II

(Akty prijaté podľa Zmluvy o ES/Zmluvy o Euratome, ktorých uverejnenie nie je povinné)

ROZHODNUTIA

KOMISIA

ROZHODNUTIE KOMISIE

z 3. februára 2009,

ktorým sa mení a dopĺňa rozhodnutie 2002/364/ES o spoločných technických špecifikáciách diagnostických zdravotníckych pomôcok *in vitro*

[oznámené pod číslom K(2009) 565]

(Text s významom pre EHP)

(2009/108/ES)

KOMISIA EURÓPSKYCH SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu Európskeho parlamentu a Rady 98/79/ES z 27. októbra 1998 o diagnostických zdravotníckych pomôckach *in vitro* [1], a najmä na jej článok 5 odsek 3 druhý pododsek,

keďže:

(1) Spoločné technické špecifikácie diagnostických zdravotníckych pomôcok *in vitro* sú ustanovené v rozhodnutí Komisie 2002/364/ES [2].

(2) V záujme verejného zdravia a s cieľom zohľadniť technický pokrok vrátane vývoja v oblasti účinnosti a analytickej citlivosti pomôcok je vhodné, aby sa zrevidovali spoločné technické špecifikácie ustanovené rozhodnutí 2002/364/ES.

(3) Vymedzenie rýchleho testu by sa malo prepracovať, aby sa spresnil. V záujme zrozumiteľnosti by sa mali zahrnúť ďalšie vymedzenia.

(4) Na zosúladenie spoločných technických špecifikácií so súčasnými vedeckými a technickými postupmi je potrebné, aby sa aktualizovali určité vedecké a technické referencie.

(5) Mali by sa vyjasniť požiadavky na skríningové testy na HIV. V záujme zabezpečenia, aby sa kritériá účinnosti primerané súčasnej technológii odrazili v spoločných technických špecifikáciách, je potrebné pridať požiadavky na kombinované testy na HIV protilátky/antigény a ďalšiu špecifikáciu požiadaviek na vzorky pre určité testy.

(6) Príloha k rozhodnutiu 2002/364/ES by sa preto mala zodpovedajúcim spôsobom zmeniť a doplniť a v záujme jasnosti by sa mala nahradiť.

(7) Výrobcom, ktorých pomôcky sú už na trhu, by sa na účely prispôsobenia novým spoločným technickým špecifikáciám malo poskytnúť prechodné obdobie. V záujme verejného zdravia by však výrobcovia, ktorí si to prajú, mali mať možnosť uplatňovať nové spoločné technické špecifikácie pred uplynutím prechodného obdobia.

(8) Opatrenia ustanovené v tomto rozhodnutí sú v súlade so stanoviskom výboru zriadeného podľa článku 6 ods. 2 smernice Rady 90/385/EHS [3],

[1] Ú. v. ES L 331, 7.12.1998, s. 1.
[2] Ú. v. ES L 131, 16.5.2002, s. 17.
[3] Ú. v. ES L 189, 20.7.1990, s. 17.

PRIJALA TOTO ROZHODNUTIE:

Článok 1

Príloha k rozhodnutiu 2002/364/ES sa nahrádza znením prílohy k tomuto rozhodnutiu.

Článok 2

Na pomôcky, ktoré boli po prvý raz uvedené na trh pred 1. decembrom 2009, sa toto rozhodnutie uplatňuje od 1. decembra 2010.

Na ostatné pomôcky sa uplatňuje od 1. decembra 2009.

Členské štáty však výrobcom povolia, aby požiadavky uvedené v prílohe uplatňovali pred dátumami, ktoré sú uvedené v prvom a druhom odseku.

Článok 3

Toto rozhodnutie je určené členským štátom.

V Bruseli 3. februára 2009

Za Komisiu

Günter VERHEUGEN

podpredseda

PRÍLOHA

„PRÍLOHA

SPOLOČNÉ TECHNICKÉ ŠPECIFIKÁCIE (STŠ) DIAGNOSTICKÝCH ZDRAVOTNÍCKYCH POMÔCOK *IN VITRO*

1. ROZSAH PÔSOBNOSTI

Spoločné technické špecifikácie uvedené v tejto prílohe sa uplatňujú na účely zoznamu A prílohy II k smernici 98/79/ES.

2. DEFINÍCIE A TERMÍNY

(Diagnostická) citlivosť

Pravdepodobnosť, že daná pomôcka vykazuje pozitívny výsledok v prítomnosti cieľového markéra.

Správny pozitív

Vzorka, o ktorej sa vie, že je pozitívna pre cieľový markér, a ktorá je pomôckou klasifikovaná správne.

Falošný negatív

Vzorka, o ktorej sa vie, že je pozitívna pre cieľový markér, a ktorá je pomôckou nesprávne klasifikovaná.

(Diagnostická) špecifickosť

Pravdepodobnosť, že daná pomôcka vykazuje negatívny výsledok pri neprítomnosti cieľového markéra.

