

ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) 2022/1107**z dnia 4 lipca 2022 r.****ustanawiające wspólne specyfikacje dla niektórych wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* klasy D zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* oraz uchylecia dyrektywy 98/79/WE i decyzji Komisji 2010/227/UE ⁽¹⁾, w szczególności jego art. 9 ust. 1,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) W przypadku niektórych wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* klasy D objętych zakresem rozporządzenia (UE) 2017/746 nie istnieją normy zharmonizowane odnoszące się do niektórych wymogów załącznika I do tego rozporządzenia i istnieje potrzeba uwzględnienia kwestii zdrowia publicznego, ponieważ ryzyko związane z używaniem tych wyrobów ma znaczenie dla zdrowia publicznego i bezpieczeństwa pacjentów. Należy zatem przyjąć wspólne specyfikacje dla tych wyrobów odnoszące się do tych wymogów.
- (2) Rozporządzenie (UE) 2017/746 zastępuje dyrektywę 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽²⁾. Wspólne specyfikacje techniczne określone w decyzji Komisji 2002/364/WE ⁽³⁾ dla niektórych wyrobów objętych dyrektywą 98/79/WE pozostają aktualne. Te wspólne specyfikacje techniczne zostały zatem uwzględnione i w razie potrzeby zaktualizowane tak, aby odzwierciedlały aktualny stan techniki.
- (3) Aby umożliwić producentom, innym podmiotom gospodarczym, jednostkom notyfikowanym i innym podmiotom dostosowanie się do niniejszego rozporządzenia oraz zapewnić jego właściwe stosowanie, należy odroczyć datę rozpoczęcia jego stosowania. W interesie zdrowia publicznego i bezpieczeństwa pacjentów producenci powinni mieć jednak możliwość przestrzegania wspólnych specyfikacji określonych w niniejszym rozporządzeniu na zasadzie dobrowolności przed datą rozpoczęcia stosowania.
- (4) Aby zapewnić stały wysoki poziom bezpieczeństwa i działania wyrobów, jako środek przejściowy należy przyjąć założenie, że wyroby zgodne z decyzją 2002/364/WE spełniają wymogi dotyczące niektórych aspektów działania, określone w załączniku I do rozporządzenia (UE) 2017/746, do dnia rozpoczęcia stosowania niniejszego rozporządzenia.
- (5) Przeprowadzono konsultację z Grupą Koordynacyjną ds. Wyrobów Medycznych.
- (6) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Komitetu ds. Wyrobów Medycznych,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

Artykuł 1

Wspólne specyfikacjeNiniejszym rozporządzeniem ustanawia się wspólne specyfikacje dla niektórych wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* klasy D w odniesieniu do wymogów dotyczących charakterystyki działania określonych w sekcji 9.1 lit. a) i b), sekcji 9.3 i sekcji 9.4 lit. a) załącznika I do rozporządzenia (UE) 2017/746.⁽¹⁾ Dz.U. L 117 z 5.5.2017, s. 176.⁽²⁾ Dyrektywa 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 1998 r. w sprawie wyrobów medycznych używanych do diagnozy *in vitro* (Dz.U. L 331 z 7.12.1998, s. 1).⁽³⁾ Decyzja Komisji 2002/364/WE z dnia 7 maja 2002 r. w sprawie wspólnych specyfikacji technicznych dla wyrobów medycznych używanych do diagnozy *in vitro* (Dz.U. L 131 z 16.5.2002, s. 17).

W załączniku I ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów objętych załącznikami II–XIII, określonych w tym załączniku.

W załączniku II ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania antygenów grup krwi w układach ABO, Rh, Kell, Duffy i Kidd.

W załączniku III ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

W załączniku IV ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia ludzkim wirusem limfotropowym komórek T (HTLV).

W załączniku V ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).

W załączniku VI ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

W załączniku VII ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV).

W załączniku VIII ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania markerów wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD).

W załączniku IX ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia ludzkim wirusem cytomegalii (CMV).

W załączniku X ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia wirusem Epsteina-Barra (EBV).

W załączniku XI ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania markerów zakażenia *Treponema pallidum*.

W załączniku XII ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia *Trypanosoma cruzi*.

W załączniku XIII ustanowiono wspólne specyfikacje dla wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub kwantyfikacji markerów zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2).

Artykuł 2

Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

- 1) „prawdziwie dodatnia” oznacza próbkę, o której wiadomo, że jest dodatnia dla oznaczanego markera diagnostycznego i prawidłowo sklasyfikowana przez wyrób;
- 2) „fałszywie ujemna” oznacza próbkę, o której wiadomo, że jest dodatnia dla oznaczanego markera diagnostycznego i nieprawidłowo sklasyfikowana przez wyrób;
- 3) „fałszywie dodatnia” oznacza próbkę, o której wiadomo, że jest ujemna dla oznaczanego markera diagnostycznego i nieprawidłowo sklasyfikowana przez wyrób;
- 4) „granica wykrywalności” („GW”) oznacza najmniejszą ilość oznaczanego markera diagnostycznego, jaka może zostać wykryta;
- 5) „techniki amplifikacji kwasu nukleinowego” („NAT”) oznaczają metody wykrywania lub ilościowego oznaczania kwasów nukleinowych poprzez amplifikację określonych sekwencji, amplifikację sygnału lub hybrydyzację;
- 6) „system NAT” oznacza połączenie wyrobów stosowanych do ekstrakcji, amplifikacji i wykrywania kwasów nukleinowych;
- 7) „szybki test” oznacza wyrób medyczny do jakościowej lub półilościowej diagnostyki *in vitro*, stosowany pojedynczo lub w małych seriach, wymagający procedur nieautomatycznych (z wyjątkiem odczytu wyników) i zaprojektowany do uzyskania szybkich wyników;

- 8) „odporność” oznacza zdolność procedury analitycznej do nieulegania wpływom niewielkich, ale celowych zmian parametrów metody i określa jej niezawodność podczas normalnego stosowania;
- 9) „reaktywność krzyżowa” oznacza zdolność nieoznaczanych analitów lub markerów do wywołania fałszywie dodatnich wyników w teście z powodu podobieństwa, np. zdolność nieswoistych przeciwciał do wiązania się z antygenem testowym przeciwciał lub zdolność nieoznaczanych kwasów nukleinowych do reagowania w teście NAT;
- 10) „zakłócenie” oznacza zdolność niepowiązanych substancji do oddziaływania na wyniki testu;
- 11) „wskaźnik awaryjności całego systemu” oznacza częstotliwość awarii podczas wykonywania całego procesu zgodnie z zaleceniami producenta;
- 12) „test pierwszego rzutu” oznacza wyrób stosowany do wykrywania markera lub analitu, po użyciu którego może nastąpić test potwierdzenia; wyrobów przeznaczonych wyłącznie do stosowania w celu monitorowania uprzednio określonego markera lub analitu nie uznaje się za testy pierwszego rzutu;
- 13) „test potwierdzenia” oznacza wyrób stosowany do potwierdzania wyniku reaktywnego testu pierwszego rzutu;
- 14) „test uzupełniający” oznacza wyrób stosowany do uzyskania dodatkowych informacji na potrzeby interpretacji wyników innego testu;
- 15) „wyrób do typowania wirusa” oznacza wyrób stosowany do określania typu wirusa w próbkach, o których wiadomo, że są dodatnie, niestosowany do pierwotnej diagnostyki zakażenia ani w badaniach przesiewowych;
- 16) „95-procentowa wartość odcięcia dla wyników dodatnich” oznacza stężenie analitu, przy którym 95 % przeprowadzonych testów daje dodatnie wyniki po kolejnych rozcieńczeniach międzynarodowego materiału odniesienia – np. międzynarodowego wzorca Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) – jeśli jest on dostępny, lub materiału odniesienia skaliowanego według międzynarodowego wzorca WHO.

Artykuł 3

Przepisy przejściowe

1. Od dnia 25 lipca 2022 r. do dnia 25 lipca 2024 r. zakłada się, że wyroby zgodne ze wspólnymi specyfikacjami technicznymi określonymi w decyzji 2002/364/WE spełniają wymogi dotyczące charakterystyki działania określone w sekcji 9.1 lit. a) i b), sekcji 9.3 i sekcji 9.4 lit. a) załącznika I do rozporządzenia (UE) 2017/746.

W tym okresie producenci wyrobów, które nie są zgodne ze wspólnymi specyfikacjami technicznymi określonymi w decyzji 2002/364/WE, należąco uzasadniają, że przyjęli rozwiązania zapewniające co najmniej równoważny tym specyfikacjom poziom bezpieczeństwa i działania.

2. Od dnia 25 lipca 2022 r. do dnia 25 lipca 2024 r. zakłada się, że wyroby zgodne ze wspólnymi specyfikacjami technicznymi określonymi w niniejszym rozporządzeniu spełniają wymogi dotyczące charakterystyki działania określone w sekcji 9.1 lit. a) i b), sekcji 9.3 i sekcji 9.4 lit. a) załącznika I do rozporządzenia (UE) 2017/746.

Artykuł 4

Wejście w życie i data rozpoczęcia stosowania

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 25 lipca 2024 r.

Art. 3 stosuje się jednak od dnia 25 lipca 2022 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 4 lipca 2022 r.

W imieniu Komisji
Przewodnicząca
Ursula VON DER LEYEN

OGÓLNE WSPÓLNE SPECYFIKACJE

Część I – Wymogi dotyczące charakterystyki działania wyrobów objętych załącznikami II–XIII

Charakterystyka działania	Wymóg
Cała charakterystyka działania określona w sekcji 9.1 lit. a) i b), sekcji 9.3 i sekcji 9.4 lit. a) załącznika I do rozporządzenia (UE) 2017/746	<ol style="list-style-type: none"> 1. Określenie charakterystyki działania odbywa się jednocześnie z bezpośrednim porównaniem z wyrobem zgodnym z aktualnym stanem wiedzy. Jeżeli wyrób stosowany do porównania znajduje się w obrocie w czasie przeprowadzania oceny, posiada oznakowanie CE. 2. Wyrobami używanymi do określania statusu próbek wykorzystywanych do ustalenia charakterystyki działania są wyroby zgodne z aktualnym stanem wiedzy, posiadające oznakowanie CE. 3. Jeśli wyniki okażą się niespójne na pewnym etapie ustalania charakterystyki działania, wówczas wyniki te są wyjaśniane w możliwie najszerszym zakresie z wykorzystaniem co najmniej jednej z poniższych metod: <ul style="list-style-type: none"> — ocena niespójnej próbki w kolejnych wyrobach, — zastosowanie alternatywnej metody lub markera, — rewizja stanu klinicznego i diagnozy pacjenta, — testowanie kolejnych próbek. 4. Ustalenie charakterystyki działania jest przeprowadzane na populacji równoważnej populacji europejskiej.
Wskaźnik awaryjności całego systemu	5. Jako część wymaganej analizy ryzyka stopień awaryjności całego systemu prowadzący do wyników fałszywie ujemnych jest oznaczony w powtórnych testach próbek słabo dodatnich.
Czułość analityczna i swoistość analityczna, interferencje	6. W przypadku wyrobów przeznaczonych do badania osocza producent weryfikuje działanie wyrobu przy użyciu wszystkich antykoagulantów wskazanych przez producenta do stosowania z wyrobem, dla co najmniej 50 próbek osocza (w przypadku wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania czynników zakaźnych – 25 dodatnich i 25 ujemnych).
Swoistość analityczna i diagnostyczna, interferencje i reaktywność krzyżowa	7. Producent wybiera potencjalnie zakłócające substancje, które mają być oceniane, z uwzględnieniem składu odczynników i konfiguracji wyrobu.
Jednorodność między kolejnymi seriami	<ol style="list-style-type: none"> 8. W przypadku wyrobów przeznaczonych do wykrywania antygenów i przeciwciał kryteria testowania serii przeprowadzanego przez producenta gwarantują, że każda seria jednakowo identyfikuje dane antygeny, determinanty antygenowe i przeciwciała oraz jest odpowiednia dla deklarowanych rodzajów próbek. 9. Przeprowadzane przez producenta testowanie partii dla testów pierwszego rzutu obejmuje co najmniej 100 próbek ujemnych dla danego analitu ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Wymóg ten nie ma zastosowania do wyrobów objętych tabelami 1 i 2 w załączniku XIII.

