

COMMISSIONE

DECISIONE DELLA COMMISSIONE

del 7 maggio 2002

relativa alle specifiche tecniche comuni per i dispositivi medico-diagnostici in vitro

[notificata con il numero C(2002) 1344]

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(2002/364/CE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, vista la direttiva 98/79/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 5, paragrafo 3, secondo comma,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 98/79/CE stabilisce i requisiti essenziali che i dispositivi medico-diagnostici in vitro devono soddisfare per essere immessi in commercio e specifica che la conformità a norme armonizzate permette di presumere la conformità a detti requisiti.
- (2) In deroga a questi principi generali, l'elaborazione di specifiche tecniche comuni tiene conto della prassi attualmente seguita in alcuni Stati membri, secondo la quale, per determinati dispositivi utilizzati principalmente per la valutazione della sicurezza delle donazioni di sangue e di organi, tali specifiche sono adottate dalle autorità pubbliche. Dette specifiche tecniche comuni possono servire per la valutazione e la rivalutazione delle prestazioni.
- (3) Esperti scientifici delle varie parti interessate sono stati associati all'elaborazione delle specifiche tecniche comuni.
- (4) A norma della direttiva 98/79/CE, gli Stati membri presumono conformi ai requisiti essenziali i dispositivi progettati e fabbricati nel rispetto delle specifiche tecniche comuni elaborate per taluni dispositivi della più elevata categoria di rischio. Dette specifiche fissano in

modo appropriato i criteri di valutazione e di rivalutazione delle prestazioni, i criteri di rilascio dei lotti, i metodi e i materiali di riferimento.

- (5) Di regola, i fabbricanti sono tenuti a rispettare le specifiche tecniche comuni. Se, per motivi debitamente giustificati, non vi si conformano, essi adottano soluzioni di livello almeno equivalente.
- (6) Le misure di cui alla presente decisione sono conformi al parere del comitato istituito all'articolo 6, paragrafo 2, della direttiva 90/385/CEE del Consiglio ⁽²⁾,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DECISIONE:

Articolo 1

Le specifiche tecniche di cui all'allegato della presente decisione sono adottate come specifiche tecniche comuni per i dispositivi medico-diagnostici in vitro di cui all'allegato II, elenco A, della direttiva 98/79/CE.

Articolo 2

Gli Stati membri sono destinatari della presente decisione.

Fatto a Bruxelles, il 7 maggio 2002.

Per la Commissione

Erkki LIIKANEN

Membro della Commissione

⁽¹⁾ GU L 331 del 7.12.1998, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 189 del 20.7.1990, pag. 17.

ALLEGATO

STC — SPECIFICHE TECNICHE COMUNI PER I DISPOSITIVI MEDICO-DIAGNOSTICI IN VITRO

1. CAMPO D'APPLICAZIONE

Le presenti specifiche tecniche comuni si applicano ai dispositivi di cui all'allegato II, elenco A:

- reagenti e prodotti reattivi, compresi i materiali associati per la taratura e il controllo, per la determinazione dei seguenti gruppi sanguigni: sistema ABO, fattore Rh (C, c, D, E, e) anti-Kell,
- reagenti e prodotti reattivi, compresi i materiali associati per la taratura e il controllo, per la rilevazione, l'accertamento e la quantificazione in campioni umani di marcatori dell'infezione da HIV (HIV 1 e 2), HTLV I e II e dell'epatite B, C e D.

2. DEFINIZIONI

Sensibilità (diagnostica)

Probabilità che il dispositivo fornisca un risultato positivo in presenza del marcatore bersaglio.

Vero positivo

Un campione noto come positivo per il marcatore bersaglio e classificato correttamente dal dispositivo.

Falso negativo

Un campione noto come positivo per il marcatore bersaglio e classificato erroneamente dal dispositivo.

Specificità (diagnostica)

Probabilità che il dispositivo fornisca un risultato negativo in assenza del marcatore bersaglio.

Falso positivo

Un campione noto come negativo per il marcatore bersaglio e classificato erroneamente dal dispositivo.

Vero negativo

Un campione noto come negativo per il marcatore bersaglio e classificato correttamente dal dispositivo.

Sensibilità analitica

Nell'ambito delle STC può essere espressa come limite di rilevazione, cioè la più piccola quantità del marcatore bersaglio che può essere determinata con precisione.