Falošný pozitív

Vzorka, o ktorej sa vie, že je negatívna pre cieľový markér, a ktorá je pomôckou nesprávne klasifikovaná.

Správny negatív

Vzorka, o ktorej sa vie, že je negatívna pre cieľový markér, a ktorá je pomôckou správne klasifikovaná.

Analytická citlivosť

Analytická citlivosť sa môže vyjadriť ako hranica detekcie, t. j. najmenšie množstvo cieľového markéra, ktoré sa dá presne stanoviť.

Analytická špecifickosť

Analytická špecifickosť je schopnosť metódy určiť len cieľový markér.

Techniky amplifikácie kyseliny nukleovej (NAT)

V kontexte tohto dokumentu sa označenie ‚NAT' používa pre testy na detekciu nukleových kyselín a/alebo na stanovenie ich množstva buď amplifikáciou cieľovej sekvencie, amplifikáciou signálu, alebo hybridizáciou.

Rýchly test

Rýchly test sú kvantitatívne alebo polokvantitatívne diagnostické zdravotnícke pomôcky *in vitro*, ktoré sa používajú jednotlivo alebo v malých sériách a ktoré zahŕňajú neautomatické postupy a boli navrhnuté na získanie rýchleho výsledku.

Robustnosť

Robustnosť analytického postupu je schopnosť analytického postupu zostať bez zmien pri drobných, ale úmyselných zmenách parametrov metódy, a je ukazovateľom jeho spoľahlivosti pri bežnom používaní.

Miera zlyhania celého systému

Miera zlyhania celého systému je frekvencia zlyhaní, pokiaľ sa daný proces uskutočňuje podľa pokynov výrobcu.

Potvrdzovací test

Potvrdzovací test je test používaný na potvrdenie reaktívneho výsledku skríningového testu.

Test na typizáciu vírusu

Test na typizáciu vírusu je test používaný na typizáciu prostredníctvom už známych pozitívnych vzoriek, a nie na primárnu diagnostiku infekcie alebo na skríning.

Vzorky na testovanie HIV sérokonverzie

Vzorky na testovanie HIV sérokonverzie sú

— pozitívny antigén p24 a/alebo HIV RNA a

— potvrdené všetkými skríningovými testami na protilátky a

— s pozitívnymi alebo neurčitými potvrdzovacími testami.

Vzorky na testovanie včasnej HIV sérokonverzie

Vzorky na testovanie včasnej HIV sérokonverziu sú:

— pozitívny antigén p24 a/alebo HIV RNA a

— nezistené všetkými skríningovými testami na protilátky a

— s neurčitými alebo negatívnymi potvrdzovacími testami.

3. SPOLOČNÉ TECHNICKÉ ŠPECIFIKÁCIE (STŠ) PRODUKTOV UVEDENÝCH V ZOZNAME A PRÍLOHY II K SMERNICI 98/79/ES

3.1. **STŠ na hodnotenie účinnosti činidiel a reagenčných produktov pri detekcii, potvrdzovaní a stanovovaní množstva markérov infekcie HIV (HIV 1 a 2), HTLV I a II a hepatitídy B, C a D v ľudských vzorkách**

Všeobecné zásady:

3.1.1. Pomôcky na zisťovanie vírusových infekcií uvedené na trh pre použitie buď na skríningové, alebo diagnostické testy vyhovujú požiadavkám na citlivosť a špecifickosť uvedeným v tabuľke 1. V súvislosti so skríningovými testami pozri takisto zásadu 3.1.11.

3.1.2. Prístroje určené výrobcom na testovanie telových tekutín iných ako sérum alebo plazma, napr. moč, sliny atď., vyhovujú rovnakým požiadavkám STŠ na citlivosť a špecifickosť ako sérové alebo plazmové testy. Pri hodnotení účinnosti sa testujú vzorky z tých istých jednotlivcov ako v testoch, ktoré sa majú schváliť, tak aj v príslušných testoch séra alebo plazmy.

3.1.3. Pomôcky určené výrobcom na samotestovanie, t. j. domáce použitie, vyhovujú rovnakým požiadavkám STŠ na citlivosť a špecifickosť ako príslušné pomôcky na profesionálne použitie. Relevantné časti hodnotenia účinnosti sa vykonajú (alebo zopakujú) vhodnými laickými používateľmi, aby sa potvrdilo fungovanie pomôcky a príslušný návod na použitie.

3.1.4. Všetky hodnotenia účinnosti sa vykonajú priamym porovnaním s existujúcou pomôckou, ktorá je súlade s najnovším stavom vedeckých poznatkov. Pomôcka použitá na porovnanie nesie označenie CE, pokiaľ je v čase uskutočňovania hodnotenia uvedená na trh.

