II

(Aktai, priimti remiantis EB ir (arba) Euratomo steigimo sutartimis, kurių skelbti neprivaloma)

SPRENDIMAI

KOMISIJA

KOMISIJOS SPRENDIMAS

2009 m. vasario 3 d.

kuriuo keičiamas Komisijos sprendimas 2002/364/EB dėl bendrųjų techninių specifikacijų, taikomų *in vitro* diagnostikos medicinos prietaisams

(pranešta dokumentu Nr. C(2009) 565)

(Tekstas svarbus EEE)

(2009/108/EB)

EUROPOS BENDRIJŲ KOMISIJA,

atsižvelgdama į Europos bendrijos steigimo sutartį,

atsižvelgdama į 1998 m. spalio 27 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 98/79/EB dėl *in vitro* diagnostikos medicinos prietaisų [1], ypač į jos 5 straipsnio 3 dalies antrą pastraipą,

kadangi:

(1) *In vitro* diagnostikos medicinos prietaisų bendros techninės specifikacijos yra nustatytos Komisijos sprendimu 2002/364/EB [2].

(2) Visuomenės sveikatos labui ir siekiant atsižvelgti į techninę pažangą, įskaitant prietaisų veikimo ir analitinio jautrio tobulėjimą, yra tikslinga peržiūrėti Sprendime 2002/364/EB nustatytas bendrąsias technines specifikacijas.

(3) Reikėtų performuluoti ir patikslinti greitojo tyrimo sąvoką. Siekiant aiškumo turėtų būti įrašytos kitų sąvokų apibrėžtys.

(4) Siekiant suderinti technines specifikacijas su dabartine mokslo ir technikos praktika reikia atnaujinti daugelį mokslinių ir techninių nuorodų.

(5) ŽIV atrankinės patikros tyrimų reikalavimai turėtų būti patikslinti. Siekiant užtikrinti, kad bendrosiose techninėse specifikacijose būtų nurodyti šiuolaikinės technologijos požiūriu tinkami veikimo kriterijai, reikia įrašyti kombinuotų ŽIV antikūnų ir antigenų tyrimų reikalavimus ir įtraukti mėginių ėmimo tam tikriems tyrimams specifikaciją.

(6) Todėl Sprendimo 2002/364/EB priedas turi būti atitinkamai pakoreguotas ir, siekiant aiškumo, pakeistas.

(7) Gamintojams, kurių prietaisai jau yra rinkoje, turėtų būti suteiktas pereinamasis laikotarpis, kad jie galėtų prisitaikyti prie naujų bendrųjų techninių specifikacijų. Kita vertus, visuomenės sveikatos labui gamintojams, kurie to nori, turėtų būti leidžiama taikyti naujas bendrąsias technines specifikacijas dar iki pereinamojo laikotarpio pabaigos.

(8) Šiame sprendime numatytos priemonės atitinka pagal Tarybos direktyvos 90/385/EEB [3] 6 straipsnio 2 dalį įsteigto komiteto nuomonę,

[1] OL L 331, 1998 12 7, p. 1.
[2] OL L 131, 2002 5 16, p. 17.
[3] OL L 189, 1990 7 20, p. 17.

PRIĖMĖ ŠĮ SPRENDIMĄ:

1 straipsnis

Sprendimo 2002/364/EB priedas pakeičiamas šio sprendimo priedo tekstu.

2 straipsnis

Šis sprendimas taikomas nuo 2010 m. gruodžio 1 d. tiems prietaisams, kurie pirmą kartą pateikti rinkai iki 2009 m. gruodžio 1 d.

Visiems kitiems prietaisams jis taikomas nuo 2009 m. gruodžio 1 d.

Tačiau valstybės narės leidžia gamintojams taikyti priede nustatytus reikalavimus anksčiau negu nustatyta pirmojoje ir antrojoje dalyse.

3 straipsnis

Šis sprendimas skirtas valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 2009 m. vasario 3 d.

Komisijos vardu

Günter VERHEUGEN

Pirmininko pavaduotojas

PRIEDAS

„PRIEDAS

DIAGNOSTIKOS *IN VITRO* MEDICINOS PRIETAISŲ BENDROSIOS TECHNINĖS SPECIFIKACIJOS

1. TAIKYMO SRITIS

Šiame priede nustatytos bendrosios techninės specifikacijos taikomos Direktyvos 98/79/EB II priedo A sąrašui.

2. APIBRĖŽTYS IR TERMINAI

(Diagnostinis) jautris

Tikimybė, kad prietaisas parodys teigiamą rezultatą, kai yra tiriamasis žymuo.

Tikrai teigiamas

Kai žinoma, kad iš žmogaus organizmo paimtas ėminys teigiamas tiriamojo žymens atžvilgiu, o prietaisas jį nustato teisingai.

Tariamai neigiamas

Kai žinoma, kad iš žmogaus organizmo paimtas ėminys teigiamas tiriamojo žymens atžvilgiu, o prietaisas jį nustato klaidingai.

(Diagnostinis) specifiškumas

Tikimybė, kad prietaisas parodys neigiamą rezultatą, kai nėra tiriamojo žymens.

Tariamai teigiamas

Kai žinoma, kad iš žmogaus organizmo paimtas ėminys neigiamas tiriamojo žymens atžvilgiu, o prietaisas jį nustato klaidingai.

Tikrai neigiamas

Kai žinoma, kad iš žmogaus organizmo paimtas ėminys neigiamas tiriamojo žymens atžvilgiu, o prietaisas jį nustato teisingai.