Specificità analitica

La capacità del metodo di determinare esclusivamente il marcatore bersaglio.

Tecniche per l'amplificazione degli acidi nucleici (NAT)

Nel contesto di questo documento il termine «NAT» è usato per i test di rilevazione e/o quantificazione degli acidi nucleici mediante amplificazione di una sequenza bersaglio o di un segnale o mediante ibridazione.

Test rapido

In questo contesto con il termine «test rapido» s'intendono quei test che possono solo essere utilizzati singolarmente o in piccole serie e che sono stati concepiti per fornire un risultato rapido per il controllo «presso il paziente».

Robustezza

La robustezza di una procedura analitica è la misura della sua capacità di non essere influenzata da piccole ma volute variazioni dei parametri del metodo e fornisce un'indicazione della sua affidabilità durante l'uso normale.

Tasso globale d'errore del sistema

Il tasso globale d'errore del sistema è la frequenza di fallimenti quando l'intero processo è eseguito come prescritto dal fabbricante.

3. SPECIFICHE TECNICHE COMUNI (STC) PER I PRODOTTI DI CUI ALL'ALLEGATO II, ELENCO A DELLA DIRETTIVA 98/79/CE

3.1. **STC per la valutazione delle prestazioni dei reagenti e dei prodotti reattivi per la rilevazione, la conferma e la quantificazione in campioni umani dei marcatori di infezione da HIV (HIV-1 e HIV-2), HTLV-I e II ed epatite B, C e D**

Principi generali

- 3.1.1. Tutti i dispositivi per l'identificazione delle infezioni virali, immessi sul mercato come test di «screening» e/o come test per diagnosi devono rispondere agli stessi requisiti di sensibilità e specificità (tabella 1).
- 3.1.2. I dispositivi destinati dal fabbricante all'analisi di liquidi biologici diversi da siero/plasma, ad esempio urina, saliva, ecc. devono soddisfare gli stessi requisiti di sensibilità e specificità delle STC. La valutazione delle prestazioni deve essere effettuata su campioni degli stessi soggetti in entrambi i test da approvare e in un'analisi del rispettivo siero o plasma.
- 3.1.3. I dispositivi destinati dal fabbricante all'autodiagnosi, cioè ad essere utilizzati a domicilio, devono soddisfare gli stessi requisiti di sensibilità e specificità delle STC dei corrispondenti dispositivi per uso professionale. Le parti pertinenti della valutazione delle prestazioni sono eseguite (o ripetute) da appropriati utenti «profani» per convalidare il funzionamento del dispositivo e le istruzioni per l'uso.
- 3.1.4. Tutte le valutazioni devono essere effettuate per confronto diretto con un dispositivo già in uso che abbia prestazioni accettabili. Stabilita la marcatura CE dei dispositivi diagnostici in vitro, il dispositivo utilizzato per il confronto reca la marcatura CE, se è in commercio al momento della valutazione delle prestazioni.
- 3.1.5. Qualora dalla valutazione appaiano risultati di test discordanti, le discordanze devono essere per quanto possibile risolte, ad esempio:
- effettuando test complementari sul campione discordante,
 - utilizzando altri metodi o altri marcatori,
 - riesaminando lo stato clinico e la diagnosi del paziente,
 - sottoponendo a test campioni successivi.
- 3.1.6. Le valutazioni delle prestazioni sono effettuate su una popolazione equivalente alla popolazione europea.
- 3.1.7. I campioni positivi utilizzati nella valutazione delle prestazioni sono selezionati in modo da riflettere diverse fasi della malattia, diversi modelli anticorpali, diversi genotipi e sottotipi ecc.
- 3.1.8. Per quanto riguarda i dispositivi utilizzati per i test del sangue (ad eccezione dei test HbsAg), tutti i campioni vero-positivi devono risultare positivi al test effettuato con il dispositivo a cui deve essere apposta la marcatura CE (tabella 1). Per i test HBsAg, le prestazioni complessive del nuovo dispositivo devono essere almeno equivalenti a quelle di un dispositivo già in uso (cfr. principio 3.1.4). La sensibilità del test diagnostico nella fase precoce dell'infezione (sieroconversione) deve riflettere «lo stato dell'arte». I risultati di ulteriori test effettuati sugli stessi o su altri panel di sieroconversione dall'organismo notificato o dal fabbricante devono confermare i dati iniziali della valutazione delle prestazioni (tabella 1).
- 3.1.9. I campioni negativi utilizzati in una valutazione delle prestazioni sono definiti in modo da rappresentare le popolazioni bersaglio a cui il test è destinato, ad esempio donatori di sangue, pazienti ricoverati, donne in gravidanza, ecc.
- 3.1.10. Per le valutazioni delle prestazioni dei test di «screening» (tabella 1), le popolazioni di donatori di sangue esaminate devono provenire da almeno due centri trasfusionali e consistere in donazioni di sangue consecutive, non selezionate in modo da escludere i donatori alla prima donazione.
- 3.1.11. Se non diversamente specificato nelle tabelle allegate, i dispositivi presentano una specificità almeno del 99,5 % per le donazioni di sangue. La specificità è calcolata sulla base della frequenza di risultati ripetutamente reattivi (cioè «falso-positivi») tra i donatori di sangue negativi per il relativo marcatore.
- 3.1.12. La valutazione delle prestazioni dei dispositivi mira, tra l'altro, a determinare l'effetto di eventuali sostanze interferenti, dipendenti in certa misura dalla composizione dei reagenti e dalla configurazione del test. Tali sostanze sono identificate nel quadro dell'analisi dei rischi prevista dai requisiti essenziali per ogni nuovo dispositivo; possono comprendere, ad esempio:
- campioni rappresentanti infezioni «affini»,

