

ÁKVÖRÐUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR

2013/EES/4/33

frá 3. febrúar 2009

um breytingu á ákvörðun 2002/364/EB um sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lækningabúnað til sjúkdómsgreiningar í glasi (*)

(tilkynnt með númeri C(2009) 565)

(2009/108/EB)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA HEFUR,

- 4) Nauðsynlegt er að uppfæra fjölda vísindalegra og tæknilegra tilvísana til þess að laga sameiginlegu tækniforskriftirnar að gildandi vísindalegum og tæknilegum aðferðum.

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

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

- 5) Skýra þarf nánar kröfurnar um skimunarprófanir fyrir HIV. Til þess að tryggja að sameiginlegu tækniforskriftirnar endurspegli nothæfisviðmiðanir sem samræmast nútímatækni er nauðsynlegt að bæta við kröfum fyrir samsettar HIV-mótefna/-ónæmisvakaprófanir og tilgreina nánar kröfur varðandi sýni fyrir tilteknar prófanir.

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Mælt er fyrir um sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lækningatæki (áður lækningabúnaður) til sjúkdómsgreiningar í glasi í ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2002/364/EB ⁽²⁾.

- 6) Því ber að breyta viðaukanum við ákvörðun 2002/364/EB til samræmis við þetta og til glöggvunar skal annar viðauki koma í staðinn.

- 2) Í þágu lýðheilsu og til þess að endurspegla framfarir á sviði tækni, þ.m.t. þróun á lækningatækjum með tilliti til nothæfi og næmleika í efnagreiningu, er rétt að endurskoða sameiginlegu tækniforskriftirnar sem mælt er fyrir um í ákvörðun 2002/364/EB.

- 7) Framleiðendur tækja, sem eru þegar komin á markað, skulu fá tiltekinn umbreytingartíma til þess að laga sig að nýjum, sameiginlegum tækniforskriftum. Í þágu lýðheilsu skulu framleiðendur þó geta notað nýju, sameiginlegu tækniforskriftirnar fyrir lok umbreytingartímans ef þeir svo óska.

- 3) Skilgreiningin á flýtiprófun skal umorðuð svo að hún verði nákvæmari. Til glöggvunar skulu nýjar skilgreiningar koma til viðbótar.

- 8) 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 ⁽³⁾.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtuð. ESB L 39, 10.2.2009, bls. 34. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 139/2009 frá 4. desember 2009 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, sjá *EES-viðbætur við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins* nr. 12, 11.3.2010, bls. 32.

⁽¹⁾ Stjtuð. EB L 331, 7.12.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtuð. EB L 131, 16.5.2002, bls. 17.

⁽³⁾ Stjtuð. EB L 189, 20.7.1990, bls. 17.

SAMÞYKKT ÁKVÖRÐUN ÞESSA:

1. gr.

Í stað viðaukans við ákvörðun 2002/364/EB komi viðaukinn við þessa ákvörðun.

2. gr.

Ákvörðun þessi gildir frá 1. desember 2010 fyrir lækningatæki sem sett voru á markað í fyrsta sinn fyrir 1. desember 2009.

Hún gildir frá 1. desember 2009 fyrir öll önnur tæki.

Aðildarríkin skulu þó heimila framleiðendum að beita kröfunum, sem settar eru fram í viðaukanum, fyrir dagsetningarnar í 1. og 2. mgr.

3. gr.

Ákvörðun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 3. febrúar 2009.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Günter VERHEUGEN

varaforseti.

„VIÐAUKI

VIÐAUKI

SAMEIGINLEGAR TÆKNIFORSKRIFTIR FYRIR LÆKNINGATÆKI TIL SJÚKDÓMSGREININGAR Í GLASI

1. GILDISSVIÐ

Sameiginlegu tækniforskriftirnar, sem settar eru fram í þessum viðauka, skulu gilda um tæki í skrá A í II. viðauka við tilskipun 98/79/EB.

2. SKILGREININGAR OG HUGTÖK

Næmleiki (í sjúkdómsgreiningu)

Líkindi á að tækið gefi jákvæða niðurstöðu þegar markvísirinn (e. target marker) er fyrir hendi.

Sannjákvætt sýni

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

Falsneikvætt sýni

Sýni sem vitað er að er jákvætt fyrir markvísinum en tækið flokkar ranglega.

Sértæki (í sjúkdómsgreiningu)

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

Falsjákvætt sýni

Sýni sem vitað er að er neikvætt fyrir markvísinum en tækið flokkar ranglega.

Sanneikvætt sýni

Sýni sem vitað er að er neikvætt fyrir markvísinum og tækið flokkar á réttan hátt.

Næmleiki í efnagreiningu

Heimilt er að gefa næmleika í efnagreiningu upp sem greiningarmörk, þ.e. minnsta magn markvísisins sem greina má með nákvæmni.

Sérhæfni í efnagreiningu

Sérhæfni í efnagreiningu er hæfni aðferðarinnar til að ákvarða einungis markvísinn.

