Tento dokument slouží výhradně k informačním účelům a nemá žádný právní účinek. Orgány a instituce Evropské unie nenesou za jeho obsah žádnou odpovědnost. Závazná znění příslušných právních předpisů, včetně jejich právních východisek a odůvodnění, jsou zveřejněna v Úředním věstníku Evropské unie a jsou k dispozici v databázi EUR-Lex. Tato úřední znění jsou přímo dostupná přes odkazy uvedené v tomto dokumentu

►B

ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 7. května 2002

o společných technických specifikacích pro diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro*

(oznámeno pod číslem K(2002) 1344)

(Text s významem pro EHP)

(2002/364/ES)

(Úř. věst. L 131, 16.5.2002, s. 17)

Ve znění:

		Úřední věstník		
		Č.	Strana	Datum
►M1	Rozhodnutí Komise 2009/108/ES ze dne 3. února 2009	L 39	34	10.2.2009
►M2	Rozhodnutí Komise 2009/886/ES ze dne 27. listopadu 2009	L 318	25	4.12.2009
►M3	Rozhodnutí Komise 2011/869/EU ze dne 20. prosince 2011	L 341	63	22.12.2011
►M4	Prováděcí rozhodnutí Komise (EU) 2019/1244 ze dne 1. července 2019	L 193	1	19.7.2019

▼B

ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 7. května 2002

o společných technických specifikacích pro diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro*

(oznámeno pod číslem K(2002) 1344)

(Text s významem pro EHP)

(2002/364/ES)

Článek 1

Technické specifikace stanovené v příloze tohoto rozhodnutí se přijímají jako společné technické specifikace pro diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro* uvedené v seznamu A v příloze II směrnice 98/79/ES.

Článek 2

Toto rozhodnutí je určeno členským státům.

▼M2

PŘÍLOHA

SPOLEČNÉ TECHNICKÉ SPECIFIKACE (STS) PRO DIAGNOSTICKÉ ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY *IN VITRO*

1. OBLAST PŮSOBNOSTI

Společné technické specifikace stanovené v této příloze se použijí pro účely seznamu A přílohy II směrnice 98/79/ES.

2. DEFINICE A TERMÍNY

(Diagnostická) citlivost

Pravděpodobnost, že prostředek vykazuje v přítomnosti cílového markeru pozitivní výsledek.

Pravdivě pozitivní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker pozitivní a že je prostředkem správně klasifikovaný.

Falešně negativní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker pozitivní a že je prostředkem nesprávně klasifikovaný.

(Diagnostická) specificita

Pravděpodobnost, že prostředek vykazuje v nepřítomnosti cílového markeru negativní výsledek.

Falešně pozitivní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker negativní a že je prostředkem nesprávně klasifikovaný.

Pravdivě negativní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker negativní a že je prostředkem správně klasifikovaný.

Analytická citlivost

Analytickou citlivostí se rozumí mez detekce, tj. nejmenší množství cílového markeru, které může být přesně zjištěno.

Analytická specificita

Analytickou specificitou se rozumí schopnost metody stanovit výhradně cílový marker.

Techniky amplifikace nukleových kyselin (NAT)

Termínem „NAT“ se rozumí testy detekce a/nebo kvantifikace nukleových kyselin buď amplifikací cílové sekvence, amplifikací signálu nebo hybridizací.

Rychlý test

„Rychlým testem“ se rozumí kvalitativní nebo polokvantitativní diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro* používané jednorázově nebo v malé sérii, které zahrnují neautomatizované postupy navržené za účelem získání okamžitého výsledku.

Robustnost

Robustností analytického postupu se rozumí schopnost analytického postupu nenechat se ovlivnit malými, avšak záměrnými odchylkami parametrů metody a je známkou spolehlivosti postupu při normálním používání.

▼M2

Četnost selhání celého systému

Četností selhání celého systému se rozumí frekvence selhání v případě, kdy celý proces probíhá podle pokynů výrobce.

Konfirmační test

Konfirmačním testem se rozumí test používaný pro potvrzení reaktivního výsledku screeningového testu.

Test pro typizaci viru

Testem pro typizaci viru se rozumí test pro charakterizaci s již známými pozitivními vzorky nepoužívaný pro primární diagnózu infekce nebo pro screening.

Sérokonverzní vzorky HIV

Sérokonverzními vzorky HIV se rozumí:

— pozitivní antigen p24 a/nebo RNA HIV a

— zjištěné všemi screeningovými testy na protilátky a

— pozitivní nebo neurčité konfirmační testy.

