Ovaj je tekst namijenjen isključivo dokumentiranju i nema pravni učinak. Institucije Unije nisu odgovorne za njegov sadržaj. Vjerodostojne inačice relevantnih akata, uključujući njihove preambule, one su koje su objavljene u Službenom listu Europske unije i dostupne u EUR-Lexu. Tim službenim tekstovima može se izravno pristupiti putem poveznica sadržanih u ovom dokumentu.

►B

ODLUKA KOMISIJE

od 7. svibnja 2002.

o zajedničkim tehničkim specifikacijama za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode

(priopćena pod brojem dokumenta C(2002) 1344)

(Tekst značajan za EGP)

(2002/364/EZ)

(SL L 131, 16.5.2002., str. 17.)

Koju je izmijenila:

		Službeni list		
		br.	stranica	datum
►M1	Commission Decision 2009/108/EC of 3 February 2009 (*)	L 39	34	10.2.2009.
►M2	Odluka 2009/886/EZ Komisije od 27. studenoga 2009.	L 318	25	4.12.2009.
►M3	Odluka 2011/869/EU Komisije od 20. prosinca 2011.	L 341	63	22.12.2011.
►M4	Provedbena odluka Komisije (EU) 2019/1244 od 1. srpnja 2019.	L 193	1	19.7.2019.

(*) Ovaj akt nije nikada objavljen na hrvatskome.

▼B

ODLUKA KOMISIJE

od 7. svibnja 2002.

o zajedničkim tehničkim specifikacijama za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode

(priopćena pod brojem dokumenta C(2002) 1344)

(Tekst značajan za EGP)

(2002/364/EZ)

Članak 1.

Tehničke specifikacije iz Priloga ovoj Odluci donesene su kao zajedničke tehničke specifikacije za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode u listi A, Priloga II. Direktivi 98/79/EZ.

Članak 2.

Ova je odluka upućena državama članicama.

▼M2

PRILOG

ZAJEDNIČKE TEHNIČKE SPECIFIKACIJE (CTS) ZA *IN VITRO* DIJAGNOSTIČKE MEDICINSKE PROIZVODE

1. PODRUČJE PRIMJENE

Zajedničke tehničke specifikacije utvrđene u ovom Prilogu primjenjuju se za potrebe Priloga II. popisa A Direktivi 98/79/EZ.

2. DEFINICIJE I POJMOVI

(Dijagnostička) osjetljivost

Vjerojatnost da će proizvod dati pozitivan rezultat u prisutnosti ciljnog markera.

Stvarno pozitivan

Uzorak za koji se zna da je pozitivan na ciljni marker i da ga je proizvod pravilno kategorizirao.

Lažno negativan

Uzorak za koji se zna da je pozitivan na ciljni marker i da ga je proizvod nepravilno kategorizirao.

(Dijagnostička) specifičnost

Vjerojatnost da proizvod daje negativan rezultat u nedostatku ciljnog markera.

Lažno pozitivan

Uzorak za koji se zna da je negativan na ciljni marker i da ga je proizvod nepravilno kategorizirao.

Stvarno negativan

Uzorak za koji se zna da je negativan na ciljni marker i da ga je proizvod pravilno kategorizirao.

Analitička osjetljivost

Analitička osjetljivost može se izraziti kao granica detekcije, t.j. najmanja količina ciljnog markera koja se može precizno otkriti.

Analitička specifičnost

Analitička specifičnost znači sposobnost metode da utvrdi prisutnost samo ciljnog markera.

Tehnike umnožavanja nukleinske kiseline (NAT)

Pojam „NAT” koristi se za otkrivanje i/ili mjerenje količine nukleinskih kiselina umnožavanjem ciljne sekvence, pojačavanjem signala ili hibridizacijom.

Brzi test

„Brzi test” znači kvalitativni ili polukvantitativni in vitro dijagnostički medicinski proizvodi, koji se koriste pojedinačno ili u malim serijama, koji uključuju neautomatizirane postupke i namijenjeni su da daju brzi rezultat.