- campioni provenienti da donne multipare (donne che hanno avuto più di una gravidanza) o da pazienti positivi per il fattore reumatoide,
- per gli antigeni ricombinanti, anticorpi umani contro i componenti del sistema di espressione, ad esempio anti-E. coli o anti-lievito.

- 3.1.13. Per i dispositivi destinati dal fabbricante ad essere utilizzati con il siero e il plasma, la valutazione delle prestazioni deve dimostrare l'equivalenza tra siero e plasma. La dimostrazione deve essere effettuata per almeno 50 donazioni.
- 3.1.14. Per i dispositivi destinati dal fabbricante ad essere utilizzati con il plasma, la valutazione delle prestazioni deve verificare le prestazioni del dispositivo utilizzando tutti i coagulanti indicati dal fabbricante per l'uso del dispositivo. La dimostrazione deve essere effettuata per almeno 50 donazioni.
- 3.1.15. Nel quadro dell'analisi dei rischi richiesta, il tasso globale d'errore del sistema che porta a risultati falso-negativi è determinato in base a test ripetuti su campioni a bassa positività.

3.2. **Requisiti supplementari per le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (NAT)**

I criteri per la valutazione delle prestazioni dei test NAT sono presentati nella tabella 2.

- 3.2.1. Per i test di amplificazione di una sequenza bersaglio, un controllo di funzionalità per ogni campione di test (controllo interno) rispecchia lo stato dell'arte. Tale controllo è, per quanto possibile, utilizzato nel corso dell'intero processo: estrazione, amplificazione/ibridazione, rilevazione.
- 3.2.2. La sensibilità analitica (limite di rilevazione) per i test NAT è espressa da un valore limite positivo del 95 %, corrispondente alla concentrazione dell'analita per la quale il 95 % dei test dà un risultato positivo, dopo diluizioni successive di un materiale di riferimento internazionale, ad esempio uno standard OMS o materiali di riferimento tarati.
- 3.2.3. La rilevazione del genotipo è dimostrata da una appropriata convalida della concezione del «primer» o della sonda ed è inoltre convalidata mediante test effettuati su campioni di genotipi caratterizzati.
- 3.2.4. I risultati dei NAT quantitativi sono conformi a standard internazionali o a materiali di riferimento calibrati, se disponibili, e sono espressi in unità internazionali utilizzate nello specifico campo di applicazione.
- 3.2.5. I test NAT possono essere utilizzati per individuare virus in campioni negativi per gli anticorpi, ossia campioni di pre-sieroconversione. Il comportamento dei virus in immuno-complessi può essere diverso da quello dei «virus liberi», ad esempio nella fase di centrifugazione. È quindi importante che negli studi di robustezza siano compresi campioni negativi per anticorpi («pre-sieroconversione»).
- 3.2.6. Per la ricerca delle potenziali reazioni incrociate, durante gli esami di robustezza devono essere effettuati almeno cinque test alternando campioni ad alta positività e negatività. I campioni ad alta positività devono includere campioni con titoli virali naturalmente elevati.
- 3.2.7. Il tasso globale d'errore del sistema che porta a risultati falso-negativi è determinato in base a test ripetuti su campioni a bassa positività, che devono contenere una concentrazione virale equivalente a 3 x 95 % della concentrazione virale limite positiva.