Analitinis jautris

Analitinis jautris gali būti išreikštas kaip aptikimo riba: t. y. mažiausias, kurį galima tiksliai nustatyti, tiriamojo žymens kiekis.

Analitinis specifiškumas

Analitinis specifiškumas reiškia metodo gebą nustatyti tik tiriamąjį žymenį.

Nukleino rūgščių amplifikacijos metodai (NAM)

„NAM“ terminas yra vartojamas tyrimuose, kurių metu aptinkamas ir (arba) kiekybiškai nustatomas nukleino rūgščių skaičius, arba taikant tiriamos sekos pagausinimą, kai stiprinamas signalas, arba taikant hibridizaciją.

Greitasis tyrimas

„Greitasis tyrimas“ – kokybinės ar pusiau kiekybinės *in vitro* diagnostikos medicinos prietaisai, naudojami atskirai arba nedidelėmis serijomis, kuriuose taikomos pusiau automatinės procedūros ir kurie skirti greitam rezultatui gauti.

Atsparumas

Tyrimo metodo atsparumas – tai jo geba išlikti nepaveiktam, veikiant nedideliems, bet sąmoningai taikomiems parametrų pokyčiams, ir, jį taikant įprastu būdu, gaunami jo patikimumo įrodymai.

Visos sistemos sutrikimų rodiklis

Visos sistemos sutrikimų rodiklis – tai sutrikimų dažnis, kai visas procesas yra atliekamas taip, kaip nurodo gamintojas.

Patvirtinimo tyrimas

Patvirtinimo tyrimas – tyrimas, naudojamas atrankinės patikros tyrimo gautam rezultatui patvirtinti.

Viruso tipo nustatymo tyrimas

Viruso tipo nustatymo tyrimas – tai tyrimas, naudojamas jau žinomų teigiamų mėginių tipo nustatymui, netaikomas pirminei infekcinės ligos diagnostikai ar atrankinei patikrai.

Serokonversiniai ŽIV mėginiai

Serokonversiniai ŽIV mėginiai:

— p24 antigeno ir (arba) ŽIV RNR tyrimų rezultatai teigiami; ir

— pripažinti visais antikūnų nustatymo atrankinės patikros tyrimais; ir

— patvirtinimo tyrimų rezultatai teigiami arba neaiškūs.

Ankstyvosios serokonversijos ŽIV mėginiai

Ankstyvosios serokonversijos ŽIV mėginiai:

— p24 antigeno ir (arba) ŽIV RNR tyrimų rezultatai teigiami; ir

— pripažinti ne visais antikūnų nustatymo atrankinės patikros tyrimais; ir

— patvirtinimo tyrimų rezultatai neaiškūs arba neigiami.

3. DIREKTYVOS 98/79/EB II PRIEDE NURODYTŲ PRODUKTŲ BENDROSIOS TECHNINĖS SPECIFIKACIJOS (BTS)

3.1. **Reagentų ir reagentų produktų, skirtų iš žmogaus organizmo paimtuose mėginiuose ŽIV infekcijos (ŽIV 1 ir 2), ŽTLV I ir II bei hepatito B, C, D žymenims aptikti, patvirtinti ir kiekybiškai įvertinti, veikimo vertinimo bendrosios techninės specifikacijos**

Bendrieji principai

3.1.1. Prietaisai, kuriais aptinkamos virusinės infekcijos, pateikti rinkai siekiant juos taikyti atrankinės patikros arba diagnostinių tyrimų atlikimui, turi atitikti 1 lentelėje nustatytus jautrio ir specifiškumo reikalavimus. Žr. ir 3.1.11 principą dėl atrankinės patikros tyrimų.

3.1.2. Prietaisai, kuriuos gamintojas numatė kitiems organizmo skysčiams, bet ne serumui ar plazmai, tirti, pvz., šlapimui, seilėms ir t. t., turi atitikti tuos pačius bendrųjų techninių specifikacijų jautrio ir specifiškumo reikalavimus, kaip ir tiriant serumą ar plazmą. Siekiant įvertinti veikimą, to paties asmens mėginiai ištiriami tyrimais, kurie turi būti patvirtinti, ir atitinkamais serumo arba plazmos tyrimais.

3.1.3. Prietaisai, kuriuos gamintojas numatė savityros tikslams, t. y. siekiant taikyti namų sąlygomis, turi atitikti tuos pačius bendrųjų techninių specifikacijų jautrio ir specifiškumo reikalavimus, kaip ir atitinkami prietaisai, kuriuos naudoja specialistai. Konkrečias veikimo dalis vertina (arba vertinimą pakartoja) atitinkami naudotojai ne specialistai, kad būtų galima įvertinti šio prietaiso veikimą ir naudojimo instrukcijas.

3.1.4. Veikimas įvertinamas tiesiogiai lyginant su žinomu moderniausiu tinkamai veikiančiu prietaisu. Palyginimui naudojamas prietaisas turi būti paženklintas „CE“ ženklu, jeigu vertinant jis yra rinkoje.

3.1.5. Jeigu vertinant gaunami prieštaringi tyrimo rezultatai, dėl šių rezultatų apsisprendžiama kiek įmanoma, pavyzdžiui:

— įvertinant prieštaringą mėginį taikant kitas tyrimų sistemas,

— taikant alternatyvų metodą arba žymenį,

— patikslinant paciento klinikinę būklę ir diagnozę bei

— ištiriant vėliau paimtus mėginius.

