32002D0364

РЕШЕНИЕ НА КОМИСИЯТА
от 7 май 2002 година
относно общите технически спецификации на медицинската апаратура за диагностика in vitro

(нотифицирано под номер C(2002) 1344)

(текст от значение за ЕИП)

(2002/364/ЕО)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на Европейската общност,

като взе предвид Директива 98/79/ЕО на Европейския парламент и Съвета от 27 октомври 1998 г. относно медицинската апаратура за диагностика in vitro ([1]), и по-специално член 5, параграф 3, втора алинея от нея,

като има предвид, че:

(1) Директива 98/79/ЕО определя основните изисквания, на които трябва да отговорят медицинската апаратура за диагностика in vitro, пуснати на пазара и разпорежда, че ако отговарят на съответните хармонизирани стандарти, може да се счита, че отговарят на съответните съществени изисквания.

(2) Като изключение от тези общи положения, определянето на общите технически спецификации взема под внимание досегашната практика на някои държави-членки, в които за някои апаратури, предназначени главно за оценка на безопасността при кръводаряване и дарение на органи, тези спецификации са приети от публичните власти. Тези общи технически спецификации могат да бъдат използвани за оценка и преоценка на характеристиките.

(3) Научни експерти, представители на различни заинтересовани страни бяха привлечени за изработването на общите технически спецификации.

(4) Директива 98/79/ЕО разпорежда на държавите-членки да приемат за отговаряща на основните изисквания апаратурата, която е разработена и произведена в съответствие с общите технически спецификации, изработени за някои апаратури, които принадлежат към най-високорисковата категория. Тези спецификации трябва да определят по подходящ начин критериите за оценка и преоценка на характеристиките, критериите за освобождаване на партидите, референтните методи и референтните материали.

(5) Производителите по принцип трябва да са задължени да спазват общите технически спецификации. Ако по надлежно мотивирани причини, те не се придържат към тези спецификации, те трябва да приемат решения на ниво, което да е най-малкото еквивалентно на тях.

(6) Предвидените в настоящата директива мерки са съобразени със становището на комитета, създаден по силата на член 6, параграф 2 от Директива 90/385/ЕИО на Съвета ([2]),

ПРИЕ НАСТОЯЩОТО РЕШЕНИЕ:

Член 1

Техническите спецификации, определени в приложението към настоящата директива, са приети в качеството им на общи технически спецификации на медицинска апаратура за диагностика in vitro от приложение II, списък А от Директива 98/79/ЕО.

Член 2

Адресати на настоящото решение са държавите-членки.

Съставено в Брюксел на 7 май 2002 година.

За Комисията

Erkki LIIKANEN

Член на Комисията

([1]) ОВ L 331 от 7.12.1998 г., стр. 1.

([2]) ОВ L 189 от 20.7.1990 г., стр. 17.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОТС — ОБЩИ ТЕХНИЧЕСКИ СПЕЦИФИКАЦИИ НА МЕДИЦИНСКАТА АПАРАТУРА ЗА ДИАГНОСТИКА IN VITRO

1. ОБЛАСТ НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Настоящите общи технически спецификации се прилагат към апаратурата от приложение II, списък A:

— реактиви и реактивни продукти, включително и свързаните с тях материали за еталониране и контрол, за определяне на следните кръвни групи: система ABO, резус фактор (C, c, D, E, e), anti-Kell,

— реактиви и реактивни продукти, включително и свързаните с тях материали за еталониране и контрол, за откриване, потвърждаване и количествено определяне в проби на хора на маркерите за инфекция на СПИН HIV (HIV 1 и 2), HTLV I и II и хепатит B, C и D.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Чувствителност (диагностична)

Вероятност за определена апаратура да даде положителен резултат при наличие на белязан (таргетен) маркер.

Действително положителна

Проба, за която се знае, че е положителна спрямо белязания маркер и е определена правилно от апаратурата.

Погрешно отрицателна

Проба, за която се знае, че е положителна спрямо белязания маркер и е определена погрешно за отрицателна от апаратурата.

Специфичност (диагностична)

Вероятност определена апаратура да даде отрицателен резултат при отсъствие на белязания маркер.