3.1.5. Ak sa pri hodnotení preukážu nezrovnalosti vo výsledkoch, bude sa to riešiť v čo najvyššej možnej miere napríklad:

— hodnotením nezhodnej vzorky ďalšími systémami testovania,

— použitím alternatívnej metódy alebo markéra,

— preskúmaním klinického stavu a diagnózy pacienta a

— testovaním ďalších nasledujúcich vzoriek.

3.1.6. Hodnotenia účinnosti sa uskutočnia na populácii zodpovedajúcej európskej populácii.

3.1.7. Pozitívne vzorky použité pri hodnotení účinnosti sa vyberú tak, aby zastupovali rozličné štádiá príslušnej choroby (chorôb), rozličné súbory protilátok, rozličné genotypy, rozličné podtypy, mutanty atď.

3.1.8. Citlivosť pri správne pozitívnych vzorkách a vzorkách na sérokonverziu sa hodnotí takto:

3.1.8.1. Citlivosť diagnostického testu počas sérokonverzie musí odrážať najnovší stav vedeckých poznatkov. Výsledky ďalšieho testovania rovnakého alebo iných sérokonverzných panelov, ktoré vykoná notifikovaný orgán alebo výrobca, musia potvrdiť pôvodné údaje hodnotenia účinnosti (pozri tabuľku 1). Sérokonverzné panely by mali začínať negatívnym krvnými testami a intervaly medzi odbermi by mali byť krátke.

3.1.8.2. Pri pomôckach na rozbor krvi (s výnimkou HbsAg a anti-HBc testov) všetky správne pozitívne vzorky sa identifikujú ako pozitívne použitím pomôcky s označením CE (tabuľka 1). Pri testoch HbsAg a anti-HBc má nová pomôcka celkovú účinnosť prinajmenšom rovnakú, ako je účinnosť osvedčenej pomôcky (pozri zásadu 3.1.4.).

3.1.8.3. Pokiaľ ide o testy na HIV:

— všetky vzorky na HIV sérokonverziu sú identifikované ako pozitívne a

— testuje sa najmenej 40 vzoriek na včasnú HIV sérokonverziu. Výsledky by mali zodpovedať najnovšiemu stavu vedeckých poznatkov.

3.1.9. Hodnotenie účinnosti skríningových testov zahŕňa 25 pozitívnych (ak sú v prípade zriedkavých infekcií k dispozícii) vzoriek čerstvého séra a/alebo plazmy ‚z toho istého dňa' (≤ 1 deň po odbere vzoriek).

3.1.10. Negatívne vzorky použité na hodnotenie účinnosti sa určia tak, aby zastupovali cieľovú populáciu, pre ktorú je test určený, napríklad darcov krvi, hospitalizovaných pacientov, tehotné ženy atď.

3.1.11. Pri hodnotení účinnosti skríningových testov (tabuľka 1) sa preskúmajú skupiny darcov krvi z najmenej dvoch stredísk pre odber krvi a budú pozostávať z po sebe nasledujúcich odberov bez vylúčenia prvodarcov.

3.1.12. Pomôcky majú mať pri darovanej krvi špecifickosť najmenej 99,5 %, pokiaľ v sprievodných tabuľkách nie je uvedené inak. Špecifickosť sa vypočíta pomocou frekvencie výskytu opakovane reaktívnych (t. j. falošne pozitívnych) výsledkov u darcov krvi negatívnych na cieľový markér.

3.1.13. Súčasťou hodnotenia účinnosti bude hodnotenie, ako sú pomôcky schopné zistiť účinok potenciálnych rušivých látok. Potenciálne rušivé látky, ktoré majú byť vyhodnotené, budú do určitej miery závisieť od zloženia činidla a konfigurácie testu. Potenciálne rušivé látky sa považujú za časť analýzy rizík, ktorá sa vyžaduje v základných požiadavkách pri každej novej pomôcke, ale môžu zahŕňať napríklad:

— vzorky predstavujúce ‚príbuzné' infekcie,

— vzorky pochádzajúce od multipar, t. j. žien, ktoré boli viac ako jedenkrát tehotné, alebo pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom,

— u rekombinantných antigénov ľudské protilátky proti komponentom expresného systému, napríklad anti-E. coli alebo anti-kvasinky.

3.1.14. Pri pomôckach, ktoré výrobca určil na použitie so sérom a plazmou, sa musí hodnotením účinnosti preukázať rovnocennosť, pokiaľ ide o sérum a plazmu. Preukáže sa to najmenej na 50 odberoch (25 pozitívnych a 25 negatívnych).

3.1.15. Pri pomôckach určených na použitie s plazmou sa pri hodnotení účinnosti overí účinnosť pomôcky pomocou všetkých antikoagulantov, ktoré výrobca v súvislosti s používaním pomôcky uvádza. Preukáže sa to najmenej na 50 odberoch (25 pozitívnych a 25 negatívnych).

3.1.16. Súčasťou požadovanej analýzy rizík sa opakovanými rozbormi nízkopozitívnych vzoriek určí miera zlyhávania celého systému, vedúca k falošne negatívnym výsledkom.