3.1.6. Veikimas vertinamas europinei populiacijai lygiavertėje populiacijoje.

3.1.7. Veikimo vertinime naudoti teigiami iš žmogaus organizmo paimti mėginiai yra parenkami siekiant atspindėti skirtingus konkrečios ligos (-ų) stadijas, skirtingas antikūnų struktūras, skirtingus genotipus, skirtingus potipius, mutacijas ir t. t.

3.1.8. Tikrai teigiamų ir serokonversinių mėginių jautris vertinamas taip:

3.1.8.1. Diagnostinio tyrimo jautris serokonversijos metu turi atspindėti tikrą būklę. Neatsižvelgiant į tai, ar notifikuotoji įstaiga arba gamintojas vėlesnius tyrimus atlieka ta pačia arba papildoma serokonversijos plokštele, gautais rezultatais patvirtinami pirminiai veikimo vertinimo duomenys (žr. 1 lentelę). Serokonversijos plokštelės turėtų būti pradėtos tirti nuo neigiamų kraujo tyrimų, o kraujo tyrimo intervalai turėtų būti nedideli.

3.1.8.2. Taikant kraujo atrankos prietaisus (išskyrus HBsAg ir anti-HBc tyrimus), visi tikrai teigiami mėginiai nustatomi kaip teigiami, naudojant prietaisą, kurį būtina pažymėti ženklu „CE“ (1 lentelė). Atliekant HBsAg ir anti-HBc tyrimus, naujo prietaiso bendras veikimas turi būti lygiavertis žinomo prietaiso veikimui (žr. 3.1.4 punktą).

3.1.8.3. Dėl ŽIV tyrimų:

— visi serokonversiniai ŽIV mėginiai laikomi teigiamais; bei

— bent 40 ankstyvosios serokonversijos ŽIV mėginių tikrinama. Rezultatai turėtų atitikti moderniausius.

3.1.9. Atrankinės patikros tyrimų veikimo vertinimas apima 25 teigiamus (jeigu įmanoma retųjų infekcinių ligų atveju) „tos pačios dienos“ šviežio serumo mėginius ir (arba) plazmos mėginius (< 1 diena po mėginio paėmimo).

3.1.10. Vertinant veikimą naudojami neigiami mėginiai nustatomi taip, kad būtų atspindėta tiriamoji populiacija, kuriai buvo skirtas tas tyrimas, pvz., kraujo donorams, hospitalizuotiems ligoniams, nėščioms moterims ir pan.

3.1.11. Kai vertinami atrankinės patikros tyrimai (1 lentelė), ne mažiau kaip iš dviejų kraujo donorų centrų ištiriamos kraujo donorų populiacijos. Donorinio kraujo sekos sudaromos taip, kad nebūtų atmesti pirmą kartą kraują duodantys donorai.

3.1.12. Prietaisų specifiškumas turi būti ne mažesnis kaip 99,5 % donorų kraujo, jeigu pridėtose lentelėse nenurodyta kitaip. Specifiškumas apskaičiuojamas naudojant pakartotinai reaktyvių (t. y. tariamai teigiamų) rezultatų, gautų tiriant konkretaus žymens neigiamus donorų kraujo mėginius, dažnį.

3.1.13. Prietaisai vertinami siekiant nustatyti galinčių trukdyti medžiagų poveikį ir tai yra veikimo vertinimo dalis. Galinčios trukdyti medžiagos, kurios turi būti įvertintos, tam tikru mastu priklausys nuo reagento sudėties ir tyrimo metodo. Galinčios trukdyti medžiagos nustatomos kaip dalis rizikos analizės, kuri pagal esminius reikalavimus turi būti taikoma kiekvienam naujam prietaisui, bet gali apimti, pavyzdžiui:

— ėminius, kuriuose yra „gimininga“ infekcija,

— ėminius iš daug kartų gimdžiusios moters, t. y. iš moterų, kurios buvo nėščios daugiau nei vieną kartą, arba pacientų, turinčių teigiamą reumatoidinį faktorių,

— rekombinantinius antigenus, žmogaus antikūnus prieš ekspresijos sistemą, pvz., anti-E. coli arba antikūnai prieš mieles.

3.1.14. Prietaisų, kuriuos gamintojas numatė naudoti kartu su serumu ir plazma, veikimo vertinimas turi parodyti serumo ir plazmos ekvivalentiškumą. Tai įrodoma ištyrus ne mažiau kaip 50 donorų kraujo ėminių (25 teigiamus ir 25 neigiamus).

3.1.15. Prietaisų, skirtų naudoti su plazma, veikimo vertinimas patvirtina prietaiso veikimą naudojant visus antikoaguliantus, kuriuos gamintojas nurodo naudoti su šiuo prietaisu. Tai įrodoma ištyrus ne mažiau kaip 50 donorų kraujo ėminių (25 teigiamus ir 25 neigiamus).

3.1.16. Kaip dalis būtinos rizikos analizės, tariamai neigiamus rezultatus nulemiantis visos sistemos blogo veikimo rodiklis nustatomas pakartotinai tiriant silpnai teigiamus mėginius.

3.1.17. Jeigu II priedo A sąraše įrašytas naujas *in vitro* diagnostikos medicinos prietaisas, kurio bendrosios techninės specifikacijos nėra nustatytos, turėtų būti atsižvelgta į susijusio prietaiso bendrąsias technines specifikacijas. Susiję prietaisai gali būti nustatomi įvairiai, pvz., pagal tą pačią ar panašią naudojimo paskirtį ar panašią riziką.