Kjarnsýrumögnun

Hugtakið „kjarnsýrumögnunartækni“ (e. nucleic acid amplification technique (NAT)) er notað um prófanir til að greina og/eða magnákvæða kjarnsýrur með því að magna markröð eða merki eða beita þáttatengingu.

Flýtiþrófun

Flýtiþrófun er eigindlegt eða að hálfu meginlegt lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi sem er notað eitt sér eða í litlum röðum og með aðferðum, sem hafa ekki verið gerðar sjálfvirkar, og er sniðið til þess að veita skjótar niðurstöður.

Traustleiki

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

Tíðni bilana í heildarkerfinu

Tíðni bilana í heildarkerfinu er tíðni bilana þegar farið er í gegnum allt ferlið eftir fyrirmælum framleiðandans.

Staðfestingarþrófun

Staðfestingarþrófun er prófun sem er notuð til þess að staðfesta svörin úr skimunarþrófun.

Tegundargreining veira

Tegundargreining veira er prófun sem er notuð til tegundargreiningar með þekktum, jákvæðum sýnum en er ekki notuð til aðalgreiningar á sýkingu eða til skimunar.

Mótefnavent HIV-sýni

Með mótefnaventum HIV-sýnum er átt við:

- sýni sem eru jákvæð fyrir p24-vaka og/eða fyrir HIV-RNA
- og greinast með öllum mótefnaskimunarprófunum og
- staðfestingarprófanir gefa jákvæða eða óvissa niðurstöðu.

Sýni með snemmkominni HIV-mótefnavendingu

Með sýnum með snemmkominni HIV-mótefnavendingu er átt við:

- sýni sem eru jákvæð fyrir p24-vaka og/eða fyrir HIV-RNA
- og greinast ekki með öllum mótefnaskimunarprófunum og
- staðfestingarprófanir gefa óvissa eða neikvæða niðurstöðu.

3. SAMEIGINLEGAR TÆKNIFORSKRIFTIR FYRIR TÆKI SEM UM GETUR Í SKRÁ A Í II. VIÐAUKA TILSKIPUNAR 98/79/EB**3.1. Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir mat á nothæfi prófena og prófenisafurða til að greina, staðfesta og magnákvæða vísa fyrir HIV-sýkingu (HIV-1 og -2), HTLV-I og -II og lifrabólgu B, C og D í sýnum úr mönnum***Almennar meginreglur*

- 3.1.1. Öll tæki til að greina veirusýkingar, sem eru sett á markað til notkunar við skimunar- eða greiningarprófanir, skulu uppfylla kröfur um næmi og sértæki sem settar eru fram í töflu 1. Sjá einnig meginreglu 3.1.11 fyrir skimunarprófanir.
- 3.1.2. Öll tæki, sem af hálfu framleiðenda eru ætluð til prófunar á öðrum líkamsvökvum en sermi eða blóðvökva, t.d. þvagi eða munnvatni, skulu uppfylla sömu kröfur í sameiginlegu tækniforskriftunum, að því er varðar næmi og sértæki, og sermi- eða blóðvökvaprófanir. Við mat á nothæfi skal prófa sýni úr sömu einstaklingum í báðum þeim prófunum sem sótt er um viðurkenningu á og þessi sýni skal prófa í samsvarandi sermi- eða blóðvökvaprófunum.
- 3.1.3. Öll tæki, sem af hálfu framleiðanda eru ætluð til sjálfsprófunar, þ.e. til heimanotkunar, skulu uppfylla sömu kröfur í sameiginlegu tækniforskriftunum, að því er varðar næmi og sértæki, og samsvarandi tæki sem eru ætluð til faglegra nota. Láta skal leikmenn í hópi notenda vinna (eða endurtaka) viðeigandi hluta nothæfismatsins til að meta virkni tækisins og notkunarleiðbeiningar.
- 3.1.4. Allt mat á nothæfi skal unnið í beinum samanburði við viðurkennt tæki sem byggist á nýjustu og fullkomnustu tækni. Tækið, sem er notað til samanburðar, skal vera CE-merkt ef það er á markaði á þeim tíma sem nothæfismatið 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,
 - með því að nota staðgönguáferð eða staðgönguvísi,
 - með því að endurmeta klínískt ástand sjúklings og sjúkdómsgreiningu hans og
 - með því að prófa eftirfyllnisýni.
- 3.1.6. Mat á nothæfi skal byggjast á þýði sem er lýsandi fyrir Evrópubúa.
- 3.1.7. Jákvæð sýni, sem eru notuð við mat á nothæfi, skulu valin þannig að þau endurspegli mismunandi stig viðkomandi sjúkdóms eða sjúkdóma, mismunandi mótefnamynstur, mismunandi arfgerðir, mismunandi undirtegundir, stökkbrigði o.s.frv.
- 3.1.8. Meta skal næmi sannjákvæðra sýna og mótefnaventra sýna með eftirfarandi hætti:
 - 3.1.8.1. Næmi greiningarprófunar við mótefnavendingu skal vera í samræmi við nýjustu og fullkomnustu tækni. Ef tilkynnti aðilinn eða framleiðandinn gera frekari prófanir með sama safni eða viðbótarsafni mótefnaventra sýna skulu niðurstöðurnar staðfesta upphaflegu nothæfismatsgögnin (sjá töflu 1). Söfn mótefnaventra sýna skulu byrja á neikvæðu blóðsýni eða -sýnum og sýnin skulu tekin með stuttu millibili.