Vzorky HIV z časné sérokonverze

Vzorky HIV z časné sérokonverze se rozumí:

— pozitivní antigen p24 a/nebo RNA HIV a

— nezjištěné screeningovými testy na protilátky a

— neurčité nebo negativní konfirmační testy.

3. SPOLEČNÉ TECHNICKÉ SPECIFIKACE (STS) PRO PRODUKTY UVEDENÉ V SEZNAMU A PŘÍLOHY II SMĚRNICE 98/79/ES

3.1 **STS pro hodnocení funkční způsobilosti činidel a výsledků reakcí činidel pro detekci, potvrzení a kvantifikaci ukazatelů HIV infekce (HIV 1 a 2), HTLV I a II a hepatitidy B, C a D v lidských vzorcích**

Obecné zásady

▼M4

3.1.1 Prostředky pro detekci virových infekcí musí splňovat tytéž požadavky na citlivost a specificitu stanovené v tabulce 1 a tabulce 5 podle zjištěných virových typů a entit (antigen a/nebo protilátka). Viz také zásada 3.1.11, pokud jde o screeningové testy.

▼M2

3.1.2 Prostředky určené výrobcem k testování tělních tekutin jiných než sérum nebo plazma, např. moči, slin atd., musí splňovat tytéž požadavky STS na citlivost a specificitu jako testy pro sérum nebo plazmu. Při hodnocení funkční způsobilosti se analyzují vzorky od stejných pacientů jak v testech, které mají být schváleny, tak v příslušných testech pro sérum nebo plazmu.

3.1.3 Prostředky určené výrobcem k sebetestování, tj. k domácímu použití, musí splňovat tytéž požadavky STS na citlivost a specificitu jako příslušné prostředky pro profesionální použití. Příslušné části hodnocení funkční způsobilosti musí být prováděny (nebo opakovány) vhodnými laickými uživateli, aby byla validována funkčnost prostředku a pokyny pro použití.

▼M2

3.1.4 Veškerá hodnocení funkční způsobilosti musí být založena na přímém srovnání se zavedeným prostředkem odpovídajícím současnému stavu vědeckých poznatků. Prostředek použitý pro srovnání musí být opatřen označením CE, pokud je v době hodnocení funkční způsobilosti na trhu.

3.1.5 Pokud se v hodnocení vyskytnou rozporné výsledky, je nutné tyto rozpory pokud možno odstranit například tím, že se

— rozporný vzorek zhodnotí dalšími testy,

— použijí alternativní metody nebo alternativní markery,

— přezkoumá klinický stav a diagnóza pacienta a

— provede test vzorků pocházejících z následných odběrů.

3.1.6 Hodnocení funkční způsobilosti se provádějí na populaci ekvivalentní evropské populaci.

3.1.7 Pozitivní vzorky použité při hodnocení funkční způsobilosti se vybírají tak, aby odrážely různá stádia příslušného onemocnění (příslušných onemocnění), různé druhy protilátek, různé genotypy, různé subtypy, mutanty atd.

3.1.8 Citlivost s pravdivě pozitivními vzorky a sérokonverzními vzorky se hodnotí následovně:

3.1.8.1 Citlivost diagnostického testu během sérokonverze musí odpovídat současnému stavu vědeckých poznatků. Doplňkové testování týchž panelů nebo jiných sérokonverzních panelů, které provádí notifikovaný subjekt nebo výrobce, musí potvrdit původní výsledky hodnocení funkční způsobilosti (viz tabulka 1). Sérokonverzní panely by měly začít negativním odběrem (odběry) a intervaly mezi odběry by měly být krátké.

3.1.8.2 U prostředků k vyšetření krve (s výjimkou testů HBsAg a anti-HBc) musí prostředek, který má být opatřen označením CE (tabulka 1), identifikovat všechny pravdivě pozitivní vzorky jako pozitivní. U testů HBsAg a anti-HBc musí být celková funkční způsobilost nového prostředku minimálně rovnocenná funkční způsobilosti zavedeného prostředku (viz 3.1.4).

3.1.8.3 Pokud jde o testy na HIV:

— všechny sérokonverzní vzorky HIV se musí identifikovat jako pozitivní a

— přinejmenším 40 časných sérokonverzních vzorků HIV se testuje. Výsledky by měly odpovídat nejnovějšímu stavu vědy a techniky.

3.1.9 Hodnocení funkční způsobilosti screeningových testů musí zahrnovat 25 pozitivních (jsou-li v případě vzácných infekcí dostupné) vzorků čerstvého séra a/nebo plazmy „z téhož dne“ (≤ 1 den po odběru vzorků).