3.2. **Papildomi ŽIV antikūnų ir (arba) antigenų kombinuotų tyrimų reikalavimai**

3.2.1. ŽIV antikūnų ir (arba) antigenų kombinuoti tyrimai, skirti anti-ŽIV antikūnams ir p24 antigenams aptikti, apimantys ir pavienių p24 antigenų nustatymą, turi atitikti 1 ir 5 lentelėse nurodytus reikalavimus, įskaitant p24 antigeno tyrimo analitinio jautrio kriterijus.

3.2.2. ŽIV antikūnų ir (arba) antigenų kombinuoti tyrimai, skirti anti-ŽIV antikūnams ir p24 antigenams aptikti, neapimantys pavienių p24 antigenų nustatymo, turi atitikti 1 ir 5 lentelėse nurodytus reikalavimus, išskyrus p24 antigeno tyrimo analitinio jautrio kriterijus.

3.3. **Papildomi nukleininių rūgščių amplifikacijos metodų (NAM) reikalavimai**

NAM tyrimų veikimo vertinimo kriterijus galima rasti 2 lentelėje.

3.3.1. Atliekant tiriamos sekos pagausinimo tyrimus kiekvieno tiriamo mėginio funkcionalumo kontrolė (vidinė kontrolė) turi atspindėti moderniausią. Ši kontrolė kiek įmanoma naudojama viso proceso, t. y. ekstrahavimo, gausinimo (hibridizacijos), aptikimo, metu.

3.3.2. Analitinis jautrumas arba aptikimo riba atliekant NAM tyrimus išreiškiama 95 % teigiamos ribinės vertės. Tai yra analitės koncentracija, kai 95 % tyrimų gaunami teigiami rezultatai, atlikti serijiniu būdu atskiedus tarptautinę pamatinę medžiagą, pvz., PSO standartą atitinkančią medžiagą arba kalibruotas pamatines medžiagas.

3.3.3. Genotipo aptikimas įrodomas atlikus atitinkamo pradmens arba zondo projekto vertinimą, taip pat gali būti patvirtintas ištiriant genotipiškai apibūdintus mėginius.

3.3.4. NAM kiekybinių tyrimų rezultatai siejami su tarptautiniais standartais arba kalibruotomis pamatinėmis medžiagomis, jeigu tokios yra, ir išreiškiami tarptautiniais vienetais, taikomais specialioje srityje.

3.3.5. NAM tyrimai gali būti naudojami virusui aptikti neigiamuose antikūnų tyrimų mėginiuose, t. y. preserokonversiniuose mėginiuose. Virusai imunokompleksų viduje gali elgtis kitaip nei laisvi virusai, pvz., centrifuguojant. Todėl svarbu, kad gyvybingumo tyrimuose būtų įtraukti neigiami antikūnų (preserokonversiniai) mėginiai.

3.3.6. Tiriant galimą pernešimą gyvybingumo tyrimuose, atliekami ne mažiau kaip penki tyrimai su besikeičiančiais stipriai teigiamais ir neigiamais mėginiais. Stipriai teigiami mėginiai paruošiami iš ėminių su natūraliai pasireiškiančiais didelės koncentracijos virusų titrais.

3.3.7. Visos sistemos blogo veikimo rodiklis, nulemiantis tariamai neigiamus rezultatus, nustatomas ištiriant silpnai teigiamus mėginius. Silpnai teigiamuose mėginiuose virusų koncentracija turi būti lygi 3 × 95 % teigiamos ribinės virusų koncentracijos.

3.4. **BTS, skirtos gamintojų išleidžiamų reagentų ir iš reagentų pagamintų gaminių, kurie naudojami siekiant iš žmogaus organizmo paimtuose mėginiuose aptikti, patvirtinti ir kiekybiškai įvertinti ŽIV infekcijos (ŽIV 1 ir 2), ŽTLV I ir II bei hepatito B, C, D (tik imunologiniai tyrimai) žymenis, tyrimui**

3.4.1. Gamintojo išleidžiamos partijos tyrimo kriterijais užtikrinama, kad naudojant kiekvieną partiją bus nuosekliai nustatomi antigenai, epitopai ir antikūnai.

3.4.2. Tiriant gamintojų išleidžiamą partiją atrankinės patikros tyrimams atlikti, iš žmogaus organizmo paimama ne mažiau kaip 100 ėminių, neigiamų atitinkamos analitės atžvilgiu.

3.5. **BTS, skirtos vertinti veikimui reagentų ir iš reagentų pagamintų gaminių šiems kraujo grupių antigenams aptikti: AB0 kraujo grupių sistemos AB01 (A), AB02(B), AB03 (A, B); Rh kraujo grupių sistemos RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell kraujo grupių sistemos KEL1 (K).**

Kriterijai, skirti vertinti reagentų ir iš reagentų pagamintų gaminių veikimą šiems kraujo grupių antigenams aptikti: AB0 kraujo grupių sistemos AB01 (A), AB02(B), AB03 (A, B); Rh kraujo grupių sistemos RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell kraujo grupių sistemos KEL1 (K) galima rasti 9 lentelėje.

3.5.1. Veikimas įvertinamas tiesiogiai lyginant su žinomu moderniausiu tinkamai veikiančiu prietaisu. Palyginimui naudojamas prietaisas turi būti paženklintas „CE“ ženklu, jeigu vertinant jis yra rinkoje.