3.3. **STC per il controllo del rilascio, da parte del fabbricante, di reagenti e di prodotti reattivi per la rilevazione, la conferma e la quantificazione in campioni umani dei marcatori di infezione da HIV (HIV-1 e HIV-2), HTLV-I e II, ed epatite B, C e D (solo test immunologici)**

- 3.3.1. I criteri per il controllo del rilascio da parte del fabbricante assicurano che ogni lotto identifichi in modo coerente i relativi antigeni, epitopi e anticorpi.
- 3.3.2. Il controllo del rilascio dei lotti da parte del fabbricante comprende almeno 100 campioni negativi per l'analita corrispondente.

3.4. **STC per la valutazione delle prestazioni dei reagenti e dei prodotti reattivi per la determinazione degli antigeni dei gruppi sanguigni: sistema ABO (A, B), sistema Rh (C, c, D, E, e) e Kell (K)**

I criteri per la valutazione delle prestazioni dei reagenti e dei prodotti reattivi per la determinazione dei gruppi sanguigni: sistema ABO (A, B), sistema Rh (C, c, D, E, e) e Kell (K) sono presentati nella tabella 9.

- 3.4.1. Tutte le valutazioni delle prestazioni sono effettuate per confronto diretto con un dispositivo già in uso che abbia prestazioni accettabili. Il dispositivo usato per il confronto reca la marcatura CE, se è in commercio al momento della valutazione delle prestazioni.
- 3.4.2. Qualora dalla valutazione appaiano risultati di test discordanti, le discordanze devono essere per quanto possibile risolte, ad esempio:
- effettuando test complementari sul campione discordante,
 - utilizzando altri metodi.
- 3.4.3. Le valutazioni delle prestazioni sono effettuate su una popolazione equivalente alla popolazione europea.

- 3.4.4. I campioni positivi utilizzati per la valutazione delle prestazioni sono selezionati in modo da riflettere l'espressione di antigeni varianti e deboli.
- 3.4.5. La valutazione delle prestazioni dei dispositivi mira, tra l'altro, a determinare l'effetto di eventuali sostanze interferenti, dipendenti in certa misura dalla composizione dei reagenti e dalla configurazione del test. Tali sostanze sono identificate nel quadro dell'analisi dei rischi prevista dai requisiti essenziali per ogni nuovo dispositivo.
- 3.4.6. Per i dispositivi destinati dal fabbricante ad essere utilizzati con il plasma, la valutazione delle prestazioni deve verificare le prestazioni del dispositivo utilizzando tutti i coagulanti indicati dal fabbricante per l'uso del dispositivo. La dimostrazione deve essere effettuata per almeno 50 donazioni.
- 3.5. **STC per il controllo del rilascio, da parte del fabbricante, di reagenti e di prodotti reattivi per la determinazione degli antigeni dei gruppi sanguigni: sistema ABO (A, B), sistema Rh (C, c, D, E, e) e Kell (K)**
- 3.5.1. I criteri per il controllo del rilascio da parte del fabbricante assicurano che ogni lotto identifichi in modo coerente i relativi antigeni, epitopi e anticorpi.
- 3.5.2. I requisiti per il controllo del rilascio dei lotti da parte del fabbricante sono riportati nella tabella 10.

Tabella 1: test per «screening»: anti-HIV 1 e 2, anti-HTLV I e II, anti-HCV, HbsAg, anti-HBc