- 3.1.8.2. Að því er varðar blóðskimunartæki (þó ekki HBsAg-próf og and-HBc-próf) skal tækið, sem á að CE-merkja, greina öll sannjálkvæð sýni sem jákvæð (tafla 1). Að því er varðar HBsAg-próf og and-HBc-próf skal heildarnothæfi nýja tækisins a.m.k. jafngilda heildarnothæfi viðurkennda tækisins (sjá lið 3.1.4).
- 3.1.8.3. Að því er varðar HIV-prófanir:
- öll mótefnavent HIV-sýni skulu greind sem jákvæð og
 - a.m.k. 40 sýni með snemmkominni HIV-mótefnavendingu skulu prófuð. Niðurstöður skulu vera í samræmi við nýjustu og fullkomnustu tækni.
- 3.1.9. Mat á nothæfi skimunarprófana skal taka til 25 jákvæðra, nýrra sermi- og/eða blóðvökvasýna (ef þau eru fánæg þegar um er að ræða sjaldgæfar sýkingar) sem tekin eru samdægurs (≤ 1 degi eftir sýnatöku).
- 3.1.10. Neikvæð sýni, sem eru notuð við mat á nothæfi, skulu skilgreind þannig að þau endurspegli markþýðið sem prófunin er ætluð fyrir, s.s. blóðgjafa, innlagða sjúklinga eða þungaðar konur.
- 3.1.11. Við mat á nothæfi skimunarprófana (tafla 1) skal rannsóknin beinast að þýðum 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.
- 3.1.12. Sérteki tækisins, að því er varðar blóðgjafir, skal a.m.k. vera 99,5% nema annað sé tekið fram í tilheyrandi töflum. Við útreikning á sérteki skal nota tíðni endurtekkinnar svörunar (þ.e. falsjálkvæðrar svörunar) hjá blóðgjöfum sem eru neikvæðir fyrir markvísinum.
- 3.1.13. Liður í mati á nothæfi tækja skal vera að staðfesta áhrif efna sem hafa hugsanlega truflandi áhrif á það. Það ræðst að nokkru leyti af samsetningu prófefnisins og uppsetningu greiningarinnar hvaða efni skulu metin með tilliti til hugsanlega truflandi áhrifa. Liður í áhættugreiningunni, sem krafist er í grunnkröfunum fyrir öll ný tæki, 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 oft en einu sinni, eða sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir iktarþætti,
 - fyrir endurraðaða ónæmisvaka: mótefni úr mönnum gegn þáttum í tjáningarkerfinu, t.d. mótefni gegn kólígerlum eða gersveppum,
- 3.1.14. Að því er varðar tæki, sem framleiðandinn ætlar til að séu notuð fyrir sermi og blóðvatn, skal nothæfismatið sýna fram á að virkni þeirra sé jafngóð hvort sem um sermi eða blóðvökva er að ræða. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 50 blóðgjafir (25 jákvæðar og 25 neikvæðar).
- 3.1.15. Að því er varðar tæki, sem eru ætluð fyrir blóðvökva, skal nothæfismatið staðfesta nothæfi tækjanna við notkun allra segavarnarefna sem framleiðandinn tilgreinir að nota skuli með tækjunum. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 50 blóðgjafir (25 jákvæðar og 25 neikvæðar).
- 3.1.16. Liður í tilskilinni áhættugreiningu er að ákvarða tíðni bilana í heildarkerfinu, sem leiða til falsneikvæðra niðurstæðna, með endurtekinni greiningu á sýnum sem eru vægþálkvæð.
- 3.1.17. Ef nýtt lækningatæki til sjúkdómsgreiningar í glasi í skrá A í II. viðauka fellur ekki sérstaklega undir sameiginlegu tækniforskriftina gildir sameiginlega tækniforskriftin fyrir skylt tæki. Hægt er að sanngreina skylt tæki á mismunandi grundvelli, t.d. eftir sömu eða svipuðum tilætluðum notum eða eftir svipaðri áhættu.
- 3.2. Viðbótarkröfur varðandi samsetta HIV-mótefna- og HIV-vakapröfun**
- 3.2.1. Samsett HIV-mótefna- og HIV-vakapröfun, sem er ætluð til greiningar á HIV-mótefnum og p24-vaka og sem er tilgreint að geti greint p24-vakann eingöngu, skal fylgja töflu 1 og töflu 5, þ.m.t. viðmiðanir fyrir næmleika í efnagreiningu varðandi p24-vakann.
- 3.2.2. Samsett HIV-mótefnapröfun og HIV-vakapröfun, sem er ætluð til greiningar á HIV-mótefnum og p24-vökum en sem ekki er tilgreint að geti greint p24-vakann eingöngu, skal fylgja töflu 1 og töflu 5, að undanskildum viðmiðunum fyrir næmleika í efnagreiningu varðandi p24-vakann.
- 3.3. Viðbótarkröfur fyrir kjarnsýrumögnun**
- Viðmiðanir fyrir mat á nothæfi kjarnsýrumögnunargreininga eru í töflu 2.
- 3.3.1. Að því er varðar mögnunargreiningar á markröð skal eftirlit með virkni tækisins fyrir hvert sýni, sem er prófað (innra eftirlit), endurspegla fullkomnustu tækni sem völ er á. Eftirlitið skal notað, eftir því sem kostur er, í öllu ferlinu, þ.e. í útrætti, mögnun/þáttatengingu og greiningu.