3.1.17. Pokiaľ sa na novú diagnostickú zdravotnícku pomôcku *in vitro* na zozname A prílohy II osobitne nevzťahujú spoločné technické špecifikácie, mali by sa zohľadňovať spoločné technické špecifikácie súvisiacej pomôcky. Súvisiace pomôcky sa môžu určiť na rôznom základe, napríklad na základe rovnakého alebo podobného určenia alebo na základe podobných rizík.

3.2. **Dodatočné požiadavky na kombinované testy protilátok/antigénov HIV**

3.2.1. Na kombinované testy protilátok/antigénov HIV určené na detekciu anti-HIV a p24 antigénu, ktoré sú určené aj na detekciu len samotného p24 antigénu, sa vzťahuje tabuľka 1 a tabuľka 5 vrátane kritérií na analytickú citlivosť pre p24 antigén.

3.2.2. Na kombinované testy protilátok/antigénov HIV určené na detekciu anti-HIV a p24 antigénu, ktoré nie sú určené aj na detekciu len samotného p24 antigénu, sa vzťahuje tabuľka 1 a tabuľka 5 s výnimkou kritérií na analytickú citlivosť pre p24 antigén.

3.3. **Dodatočné požiadavky pre techniky amplifikácie nukleových kyselín (NAT)**

Kritériá hodnotenia účinnosti pre testy NAT sú v uvedené tabuľke 2.

3.3.1. Pri testoch amplifikácie cieľovej sekvencie je kontrola účinnosti pri každej testovanej vzorke (vnútorná kontrola) v súlade s najnovším stavom vedeckých poznatkov. Táto kontrola sa v čo najväčšej miere uplatňuje počas celého procesu, t. j. pri extrakcii, amplifikácii/hybridizácii, detekcii.

3.3.2. Analytická citlivosť alebo hranica detekcie pri testoch NAT sa vyjadrí ako 95 % pozitívna hraničná hodnota. Ide o koncentráciu analytu, pri ktorej po postupnom zriedení medzinárodného referenčného materiálu, napríklad WHO štandardných alebo kalibrovaných referenčných materiálov, 95 % testov vykazuje pozitívne výsledky.

3.3.3. Detekcia genotypu sa preukáže náležitou validáciou základu alebo sondy a potvrdí sa ešte testovaním charakterizovaných genotypizovaných vzoriek.

3.3.4. Výsledky kvantitatívnych testov NAT sú v súlade medzinárodnými normami alebo kalibrovanými referenčnými materiálmi, ak budú k dispozícii, a vyjadrujú sa v medzinárodných jednotkách využívaných v konkrétnej oblasti uplatnenia.

3.3.5. Testy NAT sa môžu použiť na detekciu vírusu vo vzorkách negatívnych na protilátky, t. j. v predsérokonverzných vzorkách. Vírusy v imunokomplexoch sa môžu správať rozdielne v porovnaní s voľnými vírusmi, napríklad vo fáze cetrifugácie. Preto je dôležité, aby sa do štúdií robustnosti zahrnuli vzorky negatívne na protilátky (predsérokonverzné).

3.3.6. Pokiaľ ide o sledovanie možného prenosu, počas štúdií robustnosti sa vykoná najmenej päť sérií testov so striedaním vysoko pozitívnych a negatívnych vzoriek. Vysoko pozitívne vzorky pozostávajú zo vzoriek s prirodzene sa vyskytujúcimi vysokými titrami vírusu.

3.3.7. Miera zlyhania celého systému vedúca k falošne negatívnym výsledkom sa určí testovaním nízko pozitívnych vzoriek. Nízko pozitívne vzorky budú obsahovať koncentráciu vírusu rovnajúcu sa trojnásobku 95 % koncentrácie pozitívneho hraničného vírusu.

3.4. **STŠ vzťahujúce sa na výrobcov pri výstupnej kontrole činidiel a reagenčných produktov na detekciu, potvrdenie a stanovenie množstva markérov infekcie HIV (HIV 1 a 2), HTLV I a II a hepatitídy B, C, D (len imunologické rozbory) v ľudských vzorkách**

3.4.1. Kritériá výrobcu na výstupnú kontrolu zabezpečia, že každá šarža bude dôsledne identifikovať relevantné antigény, epitopy a protilátky.

3.4.2. Výstupná kontrola výrobcu vzťahujúca sa na šarže skríningových testov zahŕňa najmenej 100 vzoriek negatívnych na príslušný analyt.

3.5. **STŠ pre hodnotenie účinnosti činidiel a reagenčných produktov na zisťovanie antigénov krvných skupín: systém krvnej skupiny ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); systém krvnej skupiny Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); systém krvnej skupiny Kell: KEL1 (K)**

Kritériá pre hodnotenie účinnosti činidiel a reagenčných produktov na určenie antigénov krvných skupín: systém krvnej skupiny ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); systém krvnej skupiny Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); systém krvnej skupiny Kell, KEL 1 (K), je uvedený v tabuľke 9.