Część II – Wymogi dotyczące charakterystyki działania wyrobów, o których mowa w załącznikach III–XIII

Charakterystyka działania	Wymóg
Czułość analityczna i diagnostyczna	<p>10. Wyroby przeznaczone przez producenta do testowania płynów ustrojowych, z wyjątkiem surowicy lub osocza, np. moczu, śliny itp., spełniają te same wymagania co wyroby do surowicy lub osocza. Producent testuje próbki pochodzące od tych samych osób, zarówno w zatwierdzanych wyrobach, jak i odpowiednich wyrobach do surowicy lub osocza. ⁽¹⁾</p> <p>11. Wyroby do samokontroli spełniają te same wymagania co odpowiednie wyroby do stosowania przez profesjonalistów.</p> <p>12. Dodatkowo próbki używane do oceny działania wybierane są w ten sposób, aby odzwierciedlić różne stadia badanych chorób, różne wzorce przeciwciał, różne genotypy, różne podtypy, mutacje itp.</p> <p>13. Panele serokonwersji rozpoczynają się od próbek ujemnych i mają możliwie najkrótsze odstępy między pobraniami. W przypadku gdy nie jest to możliwe, producenci przedstawiają uzasadnienie w sprawozdaniu z oceny działania.</p> <p>14. W przypadku wyrobów przeznaczonych przez producenta do badania surowicy i osocza ocena działania musi wykazywać równowagę między surowicą i osoczem. Musi to zostać wykazane dla co najmniej 25 dodatknych pobrań.</p> <p>15. W przypadku wyrobów wykrywających lub ilościowo oznaczających antygeny lub kwasy nukleinowe w instrukcji użytkowania należy określić diagnozowany(-e) antygen(y) lub docelowy(-e) region(y) kwasu(-ów) nukleinowego(-ych).</p> <p>16. W przypadku wyrobów wykrywających lub ilościowo oznaczających przeciwciała przeciwko czynnikom zakaźnym w instrukcji użytkowania należy określić antygen lub antygeny tych przeciwciał.</p>
Swoistość analityczna i diagnostyczna	<p>17. Wyroby przeznaczone przez producenta do testowania płynów ustrojowych, z wyjątkiem surowicy lub osocza, np. moczu, śliny itp., spełniają te same wymagania co wyroby do surowicy lub osocza. Przy ocenie działania testuje się próbki pochodzące od tych samych osób, zarówno w zatwierdzanych wyrobach, jak i odpowiednich wyrobach do surowicy lub osocza. ⁽¹⁾</p> <p>18. Wyroby do samokontroli spełniają te same wymagania co odpowiednie wyroby do stosowania przez profesjonalistów.</p> <p>19. Ujemne próbki użyte do oceny działania są określane tak, aby odzwierciedlać diagnozowaną populację, dla której przeznaczony jest wyrób, np. dawcy krwi, pacjenci hospitalizowani, kobiety w ciąży itp.</p> <p>20. Swoistość opiera się na powtarzalności reaktywnych fałszywie dodatnich wyników wśród próbek, które mają wynik ujemny w odniesieniu do oznaczanego markera diagnostycznego.</p> <p>21. W przypadku wyrobów przeznaczonych przez producenta do badania surowicy i osocza ocena działania musi wykazywać równowagę między surowicą i osoczem. Musi to zostać wykazane dla co najmniej 25 ujemnych pobrań.</p>

Swoistość analityczna i diagnostyczna, interferencje i reaktywność krzyżowa	22. W stosownych przypadkach producent dołącza próbki, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> — próbki reprezentujące „pokrewne” infekcje, — próbki od wieloródek, tj. kobiet będących w ciąży więcej niż jeden raz, lub pacjentów z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym, — próbki zawierające ludzkie przeciwciała na składniki układu ekspresji, na przykład anty-<i>E. coli</i> lub antyhydrodże.
Wyniki uzyskane przez laików	23. Odpowiednie elementy oceny działania są przeprowadzane (lub powtarzane) przez laików w celu sprawdzenia działania wyrobu i instrukcji użytkowania. Laicy wybrani do celów oceny działania muszą być reprezentatywni dla docelowych grup użytkowników.

(¹) Wymóg ten nie ma zastosowania do wyrobów, o których mowa w tabelach 4, 5 i 6 w załączniku XIII.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA ANTYGENÓW GRUP KRWI W UKŁADACH ABO, RH, KELL, DUFFY I KIDD

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania antygenów grup krwi w układach ABO, Rh, Kell, Duffy i Kidd.

Tabela 1 ma zastosowanie do oceny działania wyrobów wykrywających antygeny grup krwi w układach ABO, Rh, Kell, Duffy i Kidd.

Tabela 2 ma zastosowanie do testowania przez producenta jednorodności między kolejnymi seriami odczynników i produktów z odczynnikiem przeznaczonych do oznaczania antygenów grup krwi w układach ABO, Rh, Kell, Duffy i Kidd (badane odczynniki, materiały kontrolne).

Tabela 1. Ocena działania wyrobów wykrywających antygeny grup krwi w układach ABO, Rh, Kell, Duffy i Kidd

Swoistość odczynników	Liczba testów na metodę, jaką deklaruje producent	Łączna liczba próbek przeznaczonych do testowania na jeden wprowadzany wyrób	Łączna liczba próbek przeznaczonych do testowania na nową postać użytkową lub użycie dobrze scharakteryzowanych odczynników	Ogólne kryteria kwalifikacji	Szczegółowe kryteria kwalifikacji	Kryteria dopuszczalności
Anty-ABO1 (anty-A), anty-ABO2 (anty-B), anty-ABO3 (anty-A,B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Próbki kliniczne: 10 % populacji badanej Próbki neonatologiczne: > 2% populacji badanej	Próbki ABO zawierają > 40 % próbek dodatnich na obecność antygeny A i B, które mogą zawierać próbki z grupy A, grupy B i grupy AB.	Wszystkie odczynniki wykazują porównywalne działanie do wyrobów zgodnych z aktualnym stanem wiedzy, posiadających oznakowanie CE w odniesieniu do deklarowanej reaktywności wyrobu. Dla wyrobów posiadających oznakowanie CE, w przypadku gdy ich zastosowanie lub użycie zostało zmienione lub rozszerzone, przeprowadza się dalsze testy zgodnie z wymaganiami zawartymi w kolumnie 2 powyżej („Liczba testów na metodę, jaką deklaruje producent”).
Anty-RH1 (anty-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		Ocena działania odczynników anty-D obejmuje testy na zakres słabego RH1 (D) i częściowe próbki RH1 (D), zależnie od zamierzonego użycia produktu. Słabe lub częściowe komórki D stanowią > 2 % dodatnich próbek RH1 (D).	
Anty-RH2 (anty-C), anty-RH4 (anty-c), anty-RH3 (anty-E)	≥ 100	≥ 1 000	≥ 200			
Anty-RH5 (anty-e)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

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

Uwaga: Dodatkowo próbki używane do oceny działania wybierane są w taki sposób, aby odzwierciedlać zmienną i słabą ekspresję antygenową.

Tabela 2. Testowanie przez producenta jednorodności między kolejnymi seriami odczynników i produktów z odczynnikiem przeznaczonych do oznaczania antygenów grup krwi w układach ABO, Rh, Kell, Duffy i Kidd

1. Badane odczynniki

Odczynniki grup krwi	Minimalna liczba komórek kontrolnych przeznaczonych do testowania w ramach testowania swoistości				Kryteria dopuszczalności			
	Reakcje dodatnie				Reakcje ujemne			Każda seria odczynników daje wyraźnie dodatnie lub wyraźnie ujemne wyniki we wszystkich technikach testowania, jakie deklaruje producent, zgodnie z wynikami otrzymanymi na podstawie danych z oceny działania.
	A1	A2B	Ax		B	O		
Anty-ABO1 (anty-A)	2	2	2 (!)		2	2		
	B	A1B			A1	O		
Anty-ABO2 (anty-B)	2	2			2	2		
	A1	A2	Ax	B	O			
Anty-ABO3 (anty-A,B)	2	2	2 (!)	2	4			
	R1r	R2r	D słaby		r'r	r"r	rr	
Anty-RH1 (anty-D)	2	2	2 (!)		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r"r	rr	
Anty-RH2 (anty-C)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R1R1			
Anty-RH4 (anty-c)	1	2	1		3			
	R1R2	R2r	r"r		R1R1	r'r	rr	

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

Uwaga: Odczynniki poliklonalne testuje się na szerszym panelu komórek, aby potwierdzić swoistość i wykluczyć obecność niepożądanych, zanieczyszczających przeciwciał.

(¹) Tylko w przypadku gdy deklarowana jest reaktywność na te antygeny.

2. Materiały kontrolne (krwinki czerwone)

Fenotyp krwinek czerwonych używanych w kontroli wymienionych poniżej odczynników do określania grupy krwi jest potwierdzany przy użyciu sprawdzonego(-ych) wyrobu(-ów).

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA LUDZKIM WIRUSEM NIEDOBORU ODPORNOŚCI (HIV)

Zakres stosowania

1. Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność przeciwciał HIV-1/2 (anty-HIV-1/2) oraz testów łączonych pierwszego rzutu na obecność antygenów/przeciwciał HIV-1/2 (HIV-1/2 Ag/Ab), które nie są szybkimi testami.

Tabela 2 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność anty-HIV-1/2 i HIV-1/2 Ag/Ab, które są szybkimi testami.

Tabela 3 dotyczy testów potwierdzenia anty-HIV-1/2.

Tabela 4 dotyczy testów antygenowych na HIV-1 oraz testów na HIV Ag/Ab.

Tabela 5 dotyczy wyrobów do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania kwasu rybonukleinowego (RNA) HIV.

Tabela 6 dotyczy testów do samokontroli w kierunku HIV-1/2.

Definicje

2. Do celów niniejszego załącznika stosuje się następujące definicje:

1) „próbka wykazująca serokonwersję HIV” oznacza:

- wynik dodatni na obecność antygeny p24 lub HIV RNA, oraz
- wynik dodatni w testach pierwszego rzutu na obecność przeciwciał, oraz
- wynik dodatni lub wątpliwy w testach potwierdzenia;

2) „próbka wykazująca wczesną fazę serokonwersji HIV” oznacza:

- wynik dodatni na obecność antygeny p24 lub HIV RNA, oraz
- wynik ujemny w testach pierwszego rzutu na obecność przeciwciał, oraz
- wynik wątpliwy lub ujemny w testach potwierdzenia.

Tabela 1. Testy pierwszego rzutu: anty-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (wymagania dotyczące wykrywania przeciwciał)

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	<p>≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 w tym 40 innych niż podtypy B w tym 25 dodatnich świeżych (z tego samego dnia) próbek surowicy (≤ 1 dzień po pobraniu próbek)</p>	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie.

		wszystkie dostępne podtypy HIV/1 są reprezentowane przez co najmniej 3 próbki na podtyp	
	Panele serokonwersji	≥ 30 paneli testuje się co najmniej 40 próbek wykazujących wczesną fazę serokonwersji HIV	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy. Wszystkie próbki wykazujące serokonwersję HIV są uznawane za dodatnie.
Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie (np. RF+, z pokrewnych infekcji wirusowych, od kobiet w ciąży, osób niedawno zaszczepionych przeciwko jakiemukolwiek czynnikowi zakaźnemu)	

⁽¹⁾ Badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane w celu wyłączenia dawców oddających krew po raz pierwszy.

Tabela 2. Szybkie testy: anty-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (wymagania dotyczące wykrywania przeciwciał)

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 400 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 w tym 40 innych niż podtypy B wszystkie dostępne podtypy HIV/1 są reprezentowane przez co najmniej 3 próbki na podtyp	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie.
	Panele serokonwersji	≥ 30 paneli testuje się co najmniej 40 próbek wykazujących wczesną fazę serokonwersji HIV	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy. Wszystkie próbki wykazujące serokonwersję HIV są uznawane za dodatnie.
Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 200 próbek od kobiet w ciąży ≥ 100 innych próbek potencjalnie reagujących krzyżowo łącznie (np. RF+, z pokrewnych infekcji)	

Tabela 3. Testy potwierdzenia: anty-HIV-1/2

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 200 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 W tym różne etapy rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzorce przeciwciał	Identyfikacja jako „potwierdzone dodatnie” lub „wątpliwe”, nie jako „ujemne”
	Panele serokonwersji	≥ 15 paneli serokonwersji/paneli z niskim mianem ≥ 40 próbek wykazujących wczesną fazę serokonwersji HIV	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy. Wszystkie próbki wykazujące serokonwersję HIV są uznawane za dodatnie.
Swoistość diagnostyczna	Dawcy krwi	≥ 200	Brak wyników fałszywie dodatnich/brak neutralizacji
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50 łącznie (w tym próbki od kobiet w ciąży, próbki z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach potwierdzenia)	

Tabela 4. Testy antygenowe: HIV-1, HIV Ag/Ab (wymagania dotyczące wykrywania antygenów)

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 50 próbek dodatnich na obecność antygeny HIV-1 ≥ 50 supernatantów z hodowli komórkowych, w tym różnych podtypów HIV-1 i HIV-2	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie (w stosownych przypadkach po neutralizacji).
	Panele serokonwersji	≥ 20 paneli serokonwersji/paneli z niskim mianem ≥ 40 próbek wykazujących wczesną fazę serokonwersji HIV	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy. Wszystkie próbki wykazujące serokonwersję HIV są uznawane za dodatnie.