- 3.3.2. Næmleiki í efnagreiningu eða greiningarmörk fyrir kjarnsýrumögnunargreiningar skulu gefin upp sem jákvætt þröskuldsgildi (95%). Þetta er styrkur greiniefnisins þar sem 95% keyrðra prófana gefa jákvæðar niðurstöður í kjölfar raðþynninga á alþjóðlegu viðmiðunarefni, t.d. WHO-staðli eða kvörðuðu viðmiðunarefni.
- 3.3.3. Sýna skal fram á greiningu arferðar með viðeigandi fullgildingu á hönnun lykils (e. primer) eða þreifara (e. probe) og einnig skal fullgilda hana með því að prófa sýni með skilgreindri arferð.
- 3.3.4. Niðurstöður meginlegra kjarnsýrumögnunargreininga skulu vera rekjanlegar til alþjóðlegra staðla eða kvarðaðra viðmiðunarefna, ef um þau er að ræða, og þær skulu gefnar upp í alþjóðlegum einingum sem eru notaðar á viðkomandi sviði.
- 3.3.5. Heimilt er að nota kjarnsýrumögnunargreiningar til að greina veiru í mótefnaneikvæðum sýnum, þ.e. í sýnum sem eru tekin áður en mótefnavending á sér stað (e. pre-seroconversion sample). Veirur, sem eru tengdar mótefnaflökum (e. immune-complexes), geta hegðað sér ólíkt óbundnum veirum, t.d. við skiljun í skilvindu. Því er brýnt að í rannsóknum á traustleika séu einnig notuð mótefnaneikvæð sýni (sýni sem eru tekin áður en mótefnavending á sér stað).
- 3.3.6. Við rannsóknir á hugsanlegu smiti skal í rannsóknum á traustleika endurtaka prófanirnar a.m.k. fimm sinnum með sýnum sem eru ýmist sterkjávæð eða neikvæð. Sterkjávæðu sýnin skulu vera sýni sem eru með náttúrulegan, háan veirutitra.
- 3.3.7. Tíðni bilana í heildarkerfinu, sem leiða til falsneikvæðra niðurstaðna, skal ákvörðuð með prófunum á sýnum sem eru vægjávæð. Veirustyrkur í vægjávæðum sýnum skal samsvara þreföldu jákvæðu þröskuldsgildi (95%).
- 3.4. **Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lokasamþykktarprófanir prófefna og prófefnisafurða sem nota á til að greina, staðfesta og magnákvæða merkigen fyrir HIV-sýkingu (HIV-1 og -2), HTLV-I og -II og lifrabólgu B, C og D (ónæmisfræðilegar greiningar eingöngu) í sýnum úr mönnum**
- 3.4.1. Viðmiðanir framleiðandans fyrir lokasamþykktarprófanir skulu tryggja að allar framleiðslulotur greini með samræmdum hætti viðkomandi ónæmisvaka, vakaeiningar og mótefni.
- 3.4.2. Lokasamþykktarprófanir framleiðandans á skimunarprófum skulu ná a.m.k. til 100 sýna sem eru neikvæð fyrir viðkomandi greiniefni.
- 3.5. **Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir mat á nothæfi prófefna og prófefnaafurða til að ákvarða eftirfarandi blóðflokkavaka: ABO-blóðflokkakerfi: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), Rhesus-blóðflokkakerfi: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell-blóðflokkakerfi: KEL1 (K)**
- Tækniforskriftir fyrir mat á nothæfi prófefna og prófefnaafurða til að greina eftirfarandi blóðflokkavaka: ABO-blóðflokkakerfi: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), Rhesus-blóðflokkakerfi: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell-blóðflokkakerfi: KEL1 (K) er að finna í töflu 9.
- 3.5.1. Allt mat á nothæfi skal unnið í beinum samanburði við viðurkennt tæki sem byggist á nýjustu og fullkomnustu tækni. Tækið, sem er notað til samanburðarins, skal vera CE-merkt ef það er á markaði á þeim tíma sem nothæfismatið er unnið.
- 3.5.2. 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 eða
 - með því að nota aðra aðferð.
- 3.5.3. Mat á nothæfi skal byggjast á þýði sem er lýsandi fyrir Evrópubúa.
- 3.5.4. Jákvæð sýni, sem eru notuð við mat á nothæfi, skulu valin þannig að þau endurspeglí breytilega og veika tjáningu ónæmisvaka.
- 3.5.5. Liður í mati á nothæfi tækja skal vera að staðfesta áhrif efna sem hafa hugsanlega truflandi áhrif á það. Það ræðst að nokkru leyti af samsetningu prófefnisins og uppsetningu greiningarinnar hvaða efni skulu metin með tilliti til hugsanlega truflandi áhrifa. Liður í áhættugreiningunni, sem krafist er í grunnkröfunum fyrir öll ný tæki, er að sanngreina efni sem hafa hugsanlega truflandi áhrif.
- 3.5.6. Að því er varðar tæki, sem eru ætluð fyrir blóðvökva, skal nothæfismatið staðfesta nothæfi tækjanna við notkun allra segavarnarefna sem framleiðandinn tilgreinir að nota skuli með tækjunum. Sýna skal fram á þetta fyrir a.m.k. 50 blóðgjafir.
- 3.6. **Sameiginlegar tækniforskriftir fyrir lokasamþykktarprófanir prófefna og prófefnisafurða sem nota á til ákvörðunar á eftirfarandi blóðflokkavökum: ABO-blóðflokkakerfi: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B), Rhesus-blóðflokkakerfi: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) og Kell-blóðflokkakerfi: KEL1 (K)**
- 3.6.1. Viðmiðanir framleiðandans fyrir lokasamþykktarprófanir skulu tryggja að allar framleiðslulotur greini með samræmdum hætti viðkomandi ónæmisvaka, vakaeiningar og mótefni.
- 3.6.2. Kröfur fyrir lokasamþykktarprófanir framleiðanda eru tilgreindar í töflu 10.