| | | Anti-HIV 1/2 | Anti-HTLV I/II | Anti-HCV | HBsAg | Anti-HBc |
|-------------------------|--|--|-----------------------------|---|--|---|
| Sensibilità diagnostica | Campioni positivi | 400 HIV 1 100 HIV 2 sottotipi non-B, tutti i sottotipi HIV/1 devono essere rappresentati da almeno 3 campioni per sottotipo | 300 HTLV I 100 HTLV II | 400 inclusi genotipi 1a-4a: almeno 20 campioni/genotipo genotipi 4 non-a e 5: almeno 10 campioni/genotipo | 400 inclusa analisi dei sottotipi | 400 inclusa valutazione di altri marcatori HBV |
| | Panel di sierconversione | 20 panel 10 ulteriori panel (presso organismo notificato o fabbricante) | Da definirsi se disponibili | 20 panel 10 ulteriori panel (presso organismo notificato o fabbricante) | 20 panel 10 ulteriori panel (presso organismo notificato o fabbricante) | da definirsi se disponibili |
| Sensibilità analitica | Standard | | | | 0,5 ng/ml (standard francese/britannico fino alla disponibilità di quello OMS) | |
| Specificità | Donatori non selezionati (inclusi donatori alla prima donazione) | 5 000 | 5 000 | 5 000 | 5 000 | 5 000 |
| | Pazienti ospedalizzati | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | Campioni potenzialmente interferenti (FR+, virus correlati, donne in gravidanza, ecc.) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Tabella 2: saggi (NAT) per HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (test qualitativi e quantitativi; non caratterizzazione molecolare)

| HIV 1 | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Criteri di accettazione | |
|---|--|--|--|-------------------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|
| NAT | Qualitativo | Quantitativo | Qualitativo | Quantitativo | Qualitativo | Quantitativo | Qualitativo | | Quantitativo |
| | | | | Come per gli HIV quantitativi | | Come per gli HIV quantitativi | | | Come per gli HIV quantitativi |
| Sensibilità Limite di rilevazione Rilevazione di sensibilità analitica (IU/ml; basata su standard dell'OMS o su materiali di riferimento calibrati) | Secondo la linea guida EP per la convalida (!); diverse serie di diluizioni entro la concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore soglia del 95 % | Limite di rilevazione: come per i test qualitativi; Limite di quantificazione: diluizioni (metà log ₁₀ o meno) di preparazioni di riferimento calibrate, definizione dei limiti (superiore ed inferiore), precisione, correttezza, intervallo di misurazione «lineare», «intervallo dinamico». Deve essere dimostrata la riproducibilità a diversi livelli di concentrazione | Secondo la linea guida EP per la convalida (!); diverse serie di diluizioni entro la concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore soglia del 95 % | | Secondo la linea guida EP per la convalida (!); diverse serie di diluizioni entro la concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore soglia del 95 % | | Secondo la linea guida EP per la convalida (!); diverse serie di diluizioni entro la concentrazione limite; analisi statistica (ad esempio analisi Probit) sulla base di almeno 24 replicati; calcolo del valore soglia del 95 % | | |
| Efficienza di rilevazione e quantificazione di genotipi e sottotipi | Almeno 10 campioni per sottotipo (se disponibili) Supernatanti da coltura cellulare (possono sostituire i sottotipi HIV 1 rari) Secondo la linea guida EP per la convalida (!); se materiali di riferimento calibrati per sottotipo sono disponibili; la trascrizione in vitro è accettabile | Serie di diluizioni di tutti i genotipi/sottotipi, preferibilmente da materiale di riferimento, se disponibile Possono essere usati trascrizioni o plasmidi quantificati con metodi appropriati | Almeno 10 campioni per genotipo (se disponibili) Secondo la linea guida EP per la convalida (!); se materiali di riferimento calibrati per sottotipo sono disponibili; la trascrizione in vitro è accettabile | | Se materiali di riferimento calibrati per genotipo sono disponibili Secondo la linea guida EP per la convalida (!); se materiali di riferimento calibrati per sottotipo sono disponibili; la trascrizione in vitro è accettabile | | Se materiali di riferimento calibrati per genotipo sono disponibili Secondo la linea guida EP per la convalida (!); se materiali di riferimento calibrati per sottotipo sono disponibili; la trascrizione in vitro è accettabile | | |