Czułość analityczna	Pierwszy Międzynarodowy Odczynnik Referencyjny antygen HIV-1 p24, kod NIBSC: 90/636		≤ 2 IU/ml
Swoistość diagnostyczna	Dawcy krwi	≥ 200	≥ 99,5 % po neutralizacji lub, jeżeli test neutralizacji nie jest dostępny, po wyjaśnieniu statusu próbki
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50	

Tabela 5. Wyroby do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania HIV RNA

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnostowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.
5. Wyroby do jakościowych testów NAT w kierunku HIV przeznaczone do wykrywania obecności wirusa HIV we krwi, składnikach krwi, komórkach, tkankach lub narządach albo w ich pochodnych w celu oceny ich przydatności do transfuzji, przeszczepu lub do podania komórek projektuje się w sposób zapewniający wykrycie zarówno HIV-1, jak i HIV-2.
6. Wyroby do jakościowych testów NAT w kierunku HIV, inne niż wyroby do typowania wirusa, projektuje się tak, aby zrekompensować potencjalne niepowodzenie analizy NAT HIV-1 w badanym docelowym regionie, poprzez wykorzystanie dwóch niezależnych docelowych regionów.

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Międzynarodowy standard WHO HIV-1 RNA międzynarodowy standard WHO HIV-2 RNA lub skalibrowane materiały porównawcze	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy

		<p>Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit) (!).</p> <p>Testy ilościowe NAT: definicja dolnej i górnej granicy oznaczania, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Odtwarzalność dla różnych poziomów stężeń</p>	
Czułość na geno-/podtyp HIV	<p>Wszystkie odpowiednie genotypy/ podtypy, najlepiej z międzynarodowych materiałów porównawczych</p> <p>potencjalne substytuty dla rzadkich podtypów HIV (do oznaczenia na podstawie odpowiednich metod): hodowla komórkowa supernatantów; transkrypty <i>in vitro</i>; plazmidy</p>	<p>Testy jakościowe NAT: co najmniej 10 próbek/genotyp lub podtyp</p> <p>Testy ilościowe NAT: Serie rozcieńczenia w celu wykazania skuteczności oznaczania</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość diagnostyczna	<p>Próbki dodatnie odzwierciedlające rutynowe warunki stosowania (np. brak wcześniejszej selekcji próbek)</p>	<p>Testy ilościowe NAT: ≥ 100</p> <p>Porównywalne wyniki dla innego systemu NAT powinny być generowane równolegle.</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
	<p>Panele serokonwersji</p>	<p>Testy jakościowe NAT: ≥ 10 paneli</p> <p>Porównywalne wyniki dla innego systemu NAT powinny być generowane równolegle.</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Swoistość diagnostyczna	<p>Próbki pobrane od dawców krwi</p>	<p>Testy jakościowe NAT: ≥ 500</p> <p>Testy ilościowe NAT: ≥ 100</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Reaktywność krzyżowa	<p>Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo</p>	<p>≥ 10 próbek dodatnich na obecność ludzkich retrowirusów (np. HTLV)</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Przeniesienie	<p>Silnie dodatnie HIV RNA; ujemne HIV RNA</p>	<p>W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wykrywanie w odniesieniu do statusu przeciwciał	<p>Dodatnie HIV RNA: anty-HIV ujemne, anty-HIV dodatnie</p>	<p>Próbki pobrane przed serokonwersją (anty-HIV ujemne) i po serokonwersji (anty-HIV dodatnie)</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy

Wskaźnik awaryjności całego systemu	Słabo dodatnie HIV RNA	Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich w kierunku obecności HIV RNA. W tych próbkach występuje stężenie wirusa równe $3 \times 95\%$ wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.	$\geq 99\%$ dodatnie
-------------------------------------	------------------------	---	----------------------

(¹) Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

Tabela 6. Dodatkowe wymagania w odniesieniu do testów do samokontroli w kierunku HIV-1/2

Charakterystyka działania	Próbki (¹)	Liczba laików
Interpretacja wyników (²)	Interpretacja wyników (³) przez laików odzwierciedlająca następujący zakres poziomów reaktywności: — niereaktywne — reaktywne — słabo reaktywne (⁴) — niemiernodajne	≥ 100
Czułość diagnostyczna	Laicy, o których wiadomo, że są dodatni	≥ 200
Swoistość diagnostyczna	Laicy, którzy nie znają swojego statusu	≥ 400
	Laicy narażeni na wysokie ryzyko zakażenia	≥ 200

(¹) W odniesieniu do każdego z płynów ustrojowych przeznaczonych do stosowania w danym wyrobie, np. krwi pełnej, moczu, śliny itp., czułość i swoistość wyrobu do samokontroli używanego przez laików określa się w stosunku do potwierdzonego statusu zakażenia pacjenta.

(²) Analiza interpretacji wyników obejmuje odczytanie i interpretację wyników testów przez co najmniej 100 laików, przy czym każdy laik odczytuje wyniki testów z określonego zakresu poziomów reaktywności wyników. Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

(³) Testy wykonuje się przed analizą interpretacji wyników, stosując, jeśli to możliwe, rodzaj próbki przewidziany przez producenta. Testy mogą być przeprowadzane na spreparowanych próbkach w oparciu o naturalną matrycę odpowiedniego rodzaju próbki.

(⁴) Większy odsetek próbek znajduje się w słabo dodatnim zakresie w pobliżu wartości odcięcia lub granicy wykrywalności testu.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA LUDZKIM WIRUSEM LIMFOTROPOWYM KOMÓREK T (HTLV)

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia ludzkim wirusem limfotropowym komórek T (HTLV).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność przeciwciał przeciwko HTLV I lub II (anty-HTLV I/II), które nie są szybkimi testami.

Tabela 2 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność anty-HTLV I/II, które są szybkimi testami.

Tabela 3 dotyczy testów potwierdzenia anty-HTLV I/II.

Tabela 4 dotyczy wyrobów NAT do oznaczania HTLV I/II.

Tabela 1. Testy pierwszego rzutu: anty-HTLV I/II

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II w tym 25 dodatnich świeżych (z tego samego dnia) próbek surowicy (≤ 1 dzień po pobraniu próbek)	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie.
	Panele serokonwersji	Do określenia, jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy, w stosownych przypadkach.
Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie (np. RF+, z pokrewnych infekcji wirusowych, od kobiet w ciąży)	

⁽¹⁾ Badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane w celu wyłączenia dawców oddających krew po raz pierwszy.

Tabela 2. Szybkie testy: anty-HTLV I/II

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie.
	Panele serokonwersji	Do określenia, jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy, w stosownych przypadkach.
Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy)	≥ 1 000	≥ 99 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 200 próbek od kobiet w ciąży ≥ 100 łącznie innych próbek potencjalnie reagujących krzyżowo (np. RF+, z pokrewnych infekcji)	

Tabela 3. Testy potwierdzenia: anty-HTLV I/II

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 200 HTLV I ≥ 100 HTLV II	Identyfikacja jako „potwierdzone dodatnie” lub „wątpliwe”, nie jako „ujemne”
	Panele serokonwersji	Do określenia, jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy, w stosownych przypadkach.
Swoistość diagnostyczna	Dawcy krwi	≥ 200	Brak wyników fałszywie dodatnich
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50 łącznie (w tym próbki od kobiet w ciąży, próbki z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach potwierdzenia)	

Tabela 4. Wyroby NAT do oznaczania HTLV I/II

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zvalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnostowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zvalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Międzynarodowe preparaty porównawcze	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT. Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit) (1). Testy ilościowe NAT: definicja dolnej i górnej granicy oznaczania, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Odtwarzalność dla różnych poziomów stężeń	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość genotypu HTLV I i HTLV II	Wszystkie odpowiednie genotypy, najlepiej z międzynarodowych materiałów porównawczych Potencjalne substytuty dla rzadkich genotypów HTLV (do oznaczenia na podstawie odpowiednich metod): hodowla komórkowa supernatantów; transkrypty <i>in vitro</i> ; plazmidy	Testy jakościowe NAT: co najmniej 10 próbek/genotyp lub podtyp Testy ilościowe NAT: Serie rozcieńczenia w celu wykazania skuteczności oznaczania	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Swoistość diagnostyczna	Próbki pobrane od dawców krwi	Testy jakościowe NAT: ≥ 500 Testy ilościowe NAT: ≥ 100	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy

Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 10 próbek dodatnich na obecność ludzkich retrovirusów (np. HIV-1, HIV-2)	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Przeniesienie	Silnie dodatnie HTLV RNA; ujemne HTLV RNA	W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wykrywanie w odniesieniu do statusu przeciwciał	Dodatnie HTLV-RNA: anty-HTLV ujemne, anty-HTLV dodatnie	Próbki pobrane przed serokonwersją (anty-HTLV ujemne) i po serokonwersji (anty-HTLV dodatnie)	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wskaźnik awaryjności całego systemu	Słabo dodatnie HTLV RNA	Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich na obecność HTLV RNA. W tych próbkach występuje stężenie wirusa równe 3×95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.	≥ 99 % dodatnie

(¹) Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV)

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność przeciwciał anti-HCV (anty-HCV) oraz testów łączonych na obecność antygenów/przeciwciał HCV (HCV Ag/Ab), które nie są szybkimi testami.

Tabela 2 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność anti-HCV i HCV Ag/Ab, które są szybkimi testami.

Tabela 3 dotyczy testów potwierdzenia i testów uzupełniających na obecność anti-HCV.

Tabela 4 dotyczy testów antygenowych na obecność przeciwciał HCV i HCV Ag/Ab.

Tabela 5 dotyczy wyrobów do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania HCV RNA.

Tabela 6 dotyczy testów do samokontroli w kierunku HCV.

Tabela 1. Testy pierwszego rzutu: anti-HCV, HCV Ag/Ab (wymagania dotyczące wykrywania przeciwciał)

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	<p>≥ 400</p> <p>W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzorce przeciwciał</p> <p>Genotypy HCV 1–4: > 20 próbek na genotyp (w tym inne niż podtypy a genotypu 4); genotypy HCV 5 i 6: > 5 próbek na każdy genotyp;</p> <p>w tym 25 dodatnich świeżych (z tego samego dnia) próbek surowicy (≤ 1 dzień po pobraniu próbek)</p>	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie.
	Panele serokonwersji	<p>≥ 30 paneli</p> <p>Panele serokonwersji HCV do oceny testów łączonych na obecność antygenów i przeciwciał HCV (HCV Ag/Ab) rozpoczynają się od co najmniej jednej próbki ujemnej i obejmują próbki z wczesnej fazy zakażenia HCV (antygen rdzeniowy HCV lub próbki dodatnie HCV RNA, ale ujemne anti-HCV).</p>	<p>Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy.</p> <p>Testy HCV Ag/Ab muszą wykazywać zwiększoną czułość we wczesnej fazie zakażenia HCV w porównaniu z testami jedynie na obecność przeciwciał HCV.</p>

Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie (np. RF+, z pokrewnych infekcji wirusowych, od kobiet w ciąży)	

(1) Badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane w celu wyłączenia dawców oddających krew po raz pierwszy.