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

	And-HIV-1/-2	And-HTLV-I/-II	And-HCV	HBsAg	And-HBc
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni 400 HIV-1 100 HIV-2, þ.m.t. 40 sem eru ekki af B-undirtegund, fyrir allar fyrirliggjandi undirtegundir HIV/1 skulu vera a.m.k. 3 sýni fyrir hverja undirtegund	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (jákvæð sýni), þ.m.t. sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspegla mismunandi mótefnamynstur Arfgerð 1-4: > 20 sýni á hverja arfgerð (þ.m.t. þær undirtegundir arfgerðar 4 sem eru ekki a- undirtegund), 5: > 5 sýni, 6: ef fyrirliggjandi	400, þ.m.t. undirtegundir	400, þ.m.t. mat á öðrum HBV- vísnum
Næmleiki í efnagreiningu	Söfn mótefnaveitra sýna	Skilgreinist ef fyrirliggjandi	20 sýnasöfn 10 viðbótarsýnasöfn (hjá tilkynntum aðila eða framleiðanda)	20 sýnasöfn 10 viðbótarsýnasöfn (hjá tilkynntum aðila eða framleiðanda)	Skilgreinist ef fyrirliggjandi
Sértæki	Staðlar			0,130 a.e./ml (annar alþjóðlegur staðall fyrir HBsAg, undirtegund adw2, arfgerð A, NIBSC- kóði: 00/588)	
	Gjafar, ekki valdir (þ.m.t. þeir sem gefa í fyrsta sinn)	5000	5000	5000	5000
	Innlagðir sjúklíngar	200	200	200	200
	Blóðsýni sem sýna hugsanlega vixlsvörun (RF+, skyldar veirur, þungaðar konur o.s.frv.)	100	100	100	100

Tafla 2

Kjarnsýrumógnunargreiningar fyrir HIV-1, HCV, HBV og HTLV-I/II (eigindlegar og megindlegar tegundargreiningar)