Погрешно положителна

Проба, за която се знае, че е отрицателна спрямо белязания маркер и е определена погрешно за положителна от апаратурата.

Действително отрицателна

Проба, за която се знае, че е отрицателна спрямо белязания маркер и е определена правилно от апаратурата.

Аналитична чувствителност

За целите на приложението на общите технически спецификации (ОТС), под „аналитична чувствителност“ се разбира границата на детекция, тоест най-малкото количество от белязания маркер, което може да бъде детектирано с точност.

Аналитична специфичност

Възможност на метода за определяне единствено на белязания маркер.

Техники за усилване на нуклеиновите киселини (NAT)

За целите на настоящия документ, под „NAT“ се разбират тестове за откриване и/или количествено определяне на нуклеинови киселини или чрез усилване на белязаната последователност, или на сигнал, или чрез хибридизация.

Бърз тест

За целите на настоящия документ, под „бърз тест“ се разбира тестът, разработен за даване на бърз резултат, когато извършването му се осъществява върху пациента и който може да се осъществи единствено отделно или за една ограничена серия.

Устойчивост

Под „устойчивост“ на техниката на провеждане на анализ се разбира мярката за неговата възможност да не бъде повлиян от слаби, но преднамерени промени на параметрите на метода, и която при нормални условия на употреба дава показания за неговата надеждност.

Общ процент на грешки

Под „общ процент на грешки“ се разбира честотата на поява на грешки, когато цялата процедура се извършва в съответствие с предписанията на производителя.

3. ОБЩИ ТЕХНИЧЕСКИ СПЕЦИФИКАЦИИ (ОТС) ЗА ПРОДУКТИТЕ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ II, СПИСЪК А ОТ ДИРЕКТИВА 98/79/ЕО

3.1. **ОТС за оценка на характеристиките на реактивите и реактивните продукти за откриване, потвърждаване и количествено определяне в проби на хора с маркери за инфекция от СПИН HIV (HIV 1 и 2), HTLV I и II и хепатит B, C и D:**

ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

3.1.1. Апаратурата за откриване на вирусни инфекции, която е пусната на пазара за извършване на тестове за откриване и/или за диагностика, трябва да отговаря на същите изисквания за чувствителност и за специфичност (таблица 1).

3.1.2. Апаратурата, предназначена от производителя за извършване на тестове върху телесни течности, различни от серум и плазма (например урина, слюнка), трябва да отговаря на същите изисквания по отношение на ОТС за чувствителност и специфичност, като тестовете върху серум или плазма. Оценката на характеристиките на тези тестове върху тези флуиди трябва да се проведе в съпоставителен план с проведени върху същия пациент тестове върху серум или плазма, също както тестовете върху съответния серум или плазма.

3.1.3. Апаратурата, която производителят е предназначил за извършване на самодиагностика, като например при използване в домашни условия, трябва да отговаря на същите изисквания по отношение на ОТС за чувствителност и специфичност, като подобната апаратура за професионално използване. Елементите, които имат значение за оценката на характеристиките, трябва да бъдат проведени (или повторени) от подходящи непрофесионални потребители, за да бъде прието за ефективно действието на апаратурата и на упътването ѝ за употреба.

3.1.4. Всички оценки на характеристиките трябва да са основани на пряко сравнение с одобрена апаратура, която има приемливи характеристики. Апаратурата, която се използва за сравнението, трябва да има маркировка за съответствие CE, ако се намира на пазара в момента на оценяването на характеристиките.

3.1.5. Ако една оценка дава резултати, които се разминават, тези несъответствия трябва да бъдат решени в рамките на възможното, например:

— чрез извършване на оценка на несъответстващата проба с помощта на допълнителни тестове,

— чрез използване на други методи или маркери,

— чрез изследване на клиничното състояние и диагностиката на пациента,

— чрез тестове на проби, получени чрез последователно вземане.

3.1.6. Оценките на характеристиките се извършват върху популация, която е съпоставима с тази на Европа.

3.1.7. Използваните положителни проби за оценка на характеристиките трябва да бъдат подбрани по такъв начин, че да са представителни за различните стадии на инфекция, за различните профили на антитела, различните генотипове, различните подтипове, и т.н.