3.5.1. Všetky hodnotenia účinnosti sa vykonajú priamym porovnaním existujúcou pomôckou v súlade s najnovším vývojom. Pomôcka použitá na porovnanie nesie označenie CE, pokiaľ je v čase hodnotenia uvedená trhu.

3.5.2. Ak sa v rámci hodnotenia zistia nezrovnalosti vo výsledkoch, bude sa to riešiť v najvyššej možnej miere napríklad:

— hodnotením nezhodnej vzorky ďalšími systémami testovania,

— použitím alternatívnej metódy.

3.5.3. Hodnotenia účinnosti sa uskutočnia na populácii zodpovedajúcej európskej populácii.

3.5.4. Pozitívne vzorky používané pri hodnotení účinnosti sa vyberú tak, aby zastupovali fenotypové varianty a oslabené antigény.

3.5.5. Súčasťou hodnotenia účinnosti pomôcok je stanovenie vplyvu potenciálnych rušivých látok. Uvedené látky do určitej miery závisia od zloženia činidla a konfigurácie testu. Potenciálne rušivé látky sa považujú za súčasť analýzy rizík vyžadovanej základnými požiadavkami pre každú novú pomôcku.

3.5.6. Pri pomôckach určených na použitie s plazmou sa pri hodnotení účinnosti overí výkon pomôcky pomocou všetkých antikoagulantov, ktoré výrobca v súvislosti s používaním pomôcky uvádza. Preukáže sa to najmenej na 50 odberoch.

3.6. **STŠ vzťahujúce sa na výrobcov pri výstupnej kontrole činidiel a reagenčných produktov na stanovenie antigénov krvných skupín: systém krvnej skupiny ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); systém krvnej skupiny Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); systém krvnej skupiny Kell: KEL1 (K)**

3.6.1. Kritériá výrobcu na výstupnú kontrolu zabezpečia, že každá šarža bude dôsledne identifikovať relevantné antigény, epitopy a protilátky.

3.6.2. Požiadavky vzťahujúce sa na výrobcov pri výstupnej kontrole šarží sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 1

‚Skríningové' testy: anti-HIV 1 a 2, anti-HTLV I a II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostická citlivosť	Pozitívne vzorky	400 HIV-1 100 HIV-2 vrátane 40 non-B-podtypov, všetky dostupné HIV/1 podtypy by mali byť zastúpené aspoň 3 vzorkami	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (pozitívne vzorky) vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie a predstavujúcich rozličné súbory protilátok Genotyp: 1-4: > 20 vzoriek na genotyp (vrátane non-a podtypov genotypu 4); 5: > 5 vzoriek; 6: ak je k dispozícii	400 vrátane zohľadnenia podtypov	400 Vrátane hodnotenia ostatných markérov HBV
	Sérokonverzné panely	20 panelov 10 ďalších panelov (u notifikovaného subjektu alebo výrobcu)	Určiť v závislosti od dostupnosti	20 panelov 10 ďalších panelov (u notifikovaného subjektu alebo výrobcu)	20 panelov 10 ďalších panelov (u notifikovaného subjektu alebo výrobcu)	Určiť v závislosti od dostupnosti
Analytická citlivosť	Normy				0 130 IU/ml (druhá medzinárodná norma pre HBsAg, podtyp adw2, genotyp A, kód NIBSC: 00/588)	
Špecifickosť	Náhodne vybratí darcovia (vrátane prvodarcov)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalizovaní pacienti	200	200	200	200	200
	Krvné vzorky s potenciálnou skríženou reaktivitou (RF+, súvisiace vírusy, tehotné ženy atď.)	100	100	100	100	100

