða	300 HBsAg  Þar með talin sýni með mismunandi stigum sýkingar 20 „sterkjákvæð“ sýni (> 50 ng HBsAg/ml), 20 sýni á þröskuldsgildabilinu	Rétt greining sem jákvæð (eða óviss), ekki neikvæð
Næmleiki í efnagreiningu	Sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar	15 sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar / sýnasöfn með veikri svörun		15 sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar / sýnasöfn með veikri svörun	15 sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar / sýnasöfn með veikri svörun	
	Staðlar				HBsAg-staðlar (AdM, NIBSC, WHO)	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	200 blóðgjafir  200 klínísk sýni, þ.m.t. úr þunguðum konum  50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun, þ.m.t. sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum	200 blóðgjafir  200 klínísk sýni, þ.m.t. úr þunguðum konum  50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun, þ.m.t. sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum	200 blóðgjafir  200 klínísk sýni, þ.m.t. úr þunguðum konum  50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun, þ.m.t. sýni sem gefa óvissa niðurstöðu í öðrum staðfestingarprófunum	20 falsjákvæðar niðurstöður í samsvarandi skimunarprófun ( <sup>1</sup> )  50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	Engar falsneikvæðar niðurstöður/ <sup>(1)</sup> engin hlutleysing

<sup>(1)</sup> Samþykktarviðmiðun: engin hlutleysing í staðfestingarprófun fyrir HBsAg.

Tafla 5: HIV 1-vakar

		Greining á HIV 1vökum	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	50 jákvæð fyrir HIV 1 Ag 50 frumuræktarflot með mismunandi undirtegundum HIV 1 og HIV 2	Rétt sanngreining (eftir hlutleysingu)
	Sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar	20 sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar /sýnasöfn með veikri svörun	
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Staðlar	ADM eða fyrsta, alþjóðlega viðmiðunarefnið	< 50 pg/ml
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu		200 blóðgjafir 200 klínísk sýni 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 99,5% eftir hlutleysingu

Tafla 6: Sermigerðarprófun: HCV

		Prófun á sermigerð HCV 1	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	200, þ.m.t. arfgerðir 1–4a: > 20 sýni. 4 (sem eru ekki arfgerð a), 5: > 10 sýni, 6: ef þau liggja fyrir	≥ 95% samræmi milli sermigerðar- og arfgerðargreiningar
Sérhæfni í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	100	

Tafla 7: HBV-vísar: and-HBs, and-HBc IgM (M-ónæmisglóbúlín), and-HBe, HBeAg

		And-HBs	And-HBc IgM	And-Hbe	HbeAg	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	100 bólusettir 100 náttúrulega, sýktir menn	200, þ.m.t. sýni frá mismunandi stigum sýkingar (bráð/langvinn o.s.frv.)	200, þ.m.t. sýni frá mismunandi stigum sýkingar (bráð/langvinn o.s.frv.)	200, þ.m.t. sýni frá mismunandi stigum sýkingar (bráð/langvinn o.s.frv.)	≥ 98%
	Sýnasöfn við greiningarmörk mótefnasvörunar	10 sem fylgt er eftir eða and-/HBs-prófanir við greiningarmörk mótefnasvörunar	Ef fyrirbyggjandi			
Næmleiki í efnagreiningu	Staðlar	WHO-staðall			PEI-staðall	And-HBs: < 10 mIU/ml
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	500, þ.m.t. klínísk sýni	200 blóðgjafir	200 blóðgjafir	200 blóðgjafir	≥ 98%
		50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	200 klínísk sýni 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	200 klínísk sýni 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	200 klínísk sýni 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	

Tafla 8: HDV-vísar: and-HDV, and-HDV IgM, Delta-vaki

		And-HDV	And-HDV IgM	Delta-vakar	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	100 með tilgreiningu á HBV-vísu	50 með tilgreiningu á HBV-vísu	10 með tilgreiningu á HBV-vísu	≥ 98%
Næmleiki 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 9: Blóðflokkarnir ABO, rhesus-flokkar (C, c, D, E, e) og Kell-kerfi

	1	2	3
Sértæki	Fjöldi prófana fyrir hverja aðferð sem mælt er með:	Lágmarksfjöldi sýna sem skulu prófuð í tengslum við vöru sem á að setja á markað í fyrsta sinn	Lágmarksfjöldi sýna sem skulu prófuð í tengslum við nýja samsetningu eða notkun vel skilgreindra prófunarefna
And-A, B og AB	500	3 000	1 000
And-D	500	3 000	1 000
And-C, c, E	100	1 000	200
And-e	100	500	200
And-K	100	500	200

*Samþykktarviðmiðanir*

Öll framangreind prófunarefni skulu skila sambærilegum niðurstöðum í prófunum og viðurkennd prófunarefni með viðunandi hæfni með tilliti til tilgreindrar virkni (reactivity) vörunnar. Frekari prófanir skulu gerðar í samræmi við kröfurnar, sem eru tilgreindar í 1. dálki (hér að framan), á skilgreindum prófunarefnum hafi notkun þeirra verið breytt eða hún verið rýmkuð.

Mat á hæfni prófunarefna fyrir and-D skal m.a. felast í prófunum á röð sýna með vægum RhD-þætti og hluta Rh-þátta, eftir því til hvers notkunin er.

*Nánari skilyrði:*

Klínísk sýni: 10% af prófunarþýðinu  
 Sýni úr nýburum: > 2% af prófunarþýðinu  
 ABO sýni: > 40% A, B jákvæðir  
 „Vægt D“: > 2% rhesus-jákvæðir

**Tafla 10: Viðmiðanir fyrir lokasamþykkt framleiðslulotu fyrir ABO-kerfi, rhesus-kerfi (C, c, D, E, e) og Kell-kerfi**

Kröfur um mat á sértæki fyrir hvert prófunarefni

**1. Prófunarefni**

Prófunarefni fyrir blóðflokka	Lágmarksfjöldi samanburðarfrumna sem skal prófa						
	Jákvæð svörun			Neikvæð svörun			
	A1	A2B	Ax		B	0	
Mótefni A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Mótefni B	2	2			2	2	
	A1	A2	AX	B	0		
Mótefni AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	D veik svörun		R'r	r''r	rr
Mótefni D	2	2	2 (*)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Mótefni C	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r''r		R1R1		
Mótefni c	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr
Mótefni E	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r''r		R2R2		
Mótefni e	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Mótefni K	4				3		

(\*) Eingöngu með ráðlögðum aðferðum þar sem svörun gegn þessum vökum hefur verið staðfest.

*Athugasemd:* Prófa verður fjölkklóna prófunarefni gagnvart stærra safni frumna til þess að staðfesta sértæki þeirra og útiloka viðurvist óæskilegra aðskotamótefna.

*Samþykktarviðmiðanir:*

Fyrir hverja framleiðslulotu prófunarefna verða að fást ótvíræðar, jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður með öllum ráðlögðum aðferðum í samræmi við niðurstöðurnar sem fengist hafa á grundvelli gagna úr mati á hæfni.

**2. Efni notuð við eftirlit (rauðkorn)**

Svipgerð rauðkornanna, sem eru notuð til eftirlits með framangreindum prófunarefnum til blóðflokunar, skal staðfest með viðurkenndum búnaði.