3.1.8. Що се отнася до кръвните тестове за откриване (с изключение на AgHBs—тестовете), всички действително положителни проби трябва да бъдат определени за положителни от апаратурата, която трябва да получи маркировка за съответствие CE (таблица 1). Що се отнася до AgHBs-тестове, общите характеристики на новата апаратура трябва да са най-малкото равностойни на тези на одобрената апаратура (точка 3.1.4). Чувствителността на теста за диагностика в ранна фаза (сероконверсия) зависи от нивото на развитие на техниката. Допълнителните проверки на същия панел или на други панели на сероконверсия, когато са извършени от нотифицирания орган или от производителя, трябва да потвърдят първоначалните данни от оценката на характеристиките (таблица 1).

3.1.9. Използваните отрицателни проби по време на извършване на оценка на характеристиките трябва да бъдат представителни за определената група изследвана за целите на теста (като например кръводарители, хоспитализирани пациенти, бременни жени).

3.1.10. За оценките на показателите на тестовете за откриване (таблица 1), групите на изследваните кръводарители трябва да бъдат най-малко от два центъра за кръводаряване и трябва да представляват последователни неселекционирани кръводарявания, за да се изключат първите кръводарители.

3.1.11. Устройствата трябва да имат специфичност не по-ниска от 99,5 % за кръводаряването, освен ако не е предписано друго в приложените таблици. Специфичността се изчислява въз основа на честотата на положителните повторяеми резултати (погрешно положителни) между кръводарителите, които са отрицателни спрямо белязания маркер.

3.1.12. В рамките на оценката на характеристиките, апаратурите се оценяват с цел определянето на ефекта от евентуални интерферентни субстанции, които зависят в известна степен от състава на реактива и от конфигурацията на теста. Те се идентифицират в рамките на анализа на риска, наложен от съществените изисквания, които се прилагат за всяка нова апаратура, но могат да включват например:

— проби, представляващи „сродни“ инфекции,

— проби от многодетни жени (т.е. от жени, които са раждали няколко пъти) или от пациенти, които са положителни спрямо ревматологичния фактор,

— за рекомбинантните антигени, човешки антитела срещу компонентите на системата за генна експресия (например анти-E.coli, противогъбични).

3.1.13. Що се отнася до апаратурите, които производителят е предназначил за използване със серум и с плазма, оценяването на характеристиките трябва да докаже еквивалентността спрямо серума и плазмата. Това доказване трябва да се извърши въз основа на минимум 50 кръводарявания.

3.1.14. Що се отнася до апаратурите, които производителят е предназначил за използване с плазма, оценяването на характеристиките се определя от характеристиките на апаратурата, която използва всички антикоагуланти, посочени от производителя за използване с тази апаратура. Това доказване трябва да се извърши въз основа на минимум 50 кръводарявания.

3.1.15. В рамките на наложения анализ на риска, общият процент на грешки, който дава погрешно отрицателни резултати, се определя от тестове, повтарящи се върху слабо положителни проби.

3.2. **Допълнителни изисквания, приложими към техниките за усилване на нуклеинови киселини (NAT)**

Таблица 2 представя критериите за оценка на характеристиките на NAT.

3.2.1. Що се отнася до тестовете за усилване на белязаната проба, контрол за функционалност за всяка тестова проба (вътрешен контрол) трябва да отговаря на нивото, достигнато от технологиите. Този контрол трябва да се използва, при възможност, в продължение на целия процес: екстракция, усилване/хибридизация, детекция.

3.2.2. Аналитичната чувствителност или граница на детекцията на NAT трябва да бъде изразена чрез гранична стойност, която е положителна при 95 %, т.е. равна на концентрацията на аналита, когато 95 % от резултатите са положителни след каскадна дилюция на международен еталонен материал, като например стандарт на Международната здравна организация (МЗО) или еталонирани референтни материали.

3.2.3. Детекцията на генотипа трябва да се докаже чрез подходящо удостоверяване валидността на концепцията за начало на реакцията или за сондата и трябва също така да бъде призната за валидна чрез тестване на проби на характерни генотипове.