Tabela 2. Szybkie testy: anty-HCV, HCV Ag/Ab (wymagania dotyczące wykrywania przeciwciał)

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 400 w tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzorce przeciwciał. Genotypy HCV 1–4: > 20 próbek na genotyp (w tym inne niż podtypy a genotypu 4); genotypy HCV 5 i 6: > 5 próbek na każdy genotyp;	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie.
	Panele serokonwersji	≥ 30 paneli Panele serokonwersji HCV do oceny testów łączonych na obecność antygenów i przeciwciał HCV (HCV Ag/Ab) rozpoczynają się od co najmniej jednej próbki ujemnej i obejmują próbki z wczesnej fazy zakażenia HCV (antygen rdzeniowy HCV lub próbki dodatnie HCV RNA, ale ujemne anty-HCV).	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy. Testy HCV Ag/Ab muszą wykazywać zwiększoną czułość we wczesnej fazie zakażenia HCV w porównaniu z testami jedynie na obecność przeciwciał HCV.
Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy) ¹	≥ 1 000	≥ 99 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 200 próbek od kobiet w ciąży ≥ 100 łącznie innych próbek potencjalnie reagujących krzyżowo (np. RF+, z pokrewnych infekcji)	

Tabela 3. Testy potwierdzenia i testy uzupełniające: anty-HCV

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 300 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzorce przeciwciał. Genotypy HCV 1–4: > 20 próbek (w tym inne niż podtypy a genotypu 4); genotyp HCV 5: > 5 próbek; genotyp HCV 6: jeżeli dostępne	Identyfikacja jako „potwierdzone dodatnie” lub „wątpliwe”, nie jako „ujemne”
	Panele serokonwersji	≥ 15 paneli serokonwersji/paneli z niskim mianem	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy.
Swoistość diagnostyczna	Dawcy krwi	≥ 200	Brak wyników fałszywie dodatnich/brak neutralizacji
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50 łącznie (w tym próbki od kobiet w ciąży, próbki z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach potwierdzenia)	

Tabela 4. Testy antygenowe: antygen HCV, HCV Ag/Ab (wymagania dotyczące wykrywania antygenów)

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 25 próbek dodatnich na obecność antygenów rdzeniowych HCV lub próbek dodatnich HCV RNA, ale ujemne anty-HCV, obejmujących genotypy HCV 1–6 (jeżeli genotyp nie jest dostępny, należy podać uzasadnienie)	Wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie.
	Panele serokonwersji	≥ 20 paneli serokonwersji/paneli z niskim mianem Panele serokonwersji HCV do oceny testów łączonych na obecność antygenów i przeciwciał HCV rozpoczynają się od co najmniej jednej próbki ujemnej i obejmują próbki z wczesnej fazy zakażenia HCV (antygen rdzeniowy HCV lub próbki dodatnie HCV RNA, ale ujemne anty-HCV).	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy. Testy łączone na obecność antygenów i przeciwciał HCV muszą wykazywać zwiększoną czułość we wczesnej fazie zakażenia HCV w porównaniu z testami jedynie na obecność przeciwciał HCV.

Czułość analityczna	Międzynarodowy standard WHO dla rdzeniowego HCV (PEI 129096/12)	Serie rozcieńczenia	
Swoistość diagnostyczna	Dawcy krwi	≥ 200	≥ 99,5 % po neutralizacji lub, jeżeli test neutralizacji nie jest dostępny, po wyjaśnieniu statusu próbki
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50	

Tabela 5. Wyroby do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania HCV RNA

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnostowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Międzynarodowy standard WHO dla HCV RNA (lub skalibrowane materiały porównawcze)	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT. Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit) (!). Testy ilościowe NAT: definicja dolnej i górnej granicy oznaczania, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Odtwarzalność dla różnych poziomów stężeń	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy

Czułość genotypu HCV	Wszystkie odpowiednie genotypy/ podtypy, najlepiej z międzynarodowych materiałów porównawczych Potencjalne substytuty dla rzadkich genotypów HCV (do oznaczenia na podstawie odpowiednich metod): transkrypty <i>in vitro</i> ; plazmidy	Testy jakościowe NAT: ≥ 10 próbek/genotyp lub podtyp Testy ilościowe NAT: Serie rozcieńczenia w celu wykazania skuteczności oznaczania	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatkowo odzwierciedlające rutynowe warunki stosowania (np. brak wcześniejszej selekcji próbek)	Testy ilościowe NAT: ≥ 100 Porównywalne wyniki dla innego systemu NAT powinny być generowane równolegle.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
	Panele serokonwersji	Testy jakościowe NAT: ≥ 10 paneli Porównywalne wyniki dla innego systemu NAT powinny być generowane równolegle.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Swoistość diagnostyczna	Próbki pobrane od dawców krwi	Testy jakościowe NAT: ≥ 500 Testy ilościowe NAT: ≥ 100	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	> 10 próbek dodatnich na obecność ludzkich flawiwirusów (np. HGV, YFV)	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Przeniesienie	Silnie dodatnie HCV RNA; ujemne HCV RNA	W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wykrywanie w odniesieniu do statusu przeciwciał	Dodatnie HCV RNA; anty-HCV ujemne, anty-HCV dodatnie	Próbki pobrane przed serokonwersją (anty-HCV ujemne) i po serokonwersji (anty-HCV dodatnie)	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wskaźnik awaryjności całego systemu	Słabo dodatnie HCV RNA	Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich na obecność HCV RNA. W tych próbkach występuje stężenie wirusa równe 3×95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.	≥ 99 % dodatnie

(¹) Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

Tabela 6. Dodatkowe wymagania w odniesieniu do testów do samokontroli w kierunku HCV

Charakterystyka działania	Próbki ⁽¹⁾	Liczba laików
Interpretacja wyników ⁽²⁾	Interpretacja wyników ⁽³⁾ przez laików odzwierciedlająca następujący zakres poziomów reaktywności: — niereaktywne — reaktywne — słabo reaktywne ⁽⁴⁾ — niemiernodajne	≥ 100
Czułość diagnostyczna	Laicy, o których wiadomo, że są dodatni	≥ 200
Swoistość diagnostyczna	Laicy, którzy nie znają swojego statusu	≥ 400
	Laicy narażeni na wysokie ryzyko zakażenia	≥ 200

⁽¹⁾ W odniesieniu do każdego z płynów ustrojowych przeznaczonych do stosowania w danym wyrobie, np. krwi pełnej, moczu, śliny itp., czułość i swoistość wyrobu do samokontroli używanego przez laików określa się w stosunku do potwierdzonego statusu zakażenia pacjenta.

⁽²⁾ Analiza interpretacji wyników obejmuje odczytanie i interpretację wyników testów przez co najmniej 100 laików, przy czym każdy laik odczytuje wyniki testów z określonego zakresu poziomów reaktywności wyników. Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

⁽³⁾ Testy wykonuje się przed analizą interpretacji wyników, stosując, jeśli to możliwe, rodzaj próbki przewidziany przez producenta. Testy mogą być przeprowadzane na spreparowanych próbkach w oparciu o naturalną matrycę odpowiedniego rodzaju próbki.

⁽⁴⁾ Większy odsetek próbek znajduje się w słabo dodatnim zakresie w pobliżu wartości odcięcia lub granicy wykrywalności testu.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (HBV)

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) oraz przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc), które nie są szybkimi testami.

Tabela 2 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność HBsAg i anty-HBc, które są szybkimi testami.

Tabela 3 dotyczy testów potwierdzenia HBsAg.

Tabela 4 dotyczy testów na obecność markerów wirusa zapalenia wątroby typu B: przeciwciał powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs), przeciwciała IgM przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc IgM), przeciwciał przeciwko antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu Be (anty-HBe) i antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B (HBeAg).

Tabela 5 dotyczy wyrobów do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) HBV.

Tabela 6 dotyczy testów do samokontroli w kierunku HBV.

Tabela 1. Testy pierwszego rzutu: HBsAg, anty-HBc

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	<p>≥ 400</p> <p>anty-HBc: w tym ocena innych markerów HBV</p> <p>HBsAg: w tym różne genotypy/podtypy/mutacje HBV</p> <p>anty-HBc lub HBsAg: w tym 25 dodatnich świeżych (z tego samego dnia) próbek surowicy (≤ 1 dzień po pobraniu próbek)</p>	Ogólne właściwości użytkowe są co najmniej równoważne właściwościom wyrobu porównawczego.
	Panele serokonwersji	<p>Testy w kierunku HBsAg: ≥ 30 paneli</p> <p>Testy w kierunku anty-HBc: do określenia, jeżeli dostępne</p>	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy (w stosownych przypadkach dotyczy to anty-HBc).
Czułość analityczna	Trzeci Standard Międzynarodowy WHO dla HBsAg (podtypy ayw1/adw2, genotyp HBV B4, kod NIBSC: 12/226)		W przypadku testów w kierunku HBsAg: < 0,1 30 IU/ml

Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie (np. RF+, z pokrewnych infekcji wirusowych, od kobiet w ciąży)	

⁽¹⁾ Badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane w celu wyłączenia dawcy oddającego krew po raz pierwszy.

Tabela 2. Szybkie testy: HBsAg, anty-HBc

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 400 w tym ocena innych markerów HBV w tym różne genotypy/podtypy/mutacje HBV	Ogólne właściwości użytkowe są co najmniej równoważne właściwościom wyrobu porównawczego.
	Panele serokonwersji	Testy w kierunku HBsAg: ≥ 30 paneli Testy w kierunku anty-HBc: do określenia, jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy (w stosownych przypadkach dotyczy to anty-HBc).
Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy)	≥ 1 000	Testy w kierunku HBsAg: ≥ 99 % Testy w kierunku anty-HBc: ≥ 99 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 200 próbek od kobiet w ciąży ≥ 100 łącznie innych próbek potencjalnie reagujących krzyżowo (np. RF+, z pokrewnych infekcji)	

Tabela 3. Testy potwierdzenia: HBsAg

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 300 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia W tym 20 „silnie dodatnich” próbek (> 26 IU/ml); 20 próbek w zakresie wartości odcięcia	Poprawna identyfikacja jako dodatnie (lub wątpliwe), nie ujemne
	Panele serokonwersji	≥ 15 paneli serokonwersji/paneli z niskim mianem	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy.
Czułość analityczna	Trzeci Standard Międzynarodowy WHO dla HBsAg, podtypy ayw1/adw2, genotyp HBV B4, kod NIBSC: 12/226		
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 10 próbek fałszywie dodatnich dostępnych z oceny działania pierwszego rzutu	Brak wyników fałszywie dodatnich/brak neutralizacji
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50	

Tabela 4. Testy markerów HBV: anty-HBs, anty-HBc IgM, anty-HBe, HBeAg

Charakterystyka działania		anty-HBs	anty-HBc IgM	anty-HBe	HBeAg	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 100 osób zaszczepionych ≥ 100 osób zakażonych w sposób naturalny	≥ 200 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia (ostre/przewlekłe itd.)	≥ 200 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia (ostre/przewlekłe itd.)	≥ 200 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia (ostre/przewlekłe itd.)	≥ 98 % (w przypadku anty-HBc IgM: zastosowanie wyłącznie względem próbek z ostrego etapu zakażenia)
	Panele serokonwersji	10 paneli serokonwersji anty-HBs lub kolejnych serii	Jeżeli dostępne	Jeżeli dostępne	Jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy (w stosownych przypadkach dotyczy to anty-HBc IgM, anty-HBe, HBeAg)

Czułość analityczna	Normy	Drugi Standard Międzynarodowy WHO dla immunoglobuliny przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs), kod NIBSC dla człowieka: 07/164		Pierwszy Standard Międzynarodowy WHO dla przeciwciał przeciwko antygenowi e wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBe), kod PEI 129095/12	Pierwszy Standard Międzynarodowy WHO dla antygeny e wirusa zapalenia wątroby typu B (HBeAg), kod PEI 129097/12 HBe	anty-HBs: < 10 mIU/ml
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 500 W tym próbki kliniczne ≥ 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 200 pobrań krwi ≥ 200 próbek klinicznych ≥ 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 200 pobrań krwi ≥ 200 próbek klinicznych ≥ 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 200 pobrań krwi ≥ 200 próbek klinicznych ≥ 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 98 %

Tabela 5. Wyroby do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania HBV DNA

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnozowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Międzynarodowy standard WHO dla HBV DNA (lub skalibrowane materiały porównawcze)	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT. Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit) (1). Testy ilościowe NAT: definicja dolnej i górnej granicy oznaczania, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Odtwarzalność dla różnych poziomów stężeń	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy

