



VILNIAUS UNIVERSITETO
MEDICINOS FAKULTETAS



GAGT keliami kokybės reikalavimai: ES, PSO rekomendacijos, kokybės ir kiti kriterijai pasirenkant GAGT

Doc. dr. Dalius Vitkus
VULSK LMC vadovas,

Lietuvos laboratorinės medicinos draugijos pirmininkas

2020-11-18 Europos Komisijos Rekomendacija

- Šioje rekomendacijoje valstybėms narėms pateikiamos gairės dėl greitųjų antigenų testų SARS-CoV-2 infekcijai nustatyti, remiantis 2020 m. spalio 28 d. Europos Komisijos rekomendacija dėl COVID-19 tyrimų strategijų.
- Visų pirma rekomendacijoje daugiausia dėmesio skiriama kriterijams, kurie turi būti taikomi parenkant greituosius antigenų testus, aplinkybėms, kuriomis tikslinga naudoti greituosius antigenų testus, darbuotojams, kurie atlieka testus, greitųjų antigenų tyrimų bei jų rezultatų validacijai ir abipusiam pripažinimui.



Bruselis, 2020 11 18
C(2020) 8037 final

KOMISIJOS REKOMENDACIJA

2020 11 18

dėl greitųjų antigenų testų naudojimo SARS-CoV-2 infekcijai diagnozuoti

2020-11-18 Europos Komisijos Rekomendacija

- Europos rinkoje atsiranda vis daugiau naujos kartos greitesnių ir pigesnių testų, kurie leidžia aptikti virusinius baltymus (antigenus), gali būti naudojami esamai infekcijai nustatyti.
- 2021-01-31 d. duomenimis į Europos Komisijos COVID-19 *in vitro* diagnostikos priemonių ir testavimo metodų duomenų bazę yra įtraukti 178 „CE“ ženklų pažymėti greitieji antigenų testai

https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices/4?marking=Yes&principle=ImmunoAssay-Antigen&format=Rapid%20diagnostic%20test&manufacturer=&text_name=#form_content

IVDD 98/79/EB ir IVDR 2017/746

- Direktyvoje 98/79/EB yra nustatyta šiuo metu taikoma greitųjų antigenų testų pateikimo rinkai reglamentavimo sistema. Pagal Direktyvą gamintojas, laikydamasis šios direktyvos I priede nustatytų reikalavimų, turi parengti SARS-CoV-2 greitųjų antigenų testų techninę bylą, kurioje būtų aiškiai nurodyta, kad testas yra saugus ir toks veiksmingas, kaip ir numatė gamintojas. Po to gamintojas pats gali išduoti ES atitikties deklaraciją ir paženklinti savo priemonę CE ženklu.
- Nuo 2022 m. gegužės 26 d. Direktyva bus pakeista Reglamentu (ES) 2017/746 dėl *in vitro* diagnostikos medicinos priemonių. Pagal reglamentą greitiesiems antigenų testams bus taikomi griežtesni reikalavimai dėl jų veiksmingumo, o notifikuoti įstaiga juos turės išsamiai įvertinti.

IVDD 98/79/EB

- Pagal Direktyvą 98/79/EB gamintojas turi nurodyti numatyta priemonės paskirtį ir kad priemonė turi būti sukurta ir pagaminta taip, kad tiktu tai numatytai paskirčiai, įskaitant numatyta naudotoja ir klinikinius aspektus, pavyzdžiui, tiksline gyventojų grupe.
- Gamintojas taip pat turi nurodyti priemonės analitinio veiksmingumo lygius, kurie turi atitikti numatyta paskirtį.
- Valstybės narės turi galimybę apriboti tam tikrų priemonių prieinamumą, jei jos mano, kad toks apribojimas atitinka sveikatos apsaugos ir saugos arba visuomenės sveikatos interesus.
- Testų pasirinkimas nacionaliniu lygmeniu priklauso nuo testų prieinamumo ir taikomų nacionalinių tyrimų strategijų – pavyzdžiui, nuo to, kokiais tikslais bei deriniais testai yra skirti naudoti ir kokie veiksmingumo lygiai yra priimtini atsižvelgiant į atitinkamos valstybės narės, regiono, konkrečios sveikatos įstaigos ar pacientų grupės epidemiologinę ir klinikinę padėtį