3.2.4. Количествените NAT-тестове трябва да следват международните стандарти или еталонираните референтни материали, в зависимост от наличностите, и да се изразяват в международни единици, използвани във въпросната област на приложение.

3.2.5. NAT-тестовете трябва да се използват за откриване на вирусите в проби, които са отрицателни относно антитела, като например пробите за предварителна сероконверсия. Поведението на вирусите в имунизиращи комплекси може да се различава от това на свободните вируси, например по време на етап на центрофугиране. Следователно е важно изследванията за устойчивост да включат проби, които са отрицателни относно антитела (предварителна сероконверсия).

3.2.6. Що се отнася до научните изследвания на явленията, за които се смята, че е възможно да се проявят по-късно, е необходимо да се бъдат проведени минимум пет серии по време на изследванията за устойчивост, като се редуват силно положителни и силно отрицателни проби. Силно положителните проби трябва да съдържат проби, показващи високи вирални стойности, появяващи се спонтанно.

3.2.7. Общият процент на грешки на нивото на погрешно отрицателните резултати, трябва да се определи чрез тестване на слабо позитивни проби. Те трябва да съдържат вирусна концентрация, която е еквивалентна на трикратната вирусна концентрация, положителна при 95 %.

3.3. **ОТС за проверяване на освобождаването от производителя на реактиви и реактивни продукти за откриване, потвърждаване и количествено определяне на проби на хора с маркери за инфекция от СПИН HIV (HIV 1 и 2), HTLV I и II и хепатит B, C и D (единствено имунологични тестове).**

3.3.1. Критериите за контрол по освобождаването от производителя осигуряват възможността всяка партида да идентифицира по еднозначен начин съответните антигени, епитопи и антитела.

3.3.2. Проверката за освобождаването от производителя трябва да се извърши върху минимум 100 проби, които са отрицателни за наличие на въпросния аналит.

3.4. **ОТС за оценка на характеристиките на реактивите и реактивните продукти за определяне на антигени на кръвна група: система ABO (A, B), резус фактор (C, c, D, E, e), и Kell (K)**

Таблица 9 представя критериите за оценка на характеристиките на реактивите и реактивните продукти за определянето на кръвните групи: система ABO (A, B), резус фактор (C, c, D, E, e), и Kell (K)

3.4.1. Всички оценки за характеристиките са основани върху пряко сравнение с една одобрена апаратура, която има приемливи характеристики. Апаратурата, която се използва за сравнението, трябва да има маркировка за съответствие CE, ако се намира на пазара в момента на оценяването на характеристиките.

3.4.2. Ако едно оценяване дава резултати, които не си съответстват, тези несъответствия трябва да бъдат решени в рамките на възможното, например:

— чрез оценка на несъответстващата проба посредством извършване на допълнителни тестове,

— чрез използване на друг метод.

3.4.3. Оценките на характеристиките се извършват върху популация, която е съпоставима с тази на Европа.

3.4.4. Положителните проби, които се използват за оценка на характеристиките, се избират като се включват вариращи и отслабени фенотипове.

3.4.5. В рамките на оценката на характеристиките, апаратурите се оценяват с цел определяне на ефекта от евентуални интерферентни субстанции, които зависят в голяма степен от състава на реактива и от конфигурацията на теста. Те се идентифицират в рамките на анализ на риска, наложен от съществените изисквания, които се прилагат за всяка нова апаратура.

3.4.6. Що се отнася до апаратурите, които производителят е предназначил за използване с плазма, оценяването на характеристиките се определя от характеристиките на апаратура, която използва всички антикоагуланти, посочени от производителя за използване с тази апаратура. Това доказване трябва да се извърши въз основа на минимум 50 кръводарявания.

3.5. **ОТС за проверка на освобождаването от производителя на реактиви и реактивни продукти за определяне на антигените на кръвна група: система ABO (A, B), резус фактор (C, c, D, E, e), и Kell (K)**

3.5.1. Критериите за контрол на освобождаването от производителя осигуряват възможността всяка партида да идентифицира по еднозначен начин съответните антигени, епитопи и антитела.

3.5.2. Таблица 10 представя критериите за проверка на освобождаването от производителя.