Czułość genotypu HBV	Międzynarodowy panel referencyjny WHO dla HBV DNA (genotypy HBV) Wszystkie odpowiednie genotypy/ podtypy, najlepiej z międzynarodowych materiałów porównawczych Potencjalne substytuty dla rzadkich genotypów HBV (do oznaczenia na podstawie odpowiednich metod): plazmidy; syntetyczne DNA	Testy jakościowe NAT: co najmniej 10 próbek/genotyp lub podtyp Testy ilościowe NAT: Serie rozcieńczenia w celu wykazania skuteczności oznaczania	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie odzwierciedlające rutynowe warunki stosowania (brak wcześniejszej selekcji próbek)	Testy ilościowe NAT: ≥ 100 Porównywalne wyniki dla innego systemu NAT powinny być generowane równoległe.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
	Panele serokonwersji	Testy jakościowe NAT: ≥ 10 paneli Porównywalne wyniki dla innego systemu NAT powinny być generowane równoległe.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Swoistość diagnostyczna	Próbki pobrane od dawców krwi	Testy jakościowe NAT: ≥ 500 Testy ilościowe NAT: ≥ 100	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo		Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Przeniesienie	Silnie dodatnie HBV DNA; Ujemne HBV DNA	W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wykrywanie w odniesieniu do statusu przeciwciał	Dodatnie HBV DNA: anty-HBV ujemne, anty-HBV dodatnie	Próbki pobrane przed serokonwersją (anty-HBV ujemne) i po serokonwersji (anty-HBV dodatnie)	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wskaźnik awaryjności całego systemu	Słabo dodatnie HBV DNA	Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich na obecność HBV DNA. W tych próbkach występuje stężenie wirusa równe $3 \times$ 95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.	≥ 99 % dodatnie

(¹) Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

Tabela 6. Dodatkowe wymagania w odniesieniu do testów do samokontroli w kierunku HBV

Charakterystyka działania	Próbki ⁽¹⁾	Liczba laików
Interpretacja wyników ⁽²⁾	Interpretacja wyników ⁽³⁾ przez laików odzwierciedlająca następujący zakres poziomów reaktywności: — niereaktywne — reaktywne — słabo reaktywne ⁽⁴⁾ — niemiernodajne	≥ 100
Czułość diagnostyczna	Laicy, o których wiadomo, że są dodatni	≥ 200
Swoistość diagnostyczna	Laicy, którzy nie znają swojego statusu	≥ 400
	Laicy narażeni na wysokie ryzyko zakażenia	≥ 200

⁽¹⁾ W odniesieniu do każdego z płynów ustrojowych przeznaczonych do stosowania w danym wyrobie, np. krwi pełnej, moczu, śliny itp., czułość i swoistość wyrobu do samokontroli używanego przez laików określa się w stosunku do potwierdzonego statusu zakażenia pacjenta.

⁽²⁾ Analiza interpretacji wyników obejmuje odczytanie i interpretację wyników testów przez co najmniej 100 laików, przy czym każdy laik odczytuje wyniki testów z określonego zakresu poziomów reaktywności wyników. Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

⁽³⁾ Testy wykonuje się przed analizą interpretacji wyników, stosując, jeśli to możliwe, rodzaj próbki przewidziany przez producenta. Testy mogą być przeprowadzane na spreparowanych próbkach w oparciu o naturalną matrycę odpowiedniego rodzaju próbki.

⁽⁴⁾ Większy odsetek próbek znajduje się w słabo dodatnim zakresie w pobliżu wartości odcięcia lub granicy wykrywalności testu.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU D (HDV)

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV).

Tabela 1 dotyczy wyrobów przeznaczonych do wykrywania (w tym potwierdzania) lub oznaczania następujących markerów wirusa zapalenia wątroby typu D: przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu D (anty-HDV), przeciwciała IgM przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu D (anty-HDV IgM), antygen Delta.

Tabela 2 dotyczy wyrobów do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania HDV RNA.

Tabela 1. Testy markerów HDV: anty-HDV, anty-HDV IgM, antygen Delta

Charakterystyka działania		anty-HDV	anty-HDV IgM	Antygen Delta	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 100 Określanie markerów współzakażenia HBV	≥ 50 Określanie markerów współzakażenia HBV	≥ 10 Określanie markerów współzakażenia HBV	≥ 98 %
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 200 W tym próbki kliniczne ≥ 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 200 W tym próbki kliniczne ≥ 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 200 W tym próbki kliniczne ≥ 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 98 %

Tabela 2. Wyroby do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania HDV RNA

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnozowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Pierwszy Standard Międzynarodowy WHO dla HDV RNA, kod PEI 7657/12	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT. Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit) ⁽¹⁾ . Testy ilościowe NAT: definicja dolnej i górnej granicy oznaczania, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Odtwarzalność dla różnych poziomów stężeń	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość genotypu HDV	Wszystkie odpowiednie genotypy/ podtypy, najlepiej z międzynarodowych materiałów porównawczych Potencjalne substytuty dla rzadkich genotypów HDV (do oznaczenia na podstawie odpowiednich metod): plazmidy; syntetyczne RNA	Testy ilościowe NAT: Serie rozcieńczenia w celu wykazania skuteczności oznaczania	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Swoistość diagnostyczna	Próbki pobrane od dawców krwi	Testy jakościowe NAT: ≥ 100 Testy ilościowe NAT: ≥ 100	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo		Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Przeniesienie	Silnie dodatnie HDV RNA; ujemne HDV RNA	W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wskaźnik awaryjności całego systemu	Słabo dodatnie HDV RNA	Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich na obecność HDV RNA. W tych próbkach występuje stężenie wirusa równe 3×95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.	≥ 99 % dodatnie

⁽¹⁾ Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA MARKERÓW WARIANTU CHOROBY CREUTZFELDTA-JAKOBA (vCJD)

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania markerów wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD).

Tabela 1 dotyczy wyrobów przeznaczonych do wykrywania markerów vCJD.

Tabela 1. Wyroby przeznaczone do wykrywania markerów vCJD

Charakterystyka działania	Materiał	Liczba próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Próbki osocza ludzkiego z dodatkiem tkanki mózgu zakażonej vCJD (nr ref. WHO NHBY0/0003)	≥ 24 powtórzeń oznaczenia każdego z trzech rozcieńczeń materiału WHO nr ref. NHBY0/0003 (1×10 ⁴ , 1×10 ⁵ , 1×10 ⁶)	23 z 24 powtórzeń oznaczenia wykrywanych przy rozcieńczeniu 1×10 ⁴
	Próbki osocza ludzkiego z dodatkiem tkanki śledziony zakażonej vCJD (10 % homogenat śledziony – nr ref. NIBSC NHSY0/0009)	≥ 24 powtórzeń oznaczenia każdego z trzech rozcieńczeń materiału NIBSC nr ref. NHSY0/0009 (1×10, 1×10 ² , 1×10 ³)	23 z 24 powtórzeń oznaczenia wykrywanych przy rozcieńczeniu 1×10
Czułość diagnostyczna	Próbki z odpowiednich wzorców zwierzęcych	Możliwie jak najwięcej próbek, w rozsądnych granicach, ale ≥ 10 próbek	90 %
	Próbki od osób z rozpoznaniem klinicznie vCJD	Możliwie jak najwięcej próbek, w rozsądnych granicach, ale ≥ 10 próbek	90 %
		Tylko jeżeli nie uda się zebrać 10 próbek: — liczba próbek badanych wynosi od 6 do 9 — wszystkie dostępne próbki poddawane są badaniu	Najwyżej jeden wynik fałszywie ujemny
Swoistość analityczna	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100	
Swoistość diagnostyczna	Zwykle próbki osocza ludzkiego z obszaru o niskim narażeniu na gąbczastą encefalopatię bydła (BSE)	≥ 5 000	≥ 99,5 %

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA LUDZKIM WIRUSEM CYTOMEGALII (CMV)

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia ludzkim wirusem cytomegalii (CMV).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność łącznych przeciwciał przeciwko CMV (łączne anty-CMV) i przeciwciał IgG przeciwko CMV (anty-CMV IgG).

Tabela 2 dotyczy wyrobów do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania CMV DNA.

Tabela 1. Testy pierwszego rzutu: łączne anty-CMV i anty-CMV IgG

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 400 w tym próbki z niedawnego i przebytego zakażenia CMV, dodatnie próbki o niskim i wysokim mianie	≥ 99 % czułość w przypadku możliwego do potwierdzenia zakażenia w przeszłości ⁽¹⁾ ; ogólna czułość, z uwzględnieniem niedawnego zakażenia ⁽²⁾ , jest co najmniej równoważna ogólnej czułości wyrobu porównawczego
	Panele serokonwersji	Do testowania, jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy
Czułość analityczna	Normy	Międzynarodowy standard WHO dla anty-CMV IgG (kod PEI 136616/17) W przypadku oznaczania miana i zestawień ilościowych	
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 400 ⁽³⁾ ujemnych próbek CMV od niewyselekcjonowanych dawców, w porównaniu z innym testem CMV	≥ 99 %
	Pacjenci hospitalizowani ⁽⁴⁾	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo ⁽⁵⁾	≥ 100 łącznie (np. RF+, wirusy pokrewne lub inne czynniki zakaźne, kobiety w ciąży itd.)	

⁽¹⁾ W tym badanie innych parametrów CMV (np. CMV-IgM, awidność, immunoblot) lub wcześniejszych/kolejnych próbek w celu określenia prawdziwego statusu próbki.

⁽²⁾ Dodatkowe badania w celu potwierdzenia niedawnego zakażenia CMV (pierwotnego lub ponownego zakażenia): np. CMV-IgM, awidność IgG, analiza immunoblotów.

⁽³⁾ Odpowiada to początkowej liczbie 1 000 dawców przy założeniu, że częstość występowania CMV wynosi 60 %.

⁽⁴⁾ W tym biorcy przed przeszczepem.

⁽⁵⁾ W tym z pokrewnymi herpeswirusami β (HHV-6, HHV-7).

Tabela 2. Wyroby do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania CMV DNA

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnostowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zwalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Pierwszy Standard Międzynarodowy WHO dla ludzkiego CMV DNA (09/162; 5 000 000 IU/fiolka) (lub skalibrowane materiały porównawcze)	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT. Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit) (!). Testy ilościowe NAT: definicja dolnej i górnej granicy oznaczania, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Odtwarzalność dla różnych poziomów stężeń	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość diagnostyczna Czułość szczepu CMV	Próbki od pacjentów, w przypadku których za pomocą wyrobu porównawczego stwierdzono dodatni wynik badania CMV DNA Serie rozcieńczenia kultur komórkowych dodatnich w kierunku CMV mogą służyć jako potencjalne substytuty	Testy jakościowe NAT: ≥ 100 Testy ilościowe NAT: ≥ 100 Serie rozcieńczenia w celu wykazania skuteczności oznaczania	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Swoistość diagnostyczna	Próbki pobrane od dawców krwi	Testy jakościowe NAT: ≥ 500 Testy ilościowe NAT: ≥ 100	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy

Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	<p>≥ 20 próbek łącznie</p> <p>W tym pochodzące od ludzi próbki dodatnie w kierunku pokrewnych ludzkich herpeswirusów, np. EBV, HHV6, VZV</p> <p>Kultury komórkowe dodatnie w kierunku herpeswirusa mogą służyć jako potencjalne substytuty</p>	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Przeniesienie	Silnie dodatnie CMV DNA; ujemne CMV DNA	W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wskaźnik awaryjności całego systemu	Słabo dodatnie CMV DNA	Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich na obecność CMV DNA. W tych próbkach występuje stężenie wirusa równe $3 \times 95\%$ wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.	≥ 99 % dodatnie

(¹) Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA WIRUSEM EPSTEINA-BARRA (EBV)

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia wirusem Epsteina-Barra (EBV).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność przeciwciał IgG przeciwko antygenowi kapsydu wirusa (anty-EBV VCA IgG).

Tabela 2 dotyczy wyrobów do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania EBV DNA.

Tabela 1: Testy pierwszego rzutu: anty-EBV VCA IgG

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 400 w tym próbki z niedawnego i przebytego zakażenia EBV, dodatnie próbki o niskim i wysokim mianie	≥ 99 % w przypadku możliwego do potwierdzenia zakażenia w przeszłości ⁽¹⁾ ; ogólna czułość, z uwzględnieniem niedawnego zakażenia ⁽²⁾ , jest co najmniej równoważna ogólnej czułości wyrobu porównawczego
	Panele serokonwersji	Do testowania, jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy.
Czułość analityczna	Normy	Międzynarodowe odczynniki referencyjne, jeżeli dostępne	
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 200 ⁽³⁾ ujemnych próbek EBV od niewyselekcjonowanych dawców, w porównaniu z innym wyrobem EBV	≥ 99 %
	Pacjenci hospitalizowani ⁽⁴⁾	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie (np. RF+, wirusy pokrewne lub inne czynniki zakaźne, kobiety w ciąży itd.)	