| NAT | HIV 1 | | HCV | | HBV | | HTLV I/II | | Criteri di accettazione |
|--|--|-----------------------------|---|-------------------------------|--|-------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|
| | Qualitativo | Quantitativo | Qualitativo | Quantitativo | Qualitativo | Quantitativo | Qualitativo | Quantitativo | |
| | | | | Come per gli HIV quantitativi | | Come per gli HIV quantitativi | | Come per gli HIV quantitativi | |
| Specificità diagnostica campioni negativi | 500 donatori di sangue | 100 donatori di sangue | 500 donatori di sangue | | 500 donatori di sangue | | 500 donatori di sangue individuali | | |
| Marcatori potenzialmente interferenti | Dimostrazione dell'adeguatezza della concezione del test (ad esempio confronto di sequenze) e/o test su almeno 10 campioni positivi per retrovirus umani (ad esempio HTLV) | Come per i test qualitativi | Dimostrazione dell'adeguatezza della concezione del test e/o test su almeno 10 campioni positivi per flavivirus umani (ad esempio HGV, YFV) | | Dimostrazione dell'adeguatezza della concezione del test e/o test su di almeno 10 campioni positivi per altri virus DNA virale | | Dimostrazione dell'adeguatezza della concezione del test e/o test su almeno 10 campioni positivi per retrovirus umani (ad esempio HIV) | | |
| Robustezza | | Come per i test qualitativi | | | | | | | |
| Contaminazione incrociata | Almeno 5 serie alternando campioni altamente positivi (noti come naturali) e negativi | | Almeno 5 serie alternando campioni altamente positivi (noti come naturali) e negativi | | Almeno 5 serie alternando campioni altamente positivi (noti come naturali) e negativi | | Almeno 5 serie alternando campioni altamente positivi (noti come naturali) e negativi | | |
| Inibizione | Controllo interno, di preferenza per l'intera procedura NAT | | Controllo interno, di preferenza per l'intera procedura NAT | | Controllo interno, di preferenza per l'intera procedura NAT | | Controllo interno, di preferenza per l'intera procedura NAT | | |
| Tasso globale di errore del sistema che porta a risultati falso-negativi | Almeno 100 campioni con una concentrazione virale pari a tre volte il valore di soglia positivo (95 %) | | Almeno 100 campioni con una concentrazione virale pari a tre volte il valore di soglia positivo (95 %) | | Almeno 100 campioni con una concentrazione virale pari a tre volte il valore di soglia positivo (95 %) | | Almeno 100 campioni con una concentrazione virale pari a tre volte il valore di soglia positivo (95 %) | | 99 test su 100 positivi |

(¹) European Pharmacopoeia guideline

Nota: i criteri di accettazione per il «tasso globale di errore del sistema che porta a risultati falso-negativi» è di 99 test su 100 positivi.

Tabella 3: test rapidi anti-HIV 1/2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I/II

| | | Anti-HIV 1/2 | Anti-HCV | HBsAg | Anti-HBc | Anti-HTLV I/II | Criterio di accettazione |
|-------------------------|-------------------|--|--|--|--|--|--------------------------------------|
| Sensibilità diagnostica | Campioni positivi | Stessi criteri dei test di screening | Stessi criteri dei test di screening |
| Specificità diagnostica | Campioni negativi | 1 000 donazioni di sangue 200 campioni clinici 200 campioni di donne in gravidanza 100 campioni potenzialmente interferenti | 1 000 donazioni di sangue 200 campioni clinici 200 campioni di donne in gravidanza 100 campioni potenzialmente interferenti | 1 000 donazioni di sangue 200 campioni clinici 200 campioni di donne in gravidanza 100 campioni potenzialmente interferenti | 1 000 donazioni di sangue 200 campioni clinici 200 campioni di donne in gravidanza 100 campioni potenzialmente interferenti | 1 000 donazioni di sangue 200 campioni clinici 200 campioni di donne in gravidanza 100 campioni potenzialmente interferenti | ≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %) |

Tabella 4: test di conferma e/o supplementari per anti-HIV 1 e 2, anti-HTLV I e II, anti-HCV, HBsAg