Таблица 1: **Тестове за откриване: anti-HIV 1 и 2, anti-HTLV I и II, anti-HCV, AgHBs, anti-HBc**

		anti-HIV 1 и 2	anti-HTLV I и II	anti-HCV	AgHBs	anti-HBc
Диагностична чувствителност	Положителни проби	400 HIV 1 100 HIV 2 включително 40 подтипа non- B, всички подтипове HIV 1 трябва да бъдат представени с не по-малко от 3 проби/подтипове	300 HTLV I 100 HTLV II	400 включително генотипове 1a-4a: най-малко 20 проби/генотип генотипове 4 non-a и 5: най-малко 10 проби/генотип	400 включително като се имат предвид и подтиповете	400 включително оценка на други маркери HBV
	Панели за сероконверсия	20 панела 10 допълнителни панели (при нотифицирания орган или производителя)	Да се определи в зависимост от наличностите	20 панела 10 допълнителни панела (при нотифицирания орган или производителя)	20 панела 10 допълнителни панела (при нотифицирания орган или производителя)	Да се определи в зависимост от наличностите
Аналитична чувствителност	Стандарти				0,5 ng/ml (френско-английски стандарт в очакване на стандарта на МЗО)	
Специфичност	Дарители без подбор (включително първите дарители)	5000	5000	5000	5000	5000
	Хоспитализирани пациенти	200	200	200	200	200
	Проби с кръстосана потенциална реакция (FR+, сходни вируси, бременни жени, и т. н.)	100	100	100	100	100

Таблица 2: **Тестове NAT за HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (качествени и количествени, различни от молекулярен типаж)**

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Критерии за приемливост
NAT	Качествени тестове	Качествени тестове	Качествени тестове	Количествени тестове личествените тестове HIV	Качествени тестове	Количествени тестове Както за количествените тестове HIV	Както за количествени тестове	Количествени тестове Както за ко-Количествени тестове HIV	
Чувствителност Граница на детекция Определяне на аналитичната чувствителност (UI/ml; на базата на стандартите на МЗО или на еталонирани референтни материали)	В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ [1]: няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %	Граница на детекция: както при качествените тестове Граница на количествено определяне: дилюции (полу-log 10 или по-малко) за еталонирани референтни разтвори, определяне на долната и горната граница на количествено определяне, постоянство, точност, поле на „линейно“ измерване, „динамично поле“. Да се докаже репродуктивността при различни нива на концентрация	В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ [1]: няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %		В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ [1]: няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %		В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ [1]: няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %		
Генотип/подтип ефикасност на дилюцията/количественото определяне	Най-малко 10 проби от подтип (в зависимост от наличностите) Супернатанти от клетъчна култура (която може да замести редките подтипове HIV-1) В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ [1]. При положение, че еталонираните референтни подтипове са налични; елементите на транскрипция in vitro могат да бъдат опция	Серии от дилюции от всички генотипове (съответни подтипове, за предпочитане от референтни материали в зависимост от наличностите Чрез подходящи методи могат да бъдат използвани количествени определяния на елементите на транскрипция или плазмиди	Най-малко 10 проби от подтип (в зависимост от наличностите) В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ [1] При положение, че еталонираните референтни подтипове са налични; елементите на транскрипция in vitro могат да бъдат опция		При положение, че еталонираните референтни подтипове са налични В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ [1]. При положение, че еталонираните референтни подтипове са налични; елементите на транскрипция in vitro могат да бъдат опция		При положение, че еталонираните референтни подтипове са налични В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на РЕ. [1]При положение, че еталонираните референтни подтипове са налични; елементите на транскрипция in vitro могат да бъдат опция		

[1] Ръководство на Европейската фармакопея.