3.1.10 Negativní vzorky použité při hodnocení funkční způsobilosti musí být reprezentativní z hlediska cílové populace, pro kterou je test určen, např. dárců krve, hospitalizovaných pacientů, těhotných žen atd.

3.1.11 Při hodnocení funkční způsobilosti screeningových testů (tabulka 1) musí být zkoumána populace dárců krve nejméně ze dvou transfuzních stanic a musí se jednat o odběry krve těsně po sobě následující, aniž by ze zkoumání byli vyloučeni prvodárci.

▼M2

3.1.12 Prostředky musí mít při použití darované krve specificitu nejméně 99,5 %, pokud není v připojených tabulkách uvedeno jinak. Specificita se vypočte na základě frekvence opakovaně pozitivních (falešně pozitivních) výsledků u dárců krve negativních pro cílový marker.

3.1.13 V rámci hodnocení funkční způsobilosti se prostředky hodnotí tak, aby byl zjištěn účinek potenciálních rušivých látek, které do určité míry závisí na složení činidla a konfiguraci testu. Identifikace potenciálních rušivých látek je součástí analýzy rizik, která musí být provedena v rámci základních požadavků na každý nový prostředek, ale může zahrnovat například:

— vzorky představující „příbuzné“ infekce,

— vzorky pocházející od multipar, tj. žen, které byly těhotné více než jednou, nebo od pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem,

— u rekombinantních antigenů lidské protilátky vůči komponentům expresního systému, např. proti E-coli nebo proti kvasinkovým antigenům.

3.1.14 Pokud jde o prostředky určené výrobcem k použití se sérem nebo plazmou, musí hodnocení funkční způsobilosti prokázat ekvivalenci séra a plazmy. Musí být prokázána minimálně u 50 odběrů od dárců krve (25 pozitivních a 25 negativních).

3.1.15 Pokud jde o prostředky určené výrobcem k použití s plazmou, musí hodnocení funkční způsobilosti prokázat funkční způsobilost prostředku při použití všech antikoagulantních látek, které výrobce stanoví pro použití s prostředkem. Musí být prokázána minimálně u 50 odběrů od dárců krve (25 pozitivních a 25 negativních).

3.1.16 V rámci požadované analýzy rizik musí být četnost selhání celého systému, které vede k falešně negativním výsledkům, stanovena v opakovaných testech na slabě pozitivních vzorcích.

3.1.17 Nevztahují-li se na nové diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro* na seznamu A přílohy II konkrétní společné technické specifikace, měly by se zohlednit společné technické specifikace pro příbuzný prostředek. Příbuzné prostředky lze identifikovat na různém základě, např. podle stejného nebo podobného určeného použití nebo podle podobných rizik.

▼M4

3.2 **Doplňkové požadavky na kombinované zkoušky na antigen a protilátku HIV a HCV**

3.2.1 Kombinované zkoušky na antigen a protilátku HIV určené pro detekci antigenu HIV-1 p24 a protilátky HIV-1/2 musí splňovat požadavky na citlivost a specificitu stanovené v tabulce 1 a tabulce 5.

3.2.2 Kombinované zkoušky na antigen a protilátku viru hepatitidy C (HCV) určené pro detekci antigenu HCV a protilátky HCV musí splňovat požadavky na citlivost a specificitu stanovené v tabulce 1 a tabulce 5. Sérokonverzní panely HCV k posouzení kombinovaných zkoušek na antigen a protilátku HCV začnou jedním nebo více negativními odběry a zahrnují členy panelu časné infekce HCV (nukleokapsidový (core) antigen HCV a/nebo pozitivní RNA HCV, ale negativní anti-HCV). Kombinované zkoušky na antigen a protilátku HCV prokáží zvýšenou citlivost při rané infekci HCV ve srovnání se zkouškami pouze na protilátku HCV.

▼M2

3.3 **Doplňkové požadavky na techniky amplifikace nukleových kyselin (NAT)**

Kritéria hodnocení funkční způsobilosti pro testy NAT jsou uvedena v tabulce 2.

3.3.1 Pokud jde o testy amplifikace cílové sekvence, musí kontrola funkčnosti každého zkušebního vzorku (vnitřní kontrola) odrážet současný stav vědeckých poznatků. Taková kontrola musí být pokud možno prováděna během celého procesu, tj. při extrakci, amplifikaci/hybridizaci, detekci.