3.5.2. Jeigu vertinant gaunami prieštaringi tyrimo rezultatai, dėl šių rezultatų apsisprendžiama kiek įmanoma, pavyzdžiui:

— įvertinant prieštaringą mėginį taikant kitas tyrimų sistemas,

— pritaikant alternatyvų metodą.

3.5.3. Veikimas vertinamas europinei populiacijai lygiavertėje populiacijoje.

3.5.4. Teigiami veikimo vertinime naudojami ėminiai parenkami taip, kad atspindėtų kintamos ir silpnos antigenų ekspresijos išraiškas.

3.5.5. Prietaisai vertinami siekiant nustatyti galinčių trukdyti medžiagų poveikį ir tai yra veikimo vertinimo dalis. Galinčios trukdyti medžiagos, kurios turi būti įvertintos, tam tikru mastu priklausys nuo reagento sudėties ir tyrimo metodo. Galinčios trukdyti medžiagos nustatomos kaip dalis rizikos analizės, kuri pagal būtiniausius reikalavimus turi būti taikoma kiekvienam naujam prietaisui.

3.5.6. Prietaisų, skirtų naudoti su plazma, veikimo vertinimas patvirtina prietaiso veikimą naudojant visus antikoaguliantus, kuriuos gamintojas nurodo naudoti su šiuo prietaisu. Tai įrodoma ištyrus ne mažiau kaip 50 donorų kraujo ėminių.

3.6. **BTS, skirtos vertinti reagentų ir iš reagentų pagamintų gaminių veikimą šiems kraujo grupių antigenams aptikti: AB0 kraujo grupių sistemos AB01 (A), AB02(B), AB03 (A, B); Rh kraujo grupių sistemos RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell kraujo grupių sistemos KEL1 (K).**

3.6.1. Gamintojo išleidžiamos partijos tyrimo kriterijais užtikrinama, kad naudojant kiekvieną partiją bus nuosekliai nustatomi antigenai, epitopai ir antikūnai.

3.6.2. Gamintojo partijos išleidimui taikomi reikalavimai pateikiami 10 lentelėje.

1 lentelė

„Atrankinės patikros“ tyrimai: anti-ŽIV 1 ir 2, anti-ŽTLV I ir II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-ŽV 1/2	Anti-ŽTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostinis jautris	Teigiami mėginiai	400 ŽIV-1 100 ŽIV-2 Įskaitant 40 ne B potipių mėginių, visų ŽIV/1 potipių turėtų būti bent po 3 mėginius kiekvieno	300 ŽTLV-I 100 ŽTLV-II	400 (teigiami mėginiai) Įskaitant įvairių infekcijos stadijų ir skirtingas antikūnų struktūras atitinkančius mėginius. 1–4 genotipai: > 20 mėginių kiekvienam genotipui (įskaitant ne a potipio 4 genotipo mėginius); 5: > 5 mėginių; 6: jei nurodyta.	400 Įskaitant svarstomus potipius	400 Įskaitant kitų HBV žymenų vertinimą
	Serokonversijos plokštelės	20 plokštelių 10 papildomų plokštelių (notifikuotoje įstaigoje ar pas gamintoją)	Nustatyti, kai bus galima	20 plokštelių 10 papildomų plokštelių (notifikuotoje įstaigoje ar pas gamintoją)	20 plokštelių 10 papildomų plokštelių (notifikuotoje įstaigoje ar pas gamintoją)	Nustatyti, kai bus galima
Analitinis jautris	Standartai				0,130 TV/ml (Antrasis tarptautinis standartas HBsAg, potipis adw2, A genotipas, NIBSC kodas: 00/588)	
Specifiškumas	Nepasirinkti donorai (įskaitant pirmą kartą duodančius kraujo)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalizuoti pacientai	200	200	200	200	200
	Galimos kryžminės kraujo ėminių reakcijos (RF+, susiję virusai, nėščios moterys, t. t.)	100	100	100	100	100

2 lentelė

NAM ŽIV 1, HCV, HBV, ŽTLV I/II tyrimai (kokybiniai ir kiekybiniai; nemolekulinis tipo nustatymas)

ŽIV1			ŽIV1		HBV		ŽTLV I/II		Priimtinumo kriterijai
NAM	kokybiniai	kiekybiniai	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	
Jautris Aptikimo riba Analitinio jautrumo riba (TV/ml; nustatytas PSO standartuose arba kalibruotose pamatinėse medžiagose)	Pagal EF patvirtinimo gairės [1]: keletas ribinės koncentracijos praskiedimo serijų; statistinė analizė (pvz. Probit analizė) remiantis bent 24 replikacijomis; 95 % ribinės vertės apskaičiavimas	Aptikimo riba: kokybiniais tyrimais; Kiekybinio nustatymo riba: kalibruotų etaloninių preparatų praskiedimai (pusė log10 ar mažiau), mažesnės žemutinės kiekybinės ribos nustatymas, preciziškumas, tikslumas, „tiesinė“ matavimo skalė, „dinaminė skalė“. Turi būti parodytas pakartojamumas esant skirtingiems koncentracijos lygiams	Pagal EF patvirtinimo gairės [1]: keletas ribinės koncentracijos praskiedimo serijų; statistinė analizė (pvz., Probit analizė) remiantis bent 24 replikacijomis; 95 % ribinės vertės apskaičiavimas		Pagal EF patvirtinimo gairės [1]: keletas ribinės koncentracijos praskiedimo serijų; statistinė analizė (pvz., Probit analizė) remiantis bent 24 replikacijomis; 95 % ribinės vertės apskaičiavimas		Pagal EF patvirtinimo gairės [1]: keletas ribinės koncentracijos praskiedimo serijų; statistinė analizė (pvz., Probit analizė) remiantis bent 24 replikacijomis; 95 % ribinės vertės apskaičiavimas		
Genotipo/potipio nustatymas/ kiekybinis veiksmingumo nustatymas	Mažiausiai 10 vieno potipio mėginių (kiek įmanoma)	Visų tinkamų genotipų/potipių, pageidautina pamatinių medžiagų (kiek įmanoma) praskiedimo serijos	Mažiausiai 10 vieno potipio mėginių (kiek įmanoma)		Kiek įmanoma (turima) genotipo kalibruotų pamatinių medžiagų		Kiek įmanoma (turima) genotipo kalibruotų pamatinių medžiagų		