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Критерии за приемливост
NAT	Качествени тестове	Качествени тестове	Качествени тестове	Количествени тестове личествените тестове HIV	Качествени тестове	Количествени тестове Както за количествения тестове HIV	Както за количествени тестове	Количествени тестове Както за количествени тестове HIV	
Диагностична специфичност Отрицателни проби	500 кръводарители	100 кръводарители	500 кръводарители		500 кръводарители		500 индивидуални кръводарявания		
Маркери с потенциална кръстосана реакция	Доказване на съответствието на концепцията на теста (например чрез сравнение на последователности) и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за човешки ретровирус (например: HTLV)	Както за качествените тестове	Доказване на съответствието на концепцията на теста и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за човешки флавивирус (например: HGV, YFV)		Доказване на съответствието на концепцията на теста и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за други вируси с ДНК		Доказване на съответствието на концепцията на теста и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за един човешки ретровирус (например: HIV)		
Устойчивост		Както за качествените тестове							
Кръстосана контаминация	Най-малко пет серии като се редуват силно положителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		Най-малко пет серии като се редуват силно положителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		Най-малко пет серии като се редуват силно положителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		Най-малко пет серии като се редуват силно положителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		
Инхибиция	Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		
Общ процент на грешки на нивото на погрешно отрицателните резултати	Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		99 % от положителните тестове

Бележка: Критерий за приемливост на „общ процент на грешките на нивото на погрешно отрицателните резултати“: 99 % от положителните тестове.

Таблица 3: **Бързи тестове anti-HIV 1 и 2, anti-HCV, AgHBs, anti-HBc, anti-HTLV I и II**

		HIV 1 и 2	HCV	AgHBs	anti-HBc	anti-HTLV I и II	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	Критерии идентични с тези за тестове за откриване	Критерии идентични с тези за тестове за откриване	Критерии идентични с тези за тестове за откриване	Критерии идентични с тези за тестове за откриване	Критерии идентични с тези за тестове за откриване	Критерии идентични с тези за тестове за откриване
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	1000 кръводарявания 200 клинични проби 200 клинични проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	1000 кръводарявания 200 клинични проби 200 клинични проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	1000 кръводарявания 200 клинични проби 200 клинични проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	1000 кръводарявания 200 клинични проби 100 потенциално интерферентни проби	1000 кръводарявания 200 клинични проби 200 клинични проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Таблица 4: **Допълнителни тестове за потвърждение за anti-HIV 1 и 2, anti-HTLV I и II, anti-HCV, AgHBs**

		Тест за потвърждение anti-HIV	Тест за потвърждение HTLV	Допълнителен тест HCV	Тест за потвърждение AgHBs	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	200 HIV 1 и 100 HIV 2 Включна проби, представляващи различни стадии на инфекцията и профили на антитела	200 HTLV I и 100 HTLV II	300 HCV Включва проби, представляващи различни стадии на инфекцията и модели антитела генотипове 1-4a: 15 проби; генотипове 4 (non a), 5:5 проби; 6: в зависимост от наличностите	300 AgHBs Включна проби, представляващи различни стадии на инфекцията 20 проби „силно позитивни“ (> 50 ng AgHBs/ml); 20 проби, близки до граничната стойност	Правилно идентифициране като положителен (или неопределен), а не като отрицателен
	Панели за сероконверсия	15 панели за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание		15 панели за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание	15 панели за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание	
Аналитична чувствителност	Стандарти				Стандарти AgHBs (AdM, NIBSC, M3O)	
Диагностична чувствителност	Отрицателни проби	200 кръводарявания 200 клинични проби, включващи бременни жени 50 потенциално интерферентни проби, включително проби, които са дали неопределени резултати при други тестове за потвърждение	200 кръводарявания 200 клинични проби, включващи бременни жени 50 потенциално интерферентни проби, вкл. проби, които са дали неопределени резултати при други тестове за потвърждение	200 кръводарявания 200 клинични проби, включващи бременни жени 50 потенциално интерферентни проби, вкл. проби, които са дали неопределени резултати при други тестове за потвърждение	20 недействително положителни за съответния тест за откриване [1] 50 потенциално интерферентни проби	Няма недействително отрицателни резултати) няма неутрализация [1]

[1] Критерий за приемливост: няма неутрализация при теста за потвърждение на AgHBs.