Kjarnsýrumógnun	HIV-1		HCV		HBV		HTLV-I/II		Samþykktar viðmiðanir
	eigindleg	megindleg	eigindleg	megindleg	eigindleg	megindleg	eigindleg	megindleg	
Næmleiki Greiningarmörk Skilgreining á næmleika í efnagreiningu (a.e./ml, skilgreindur samkvæmt WHO-stöðlum eða kvörðuðum viðmiðunarefnum)	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu : nokkrar þýnningarráðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	Greiningarmörk: eins og í eigindlegum prófnum; magngreiningarmörk: þýnning (hálflogri 10 eða þar undir) kvarðaðra viðmiðunarblanda, skilgreining á meðri og efri magn-greiningarmörkum, samkvæmni, nákvæmni, „línulegu“ mælisviði, „styrk-sviði“ (e. dynamic range). Tilgreina skal samanagerðar-nákvæmni við mismunandi styrk.	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu : nokkrar þýnningarráðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu : nokkrar þýnningarráðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu : nokkrar þýnningarráðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu : nokkrar þýnningarráðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu : nokkrar þýnningarráðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu : nokkrar þýnningarráðir að markstyrk; tölfraðileg greining (t.d. probit-greining) sem byggist a.m.k. á 24 samhliða sýnum; útreikningur á þröskuldsgildi (95%)	
Skilvirkni í greiningu/magnkvörðun arfgerðar/undirtegundar	A.m.k. 10 sýni fyrir hverja undirtegund (ef þau liggja fyrir)	Þýnningarráðir fyrir allar viðeigandi arfgerðir/undirtegundir, helst úr viðmiðunarefnum, ef fyrirleggjandi	A.m.k. 10 sýni fyrir hverja arfgerð (ef þau liggja fyrir)	A.m.k. 10 sýni fyrir hverja arfgerð (ef þau liggja fyrir)	Svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir arfgerð liggja fyrir	Svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir arfgerð liggja fyrir	Svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir arfgerð liggja fyrir	Svo fremi kvörðuð viðmiðunarefni fyrir arfgerð liggja fyrir	

Kjamsýrumögnun	HIV-1	megindleg	HCV	HBV		HTLV-I/II		Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	Samþykktar viðmiðanir
				eigindleg	megindleg	eigindleg	megindleg		
Frumurækarflot (getur komið í stað sjaldgæfra undirtegunda HIV-1)	eigindleg	Nota má umrit eða plasmíð sem hafa verið magngreind með viðeigandi aðferðum.	eigindleg	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu gætu umrit í glasi verið kostur ef kvarðað viðmiðun-arefni af undirtegund er fyrir-liggjandi	eigindleg	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu gætu umrit í glasi verið kostur ef kvarðað viðmiðun-arefni af undirtegund er fyrir-liggjandi	eigindleg	Í samræmi við leiðbeiningar fyrir EP-fullgildingu gætu umrit í glasi verið kostur ef kvarðað viðmiðun-arefni af undirtegund er fyrir-liggjandi	
Sérteki í sjúkdómsgreiningu, neikvæð sýni	eigindleg	100 blóðgjafar	eigindleg	500 blóðgjafar	eigindleg	500 blóðgjafar	eigindleg	500 einstakar blóðgjafir	
Hugsanlegir vixlsvarandi vísar	eigindleg	Eins og í eigindlegum prófunum	eigindleg	Staðfest með greiningu og/eða prófun á a.m.k. 10 sýnum sem eru jákvæð gagnvart flavíveiru í mönnum (t.d. HGV eða YFV)	eigindleg	Staðfest með greiningu og/eða prófun á a.m.k. 10 sýnum sem eru jákvæð gagnvart öðrum DNA-veirum	eigindleg	Samkvæmt tilhögun prófunar og/eða prófun á a.m.k. 10 sýnum sem eru jákvæð fyrir retró-veiru í mönnum (t.d. HIV)	
Trastuleiki	eigindleg	Eins og í eigindlegum prófunum	eigindleg	Eins og í eigindlegum prófunum	eigindleg	Eins og í eigindlegum prófunum	eigindleg	Eins og í eigindlegum prófunum	

Kjamsýrumögnun	HIV-1	megindleg	HCV	megindleg Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	HBV	megindleg Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	HTLV-I/II	megindleg Megindlegar prófanir eins og fyrir HIV	Samþykktar viðmiðanir
	eigindleg		eigindleg		eigindleg		eigindleg		
Víxlmengun	Fimm prófunar- keyrslur hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrulega) eða neikvæð sýni		Fimm prófunar- keyrslur hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrulega) eða neikvæð sýni		Fimm prófunar- keyrslur hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrulega) eða neikvæð sýni		Fimm prófunar- keyrslur hið minnsta þar sem notuð eru ýmist sterkjákvæð sýni (sem vitað er að koma fyrir náttúrulega) eða neikvæð sýni		
Hömlun	Innra eftirlit, helst í öllu kjamsýru- mögnumarferlinu		Innra eftirlit, helst í öllu kjamsýru- mögnumarferlinu		Innra eftirlit, helst í öllu kjamsýru- mögnumarferlinu		Innra eftirlit, helst í öllu kjamsýru- mögnumarferlinu		
Tíðni bilana í heilðarkerfinu sem leiða til falsnei- kvæðra niðurstaðna	Minnst 100 veirubætt sýni 100 sýni þar sem styrkur veiru er þrefalt meiri en jávætt þröskulds- gildi (95%)		Minnst 100 veirubætt sýni 100 sýni þar sem styrkur veiru er þrefalt meiri en jávætt þröskulds- gildi (95%)		Minnst 100 veirubætt sýni 100 sýni þar sem styrkur veiru er þrefalt meiri en jávætt þröskulds- gildi (95%)		Minnst 100 veirubætt sýni 100 sýni þar sem styrkur veiru er þrefalt meiri en jávætt þröskulds- gildi (95%)		99% jákvæðar magngreiningar

(1) Leiðbeiningar Evrópsku lyfjaskrárinnar.