▼M4

3.3.2 Analytická citlivost nebo mez detekce pro testy NAT musí být vyjádřeny 95 % hraniční pozitivní hodnotou cut-off. Tato hodnota odpovídá koncentraci analytu v případě, že 95 % testů po sériových ředěních mezinárodního referenčního materiálu, pokud je k dispozici, např. mezinárodní normy Světové zdravotnické organizace (WHO) nebo referenčního materiálu kalibrovaného podle mezinárodní normy WHO, vykazuje pozitivní výsledky.

3.3.2a Kvalitativní testy NAT na HIV určené k detekci přítomnosti HIV v krvi, krevních složkách, buňkách, tkáních nebo orgánech nebo v jakémkoli z jejich derivátů, aby bylo možné posoudit jejich vhodnost pro transfúzi, transplantaci nebo podávání buněk, musí být vytvořeny tak, aby umožňovaly detekci HIV-1 i HIV-2.

3.3.2b Kvalitativní testy NAT na HIV jiné než testy pro typizaci viru musí být vytvořeny tak, aby kompenzovaly potenciální selhání cílového regionu NAT pro HIV-1, např. použitím dvou nezávislých cílových regionů.

▼M2

3.3.3 Detekce genotypu musí být prokázána vhodnou validací primeru nebo sondy a musí být rovněž validována testováním vzorků se stanoveným genotypem.

3.3.4 Kvantitativní zkoušky NAT musí být prováděny na základě mezinárodních standardů nebo kalibrovaných referenčních materiálů, pokud jsou k dispozici, a jejich výsledky musí být vyjádřeny v mezinárodních jednotkách užívaných v dané oblasti použití.

3.3.5 Testy NAT mohou být použity k detekci virů ve vzorcích negativních na protilátky, tj. sérokonverzních vzorcích. Viry v imunokomplexech se mohou chovat ve srovnání s volnými viry odlišně, např. v průběhu centrifugace. Proto je důležité, aby byly do zkoušek robustnosti zařazeny vzorky negativní na protilátky (sérokonverzní vzorky).

3.3.6 Pro zjištění potenciálního přenosu se musí během zkoušek robustnosti provést minimálně pět řad testů střídavě s vysoce pozitivními a negativními vzorky. Vysoce pozitivní vzorky musí obsahovat vzorky s přirozeně se vyskytujícími vysokými titry viru.

3.3.7 Četnost selhání celého systému, která vede k falešně negativním výsledkům, musí být stanovena testováním slabě pozitivních vzorků. Slabě pozitivní vzorky musí obsahovat viry v koncentraci ekvivalentní trojnásobku hodnoty 95 % hraniční pozitivní koncentrace virů.

▼M2

3.4 **STS pro výstupní kontrolu u výrobce týkající se činidel a výsledků reakcí činidel pro detekci, potvrzení a kvantifikaci ukazatelů HIV infekce (HIV 1 a 2), HTLV I a II a hepatitidy B, C a D v lidských vzorcích (pouze imunologické testy)**

3.4.1 Kritéria výstupní kontroly u výrobce musí zajistit, aby každá šarže důsledně identifikovala příslušné antigeny, epitopy a protilátky.

3.4.2 Výstupní kontrola šarží pro screeningové testy se u výrobce musí týkat nejméně 100 vzorků negativních na příslušný analyt.

3.5 **STS pro hodnocení funkční způsobilosti činidel a výsledků reakcí činidel pro stanovení antigenů krevních skupin: systém krevní skupiny ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); systém krevní skupiny Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); systém krevní skupiny Kell KEL1 (K)**

Kritéria pro hodnocení funkční způsobilosti činidel a výsledků reakcí činidel pro stanovení antigenů krevních skupin systému ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); systému Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); systému Kell KEL1 (K) jsou uvedena v tabulce 9.

3.5.1 Veškerá hodnocení funkční způsobilosti musí být založena na přímém srovnání se zavedeným prostředkem v souladu se současným stavem techniky. Prostředek použitý pro srovnání musí být opatřen označením CE, pokud je v době hodnocení funkční způsobilosti na trhu.

3.5.2 Pokud se v hodnocení vyskytnou rozporné výsledky, je nutné tyto rozpory pokud možno odstranit například tím, že se

— rozporný vzorek zhodnotí dodatečnými testy,

— použije jiné metody.

3.5.3 Hodnocení funkční způsobilosti se provádějí na populaci ekvivalentní evropské populaci.

3.5.4 Pozitivní vzorky použité při hodnocení funkční způsobilosti se vybírají tak, aby odrážely proměnlivou a slabou expresi antigenu.