Таблица 5: **Антиген HIV 1**

		Антигенен тест HIV 1	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	50 позитивни за AgHIV 1 50 супернатанти от клетъчна култура, включваща различни подтипове HIV 1 и HIV 2	Правилно идентифициране (след неутрализация)
	Панели за сероконверсия	20 панела за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание	
Аналитична чувствителност	Стандарти	ADM или 1-ва международна референция	< 50 pg/ml
Диагностична специфичност		200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	≥ 99,5 % след неутрализация

Таблица 6: **Тест за серотипаж HCV**

		Тест за серотипаж HCV 1	Критерии за приемливост Диагностична чувствителност
	Положителни проби	200 включително генотипове 1-4a: > 20 проби 4 (non a); 5: > 10 проби; 6: в зависимост от наличностите	≥ 95 % съответствие между серотипаж и генотипаж
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	100	

Таблица 7: **Маркери HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-Hbe, AgHBe**

		Anti-HBs	Anti-HBC IgM	Anti-HBe	AgHBe	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	100 ваксинирани лица 100 лица, заразени по естествен път	200 включващи проби на различни стадии на инфекция (остра/хронична и т.н.)	200 включващи проби на различни стадии на хронична инфекция, и т.н).	200 включващи проби на различни стадии на инфекция (остра/хронична и т.н.)	≥ 98 %
	Панели за сероконверсия	10 панела на последователни проби или сероконверсии anti-HBs	В зависимост от наличностите			
Аналитична чувствителност	Стандарти	Стандарт на МЗО			Стандарт PEI:	Anti-HBs:< 10 mUI/ml
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	500 включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	≥ 98 %

Таблица 8: **Маркери VHD: anti-VHD, anti-VHD IgM, антиген Delta**

		Anti-VHD	Anti-VHD IgM	Антиген Delta	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	100 Индикация на маркери HBV	50 Индикация на маркери HBV	50 Индикация на маркери HBV	≥ 98 %
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	200 включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	≥ 98 %

Таблица 9: **Кръвни групи ABO, резус фактор (C, c, D, E, e) и Kell**

Специфичност	1	2	3
	Брой на тестове за всеки препоръчан метод	Общ брой на проби за тестване при пускане на нов продукт	Общ брой на проби за тестване при нова формулировка или при използване на добре характеризирани реактиви
Anti-A, B и AB	500	3000	1000
Anti-D	500	3000	1000
Anti-C, c, E	100	1000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Критерии за приемливост:

Всички отбелязани по-горе реактиви трябва да дадат тестови резултати, сравними с тези на одобрените реактиви с приемливи характеристики по отношение на предвидената реактивност на апаратурата. За одобрените реактиви, в случай на промяна или разширение на приложението или на употребата, е необходимо да се проведат други тестове в зависимост от изискванията, които са визирани в колона 1, фигуриращи по-горе.

Оценката на характеристиките на реактивите anti-D включва тестове върху серия от проби RhD слабо и Rh частично, в зависимост от предназначението на продукта.

Качествено определение:

Клинични проби 10 % от тестваната популация

Неонатални проби: > 2 % от тестваната популация

Проби ABO > 40 % A, B положителен

„D слабо“ > 2 % от положителните резуси.

Таблица 10: **Критерии за освобождаване на партиди за кръвни групи ABO, резус фактор (C,c,D,E,e) и Kell**

Изисквания, които се прилагат при оценката за специфичността на всеки реактив

1. **Реактиви за тест**

Реактиви за кръвно групиране				Минимален брой клетки за тестови контрол				
	Положителни реакции					Отрицателни реакции		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anti-A	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anti-B	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Anti-AB	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	D слабо			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		

(*) Единствено чрез препоръчани методи, потвърждаващи реактивността срещу тези антигени.

Бележка: Поликлоничните реактиви трябва да се тестват върху по-голям панел от клетки, за да се потвърди специфичността и изключи присъствието на нежелателни контаминантни антитела.

Бележка:

Поликлоничните реактиви трябва да се тестват върху по-голям панел от клетки, за да се потвърди специфичността и изключи присъствието на нежелателни контаминантни антитела. *Критерии за приемливост:* Всяка партида от реактиви трябва да даде недвусмислени положителни или отрицателни резултати относно всички препоръчани методи, съгласно получените резултати от данните за оценка на характеристиките.

2. **Материали за контрол (червени кръвни телца)**

Фенотипът на червените кръвни телца, който е използван за контрол на реактивите за определяне на кръвния тип, трябва да бъде потвърден с използване на одобрено устройство.