ŽIV1			ŽIV1		HBV		ŽTLV I/II		Priimtinumo kriterijai
NAM	kokybiniai	kiekybiniai	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	
	Ląstelių kultūrų supernatantai (gali pakeisti tiriant retus ŽIV-1 potipius) Pagal EF patvirtinimo gaires (1) kiek įmanoma naudoti kalibruotas potipio pamatines medžiagas; alternatyva galėtų būti *in vitro* transkriptai	Gali būti naudojami transkriptai ar plazmidės, kiekybiškai nustatomi įvairiais metodais	Pagal EF patvirtinimo gaires (1) kiek įmanoma naudoti kalibruotas potipio pamatines medžiagas; alternatyva galėtų būti *in vitro* transkriptai		Pagal EF patvirtinimo gaires (1) kiek įmanoma naudoti kalibruotas potipio pamatines medžiagas; alternatyva galėtų būti *in vitro* transkriptai		Pagal EF patvirtinimo gaires (1) kiek įmanoma naudoti kalibruotas potipio pamatines medžiagas; alternatyva galėtų būti *in vitro* transkriptai		
Diagnostinis neigiamų mėginių specifiškumas	500 kraujo donorų	100 kraujo donorų	500 kraujo donorų		500 kraujo donorų		500 pavienių kraujo davinių		
Galimi kryžminio reagavimo žymenys	Tinkamo tyrimo plano įrodymai (pvz., sekų palyginimas) ir (arba) bent 10 žmogaus retroviruso atžvilgiu teigiamų mėginių (pvz., ŽTLV) tyrimas	Kokybiniais tyrimais	Tyrimų planas ir (arba) bent 10 žmogaus flaviviruso atžvilgiu teigiamų mėginių (pvz., HGV, YFV) tyrimas		Tyrimų planai ir (arba) bent 10 kitų DNR virusų atžvilgiu teigiamų mėginių tyrimas		Tyrimų planai ir (arba) bent 10 žmogaus retroviruso atžvilgiu teigiamų mėginių (pvz., HIV) tyrimas		
Atsparumas		Kokybiniais tyrimais							

ŽIV1			ŽIV1		HBV		ŽTLV I/II		Priimtinumo kriterijai
NAM	kokybiniai	kiekybiniai	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	kokybiniai	kiekybiniai kiekybiniai nustatant ŽIV	
Kryžminis užterštumas	Bent 5 tyrimai naudojant besikeičiančius stipriai teigiamus (žinomus kaip pasireiškiančius natūraliai) ir neigiamus mėginius		Bent 5 tyrimai naudojant besikeičiančius stipriai teigiamus (žinomus kaip pasireiškiančius natūraliai) ir neigiamus mėginius		Bent 5 tyrimai naudojant besikeičiančius stipriai teigiamus (žinomus kaip pasireiškiančius natūraliai) ir neigiamus mėginius		Bent 5 tyrimai naudojant besikeičiančius stipriai teigiamus (žinomus kaip pasireiškiančius natūraliai) ir neigiamus mėginius		
Slopinimas	Vidinė kontrolė, pageidautina tikrinti visą NAM procedūrą		Vidinė kontrolė, pageidautina tikrinti visą NAM procedūrą		Vidinė kontrolė, pageidautina tikrinti visą NAM procedūrą		Vidinė kontrolė, pageidautina tikrinti visą NAM procedūrą		
Visos sistemos blogo veikimo rodiklis, dėl kurio gaunami tariamai neigiami rezultatai	Bent 100 mėginių viruso koncentracija lygi 3 × 95 % teigiamos ribinės koncentracijos		Bent 100 mėginių viruso koncentracija lygi 3 × 95 % teigiamos ribinės koncentracijos		Bent 100 mėginių viruso koncentracija lygi 3 × 95 % teigiamos ribinės koncentracijos		Bent 100 mėginių viruso koncentracija lygi 3 × 95 % teigiamos ribinės koncentracijos		99 iš 100 tyrimų teigiami

([1]) Europos farmakopėjos gairės.

Pastabos: Priimtinumo kriterijai taikomi sąvokai „Visos sistemos blogo veikimo rodiklis, nulemiantis tariamai neigiamus rezultatus“ yra 99/100 teigiamų tyrimų.

Kiekybinis NAM tyrimas atliekamas bent 100 teigiamų mėginių, atitinkančių įprastas naudotojų sąlygas (pvz., nebuvo išankstinės mėginių atrankos). Lygiagrečiai turi būti pradėtas rezultatų palyginimas su kita NAM tyrimų sistema.