3.5.5 V rámci hodnocení funkční způsobilosti se prostředky hodnotí tak, aby byl zjištěn účinek potenciálních rušivých látek, které do určité míry závisí na složení činidla a konfiguraci testu. Identifikace potenciálních rušivých látek je součástí analýzy rizik, která musí být provedena v rámci základních požadavků na každý nový prostředek.

3.5.6 Pokud jde o prostředky určené výrobcem k použití s plazmou, musí hodnocení funkční způsobilosti prokázat funkční způsobilost prostředku při použití všech antikoagulantních látek, které výrobce stanoví pro použití s prostředkem. Musí být prokázána minimálně u 50 odběrů od dárců krve.

3.6 **STS pro výstupní kontrolu u výrobce týkající se činidel a výsledků reakcí činidel pro stanovení antigenů krevních skupin: systém krevní skupiny ABO ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); systém krevní skupiny Rh RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); systém krevní skupiny Kell KEL1 (K)**

▼M2

3.6.1 Kritéria výstupní kontroly u výrobce musí zajistit, aby každá šarže důsledně identifikovala příslušné antigeny, epitopy a protilátky.

3.6.2 Požadavky na výstupní kontrolu šarží u výrobce jsou uvedeny v tabulce 10.

▼M3

3.7 **STS pro zkoušky na variantní Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc (vCJD) pro vyšetření krve**

STS pro zkoušky na variantní Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc (vCJD) pro vyšetření krve jsou uvedeny v tabulce 11.

▼M4

Tabulka 1

Screeningové testy: anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab, anti-HTLV I/II, anti-HCV, HCV Ag/Ab, HBsAg, anti-HBc

		anti-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab	Anti-HTLV-I/II	anti-HCV, HCV Ag/Ab	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	400 HIV-1 100 HIV-2 včetně 40 non-B subtypů, všechny subtypy HIV 1 by měly být reprezentovány nejméně 3 vzorky	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (pozitivní vzorky) včetně vzorků z různých stádií infekce a odrážejících různé druhy protilátek. Genotyp 1–4: > 20 vzorků na genotyp (včetně subtypů non-a genotypu 4); 5: > 5 vzorků; 6: je-li k dispozici	400 včetně přihlédnutí k subtypům	400 včetně hodnocení dalších markerů HBV
	Sérokonverzní panely	20 panelů 10 dalších panelů (u notifikovaného subjektu nebo výrobce)	Nutno stanovit, jakmile budou k dispozici	20 panelů 10 dalších panelů (u notifikovaného subjektu nebo výrobce)	20 panelů 10 dalších panelů (u notifikovaného subjektu nebo výrobce)	Nutno stanovit, jakmile budou k dispozici
Analytická citlivost	Normy				0,130 MJ/ml (mezinárodní norma WHO: třetí mezinárodní norma pro HBsAg, podtyp ayw1/adw2, HBV genotyp B4, kód NIBSC: 12/226)	
Specificita	Náhodně vybraní dárci (včetně „prvodárců“)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalizovaní pacienti	200	200	200	200	200
	Vzorky krve s potenciální zkříženou reaktivitou (RF+, příbuzné viry, těhotné ženy atd.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabulka 2