PSO laikinosios gairės

- 2020 m. rugšėjo 11 d. PSO paskelbė laikinąsias gaires dėl greitųjų antigenų testų naudojimo COVID-19 nustatyti, kuriose pateikė šalims skirtų rekomendacijų dėl galimo šių testų vaidmens ir būtinybės atlikti kruopščią jų atranką.
- Kaip pabrėžia PSO, nors greitieji antigenų testai gali būti naudingi diagnozuojant SARS-CoV-2 infekciją įvairiomis aplinkybėmis ir scenarijais, jų klinikinis veiksmingumas dar nėra optimalus, todėl juos naudoti reikėtų atsargiai.
- PSO rekomenduoja naudoti greituosius antigenų testus, kurie atitinka minimalius veiksmingumo reikalavimus (t. y. jautrumas > 80 %, o specifiškumas > 97 %).

Tyrimo metodo charakteristikos

	Sergantis	Sveikas	
Testas teigiamas	Teisingai teigiamas	Klaidingai teigiamas	Teigiama predikcinė vertė
Testas neigiamas	Klaidingai neigiamas	Teisingai neigiamas	Neigiama predikcinė vertė
	Testo jautrumas	Testo specifiškumas	

- **Tyrimo metodo jautrumas** – tai teisingai teigiamų rezultatų dalis iš rezultatų visumos;
- **Tyrimo metodo specifiškumas** – tai teisingai neigiamų rezultatų dalis iš rezultatų visumos.

Table 2. NPV and PPV at 0.5, 1.0, 10 and 20% Covid-19 prevalence using a test with two different sensitivities and specificities, for comparison of typical performance of rapid antigen and RT-PCR tests (conceptual example)

Example prevalence	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV	True positive	False positive	True negative	False negative	Nr with disease	Nr of positive tests in total
50/100 000	0.8	0.98	1.000	0.020	40	1 999	97 951	10	50	2 039
50/100 000	0.98	0.999	1.000	0.329	49	100	99 850	1	50	149
100/100 000	0.8	0.98	1.000	0.038	80	1 998	97 902	20	100	2 078
100/100 000	0.98	0.999	1.000	0.495	98	100	99 800	2	100	198
500/100 000	0.8	0.98	0.999	0.167	400	1 990	97 510	100	500	2 390
500/100 000	0.98	0.999	1.000	0.831	490	100	99 401	10	500	590
1 000/100 000	0.8	0.98	0.998	0.288	800	1 980	97 020	200	1 000	2 780
1 000/100 000	0.98	0.999	1.000	0.908	980	99	98 901	20	1 000	1 079
5 000/100 000	0.8	0.98	0.989	0.678	4 000	1 900	93 100	1 000	5 000	5 900
5 000/100 000	0.98	0.999	0.999	0.981	4 900	95	94 905	100	5 000	4 995
10 000/100 000	0.8	0.98	0.978	0.816	8 000	1 800	88 200	2 000	10 000	9 800
10 000/100 000	0.98	0.999	0.998	0.991	9 800	90	89 910	200	10 000	9 890
20 000/100 000	0.8	0.98	0.951	0.909	16 000	1 600	78 400	4 000	20 000	17 600
20 000/100 000	0.98	0.999	0.995	0.996	19 600	80	79 920	400	20 000	19 680
50 000/100 000	0.8	0.98	0.831	0.976	40 000	1 000	49 000	10 000	50 000	41 000
50 000/100 000	0.98	0.999	0.980	0.999	49 000	50	49 950	1 000	50 000	49 050

GAGT charakteristikos

- Atlikti greitųjų antigenų testų klinikinio vertinimo tyrimai rodo, kad jų jautrumas siekia nuo 29 % iki 93,9 %, o tyrimo specifiškumas – nuo 80,2 % iki 100 %, palyginti su auksinio standarto AT-PGR tyrimu.
- Greitųjų antigenų testų jautrumas padidėja, jei jie atliekami asmenims, kuriems simptomai yra pasireiškę prieš ≤ 5 dienas, ir tiriamuose tepinėliuose viruso koncentracija yra didelė ($Ct < 25$).