Tabuľka 2

NAT testy na HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitatívne a kvantitatívne, nie molekulárna typizácia)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kritériá prijateľnosti
NAT	Kvalitatívne	Kvantitatívne	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	
Citlivosť Hranica detekcie Detekcia analytickej citlivosti (IU/ml; vymedzená na základe noriem WHO alebo kalibrovaných referenčných materiálov)	Podľa validačných pokynov EP [1] sériových riedení až do hraničnej koncentrácie, štatistická analýza (napr. analýza Probit) na základe najmenej 24 replikátov, výpočet 9 % hraničnej hodnoty	Hranica detekcie: ako pri kvalitatívnych testoch; hranica kvantifikácie: riedenie (polovica log 10 alebo menej) kalibrovaných referenčných prípravkov, určenie dolnej, hornej hranice kvantifikácie, presnosti, správnosti ‚lineárneho' rozsahu merania, ‚dynamického rozsahu'. Má sa preukázať reprodukovateľnosť pri rôznych úrovniach koncentrácie	Podľa validačných pokynov EP [1]: niekoľko sériových riedení až do hraničnej koncentrácie, štatistická analýza (napr. analýza Probit) na základe najmenej 24 replikátov, výpočet 95 % hraničnej hodnoty		Podľa validačných pokynov EP [1]: niekoľko sériových riedení až do hraničnej koncentrácie, štatistická analýza (napr. analýza Probit) na základe najmenej 24 replikátov, výpočet 95 % hraničnej hodnoty		Podľa validačných pokynov EP [1]: niekoľko sériových riedení až do hraničnej koncentrácie, štatistická analýza (napr. analýza Probit) na základe najmenej 24 replikátov, výpočet 95 % hraničnej hodnoty		
Účinnosť detekcie/ kvantifikácie genotypu/podtypu	Najmenej 10 vzoriek na podtyp (pokiaľ sú dostupné)	Sériové riedenie všetkých relevantných genotypov/ podtypov, uprednostňovať referenčné materiály, pokiaľ sú dostupné	Najmenej 10 vzoriek na podtyp (pokiaľ sú dostupné)		Pokiaľ sú dostupné kalibrované referenčné genotypové materiály		Pokiaľ sú dostupné kalibrované referenčné genotypové materiály		

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kritériá prijateľnosti
NAT	Kvalitatívne	Kvantitatívne	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	
	Supernatanty bunkovej kultúry (mohli by nahradiť zriedkavé podtypy HIV-1) Podľa validačných pokynov EP [1], pokiaľ sú dostupné kalibrované referenčné materiály; alternatívou by mohli byť transkripty *in vitro*	Možno použiť transkripty alebo plazmidy kvantifikované primeranými metódami	Podľa validačných pokynov EP [1], pokiaľ sú dostupné kalibrované referenčné materiály; alternatívou by mohli byť transkripty *in vitro*		Podľa validačných pokynov EP [1], pokiaľ sú dostupné kalibrované referenčné materiály; alternatívou by mohli byť transkripty *in vitro*		Podľa validačných pokynov EP [1], pokiaľ sú dostupné kalibrované referenčné materiály; alternatívou by mohli byť transkripty *in vitro*		
Diagnostická špecifickosť – negatívne vzorky	500 darcov krvi	100 darcov krvi	500 darcov krvi		500 darcov krvi		500 individuálnych krvných odberov		
Markéry s potenciálnou skríženou reaktivitou	Preukázaním vhodnosti dizajnu testu (napr. sekvenčné porovnanie) a/alebo testovanie najmenej 10 vzoriek pozitívnych na ľudský retrovírus (napr. HTLV)	Ako pri kvalitatívnych testoch	Dizajnom testu a/alebo testovaním najmenej 10 vzoriek pozitívnych na ľudský flavivírus (napr. HGV, YFV)		Dizajnom testu a/alebo testovaním najmenej 10 ďalších vzoriek pozitívnych na vírus DNA		Dizajnom testu a/alebo testovaním najmenej 10 vzoriek pozitívnych na ľudský retrovírus (napr. HIV-)		
Robustnosť		Ako pri kvalitatívnych testoch							

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kritériá prijateľnosti
NAT	Kvalitatívne	Kvantitatívne	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	Kvalitatívne	Kvantitatívne Ako pri HIV kvantitatívnych	
Skrížená kontaminácia	Najmenej 5 sérií so striedaním vysoko pozitívnych (známych prirodzeným výskytom) a negatívnych vzoriek		Najmenej 5 sérií so striedaním vysoko pozitívnych (známych prirodzeným výskytom) a negatívnych vzoriek		Najmenej 5 sérií so striedaním vysoko pozitívnych (známych prirodzeným výskytom) a negatívnych vzoriek		Najmenej 5 sérií so striedaním (vysoko pozitívnych (známych prirodzeným výskytom) a negatívnych vzoriek		
Inhibícia	Vnútorná kontrola, podľa možností počas celého procesu NAT		Vnútorná kontrola, podľa možností počas celého procesu NAT		Vnútorná kontrola, podľa možností počas celého procesu NAT		Vnútorná kontrola, podľa možností počas celého procesu NAT		
Miera zlyhania celého systému vedúca k falošne negatívnym výsledkom	Najmenej 100 vzoriek infikovaných vírusom s trojnásobkom 95 % pozitívnej hraničnej koncentrácie		Najmenej 100 vzoriek infikovaných vírusom s trojnásobkom 95 % pozitívnej hraničnej koncentrácie		Najmenej 100 vzoriek infikovaných vírusom s trojnásobkom 95 % pozitívnej hraničnej koncentrácie		Najmenej 100 vzoriek infikovaných vírusom s trojnásobkom 95 % pozitívnej hraničnej koncentrácie		99 pozitívnych testov zo 100

([1]) Pokyny pre Európsky liekopis (European Pharmacopoeia guideline).