Testy NAT na HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitativní a kvantitativní; nikoliv pro molekulární typizaci)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kritéria přijatelnosti
NAT	Kvalitativní	Kvantitativní	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	
Citlivost Mez detekce Detekce analytické citlivosti (MJ/ml; definovaná na základě standardů SZO nebo kalibrovaných referenčních materiálů)	Podle Pokynů pro validaci EP ([1]): několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off	Mez detekce: stejně jako u kvalitativních testů; Mez kvantifikace: ředění (polovina log 10 nebo méně) kalibrovaných referenčních preparátů, definice dolní a horní meze kvantifikace, přesnost, správnost „lineární“ rozsah měření, „dynamický rozsah“. Musí být prokázána opakovatelnost při různých stupních koncentrace	Podle Pokynů pro validaci EP ([1]): několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off		Podle Pokynů pro validaci EP ([1]): několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off		Podle Pokynů pro validaci EP ([1]): několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kritéria přijatelnosti
NAT	Kvalitativní	Kvantitativní	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	
Účinnost detekce/kvantifikace genotypu/subtypu	Pokud možno nejméně 10 vzorků na každý subtyp	Sériová ředění všech příslušných genotypů/subtypů, pokud možno referenčních materiálů, jsou-li k dispozici	Pokud možno nejméně 10 vzorků na každý subtyp		Pokud jsou k dispozici kalibrované genotypové referenční materiály		Pokud jsou k dispozici kalibrované genotypové referenční materiály		
	Supernatanty buněčné kultury (mohou nahradit vzácné subtypy HIV-1)	Mohou bát použity transkripty nebo plasmidy kvantifikované vhodnými metodami.							
	Podle Pokynů pro validaci EP ([1]), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty *in vitro*		Podle Pokynů pro validaci EP ([1]), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty *in vitro*		Podle Pokynů pro validaci EP ([1]), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty *in vitro*		Podle Pokynů pro validaci EP ([1]), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty *in vitro*		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kritéria přijatelnosti
NAT	Kvalitativní	Kvantitativní	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	
Diagnostická specificita negativních vzorků	500 dárců krve	100 dárců krve	500 dárců krve		500 dárců krve		500 jednotlivých odběrů od dárců krve		
Markery s potenciální zkříženou reaktivitou	Prokázáním vhodnosti navrženého testu (např. srovnáním sekvencí) a/nebo testováním nejméně 10 vzorků pozitivních na lidský retrovirus (např. HTLV)	Stejně jako u kvalitativních testů	Prokázáním vhodnosti navrženého testu a/nebo testováním nejméně 10 vzorků pozitivních na lidský flavivirus (např. HGV, YFV)		Prokázáním vhodnosti navrženého testu a/nebo testováním nejméně 10 dalších vzorků pozitivních na DNA virus		Prokázáním hodnosti navrženého testu a/nebo testováním nejméně 10 vzorků pozitivních na lidský retrovirus (např. HIV)		
Robustnost		Stejně jako u kvalitativních testů							
Zkřížená kontaminace	Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázaným přirozeným výskytem) a negativních vzorků		Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázaným přirozeným výskytem) a negativních vzorků		Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázaným přirozeným výskytem) a negativních vzorků		Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázaným přirozeným výskytem) a negativních vzorků		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kritéria přijatelnosti
NAT	Kvalitativní	Kvantitativní	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	Kvalitativní	Kvantitativní Jako u kvantitativních testů na HIV	
Inhibice	Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT		Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT		Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT		Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT		
Četnost selhání celého systému vedoucí k falešně negativním výsledkům	Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací		Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací		Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací		Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací		99 % pozitivních testů

([1]) Pokyny Evropského lékopisu.

Poznámka: Kritérium přijatelnosti pro „četnost selhání celého systému vedoucích k falešně negativním výsledkům“ je 99 % pozitivních testů.V případě kvantitativních testů NAT se provede studie s využitím alespoň 100 pozitivních vzorků odrážející běžné podmínky uživatelů (např. bez předběžného výběru vzorků). Souběžně se stanoví výsledky srovnatelné s jiným testem NAT.V případě kvalitativních testů NAT se provede studie diagnostické citlivosti s využitím alespoň 10 sérokonverzních panelů. Souběžně se stanoví výsledky srovnatelné s jiným systémem testů NAT.

▼M2

Tabulka 3

Rychlé testy: anti-HIV 1 a 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I a I

		anti-HIV1/2	anti-HCV	HBsAg	anti-HBc	anti-HTLV I/II	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů
	Sérokonverzní panely	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů
Diagnostická specificita	Negativní vzorky	1 000 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Tabulka 4

Konfirmační/doplňkové testy na anti-HIV 1 a 2, anti-HTLV I a II, anti-HCV, HBsAg

		Konfirmační test anti-HIV	Konfirmační test anti-HTLV	Doplňkový test HCV	Konfirmační test HBsAg	Kritéria přijetí
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	200 HIV-1 a 100 HIV-2 Včetně vzorků z různých stádií infekce a odrážejících různé druhy protilátek.	200 HTLV-I a 100 HTLV-II	300 HCV (pozitivní vzorky) Včetně vzorků z různých stádií infekce a odrážejících různé druhy protilátek. Genotypy 1–4: > 20 vzorků na genotyp (včetně subtypů non-a genotypu 4); 5: > 5 vzorků; 6: je-li k dispozici	300 HBsAg Včetně vzorků z různých stádií infekce 20 vysoce pozitivních vzorků (> 26 MJ/ml); 20 vzorků v rozmezí hraničního limitu cut-off	Správná identifikace jako pozitivní (nebo neurčitý), ne negativní
	Sérokonverzní panely	15 sérokonverzních panelů/ panelů s nízkým titrem		15 sérokonverzních panelů/ panelů s nízkým titrem	15 sérokonverzních panelů/panelů s nízkým titrem	
Analytická citlivost	Normy				Druhá mezinárodní norma pro HBsAg, podtyp adw2, genotyp A, kód NIBSC kód: 00/588	
Diagnostická specificita	Negativní vzorky	200 odběrů od dárců 200 klinických vzorků, včetně těhotných žen 50 potenciálně rušivých vzorků, včetně vzorků s neurčitými výsledky v dalších konfirmačních testech	200 odběrů od dárců 200 klinických vzorků, včetně těhotných žen 50 potenciálně rušivých vzorků, včetně vzorků s neurčitými výsledky v dalších konfirmačních testech	200 odběrů od dárců 200 klinických vzorků, včetně těhotných žen 50 potenciálně rušivých vzorků, včetně vzorků s neurčitými výsledky v dalších doplňkových testech	10 falešně pozitivních v odpovídajících screeningových testech ([1]) 50 potenciálně rušivých vzorků	Žádné falešně pozitivní výsledky/ ([1]) žádná neutralizace