2020-11-18 Europos Komisijos Rekomendacija

- Jei greitasis antigenų testas naudojamas tirti asmenų grupei, kurioje infekcija labai paplitusi, neigiami rezultatai turėtų būti patvirtinti atliekant AT-PGR tyrimą arba pakartotinį greitąjį antigenų testą.
- Jei greitasis antigenų testas naudojamas tirti asmenų grupei, kurioje infekcija mažai paplitusi, teigiami rezultatai turėtų būti patvirtinti atliekant AT-PGR tyrimą arba pakartotinį greitąjį antigenų testą.
- Abiem atvejais patvirtinamojo tyrimo naudojimas ir pasirinkimas priklauso nuo toleruotinos rizikos, susijusios su neaptiktais teigiamais atvejais arba nustatytais klaidingai teigiamais atvejais.

2020-11-18 Europos Komisijos Rekomendacija

- Prieš patvirtinant greitųjų antigenų testų naudojimą, turi būti užtikrinta, kad tokie testai yra pažymėti CE ženklu ir kad, prieš pradėdant juos naudoti klinikinėje praktikoje, šie testai buvo **validuoti**, pagal atitiktą standartiniams AT-PGR tyrimams ir tikslinėje gyventojų grupėje bei numatytomis naudojimo aplinkybėmis.
- Valstybės narės, atlikdamos nepriklausomą greitųjų antigenų testų validaciją, turėtų naudoti ECDC parengtas technines gaires dėl greitųjų antigenų testų naudojimo COVID-19 (*ECDC technical guidance, Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19, paskelbta 2020-11-18*), ypač dėl šių testų klinikinės validacijos, kad užtikrintų rezultatų patikimumą ir palyginamumą.
- Testų, kuriuos nacionaliniu lygmeniu validavo viena valstybė narė ir kurie atitinka šios rekomendacijos jautrumo ir specifiškumo kriterijus, rezultatus turėtų pripažinti kitos valstybės narės.

**2020-12-04 d. SAM ĮSAKYMAS Nr. V-2797
DĖL COVID-19 LIGOS (KORONAVIRUSO INFEKCIJOS)
NUSTATYMO TYRIMŲ IR SEROLOGINIŲ TYRIMŲ
ATLIKIMO TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO**

- 9. Antigeno testai gali būti naudojami, kai užtikrinama, kad:
- 9.1. testai COVID-19 ligos (koronaviruso infekcijos) simptomų turintiems asmenims atliekami ne vėliau kaip per 5 paras nuo simptomų pradžios, sąlytį su patvirtintu ar įtariamu COVID-19 ligos (koronaviruso infekcijos) atveju turėjusiems asmenims – ne vėliau kaip per 7 paras po turėto sąlyčio;
- 9.2. kai antigeno testų rezultatus vertina ir interpretuoja sveikatos priežiūros specialistas;
- 9.3. antigeno testų jautrumas turi būti ne mažesnis nei 90 proc. lyginant su PGR tyrimais ėminiams, kurių ciklo slenkstis $Ct < 25$, specifiškumas – ne mažesnis nei 99 proc.

2020-11-18 Europos Komisijos Rekomendacija

- Dažnai nekreipiama dėmesio į svarbiausią dalyką – kaip paimamas tepinėlis. Turėtų būti parengti protokolai, kaip veiksmingai paimti ir perduoti tepinėlius.
- Turi būti griežtai laikomasi gamintojo nurodymų dėl tepinėlių ėmimo, saugaus tvarkymo, naudojimo ir pašalinimo, įskaitant nurodymus dėl tepinėlių tipo ir numatyto naudojimo.
- Imant tepinėlius, juos tvarkant ir tiriant turi būti taikomos tinkamos biologinės saugos priemonės.

Išvados

- Gali būti naudojami tik IVDD 98/79/EB nustatytus reikalavimus atitinkantys ir CE paženklininti GAGT.
- Antigeno testų jautrumas turi būti ne mažesnis nei 90 proc. lyginant su PGR tyrimais ėminiams, kurių ciklo slenkstis $Ct < 25$, specifiškumas – ne mažesnis nei 99 proc.
- Prieš pradedant GAGT naudoti klinikinėje praktikoje, šie testai turi būti validuoti, pagal atitiktį standartiniams AT-PGR tyrimams tikslinėje gyventojų grupėje bei numatytomis naudojimo aplinkybėmis.
- Antigeno testų rezultatus vertina ir interpretuoja sveikatos priežiūros specialistas.

Ačiū už dėmesį!