⁽¹⁾ W tym badanie innych markerów i parametrów EBV (np. VCA-IgM, EBNA-1 IgG, immunoblot) lub wcześniejszych/kolejnych próbek w celu określenia prawdziwego statusu próbki.

⁽²⁾ Dodatkowe badania w celu potwierdzenia niedawnego zakażenia EBV: np. VCA-IgM, awidność IgG, analiza immunoblotów.

⁽³⁾ Przy założeniu częstości występowania EBV wynoszącej 80 % odpowiadającej początkowej liczbie 1 000 dawców.

⁽⁴⁾ W tym biorcy przed przeszczepem.

Tabela 2. Wyroby do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania EBV DNA

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zvalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnostowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zvalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Pierwszy Standard Międzynarodowy WHO dla ludzkiego EBV DNA (09/260; 5 000 000 IU/fiolka) (lub skalibrowane materiały porównawcze)	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT. Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit) (1). Testy ilościowe NAT: definicja dolnej i górnej granicy oznaczania, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Odtwarzalność dla różnych poziomów stężeń	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość diagnostyczna Czułość szczepu EBV	Próbki od pacjentów, w przypadku których za pomocą wyrobu porównawczego stwierdzono dodatni wynik badania EBV DNA Serie rozcieńczenia kultur komórkowych dodatnich w kierunku EBV mogą służyć jako potencjalne substytuty	Testy jakościowe NAT: ≥ 100 Testy ilościowe NAT: ≥ 100 Serie rozcieńczenia w celu wykazania skuteczności oznaczania	
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	Testy jakościowe NAT: ≥ 500 Testy ilościowe NAT: ≥ 100	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 20 próbek łącznie W tym pochodzące od ludzi próbki dodatnie w kierunku pokrewnych ludzkich herpeswirusów, np. CMV, HHV6, VZV Kultury komórkowe dodatnie w kierunku herpeswirusa mogą służyć jako potencjalne substytuty	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy

Przeniesienie	Silnie dodatnie EBV DNA; ujemne EBV DNA	W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wskaźnik awaryjności całego systemu	Słabo dodatnie EBV DNA	Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich na obecność EBV DNA. W tych próbkach występuje stężenie wirusa równe $3 \times 95\%$ wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.	$\geq 99\%$ dodatnie

(¹) Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA *TREPONEMA PALLIDUM*

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania markerów *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność przeciwciał przeciwko *T. pallidum* (anty-*T.pallidum*).

Tabela 2 dotyczy testów potwierdzenia i testów uzupełniających anty-*T.pallidum*.

Tabela 1. Testy pierwszego rzutu: anty-*T.pallidum*

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 200 próbek dodatnich łącznie, na różnych etapach zakażenia, jeśli dostępne, w tym próbki silnie dodatnie i słabo dodatnie, uznawane za dodatnie w wyniku co najmniej dwóch różnych testów serologicznych (z których jeden jest testem immunoenzymatycznym) dla różnych przeciwciał przeciwko <i>T.pallidum</i>	≥ 99,5 % ogólnej czułości
	Panele serokonwersji	Co najmniej 1 panel serokonwersji, ≥ 1 jeśli to możliwe, w tym pojedyncze próbki z wczesnej fazy zakażenia	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy.
Czułość analityczna	Normy	Międzynarodowe standardy WHO kod NIBSC 05/132, jeżeli dostępne	
Swoistość diagnostyczna	Niewyselekcjonowani dawcy krwi (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie w tym następujące próbki: dodatnie na obecność <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> potwierdzone z wykorzystaniem immunoblotu IgG; dodatnie anty-HIV; RF+; inne pokrewne czynniki mikrobiologiczne/zakaźne; pacjenci z toczniem rumieniowatym układowym (SLE); dodatnie przeciwciała antyfosfolipidowe; kobiety w ciąży itp.	

⁽¹⁾ Badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane w celu wyłączenia dawców oddających krew po raz pierwszy.

Tabela 2. Testy potwierdzenia i testy uzupełniające: anty-*T.pallidum*

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 300 próbek dodatnich z różnych etapów zakażenia (kiła pierwotna wczesna, stadium wtórne i w przebiegu kiły późnej), w tym próbki silnie dodatnie, 50 próbek słabo dodatnich, w wyniku co najmniej dwóch różnych testów serologicznych (z których jeden jest testem immunoenzymatycznym) dla różnych przeciwciał przeciwko <i>T. pallidum</i>	W 99 % identyfikacja jako „potwierdzone dodatnie” lub „wątpliwe”
	Panele serokonwersji	Co najmniej 1 panel serokonwersji, ≥ 1 jeśli to możliwe, w tym pojedyncze próbki z wczesnej fazy zakażenia	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy.
Czułość analityczna	Normy	Międzynarodowe standardy WHO kod NIBSC 05/132	
Swoistość diagnostyczna	Dawcy krwi	≥ 200	≥ 99 %;
	Próbki kliniczne	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50 łącznie, w tym próbki od kobiet w ciąży, próbki z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach potwierdzenia	

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA *TRYPANOSOMA CRUZI*

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

Tabela 1 dotyczy testów pierwszego rzutu na obecność przeciwciał przeciwko *T. cruzi* (anty-*T. cruzi*).

Tabela 2 dotyczy testów potwierdzenia i testów uzupełniających anty-*T. cruzi*.

Tabela 3 dotyczy wyrobów do jakościowych i ilościowych testów NAT do oznaczania DNA *T. cruzi*.

Tabela 1. Testy pierwszego rzutu: anty-*T. cruzi*

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 400 próbek dodatnich, w tym wysoce dodatnich potwierdzonych w wyniku co najmniej dwóch różnych testów serologicznych dla różnych przeciwciał przeciwko <i>T. cruzi</i> Spośród tych 400 próbek ≥ 25 było dodatnich na pasożyty, co zostało potwierdzone metodą bezpośredniego wykrywania.	≥ 99,5 % ogólnej czułości
	Panele serokonwersji	Do określenia, jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy
Czułość analityczna	Normy	Międzynarodowe standardy WHO Kod NIBSC: 09/186 Kod NIBSC: 09/188	
Swoistość diagnostyczna	Dawcy niewyselekcjonowani (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacjenci hospitalizowani	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie w tym następujące próbki: dodatnie na obecność przeciwciał <i>Toxoplasma gondii</i> ; co najmniej 5 próbek dodatnich na obecność przeciwciał <i>Leishmania</i> ; RF+; związane z nimi czynniki mikrobiologiczne lub inne czynniki zakaźne; pacjenci z SLE; pacjenci z dodatnimi przeciwciałami antyfosfolipidowymi; kobiety w ciąży itp.	

⁽¹⁾ Badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane w celu wyłączenia dawców oddających krew po raz pierwszy.

Tabela 2. Testy potwierdzenia i testy uzupełniające: anty-*T. cruzi*

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 300 próbek dodatnich, w tym wysoce dodatnich potwierdzonych w wyniku co najmniej dwóch różnych testów serologicznych dla różnych przeciwciał przeciwko <i>T.cruzi</i> Spośród tych 300 próbek ≥ 25 było dodatnich na pasożyty, co zostało potwierdzone metodą bezpośredniego wykrywania.	W ≥ 99 % identyfikacja jako „potwierdzone dodatnie” lub „wątpliwe”
	Panele serokonwersji	Jeżeli dostępne	Czułość diagnostyczna podczas serokonwersji jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy, w stosownych przypadkach.
Czułość analityczna	Normy	Międzynarodowe standardy WHO Kod NIBSC: 09/186 Kod NIBSC: 09/188	
Czułość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 200	≥ 99 %
	Próbki kliniczne	≥ 200	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50 łącznie, w tym próbki od kobiet w ciąży, próbki z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach potwierdzenia	

Tabela 3: Wyroby NAT do oznaczania DNA *T. cruzi*

1. Dla wyrobów do amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwym zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.
2. Określenie genotypu lub podtypu jest wykazywane przez właściwe zvalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
3. Potencjalna reaktywność krzyżowa niediagnostowanych sekwencji kwasów nukleinowych jest analizowana przez właściwe zvalidowanie konstrukcji startera lub sondy i również jest walidowana przez testowanie wybranych próbek.
4. Wyniki stosowania wyrobów do ilościowych testów NAT są spójne z międzynarodowymi wzorcami lub skalibrowanymi materiałami porównawczymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

Charakterystyka działania	Próbki	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość analityczna	Opisany własny preparat porównawczy (jeżeli nie są dostępne międzynarodowe materiały porównawcze)	Czułość NAT i granicę wykrywalności NAT zatwierdza się seriami rozcieńczenia materiałów porównawczych, badając powtórzenia (minimum 24) przy różnych stężeniach analitu, w tym tych z przejściem od wyników dodatnich do ujemnych przy odpowiednim teście NAT. Granica wykrywalności wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich (IU/ml) po analizie statystycznej (np. Probit ⁽¹⁾).	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Czułość diagnostyczna: różne szczepy/izolaty <i>T. cruzi</i>	Próbki od pacjentów z różnych regionów, w przypadku których za pomocą wyrobu porównawczego stwierdzono dodatni wynik badania DNA <i>T. cruzi</i> ; warianty sekwencji	≥ 100 Serie rozcieńczenia kultur komórkowych (izolatów) dodatnich w kierunku <i>T. cruzi</i> lub materiałów z modeli zwierzęcych dodatnich w kierunku <i>T. cruzi</i> mogą służyć jako potencjalne substytuty	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 100	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 10 pochodzących od ludzi próbek dodatnich w kierunku innych pasożytów, np. gatunku <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> . Dodatnie kultury komórkowe mogą służyć jako potencjalne substytuty	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Przeniesienie		W czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów z na przemian silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Miana <i>T. cruzi</i> w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian <i>T. cruzi</i> .	Zgodne z aktualnym stanem wiedzy
Wskaźnik awaryjności całego systemu		Badaniu poddaje się ≥ 100 próbek słabo dodatnich na obecność DNA <i>T. cruzi</i> . Te próbki, w których występuje stężenie <i>T. cruzi</i> równe 3 × 95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia <i>T. cruzi</i> .	≥ 99 % dodatnie

⁽¹⁾ Podstawa: Farmakopea Europejska 9.0, 2.6.21 Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego, Walidacja.

WSPÓLNE SPECYFIKACJE DLA WYROBÓW PRZEZNACZONYCH DO WYKRYWANIA LUB OZNACZANIA MARKERÓW ZAKAŻENIA KORONAWIRUSEM ZESPOŁU OSTREJ NIWYDOLNOŚCI ODDECHOWEJ 2

Zakres stosowania

Niniejszy załącznik ma zastosowanie do wyrobów przeznaczonych do wykrywania lub oznaczania markerów zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2).

Tabela 1 dotyczy następujących testów pierwszego rzutu (w tym szybkich testów) na obecność przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 (anty-SARS-CoV-2): przeciwciała całkowite, wyłącznie IgG, IgG w połączeniu z IgM lub IgA.

Tabela 2 dotyczy testów pierwszego rzutu (w tym szybkich testów) do wykrywania anty-SARS-CoV-2 IgM lub IgA.

Tabela 3 dotyczy testów potwierdzenia lub testów uzupełniających w kierunku anty-SARS-CoV-2.

Tabela 4 dotyczy testów antygenowych na obecność SARS-CoV-2, w tym szybkich testów antygenowych.

Tabela 5 dotyczy testów NAT na obecność SARS-CoV-2 RNA.

Tabela 6 dotyczy testów antygenowych do samokontroli w kierunku SARS-CoV-2, które poddano już ocenie działania do użytku profesjonalnego.

Tabela 7 dotyczy testów antygenowych do samokontroli w kierunku SARS-CoV-2, które poddano już ocenie działania do użytku profesjonalnego.