([1]) Kritéria přijatelnosti pro konfirmační test HBsAg: žádná neutralizace.

▼M4

Tabulka 5

Antigen HIV 1, HIV Ag/Ab, antigen HCV, HCV Ag/Ab

		Testy na antigen HIV 1 a HIV Ag/Ab	Testy na antigen HCV a HCV Ag/Ab	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	50 vzorků pozitivních na antigen HIV 1 50 supernatantů buněčné kultury, včetně různých subtypů HIV 1 a HIV 2	25 nukleokapsidových (core) antigenů HCV a/nebo pozitivní vzorky RNA HCV, ale negativní anti-HCV, včetně genotypů HCV 1–6 (není-li genotyp k dispozici, musí se uvést důvod)	Viz obecná zásada v bodě 3.1.8.
	Sérokonverzní panely ([1])	20 sérokonverzních panelů/panelů s nízkým titrem	20 sérokonverzních panelů/panelů s nízkým titrem	
Analytická citlivost	Normy	HIV-1 p24 Antigen, 1. mezinárodní referenční činidlo, kód NIBSC: 90/636	Bude zkoumána mez detekce nukleokapsidového (core) antigenu HCV za použití ředění podle mezinárodní normy WHO pro nukleokapsidový (core) antigen HCV: (kód produktu nukleokapsidového (core) antigenu HCV PEI 129096/12)	Pro antigen HIV-1 p24: ≤ 2 MJ/ml
Diagnostická specificita		200 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	200 odběrů od dárců, 200 klinických vzorků, 50 potenciálně rušivých vzorků	≥ 99,5 % po neutralizaci nebo, není-li dostupný neutralizační test, po rozlišení statusu vzorku podle obecných zásad uvedených v bodě 3.1.5

([1]) Celkový počet sérokonverzních panelů pro kombinované zkoušky na antigen a protilátku (z tabulek 1 a 5) nesmí být vyšší než 30.

▼M2

Tabulka 6

Test sérologické typizace a genotypizace: HCV

		Test sérologické typizace a genotypizace HCV	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	200 (pozitivní vzorky) včetně vzorků z různých stádií infekce a odrážejících různé druhy protilátek. Genotypy 1–4: > 20 vzorků na genotyp (včetně subtypů non-a genotypu 4); 5: > 5 vzorků; 6: je-li k dispozici	≥ 95 % shoda mezi sérologickou typizací a genotypizací > 95 % shoda mezi genotypizací a sekvencováním
Diagnostická specificita	Negativní vzorky	100	

▼M2

Tabulka 7

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

		anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	HBeAg	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	100 očkovanců 100 přirozeně infikovaných osob	200 Včetně vzorků z různých stadií infekce (akutní/chronické atd.) Kritéria přijatelnosti by měla být použita pouze u vzorků ze stádia akutní infekce.	200 Včetně vzorků z různých stadií infekce (akutní/chronické atd.)	200 Včetně vzorků z různých stadií infekce (akutní/chronické atd.)	≥ 98 %
	Sérokonverzní panely	10 panelů následných vzorků nebo sérokonverzí anti-HBs	Pokud jsou k dispozici			
Analytická citlivost	Normy	SZO 1. mezinárodní referenční preparát 1977; NIBSC, Spojené království			HBe - Referenzantigen 82; PEI Německo	Anti-HBs: < 10 mMJ/ml
Diagnostická specificita	Negativní vzorky	500 odběrů od dárců Včetně klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	200 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	200 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	200 odběrů od dárců 200 klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	≥ 98 %