Poznámka: Kritériom prijateľnosti pre ‚mieru zlyhania celého systému vedúcu k falošne negatívnym výsledkom' je 99 pozitívnych testov zo 100.

Kvantitatívna štúdia NAT sa uskutočňuje s najmenej 100 pozitívnymi vzorkami odrážajúcimi bežné podmienky používateľov (napr. bez výberu jedincov). Súbežne sa stanovujú výsledky s iným porovnateľným systémom testov NAT.

Kvalitatívna štúdia NAT na diagnostickú citlivosť sa uskutočňuje s použitím najmenej 10 sérokonverzných panelov. Súbežne sa stanovujú výsledky s iným porovnateľným systémom testov NAT.

Tabuľka 3

Rýchle testy: anti HIV 1 a 2, anti HCV, HBsAg, anti HBc, anti HTLV I a II

		Anti-HIV1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HCV	Anti-HTLV I/II	Kritériá prijateľnosti
Diagnostická citlivosť	Pozitívne vzorky	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch
	Sérokonverzné panely	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch	Rovnaké kritériá ako pri skríningových testoch
Diagnostická špecifickosť	Negatívne vzorky	1 000 krvných odberov 200 klinických vzoriek 200 vzoriek od tehotných žien 100 potenciálne rušivých vzoriek	1 000 krvných odberov 200 klinických vzoriek 200 vzoriek od tehotných žien 100 potenciálne rušivých vzoriek	1 000 krvných odberov 200 klinických vzoriek 200 vzoriek od tehotných žien 100 potenciálne rušivých vzoriek	1 000 krvných odberov 200 klinických vzoriek 100 potenciálne rušivých vzoriek	1 000 krvných odberov 200 klinických vzoriek 200 vzoriek od tehotných žien 100 potenciálne rušivých vzoriek	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabuľka 4

Potvrdzujúce/doplnkové testy na anti-HIV 1 a 2, anti HTLV I a II, anti-HCV, HBsAg

		Potvrdzujúci test anti-HIV	Potvrdzujúci test anti-HTLV	Dodatočný test HCV	Potvrdzujúci test HBsAg	Kritériá prijateľnosti
Diagnostická citlivosť	Pozitívne vzorky	200 HIV-1 a 100 HIV-2 Vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie a predstavujúcich rozličné súbory protilátok	200 HTLV-I a 100 HTLV-II	300 HCV (pozitívne vzorky) Vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie a predstavujúcich rozličné súbory protilátok Genotypy 1 – 4: > 20 vzoriek (vrátane non-a podtypov genotypu 4); 5: > 5 vzoriek; 6: ak je k dispozícii	300 HBsAg Vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie 20 ‚vysoko pozitívnych' vzoriek (> 26 IU/ml); 20 vzoriek z hraničného pásma	Správna identifikácia ako pozitíva (alebo neurčitá), a nie negatívna
	Sérokonverzné panely	15 sérokonverzných panelov/panely s nízkym titrom		15 sérokonverzných panelov/panely s nízkym titrom	15 sérokonverzných panelov/panely s nízkym titrom	
Analytická citlivosť	Normy				Druhá medzinárodná norma pre HBsAg, podtyp adw2, genotyp A, kód NIBSC: 00/588	
Diagnostická špecifickosť	Negatívne vzorky	200 krvných odberov 200 klinických vzoriek od tehotných žien 50 potenciálne rušivých vzoriek vrátane vzoriek s neurčitými výsledkami v iných potvrdzovacích testoch	200 krvných odberov 200 klinických vzoriek od tehotných žien 50 potenciálne rušivých vzoriek vrátane vzoriek s neurčitými výsledkami v iných potvrdzovacích testoch	200 krvných odberov 200 klinických vzoriek od tehotných žien 50 potenciálne rušivých vzoriek vrátane vzoriek s neurčitými výsledkami v iných potvrdzovacích testoch	10 falošne pozitívnych dostupných v súvislosti s vykonávaním hodnotenia účinnosti skríningového testu ([1]) 50 potenciálne rušivých vzoriek	Žiadne falošne pozitívne výsledky/ ([1]) žiadna neutralizácia

([1]) Kritériá prijateľnosti pri potvrdzovacom teste HbsAg: žiadna neutralizácia

Tabuľka 5

Antigén HIV 1

		Test na antigén HIV-1	Kritériá prijateľnosti
Diagnostická citlivosť	Pozitívne vzorky	50 HIV-1 Ag-pozitív 50 supernatantov bunkovej kultúry vrátane rôznych podtypov HIV-1 a HIV-2	Správna identifikácia (po neutralizácii)
	Sérokonverzné panely	20 sérokonverzných panelov/panely s nízkym titrom	
Analytická citlivosť	Normy	HIV-1 p24 Antigén, činidlo 1. medzinárodnej referencie, kód NIBSC: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnostická špecifickosť		200 krvných odberov 200 klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	≥ 99,5 % po neutralizácii