Kokybinis NAM diagnostinio jautrumo tyrimas atliekamas naudojant bent 10 serokonversinių plokštelių. Lygiagrečiai turi būti pradėtas rezultatų palyginimas su kita NAM tyrimų sistema.

3 lentelė

Greitieji tyrimai anti-ŽIV 1 ir 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I ir II

		Anti-ŽIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-ŽTLV-I/II	Priimtinumo kriterijai
Diagnostinis jautris	Teigiami mėginiai	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų
	Serokonversijos plokštelės	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų	Tie patys kriterijai, kaip ir atrankinės patikros tyrimų
Diagnostinis specifiškumas	Neigiami mėginiai	1 000 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 200 nėščių moterų mėginių 100 galinčių trukdyti mėginių	1 000 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 200 nėščių moterų mėginių 100 galinčių trukdyti mėginių	1 000 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 200 nėščių moterų mėginių 100 galinčių trukdyti mėginių	1 000 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 100 galinčių trukdyti mėginių	1 000 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 200 nėščių moterų mėginių 100 galinčių trukdyti mėginių	> 99 % (Anti-HBc > 96 %)

4 lentelė

Patvirtinantys/papildomi anti-ŽIV 1 ir 2, anti-ŽTLV I ir II, anti-HCV, HbsAg tyrimai

		Anti–ŽIV patvirtinantis tyrimas	Anti–ŽTLV patvirtinantis tyrimas	HCV papildomas tyrimas	HbsAg patvirtinantis tyrimas	Priimtinumo kriterijai
Diagnostinis jautris	Teigiami mėginiai	200 ŽIV-1 ir 100 ŽIV-2 Įskaitant įvairių infekcijos stadijų ir skirtingas antikūnų struktūras atitinkančius mėginius.	200 ŽTLV-I ir 100 ŽTLV-II	300 HCV (teigiami mėginiai) Įskaitant įvairių infekcijos stadijų ir skirtingas antikūnų struktūras atitinkančius mėginius. 1–4 genotipai: > 20 mėginių genotipui (įskaitant ne a potipio 4 genotipo mėginius); 5: > 5 mėginių; 6: jei nurodyta.	300 HBsAg Įskaitant įvairių infekcijos stadijų mėginius 20 „stipriai teig.“ mėginių (> 26 TV/ml); 20 ribinės vertės mėginių	Teisingas teigiamų (arba neaiškių), ne neigiamų mėginių nustatymas
	Serokonversijos plokštelės	15 serokonversijos plokštelių/žemo titro plokštelės		15 serokonversijos plokštelių/žemo titro plokštelės	15 serokonversijos plokštelių/žemo titro plokštelės	
Analitinis jautris	Standartai				Antrasis tarptautinis standartas HBsAg, potipis adw2, A genotipas, NIBSC kodas: 00/588	
Diagnostinis specifiškumas	Neigiami mėginiai	200 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių, įskaitant nėščių moterų mėginius 50 galinčių trukdyti mėginių, įskaitant mėginius, kurių kitų patvirtinančių tyrimų rezultatai nėra aiškūs	200 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių, įskaitant nėščių moterų mėginius 50 galinčių trukdyti mėginių, įskaitant mėginius, kurių kitų patvirtinančių tyrimų rezultatai nėra aiškūs	200 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių, įskaitant nėščių moterų mėginius 50 galinčių trukdyti mėginių, įskaitant mėginius, kurių kitų patvirtinančių tyrimų rezultatai nėra aiškūs	10 tariamai teigiamų mėginių, gautų atliekant atrankinės patikros tyrimo veikimo vertinimą [1] 50 galinčių trukdyti mėginių	Nėra tariamai teigiamų rezultatų/ [1] nėra neutralizacijos

[1] Priimtinumo kriterijai nėra neutralizacijos atliekant HbsAg patvirtinantį tyrimą.

5 lentelė

ŽIV 1 antigenas

		ŽIV -1 antigeno tyrimas	Priimtinumo kriterijai
Diagnostinis jautris	Teigiami mėginiai	50 ŽIV-1 Ag teigiami 50 ląstelių kultūrų supernatantų, įskaitant skirtingus ŽIV-1 potipius ir ŽIV-2	Teisingas identifikavimas (po neutralizacijos)
	Serokonversijos plokštelės	20 serokonversijos plokštelių/žemo titro plokštelės	
Analitinis jautris	Standartai	ŽIV-1 p24 antigenas, 1-asis tarptautinis pamatinis reagentas, NIBSC kodas: 90/636	≤ 2TV/ml
Diagnostinis specifiškumas		200 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 50 galinčių trukdyti mėginių	≥ 99,5 % po neutralizacijos

6 lentelė

Serotipo ir genotipo nustatymo tyrimai HCV

		HCV serotipo ir genotipo nustatymo tyrimai	Priimtinumo kriterijai
Diagnostinis jautris	Teigiami mėginiai	200 (teigiami mėginiai) Įskaitant įvairių infekcijos stadijų ir skirtingas antikūnų struktūras atitinkančius mėginius. 1–4 genotipai: > 20 mėginių genotipui (įskaitant ne a potipio 4 genotipo mėginius); 5: > 5 mėginiai; 6: jei nurodyta.	≥ 95 % serotipas ir genotipas atitinka > 95 % genotipas ir sekos nustatymas atitinka
Diagnostinis specifiškumas	Neigiami mėginiai	100	