Tabela 1: Testy pierwszego rzutu (w tym szybkie testy) w kierunku anty-SARS-CoV-2: przeciwciała całkowite, wyłącznie IgG, IgG połączone ⁽¹⁾ z IgM lub IgA

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	<p>≥ 400 w tym próbki z wczesnej fazy zakażenia i z okresu po serokonwersji ⁽²⁾ (w ciągu pierwszych 21 dni i po 21 dniach od wystąpienia objawów); w tym próbki od osób bezobjawowych lub w stanie subklinicznym oraz osób z łagodnymi objawami (leczenie ambulatoryjne); w tym próbki o niskim i wysokim mianie; w tym, w stosownych przypadkach, próbki pobrane od osób zaszczepionych ⁽³⁾; uwzględnianie wariantów genetycznych</p>	<p>≥ 90 % czułości ⁽⁴⁾ w przypadku próbek pobranych > 21 dni po wystąpieniu objawów ⁽⁵⁾; ogólna czułość, z uwzględnieniem wczesnej fazy zakażenia, jest co najmniej równoważna ogólnej czułości wyrobu porównawczego ⁽⁶⁾</p>
	Panele serokonwersji	Jeżeli dostępne	Czułość serokonwersji jest porównywalna z innymi wyrobami posiadającymi oznakowanie CE.

Czułość analityczna	Preparaty porównawcze	Międzynarodowy standard WHO (IS) dla anty-SARS-CoV-2 (kod NIBSC 20/136); Międzynarodowy panel referencyjny (RP) WHO w kierunku przeciwciał anty-SARS-CoV-2 (kody NIBSC 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	IS: do oznaczania miana/ilościowego ⁽⁷⁾ przedstawiania wyników; RP: wszystkie testy na obecność przeciwciał
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne ⁽⁸⁾	≥ 400 próbki od osób niezakażonych i niezaszczepionych ⁽⁹⁾	> 99 % swoistości ⁽¹⁰⁾
		≥ 200 pacjenci hospitalizowani (bez zakażenia SARS-CoV-2)	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie w tym RF+, próbki od kobiet w ciąży, próbki z przeciwciałami przeciwko endemicznym ludzkim koronawirusom 229E, OC43, NL63, HKU1 i innym patogenom chorób układu oddechowego, takim jak grypa A, B, RSV itp.	

⁽¹⁾ Informacja o skuteczności połączonego wyniku ogólnego; w przypadku wyrobów z oddzielnymi informacjami dotyczącymi IgM lub IgA, zob. tabela 2.

⁽²⁾ Należy podać szczegółowe informacje na temat odstępu czasu między pobraniem próbki a wystąpieniem objawów (lub czasem zakażenia, jeśli jest znany).

⁽³⁾ Producent przedstawia uzasadnienie przydatności i czasu przeprowadzenia oceny czułości odpowiednich przeciwciał u osób zaszczepionych.

⁽⁴⁾ Na podstawie potwierzonego dodatniego wyniku testu NAT na obecność SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ Informacje dotyczące czułości określa się w odniesieniu do czasu między pobraniem próbki po wystąpieniu objawów lub postawieniem wstępnej diagnozy PCR a wykonaniem testu.

⁽⁶⁾ Posiadającymi oznakowanie CE zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2017/746 jako klasa D, jeżeli jest dostępne.

⁽⁷⁾ Dotyczy to testów ilościowych, jeśli są one również testami pierwszego rzutu.

⁽⁸⁾ Próbki ujemne pochodzą od osób bez historii zakażeń SARS-CoV-2 (jeżeli są dostępne przed pandemią).

⁽⁹⁾ W stosownych przypadkach można uwzględnić osoby zaszczepione przeciw antygenowi innemu niż zastosowany w wyrobie.

⁽¹⁰⁾ Wyniki fałszywie dodatnie są wyjaśniane poprzez ponowne badanie innymi testami serologicznymi na obecność SARS-CoV-2, w razie potrzeby przy zastosowaniu innego modelu testów i powłoki antygenowej niż w teście początkowym, lub przeprowadzenie badania potwierdzającego.

Tabela 2: Testy pierwszego rzutu (w tym szybkie testy) w kierunku anty-SARS-CoV-2: wykrywanie IgM lub IgA

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 200 ⁽¹⁾ Próbki ⁽²⁾ , z których znaczny odsetek pochodzi z wczesnej fazy zakażenia (w ciągu 21 dni od wystąpienia objawów) w porównaniu z próbkami po serokonwersji (> 21 dni od wystąpienia objawów); w tym próbki od osób bezobjawowych, w stanie subklinicznym, osób z łagodnymi objawami (leczenie ambulatoryjne); w tym, w stosownych przypadkach, osób świeżo ⁽³⁾ zaszczepionych; uwzględnianie wariantów genetycznych	≥ 80 % czułości ⁽⁴⁾ w przypadku próbek pobranych w ciągu pierwszych 21 dni od wystąpienia objawów ⁽⁵⁾ ; ogólna czułość jest co najmniej równoważna ogólnej czułości wyrobu porównawczego ⁽⁶⁾ tego samego rodzaju (tj. IgM lub IgA)

Panele serokonwersji	Jeżeli dostępne	Czułość serokonwersji jest porównywalna z innymi wyrobami posiadającymi oznakowanie CE.	
Czułość analityczna	Normy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne ⁽⁷⁾	≥ 200 próbki od osób niezakażonych i niezaszczepionych ⁽⁸⁾	≥ 98 % swoistość diagnostyczna ⁽⁹⁾
		≥ 100 od pacjentów hospitalizowanych (bez zakażenia SARS-CoV-2)	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 100 łącznie w tym RF+, próbki od kobiet w ciąży, próbki z przeciwciałami przeciwko endemicznym ludzkim koronawirusom 229E, OC43, NL63, HKU1 i innym patogenom chorób układu oddechowego, takim jak grypa A, B, RSV itp.	

⁽¹⁾ W przypadku wyrobów wykrywających zarówno IgM, jak i IgA, 200 na każdy marker IgM i IgA.

⁽²⁾ Należy podać szczegółowe informacje na temat odstępu czasu między pobraniem próbki a wystąpieniem objawów (lub czasem zakażenia, jeśli jest znany).

⁽³⁾ Producent przedstawia uzasadnienie przydatności i czasu przeprowadzenia oceny czułości IgM i IgA u osób zaszczepionych.

⁽⁴⁾ Diagnoza na podstawie potwierdzonego dodatniego wyniku testu NAT na obecność SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ Informacje dotyczące czułości określa się w odniesieniu do czasu między pobraniem próbki po wystąpieniu objawów lub postawieniem wstępnej diagnozy PCR a wykonaniem testu.

⁽⁶⁾ Posiadającymi oznakowanie CE zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2017/746 jako klasa D, jeżeli jest dostępne.

⁽⁷⁾ Próbki ujemne pochodzą od osób bez historii zakażeń SARS-CoV-2 (jeżeli są dostępne przed pandemią).

⁽⁸⁾ W stosownych przypadkach można uwzględnić osoby zaszczepione przeciw antygenowi innemu niż zastosowany w wyrobie.

⁽⁹⁾ Wyniki fałszywie dodatnie są wyjaśniane poprzez ponowne badanie innymi testami serologicznymi na obecność SARS-CoV-2, w razie potrzeby przy zastosowaniu innego modelu testów i powłoki antygenowej niż w teście początkowym, lub przeprowadzenie badania potwierdzającego. Wyjaśnienie wyników fałszywie dodatnich może dodatkowo obejmować badanie na obecność innych typów przeciwciał anty-SARS-CoV-2 (IgA, IgG, przeciwciała całkowite).

Tabela 3: Testy potwierdzenia lub testy uzupełniające ⁽¹⁾ w kierunku anty-SARS-CoV-2

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥200 w tym próbki z okresu przed serokonwersją i po serokonwersji (w ciągu pierwszych 21 dni i po 21 dniach od wystąpienia objawów);	Poprawne określenie jako „dodatnie” (lub „wątpliwe”)
	Panele serokonwersji/panele o niskim mianie	Jeżeli dostępne	

Czułość analityczna	Normy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne ^(?)	≥ 200 z populacji niezakażonej/niezaszczepionej	Brak wyników fałszywie dodatnich; poprawne określenie jako „dodatnie” (lub „wątpliwe”)
		≥ 200 od pacjentów hospitalizowanych (bez zakażenia SARS-CoV-2)	
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50 łącznie w tym próbki z przeciwciałami przeciwko endemicznym ludzkim koronawirusom 229E, OC43, NL63, HKU1 i innym patogenom chorób układu oddechowego, takim jak grypa A, B, RSV itp.; w tym próbki z wynikami wątpliwymi lub fałszywie dodatnimi w innych testach anty-SARS-CoV-2	

⁽¹⁾ Np. immunoblot z antygenami innymi niż antygeny użyte w początkowym teście na obecność przeciwciał.

^(?) Próbki ujemne pochodzą od osób bez historii zakażeń SARS-CoV-2 (jeżeli są dostępne przed pandemią).

Tabela 4: Testy antygenowe (w tym szybkie testy): SARS-CoV-2

Charakterystyka działania	Próbka	Liczba, cechy, zastosowanie próbek	Kryteria dopuszczalności
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	≥ 100 ⁽¹⁾ dodatnie próbki NAT ^(?) z wczesnej fazy zakażenia w ciągu pierwszych 7 dni po wystąpieniu objawów ^(?) ; próbki są reprezentatywne dla naturalnie występujących poziomów wirerii ⁽⁴⁾ ; uwzględnienie wariantów genetycznych ^(?) ; uwzględnienie zmian w pobieraniu próbek lub postępowaniu z próbkami ⁽⁶⁾	Wykrywanie > 80 % (szybkie testy); wykrywanie > 85 % (testy laboratoryjne ^(?)); w stosunku do SARS-CoV-2-NAT ⁽⁸⁾ , ⁽⁹⁾
Czułość analityczna	Normy	Zaraz po otrzymaniu	Ustalenie granicy wykrywalności ⁽¹⁰⁾
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	≥ 300 od niezakażonych osób	Swoistość >98 % (szybkie testy) Swoistość > 99 % (testy laboratoryjne ^(?))
		≥ 100 od pacjentów hospitalizowanych	Określa się potencjalne ograniczenia swoistości, jeśli istnieją.
Reaktywność krzyżowa	Próbki potencjalnie reagujące krzyżowo	≥ 50 łącznie w tym próbki dodatnie na obecność endemicznych koronawirusów ludzkich 229E, OC43, NL63, HKU1; grypy A, B, RSV oraz innych patogenów chorób układu oddechowego, kwalifikujących się do diagnostyki różnicowej; w tym bakterie ⁽¹¹⁾ obecne na obszarze pobierania próbek	

- (¹) Jeżeli wyrób jest przeznaczony do stosowania dla więcej niż jednego rodzaju próbki, wymagane jest pobranie 100 próbek dla każdego rodzaju próbki. Jeżeli w wyjątkowych okolicznościach nie jest to możliwe (np. jeśli pobranie próbki jest bardzo inwazyjne), producent przedstawia uzasadnienie i dowody na równoważność matrycy.
- (²) Pobieranie próbek powinno być dopasowane do testów antygenowych i NAT, np. dwie pobrane jednocześnie próbki od każdej osoby lub, optymalnie, testy NAT i antygenowe z tej samej próbki (np. z eluatu jednej wymazówki); roztwór buforowy/podłoże transportowe są kompatybilne z testami antygenowymi; należy wyraźnie poinformować o wszelkich zmianach objętości roztworu buforowego/podłoża do pobierania próbek pomiędzy testem antygenowym a NAT.
- (³) Lub czas zakażenia, jeżeli jest znany, z uwzględnieniem okresu inkubacji.
- (⁴) Tj. bez wstępnej selekcji; należy przedstawić poziomy wiremii i ich rozmieszczenie, np. scharakteryzować je na podstawie wartości Ct w badaniu RT-PCR; lub przeliczyć na poziom wiremii na ml próbki, w stosownych przypadkach.
- (⁵) W zależności od konstrukcji wyrobu i charakteru wariantu genetycznego. Do celów oceny każdy odpowiedni wariant genetyczny jest reprezentowany przez co najmniej 3 próbki.
- (⁶) Elementy do pobierania i ekstrakcyjnego roztworu buforowego próbek, takie jak wymazówki, ekstrakcyjne roztwory buforowego itp., stanowią część oceny. Jeżeli wyrób nie zawiera zestawu do pobierania/przygotowywania próbek, należy zbadać działanie wyrobu przy zastosowaniu odpowiedniego zakresu wyrobów do pobierania próbek. Jeżeli próbka nie jest badana natychmiast, np. po upływie określonego czasu transportu, należy zbadać stabilność antygeny.
- (⁷) Inne niż szybkie testy, tj. oficjalne testy laboratoryjne, np. testy immunoenzymatyczne, testy automatyczne itp.
- (⁸) Czulość wynosząca odpowiednio $\geq 80\%$, $\geq 85\%$ dotyczy wszystkich deklarowanych rodzajów próbek. Wszystkie deklarowane rodzaje próbek porównuje się z połączonymi wynikami testów NAT próbek z nosogardła.
- (⁹) Należy wykazać związek między czulością testu antygenowego a czulością NAT; czulość można wykazać w odniesieniu do różnych zakresów poziomów wiremii i prognozy zakaźności. Należy opisać zastosowaną metodę NAT i ekstrakcji.
- (¹⁰) O ile nie istnieje międzynarodowy wzorzec, czulość analityczną można sprawdzić poprzez serie rozcieńczenia własnych preparatów wirusa i porównanie ich z innymi testami antygenowymi i NAT; w przypadku użycia inaktywowanego wirusa zbada się wpływ inaktywacji i zamrażania/rozmarzania na antygen.
- (¹¹) Np. gronkowce i paciorkowce wykazujące ekspresję białka A lub G.