Athugasemdir: Samþykktarviðmiðanir fyrir „tíðni bilana í heilðarkerfinu sem leiða til falsneikvæðra niðurstaðna“ eru 99 jákvæðar greiningar af hverjum 100.

Í megindlegum kjamsýrumögnunargreiningum skal rannsókn gerð á að minnsta kosti 100 jákvæðum sýnum sem endurspeglja venjubundnar aðstæður hjá notendum (þ.e. ekkert forval á sýnum). Samhlíða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kerfi kjamsýrumögnunargreiningar.

Í eigindlegum kjamsýrumögnunargreiningum skal rannsókn á næmleika í sjúkdómsgreiningu framkvæmd með að minnsta kosti 10 söfnum mótefnaveitra sýna. Samhlíða þessu skal framleiða samanburðarniðurstöður með öðru kerfi kjamsýrumögnunargreiningar.

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

		And-HIV-1 og -2	And-HCV	HBsAg	And-HBc	And-HTLV-I og -II	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
	Söfn mótefnaventra sýna	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
Sérteki í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	1000 blóðgjafir 200 klínísk sýni 200 sýni úr þunguðum konum	1000 blóðgjafir 200 klínísk sýni 200 sýni úr þunguðum konum	1000 blóðgjafir 200 klínísk sýni 200 sýni úr þunguðum konum	1000 blóðgjafir 200 klínísk sýni 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: and-HIV-1 og -2, and-HTLV-I og -II, and-HCV og HBsAg

	Jákvæð sýni	Staðfestingarprófun: and-HIV	Staðfestingarprófun: 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 sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspegla mismunandi mótefnamynstur	200 HTLV-I og 100 HTLV-II	300 HCV (jákvæð sýni) Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspegla mismunandi mótefnamynstur Arfgerðir 1–4: > 20 sýni (þ.m.t. þær undirteygndir arfgerðar 4 sem eru ekki a-undirteygnd), 5: > 5 sýni, 6: ef fyrirtiliggjandi	300 HBsAg Þar með talin sýni af mismunandi stigum sýkingar 20 „sterkjákvæð“ sýni (> 26 ae/ml), 20 sýni í námunda við þróskuldsgildið	Rétt greining sem jákvæð (eða óviss), ekki neikvæð
	Söfn mótefnaventra sýna	15 söfn mótefnaventra sýna/söfn sýna með veikri svörum		15 söfn mótefnaventra sýna/söfn sýna með veikri svörum	15 söfn mótefnaventra sýna/söfn sýna með veikri svörum	
Næmleiki í efnagreiningu	Staðlar				Ammar alþjóðlegur staðall fyrir HBsAg, adw2-undirteygnd, arfgerð A, NIBSC-kóði: 00/588	
Sértæki 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 viðbótarprófunum	10 falsjákvæðar niðurstöður sem liggja fyrir úr mati á nothæfi skimunarprófunarinnar. 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	Engar falsneikvæðar niðurstöður/ engin hlutleysing

Tafla 5
HIV-1-vaki

	Jákvæð sýni	Greining á HIV-1-vökum	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	50 jákvæð fyrir HIV-1-Ag 50 frumurektarflot með mismunandi undirtegundum HIV-1 og HIV-2	Rétt samngreining (eftir hlutleysingu)
	Söfn mótefnaventra sýna	20 söfn mótefnaventra sýna/söfn sýna með veikri svörum	
Næmleiki í efnagreiningu	Staðlar	HIV-1-p24-vaki, fyrsta alþjóðlega viðmiðunarröfnefnið, NIBSC-kóði: 90/636	≤ 2 ae/ml
Sértæki í sjúkdómsgreiningu		200 blóðgjafir 200 klínísk sýni 50 sýni sem hugsanlegt er að valdi truflun	≥ 99,5% eftir hlutleysingu

Tafla 6
Sermigerðar- og arfgerðargreining: HCV

	Jákvæð sýni	Sermigerðar- og arfgerðargreining HCV:	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	Jákvæð sýni	200 (jákvæð sýni) Þar með talin sýni sem eru af mismunandi stigum sýkingar og endurspeglja mismunandi mótefnamynstur Arfgerðir 1-4: ≥ 20 gerðir (þ.m.t. þær undirteygundir arfgerðar 4 sem eru ekki a-undirteygund), 5: ≥ 5 sýni, 6: ef fyrirtiliggjandi	≥ 95% samræmi milli sermigerðar- og arfgerðargreiningar ≥ 95% samræmi milli arfgerðargreiningar og raðgreiningar
	Sértæki í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	100