▼M2

Tabulka 8

Markery HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta antigen

		anti-HDV	anti-HDV IgM	Delta antigen	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	100 Se specifickými markery HBV	50 Se specifickými markery HBV	10 Se specifickými markery HBV	≥ 98 %
Diagnostická specificita	Negativní vzorky	200 Včetně klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	200 Včetně klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	200 Včetně klinických vzorků 50 potenciálně rušivých vzorků	≥ 98 %

Tabulka 9

Antigeny krevních skupin: systém krevních skupin ABO, Rh a Kell

	1	2	3
Specificita	Počet testů na doporučenou metodu	Celkový počet vzorků, které mají být testovány před uvedením nového výrobku na trh	Celkový počet vzorků, které mají být testovány v případě nového složení nebo v případě použití dobře charakterizovaného činidla
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

Kritéria přijatelnosti:

Všechna výše uvedená činidla musí při testování vykazovat výsledky srovnatelné s výsledky zavedených činidel s přijatelnou funkční způsobilostí s ohledem na udávanou reaktivitu prostředku. Pokud se u zavedených činidel mění nebo rozšiřuje oblast jejich použití, je nutné provést další testování v souladu s požadavky uvedenými ve sloupci 1 (výše).

Hodnocení funkční způsobilosti činidel anti-D musí zahrnovat testy na řadě vzorků slabého RH1 (D) a částečných vzorků RH1 (D), které závisí na předpokládaném použití výrobku.

Kvalifikace:

Klinické vzorky: 10 % testované populace
Novorozenecké vzorky: > 2 % testované populace
Vzorky ABO: > 40 % A, B pozitivních
„Slabé D“: > 2 % Rh pozitivních

▼M2

Tabulka 10

Kritéria propouštění šarží pro činidla a výsledky reakcí činidel pro stanovení antigenů krevních skupin pro krevní skupiny ABO, Rh a Kell

Požadavky na kontrolu specificity každého činidla

1. **Testovací činidla**

Činidla krevních skupin	Minimální počet kontrolních buněk, které mají být testovány							
	Pozitivní reakce					Negativní reakce		
	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		

(*) Pouze s použitím doporučených technik, pokud je udávána reaktivita vůči těmto antigenům.

Poznámka: Polyklonální činidla musí být testována na širším panelu buněk, aby se potvrdila specificita a vyloučila přítomnost nežádoucích znečišťujících protilátek.

Kritéria přijatelnosti:

souladu s výsledky získanými z údajů hodnocení funkční způsobilosti musí každá šarže činidla vykazovat u všech doporučených technik jednoznačně pozitivní nebo negativní výsledky.

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

Fenotyp červených krvinek použitých při kontrole výše uvedených činidel pro stanovení krevních skupin musí být potvrzen s použitím zavedeného prostředku.

▼M3

Tabulka 11

Zkoušky na variantní Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc (vCJD) pro vyšetření krve

	Materiál	Počet vzorků	Kritéria přijatelnosti
Analytická citlivost	mozkový extrakt vCJD v lidské plazmě (referenční číslo WHO: NHBY0/0003)	24 replikátů u každého ze tří ředění materiálu s číslem WHO NHBY0/0003 ($1x10^4$, $1x10^5$, $1x10^6$)	23 ze 24 replikátů zjištěno při 1×10^4
	slezinný extrakt vCJD v lidské plazmě (10 % homogenizovaná tkáň sleziny – referenční číslo NIBSC: NHSY0/0009)	24 replikátů u každého ze tří ředění materiálu s číslem NIBSC NHSY0/0009 (1x10, $1x10^2$, $1x10^3$)	23 ze 24 replikátů zjištěno při 1×10
Diagnostická citlivost	A) Vzorek z vhodných zvířecích modelů	Co možná nejvíce dostupných vzorků a alespoň 10 vzorků	90 %
	B) Vzorek lidské tkáně od osob s prokázanou klinickou vCJD	Co možná nejvíce dostupných vzorků a alespoň 10 vzorků	90 %
		Pouze v případě, kdy není k dispozici 10 vzorků: — počet testovaných vzorků musí být mezi 6 a 9 — musí být testovány všechny vzorky, které jsou k dispozici	maximálně jeden falešně negativní výsledek
Analytická specificita	Vzorky krve s potenciální zkříženou reaktivitou	100	
Diagnostická specificita	Vzorky běžné lidské plazmy z oblasti s nízkou expozicí BSE	5 000	nejméně 99,5 %