7 lentelė

HBV žymenys: anti-HBs, anti-HBc, IgM, anti-HBe, HBeAg

		Anti-HBc	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Priimtinumo kriterijai
Diagnostinis jautris	Teigiami mėginiai	100 paskiepytų 100 natūraliai infekuotų asmenų	200 Įskaitant įvairių infekcijos stadijų (ūmi/lėtinė) mėginius Priimtinumo kriterijai turėtų būti taikomi tik ūmios infekcijos stadijos metu paimtiems mėginiams	200 Įskaitant įvairių infekcijos stadijų (ūmi/lėtinė) mėginius	200 Įskaitant įvairių infekcijos stadijų (ūmi/lėtinė) mėginius	≥ 98 %
	Serokonversijos plokštelės	10 po to atliktų arba anti-HBs serokonversijų	Kai yra			
Analitinis jautris	Standartai	PSO 1-asis tarptautinis pamatinis preparatas NIBSC Jungtinė Karalystė			Hbe – Refernzantigen 82; PEI Vokietija	Anti-HBs < 10TV/ml
Diagnostinis specifiškumas	Neigiami mėginiai	500 kraujo davinių Įskaitant klinikinius mėginius 50 galinčių trukdyti mėginių	200 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 50 galinčių trukdyti mėginių	200 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 50 galinčių trukdyti mėginių	200 kraujo davinių 200 klinikinių mėginių 50 galinčių trukdyti mėginių	≥ 98 %

8 lentelė

HDV žymenys: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta antigenas

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigenas	Priimtinumo kriterijai
Diagnostinis jautris	Teigiami mėginiai	100 Nurodantys HBV žymenys	50 Nurodantys HBV žymenys	10 Nurodantys HBV žymenys	≥ 98 %
Diagnostinis specifiškumas	Neigiami mėginiai	200 Įskaitant klinikinius mėginius 50 galinčių trukdyti mėginių	200 Įskaitant klinikinius mėginius 50 galinčių trukdyti mėginių	200 Įskaitant klinikinius mėginius 50 galinčių trukdyti mėginių	≥ 98 %

9 lentelė

Kraujo grupių antigenai AB0, Rh ir Kell kraujo grupių sistemose

	1	2	3
Specifiškumas	Tyrimų skaičius rekomenduojamam metodui	Bendras tirtinų mėginių skaičius pradiniam produktui	Bendras tirtinų mėginių skaičius naujai sudėčiai ar naudojant gerai žinomus reagentus
Anti-AB01 (anti-A), anti-AB02 (anti-B), anti-AB03 (anti-A,B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4(anti-c), anti-RH3(anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

Priimtinumo kriterijai:

Su visais pirmiau minėtais reagentais gaunami palyginami rezultatai naudojant žinomus reagentus, veikiančius tinkamai atsižvelgiant į žinomą prietaiso reaktyvumą. Žinomus reagentus, dėl kurių paraiška ar naudojimo paskirtis buvo pakeista ar išplėsta, reikėtų papildomai ištirti pagal 1 stulpelyje nurodytus reikalavimus (pirmiau).

Anti-D reagentų veikimo vertinimas apima tyrimus prieš silpno RH1 (D) ir dalinio RH1 (D) mėginius, priklausomai nuo numatomos produkto naudojimo paskirties.

Kategorijos.

Klinikiniai mėginiai: 10 % tirtos populiacijos
Naujagimių mėginiai: > 2 % tirtos populiacijos
AB0 mėginiai: 40 % A, B teigiami
„silpnas D“: > 2 % RH1 (D) teigiamų mėginių

10 lentelė

Reagentų ir iš reagentų pagamintų gaminių kraujo grupių antigenams AB0, Rh ir Kell kraujo grupių sistemose nustatyti partijos išleidimo kriterijai

Kiekvienam reagentui taikomi specifiškumo tyrimo reikalavimai

1. **Tyrimo reagentai**

Kraujo grupei nustatyti skirti reagentai	Minimalus tirtinų kontrolinių ląstelių skaičius							
	Teigiama reakcija:					Neigiama reakcija:		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anti-AB01 (anti-A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anti-AB02 (anti-B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Anti-AB03 (anti-A,B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	Silpnas D			r'r	r"r	rr
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R2R2	r"r	rr
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R1R1		
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1			3		
	R1R2	R2r	r"r			R1R1	r'r	rr
Anti-RH3 (anti-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r"r			R2R2		
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anti-KEL1 (anti-K)	4					3		

(*) Tik taikant rekomenduojamus metodus, kai reaktyvumas šių antigenų atžvilgiu yra žinomas.

Pastaba: Poliklon· niai reagentai turi būti tiriami naudojant platesnę ląstelių skalę, siekiant patvirtinti specifiškumą ir užtikrinti, kad nėra nepageidaujamų teršiančių antikūnų.

Priimtinumo kriterijai:

Kiekvienoje reagentų partijoje turi būti parodyti neabejotinai teigiami arba neigiami rezultatai, taikant visus rekomenduojamus metodus pagal rezultatus, gautus atsižvelgiant į veikimo vertinimo duomenis.

2. **Kontrolinės medžiagos (eritrocitai)**

Taikant žinomą prietaisą, reikėtų patvirtinti eritrocitų, naudojamų kontroliuojant pirmiau išvardytus kraujo grupių nustatymo reagentus, fenotipą.“