Tafla 7
HBV-vísar: and-HBs, and-HBc-IgM, and-HBe og HBeAg

	Jákvæð sýni	And-HBs	And-HBc-IgM	And-HBe	HBeAg	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	100 bólusettir 100 náttúrulega sjúktir menn	200 Þar með talin sýni af mismunandi stigum sýkingar (bráðri/langvinnri o.s.frv.) Eimungs skal beita samþykktarviðmiðunum á sýni af bráðastigi sýkingar.	200 Þar með talin sýni af mismunandi stigum sýkingar (bráðri/langvinnri o.s.frv.)	200 Þar með talin sýni af mismunandi stigum sýkingar (bráðri/langvinnri o.s.frv.)	200 Þar með talin sýni af mismunandi stigum sýkingar (bráðri/langvinnri o.s.frv.)	≥ 98%
Næmleiki í refnagreiningu	10 eftirfylgnisýni eða sýni með and-HB-mótefnavendingu	10 eftirfylgnisýni eða sýni með and-HB-mótefnavendingu	Ef fyrirliðgjandi			
Næmleiki í refnagreiningu	Staðlar	Fyrsta viðmiðunarefnablanda Alþjóðheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) 1977; NIBSC, Breska konungsríkinu			HBe – viðmiðunarkvaki 82, frá PEI, Þýskalandi	And-HBs: < 10 ma.e./ml
Séræki í sjúkdómsgreiningu	Neikvæð sýni	500 Þar með talin 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 8

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

	And-HDV	And-HDV-IgM	Delta-vaki	Samþykktarviðmiðanir
Næmleiki í sjúkdómsgreiningu	100 Með tilgreiningu á HBV-vísnum	50 Með tilgreiningu á HBV-vísnum	10 Með tilgreiningu á HBV-vísnum	≥ 98%
Sértæki í sjúkdómsgreiningu	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

Blóðflokkavakar í ABO-, Rhesus- og Kell-blóðflokkakerfunum

	1	2	3
Sértæki	Fjöldi prófana fyrir hverja aðferð sem mælt er með	Heildarfjöldi sýna sem skulu prófuð í tengslum við vöru sem á að setja á markað í fyrsta sinn	Heildarfjöldi sýna sem skulu prófuð í tengslum við nýja samsetningu eða notkun vel skilgreindra prófefna
And-ABO1 (and-A), and-ABO2 (and-B), and-ABO3 (and-A,-B)	500	3000	1000
And-RH1 (and-D)	500	3000	1000
And-RH2 (and-C), and-RH4 (and-c), and-RH3 (and-E)	100	1000	200
And-RH5 (and-e)	100	500	200
And-KEL1 (and-K)	100	500	200

Samþykktarviðmiðanir

Öll framsæmd prófefni skulu skila sambærilegum niðurstöðum í prófunum og viðurkennd prófefni með viðunandi nothæfi með tilliti til tilgreindrar virkni (e. reactivity) tæknisins. Frekari prófanir skulu gerðar í samræmi við kröfur, sem eru tilgreindar í 1. dálki (hér að framan), á skilgreindum prófefnum hafi notkun þeirra verið breytt eða hún verið rýmkuð.

Mat á nothæfi 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.

Nánari skilyrði:

- Klínísk sýni:* 10% af prófunarþýðinu
- Sýni úr nýburum:* 2% af prófunarþýðinu
- ABO sýni:* > 40% A, B jákvæð
- „vægt D“:* > 2% RH1-(D)-jákvæð

Tafla 10

Lokasamþykktarviðmiðanir fyrir prófefni og prófefnaafurðir sem nota á til að ákvarða blóðflokkavaka í ABO-, Rhesus- og Kell-blóðflokkakerfunum

Kröfur um mat á sértæki fyrir hvert prófefni

1. **Prófefni**

Prófefni fyrir blóðflokka	Lágmarksfjöldi samanburðarfrumna sem skal prófa					
	Jákvæðar svaranir				Neikvæðar svaranir	
	A1	A2B	Ax		B	0
And-ABO1 (and-A)	2	2	2 (*)		2	2
	B	A1B			A1	0
And-ABO2 (and-B)	2	2			2	2
	A1	A2	Ax	B	0	
And-ABO3 (and-A,-B)	2	2	2	2	4	
	R1r	R2r	vægt D		r'r	r''r
And-RH1 (and-D)	2	2	2 (*)		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r
And-RH2 (and-C)	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
And-RH4 (and-c)	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r
And-RH3 (and-E)	2	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	

(*) Eingöngu með ráðlögðum aðferðum þar sem svörun gegn þessum ónæmisvökum hefur verið tilgreind.

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

Samþykktarviðmiðanir:

Fyrir hverja framleiðslulotu prófefna 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 nothæfi.

2. **Efni sem eru notuð til eftirlits (rauðkorn)**

Svipgerð rauðkorna til eftirlits með framangreindum prófefnum, sem eru notuð til blóðflokunar, skal staðfest með viðurkenndu tæki.