| | | Test di conferma per anti-HIV | Test di conferma per anti-HTLV | Test supplementare per HCV | Test di conferma per HBsAg | Criterio di accettazione |
|-------------------------|---------------------------|---|---|---|--|---|
| Sensibilità diagnostica | Campioni positivi | 200 HIV 1 e 100 HIV 2 Inclusi campioni corrispondenti a diversi stadi dell'infezione e rappresentanti diversi modelli anticorpali | 200 HTLV I e 100 HTLV II | 300 HCV Inclusi campioni corrispondenti a diversi stadi dell'infezione e rappresentanti diversi modelli anticorpali genotipi 1 - 4a: 15 campioni; genotipi 4 (non a), 5: 5 campioni; 6: se disponibili | 300 HBsAg Inclusi campioni corrispondenti a diversi stadi dell'infezione 20 campioni ad alto titolo (> 50 ng HBsAg/ml); 20 campioni intorno al valore soglia | Corretta identificazione come positivo (o indeterminato), non negativi |
| | Panel di sieroconversione | 15 panel di sieroconversione/panel a basso titolo | | 15 panel di sieroconversione/panel a basso titolo | 15 panel di sieroconversione/panel a basso titolo | |
| Sensibilità analitica | Standard | | | | Standard HBsAg (AdM, NIBSC, OMS) | |
| Specificità diagnostica | Campioni negativi | 200 donazioni di sangue 200 campioni clinici, incluse donne in gravidanza 50 campioni potenzialmente interferenti, inclusi campioni con risultato indeterminato in altri test di conferma | 200 donazioni di sangue 200 campioni clinici, incluse donne in gravidanza 50 campioni potenzialmente interferenti, inclusi campioni con risultato indeterminato in altri test di conferma | 200 donazioni di sangue 200 campioni clinici, incluse donne in gravidanza 50 campioni potenzialmente interferenti, inclusi campioni con risultato indeterminato in altri test supplementari | 20 campioni falso-positivi nel corrispondente test di screening ⁽¹⁾ 50 campioni potenzialmente interferenti | Nessun risultato falso-positivo ⁽¹⁾ nessuna neutralizzazione |

⁽¹⁾ Per i criteri di accettazione nessuna neutralizzazione per test di conferma HBsAg.

Tabella 5: **antigene HIV 1**

| | | Test per l'antigene HIV 1 | Criterio di accettazione |
|-------------------------|---------------------------|--|--|
| Sensibilità diagnostica | Campioni positivi | 50 positivi per antigene HIV 1 50 supernatanti da coltura cellulare inclusi differenti sottotipi di HIV 1 e VIH 2 | corretta identificazione (dopo neutralizzazione) |
| | Panel di sieroconversione | 20 panel di sieroconversione/panel a basso titolo | |
| Sensibilità analitica | Standard | AdM o primo riferimento internazionale | < 50 pg/ml |
| Specificità diagnostica | | 200 donazioni di sangue 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti | ≥ 99,5 % dopo neutralizzazione |

Tabella 6: **test di sierotipizzazione dell'HCV**

| | | Test per sierotipizzazione dell'HCV 1 | Criterio di accettazione |
|-------------------------|-------------------|--|--|
| Sensibilità diagnostica | Campioni positivi | 200 inclusi genotipi 1-4a: > 20 campioni 4 (non a), 5: > 10 campioni; 6: se disponibili | ≥ 95 % di accordo tra sierotipizzazione e genotipizzazione |
| Specificità diagnostica | Campioni negativi | 100 | |

Tabella 7: marcatori di HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

| | | Anti-HBs | Anti-HBc IgM | Anti-HBe | HBeAg | Criterio di accettazione |
|-------------------------|---------------------------|--|--|--|--|--------------------------|
| Sensibilità diagnostica | Campioni positivi | 100 vaccinati 100 soggetti infettati naturalmente | 200 Inclusi campioni corrispondenti a diversi stadi dell'infezione (acuta, cronica, ecc.) | 200 Inclusi campioni corrispondenti a diversi stadi dell'infezione (acuta, cronica, ecc.) | 200 Inclusi campioni corrispondenti a diversi stadi dell'infezione (acuta, cronica, ecc.) | ≥ 98 % |
| | Panel di sieroconversione | 10 campioni seriali o sieroconversioni anti HBs | Se disponibile | | | |
| Sensibilità analitica | Standard | Standard OMS | | | Standard PEI | Anti-HBs: < 10 mUI/ml |
| Specificità diagnostica | Campioni negativi | 500 Inclusi campioni clinici | 200 donazioni di sangue | 200 donazioni di sangue | 200 donazioni di sangue | ≥ 98 % |
| | | 50 campioni potenzialmente interferenti | 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti | 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti | 200 campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti | |

Tabella 8: marcatori di HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, antigene Delta

| | | Anti-HDV | Anti-HDV IgM | Antigene Delta | Criterio di accettazione |
|-------------------------|-------------------|--|--|--|--------------------------|
| Sensibilità diagnostica | Campioni positivi | 100 Indicazione dei marcatori di HBV | 50 Indicazione dei marcatori di HBV | 10 Indicazione dei marcatori di HBV | ≥ 98 % |
| Specificità diagnostica | Campioni negativi | 200 Inclusi campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti | 200 Inclusi campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti | 200 Inclusi campioni clinici 50 campioni potenzialmente interferenti | ≥ 98 % |

Tabella 9: gruppi sanguigni ABO, rhesus (C, c, D, E, e) e Kell

| | 1 | 2 | 3 |
|----------------|------------------------------------|--|---|
| Specificità | N. di test per metodo raccomandato | N. totale di campioni da analizzare per il lancio di un prodotto | N. totale di campioni da analizzare per una nuova formulazione o per l'uso di reagenti ben caratterizzati |
| Anti A, B e AB | 500 | 3 000 | 1 000 |
| Anti-D | 500 | 3 000 | 1 000 |
| Anti-C, c, E | 100 | 1 000 | 200 |
| Anti-e | 100 | 500 | 200 |
| Anti-K | 100 | 500 | 200 |

Criteria di accettazione:

Per tutti i reagenti citati i risultati dei test devono essere comparabili con quelli di reagenti riconosciuti che abbiano prestazioni accettabili per quanto riguarda la reattività dichiarata del dispositivo. Per i reagenti conosciuti, in caso di variazione o estensione dell'applicazione o dell'uso sono stati modificati o estesi, altri test devono essere eseguiti conformemente ai requisiti indicati nella colonna 1.

La valutazione delle prestazioni dei reagenti anti-D deve comprendere test su una serie di campioni RhD deboli e RhD parziali, a seconda dell'uso previsto del prodotto.

Qualifiche:

Campioni clinici: 10 % della popolazione analizzata
 Campioni neonatali: > 2 % della popolazione analizzata
 Campioni ABO: > 40 % A,B positivo
 «D debole»: > 2 % Rhesus positivo

Tabella 10: criteri di rilascio dei lotti per i gruppi sanguigni ABO, rhesus (C, c, D, E, e) e Kell

Requisiti di analisi di specificità per ogni reagente

1. Reagenti per test

| Reagenti per gruppi sanguigni | | Numero minimo di cellule di controllo da analizzare | | | | | |
|-------------------------------|-------------------|---|----------|---|-------------------|------|----|
| | Reazioni positive | | | | Reazioni negative | | |
| | A1 | A2B | Ax | | B | O | |
| Anti-A | 2 | 2 | 2 (*) | | 2 | 2 | |
| | B | A1B | | | A1 | O | |
| Anti-B | 2 | 2 | | | 2 | 2 | |
| | A1 | A2 | Ax | B | O | | |
| Anti-AB | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | | |
| | | | | | | | |
| | R1r | R2r | D debole | | r'r | r'r | rr |
| Anti-D | 2 | 2 | 2 (*) | | 1 | 1 | 1 |
| | R1R2 | R1r | r'r | | R2R2 | r''r | rr |
| Anti-C | 2 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 |
| | R1R2 | R1r | r'r | | R1R1 | | |
| Anti-c | 1 | 2 | 1 | | 3 | | |
| | R1R2 | R2r | r''r | | R1R1 | r'r | rr |
| Anti-E | 2 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 |
| | R1R2 | R2r | r''r | | R2R2 | | |
| Anti-e | 2 | 1 | 1 | | 3 | | |
| | Kk | | | | kk | | |
| Anti-K | 4 | | | | 3 | | |

(*) Solo con tecniche raccomandate qualora sia dichiarata la reattività verso questi antigeni.

Nota: i reagenti policlonali devono essere testati su un panel di cellule più ampio per confermare la specificità e per escludere la presenza di anticorpi contaminanti indesiderati.

Criteri di accettazione:

Per ogni lotto di reagenti i risultati devono essere inequivocabilmente positivi o negativi per tutte le tecniche raccomandate, conformemente ai risultati ottenuti con i dati della valutazione delle prestazioni.

2. Materiali di controllo (globuli rossi)

Il fenotipo dei globuli rossi utilizzati per il controllo dei reagenti per la tipizzazione dei gruppi sanguigni sopraelencati deve essere confermato utilizzando un dispositivo riconosciuto.