Tabuľka 6

Test sérotypizácie a genotypizácie: HCV

		Test sérologickej typizácie a genotypizácie HCV	Kritériá prijateľnosti
Diagnostická citlivosť	Pozitívne vzorky	200 (pozitívne vzorky) Vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie a predstavujúcich rozličné súbory protilátok Genotypy 1 – 4: > 20 vzoriek (vrátane non-a podtypov genotypu 4); 5: > 5 vzoriek; 6: ak je k dispozícii	≥ 95 % zhoda medzi sérotypizáciou a genotypizáciou > 95 % zhoda medzi sérotypizáciou a genotypizáciou
Diagnostická špecifickosť	Negatívne vzorky	100	

Tabuľka 7

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

		anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	HBeAg	Kritériá prijateľnosti
Diagnostická citlivosť	Pozitívne vzorky	100 vakcinovaných 100 prirodzene infikovaných osôb	200 Vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie (akútneho/ chronického atď.) Kritériá prijateľnosti by sa mali vzťahovať výlučne na vzorky z akútneho štádia infekcie	200 Vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie (akútneho/ chronického atď.)	200 Vrátane vzoriek z rôznych štádií infekcie (akútneho/ chronického atď.)	≥ 98 %
	Sérokonverzné panely	10 následných (follow-up) alebo anti-HBs sérokonverzií	Pokiaľ sú dostupné			
Analytická citlivosť	Normy	1. medzinárodný referenčný preparát WHO, 1977 NIBSC, Spojené kráľovstvo			HBe – Referenzantigen 82; PEI Nemecko	Anti-HBs: ≤ 10 mIU/ml
Diagnostická špecifickosť	Negatívne vzorky	500 krvných odberov Vrátane klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	200 krvných odberov 200 klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	200 krvných odberov 200 klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	200 krvných odberov 200 klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	≥ 98 %

Tabuľka 8

Markéry HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigen

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigén	Kritériá prijateľnosti
Diagnostická citlivosť	Pozitívne vzorky	100 Uvedenie markéra HBV	50 Uvedenie markéra HBV	10 Uvedenie markéra HBV	≥ 98 %
Diagnostická špecifickosť	Negatívne vzorky	200 Vrátane klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	200 Vrátane klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	200 Vrátane klinických vzoriek 50 potenciálne rušivých vzoriek	≥ 98 %

Tabuľka 9

Antigény krvnej skupiny v systémoch krvných skupín ABO, Rh a Kell

	1	2	3
Špecifickosť	Počet testov na odporúčanú metódu	Celkový počet vzoriek na testovanie pred uvedením produktu	Celkový počet vzoriek na testovanie nového zloženia alebo použitia dobre charakterizovaných činidiel
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (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

Kritériá prijateľnosti:

Všetky uvedené činidlá musia pri testovaní preukazovať výsledky porovnateľné s osvedčenými činidlami s prijateľnou účinnosťou so zreteľom na uvádzanú reaktivitu pomôcky. Pri už osvedčených činidlách, pokiaľ sa mení alebo rozširuje rozsah ich aplikácie alebo použitia, malo by sa v súlade s požiadavkami uvedenými v stĺpci 1 (vyššie) uskutočniť ich ďalšie testovanie.

Hodnotenie účinnosti činidiel anti-D zahŕňa testy na súbore vzoriek slabého RH1 (D) a čiastočného RH1 (D) v závislosti od predpokladaného použitia produktu.

Kvalifikácie:

Klinické vzorky: 10 % testovanej populácie
Novorodenecké vzorky: > 2 % testovanej populácie
Vzorky ABO: > 40 % A, B pozitívnych
‚Slabé D': > 2 % RH1 (D) pozitívnych

Tabuľka 10

Kritériá na uvoľňovanie šarží činidiel a reagenčných produktov na určenie antigénov krvnej skupiny v systémoch krvných skupín ABO, Rh a Kell

Požiadavky na hodnotenie špecifickosti každého činidla

1. **Testovacie činidlá**

Činidlá krvných skupín	Minimálny počet kontrolných buniek na testovanie							
	Pozitívna reakcia:					Negatívna reakcia:		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	Slabé 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-RH 3 (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		

(*) Len odporúčanými technikami, pokiaľ sa uvádza reaktivita voči týmto činidlám.

Poznámka: Polyklonálne činidlá sa musia testovať na širšom paneli buniek, aby sa potvrdila špecifickosť a vylúčila prítomnosť nežiaducich znečisťujúcich protilátok.

Kritériá prijateľnosti:

Každá dávka činidla musí vykázať jednoznačné pozitívne alebo negatívne výsledky všetkými požadovanými technikami v súlade s výsledkami získanými z údajov hodnotenia účinnosti.

2. **Kontrolné materiály (červené krvinky)**

Fenotyp červených krviniek používaný na kontrolu vyššie uvedených činidiel treba potvrdiť použitím osvedčeného prístroja.“