Tabela 5: Testy NAT na obecność SARS-CoV-2 RNA

Charakterystyka działania	Próbka	SARS-CoV-2 RNA jakościowo	SARS-CoV-2 RNA ilościowo
Czulość			
Czulość analityczna; Granica wykrywalności	Pierwszy Standard Międzynarodowy WHO dla SARS-CoV-2 RNA (kod NIBSC 20/146; 7,70 Log ₁₀ IU/mL) Wzorce wtórne skalibrowane względem międzynarodowych standardów WHO	Zgodnie z wytycznymi walidacji FE: kilka serii rozcieńczenia do granicy stężenia; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na podstawie co najmniej 24 powtórzeń; obliczenie 95 % wartości odcięcia	Zgodnie z wytycznymi walidacji FE: kilka serii rozcieńczenia skalibrowanych preparatów porównawczych do granicy stężenia; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na podstawie co najmniej 24 powtórzeń; obliczenie 95 % wartości odcięcia jako granicy wykrywalności
Granica oznaczania; cechy oznaczania	Pierwszy Standard Międzynarodowy WHO dla SARS-CoV-2 RNA (kod NIBSC 20/146; 7,70 Log ₁₀ IU/mL) Wzorce wtórne skalibrowane względem międzynarodowych standardów WHO		Rozcieńczenia (połowa log ₁₀ lub mniej) skalibrowanych preparatów porównawczych; określenie dolnej i górnej granicy oznaczania, granicy wykrywalności, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. W celu uzyskania wyższych poziomów stężeń jako wzorzec wtórny można zastosować syntetyczny diagnozowany kwas nukleinowy. Należy wykazać powtarzalność dla różnych poziomów stężeń

Czułość diagnostyczna: różne szczepy SARS-CoV-2 RNA	Próbki od pacjentów z różnych regionów i skupisk choroby, w przypadku których za pomocą wyrobu porównawczego stwierdzono dodatni wynik badania SARS-CoV-2 RNA; warianty sekwencji Serie rozcieńczenia kultur komórkowych (izolatów) dodatnich w kierunku SARS-CoV-2 mogą służyć jako potencjalne substytuty	≥ 100 (1)	
Skuteczność oznaczania	Dodatnie próbki na obecność SARS-CoV-2 od pacjentów z różnych regionów i skupisk choroby; warianty sekwencji z wartościami ilościowymi uzyskanymi za pomocą wyrobu porównawczego Serie rozcieńczenia kultur komórkowych dodatnich w kierunku SARS-CoV-2 RNA mogą służyć jako potencjalne substytuty		≥ 100
Inkluzywność	Analiza <i>in silico</i> (2); co najmniej dwa niezależne docelowe regiony genów w jednym teście (model podwójnego celu)	Dowody odpowiedniej konstrukcji wyrobu: dostosowanie sekwencji startera/sondy do opublikowanych sekwencji SARS-CoV-2	Dowody odpowiedniej konstrukcji wyrobu: dostosowanie sekwencji startera/sondy do opublikowanych sekwencji SARS-CoV-2

Swoistość

Swoistość diagnostyczna	Ujemne próbki SARS-CoV-2 RNA od ludzi	≥ 500	≥ 100
Analiza <i>in silico</i> (2)		Dowody odpowiedniej konstrukcji wyrobu (dostosowania sekwencji); regularne sprawdzanie sekwencji startera/sondy z wpisami w banku danych sekwencji	Dowody odpowiedniej konstrukcji wyrobu (dostosowania sekwencji); regularne sprawdzanie sekwencji startera/sondy z wpisami w banku danych sekwencji
Reaktywność krzyżowa	Próbki dodatnie (różne stężenia) na obecność pokrewnych koronawirusów ludzkich 229E, HKU1, OC43, NL63, koronawirus MERS-CoV; SARS CoV-1, jeżeli jest dostępny; wirus grypy A, B; RSV; <i>Legionella pneumophila</i> ; dodatnie kultury komórkowe mogą służyć jako potencjalne substytuty	≥ 20 łącznie	≥ 20 łącznie

Odporność

Przeniesienie		Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian silnie dodatnich próbek i próbek ujemnych. Miana wirusa w silnie dodatnich próbkach są reprezentatywne dla występujących naturalnie wysokich mian wirusów.	Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian silnie dodatnich próbek (o których wiadomo, że występują naturalnie) i próbek ujemnych
---------------	--	---	--

Hamowanie		Kontrola wewnętrzna; zaleca się przejście przez całą procedurę NAT	Kontrola wewnętrzna; zaleca się przejście przez całą procedurę NAT
Awaryjność całego systemu prowadząca do wyników fałszywie ujemnych: 99/100 badań z wynikiem dodatnim		≥ 100 próbek z dodanym wirusem o $3 \times 95\%$ wartości odcięcia dla dodatniego stężenia ($3 \times$ granica wykrywalności)	≥ 100 próbek z dodanym wirusem o $3 \times 95\%$ wartości odcięcia dla dodatniego stężenia ($3 \times$ granica wykrywalności)

(¹) Jeżeli wyrób jest przeznaczony do stosowania dla więcej niż jednego rodzaju próbki, wymagane jest pobranie 100 próbek dla każdego rodzaju próbki. Jeżeli w wyjątkowych okolicznościach nie jest to możliwe (np. jeśli pobranie próbki jest bardzo inwazyjne), producent przedstawia uzasadnienie i dowody na równoważność matrycy.

(²) Producent dokumentuje dowody proaktywnych regularnych kontroli nadzorczych względem zaktualizowanych wpisów w banku danych w sprawozdaniu z obserwacji działania po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 6: Dodatkowe wymagania w odniesieniu do testów antygenowych do samokontroli w kierunku SARS-CoV-2 (¹)

Charakterystyka działania	Próbki (²)	Liczba laików
Interpretacja wyników (³)	Interpretacja wyników (⁴) przez laików odzwierciedlająca następujący zakres poziomów reaktywności: — niereaktywne — reaktywne — słabo reaktywne (⁵) — niemiernodajne	≥ 100
Czułość diagnostyczna (⁶)	Laicy, o których wiadomo, że są dodatni na obecność antygeny (⁷) (⁸)	≥ 30
Swoistość diagnostyczna (⁹)	Laicy, którzy nie znają swojego statusu (⁹)	≥ 60

(¹) Przyjmuje się założenie, że podstawowe działanie testu do samokontroli zostało już wcześniej wykazane podczas oceny profesjonalnego testu o takiej samej konstrukcji jak poddawany ocenie przedmiotowy test do samokontroli. W przypadku gdy dla przedmiotowych próbek do samodzielnego użycia nie ma odpowiadającego wariantu testu profesjonalnego, należy dokonać porównania ze standardowym rodzajem próbki (np. wymazem z nosogardła do testów antygenowych, surowicą lub osoczem do testu na obecność przeciwciał) odpowiadającego testu profesjonalnego.

(²) Dla każdego rodzaju próbki do samodzielnego użycia diagnozowanej przy pomocy wyrobu (np. wydzielina z nosa, płwocina, ślina, krew pełna itp.).

(³) Analiza interpretacji wyników obejmuje odczytanie i interpretację wyników testów przez co najmniej 100 laików, przy czym każdy laik odczytuje wyniki testów z określonego zakresu poziomów reaktywności wyników. Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

(⁴) Testy wykonuje się przed analizą interpretacji wyników, stosując, jeśli to możliwe, rodzaj próbki przewidziany przez producenta. Testy mogą być przeprowadzane na spreparowanych próbkach w oparciu o naturalną matrycę odpowiedniego rodzaju próbki.

(⁵) Większy odsetek próbek znajduje się w słabo dodatnim zakresie w pobliżu wartości odcięcia lub granicy wykrywalności testu.

(⁶) W porównaniu z RT-PCR. Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

(⁷) Osoby nieświadome profesjonalnego wyniku diagnostycznego przed przeprowadzeniem samokontroli i wykonujące całą procedurę testową, od pobrania próbki i wstępnej obróbki próbki (wymaz, bufor ekstrakcyjny itp.) do jej odczytania.

(⁸) Pacjenci do około 7 dni od wystąpienia objawów.

(⁹) Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

Tabela 7: Dodatkowe wymagania w odniesieniu do testów do samokontroli w kierunku przeciwciał SARS-CoV-2 ⁽¹⁾

Charakterystyka działania	Próbki ⁽²⁾	Liczba laików
Interpretacja wyników ⁽³⁾	Interpretacja wyników ⁽⁴⁾ przez laików odzwierciedlająca następujący zakres poziomów reaktywności: — niereaktywne — reaktywne — słabo reaktywne ⁽⁵⁾ — niemiernodajne	≥ 100
Czułość diagnostyczna ⁽⁶⁾	Laicy, o których wiadomo, że posiadają przeciwciała ⁽⁷⁾	≥ 100
Swoistość diagnostyczna ⁽⁸⁾	Laicy, którzy nie znają swojego statusu ⁽⁵⁾	≥ 100

⁽¹⁾ Przyjmuje się założenie, że podstawowe działanie testu do samokontroli zostało już wcześniej wykazane podczas oceny profesjonalnego testu o takiej samej konstrukcji jak poddawany ocenie przedmiotowy test do samokontroli. W przypadku gdy dla przedmiotowych próbek do samodzielnego użycia nie ma odpowiadającego wariantu testu profesjonalnego, należy dokonać porównania ze standardowym rodzajem próbki (np. wymazem z nosogardła do testów antygenowych, surowicą lub osoczem do testu na obecność przeciwciał) odpowiadającego testu profesjonalnego.

⁽²⁾ Dla każdego rodzaju próbki do samodzielnego użycia diagnozowanej przy pomocy wyrobu (np. wydzielina z nosa, płwocina, ślina, krew pełna itp.).

⁽³⁾ Analiza interpretacji wyników obejmuje odczytanie i interpretację wyników testów przez co najmniej 100 laików, przy czym każdy laik odczytuje wyniki testów z określonego zakresu poziomów reaktywności wyników. Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

⁽⁴⁾ Testy wykonuje się przed analizą interpretacji wyników, stosując, jeśli to możliwe, rodzaj próbki przewidziany przez producenta. Testy mogą być przeprowadzane na spreparowanych próbkach w oparciu o naturalną matrycę odpowiedniego rodzaju próbki.

⁽⁵⁾ Większy odsetek próbek znajduje się w słabo dodatnim zakresie w pobliżu wartości odcięcia lub granicy wykrywalności testu.

⁽⁶⁾ Z wcześniejszą historią pierwotnego zakażenia SARS-CoV-2 potwierdzonego metodą RT-PCR; w porównaniu z poprzednim potwierdzonym wynikiem na obecność przeciwciał. Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.

⁽⁷⁾ Osoby nieświadome profesjonalnego wyniku diagnostycznego przed przeprowadzeniem samokontroli i wykonujące całą procedurę testową, od pobrania próbki i wstępnej obróbki próbki (wymaz, bufor ekstrakcyjny itp.) do jej odczytania.

⁽⁸⁾ Producent określa zgodność między odczytem dokonany przez laika a odczytem dokonany przez użytkownika profesjonalnego.