Robusnost

Robusnost analitičkog postupka znači sposobnost analitičkog postupka da na njega ne utječu male ali namjerne varijacije parametara metode i ukazuje na njegovu pouzdanost tijekom normalne upotrebe.

▼M2

Stopa greške cijelog sustava

Stopa greške cijelog sustava znači učestalost grešaka kada se cijeli proces provodi kako je propisao proizvođač.

Potvrdni test

Potvrdni test znači test koji se koristi za potvrdu reaktivnog rezultata iz probirnog testa.

Test tipizacije virusa

Test tipizacije virusa znači test koji se koristi za tipizaciju već poznatih pozitivnih uzoraka, a ne koristi se za primarnu dijagnozu infekcije ili za probir.

Serokonverzija HIV uzoraka

Serokonverzija HIV uzoraka znači:

— antigen p 24 i/ili HIV RNA pozitivno, i

— prepoznato u svim probirnim testovima na antitijela, i

— pozitivni ili neodređeni potvrdni testovi.

Rana serokonverzija HIV uzoraka

Rana serokonverzija HIV uzoraka znači:

— antigen p24 i/ili HIV RNA pozitivno, i

— nije prepoznato u svim probirnim testovima na antitijela, i

— neodređeni ili negativni potvrdni testovi.

3. ZAJEDNIČKE TEHNIČKE SPECIFIKACIJE (CTS) ZA PROIZVODE IZ PRILOGA II., S POPISA A DIREKTIVE 98/79/EZ

3.1. **CTS za ocjenjivanje uspješnosti reagensa ili proizvoda reagensa za otkrivanje, potvrđivanje i kvantifikaciju markera HIV infekcije (HIV 1 i 2), HTLV I i II, i hepatitisa B, C, D u ljudskim uzorcima**

Opća načela

▼M4

3.1.1. Proizvodi za otkrivanje virusnih infekcija moraju ispunjavati zahtjeve za osjetljivost i specifičnost koji su utvrđeni u tablici 1. i tablici 5. prema vrsti virusa i komponentama koje se otkrivaju (antigen i/ili antitijelo). Vidjeti i načelo 3.1.11. za testove probira.

▼M2

3.1.2. Proizvodi koje je proizvođač namijenio za testiranje tjelesnih tekućina koje nisu serum ili plazma, npr. urin, slina itd., trebaju ispunjavati iste zahtjeve CTS za osjetljivost i specifičnost kao testovi seruma ili plazme. Ocjenjivanje uspješnosti treba testirati uzorke istih pojedinaca u oba testa da bi bili odobreno te u odgovarajućem testu seruma ili plazme.

3.1.3. Proizvodi koje je proizvođač namijenio za samotest, t.j. kućnu upotrebu, trebaju ispunjavati iste zahtjeve CTS za osjetljivost i specifičnost kao odgovrajući proizvodi za profesionalnu upotrebu. Relevantne dijelove ocjenjivanja uspješnosti provode (ili ponavljaju) odgovarajući nestručnjaci kako bi potvrdili djelovanje proizvoda i uputa za upotrebu.

▼M2

3.1.4. Sve ocjene uspješnosti treba provoditi u izravnoj usporedbi s potvrđenim najsuvremenijim proizvodom. Proizvod koji se koristi za usporedbu treba imati oznaku CE ako je na tržištu u vrijeme ocjenjivanja uspješnosti.

3.1.5. Ako se kao dio ocjenjivanja utvre međusobno različiti rezultati testova, te rezultate treba koliko je moguće pojasniti, na primjer:

— ocjenjivanjem uzorka koji se razlikuje od drugih u daljnjim sistemskim testiranjima,

— korištenjem alternativne metode ili markera,

— ponovnim pregledom kliničkog statusa i dijagnoze pacijenta, i

— testiranjem daljnjih uzoraka.

3.1.6. Ocjenjivanja uspješnosti treba provoditi na populaciji jednakovrijednoj europskoj populaciji.

3.1.7. Pozitivni uzorci korišteni u ocjenjivanju uspješnosti odabiru se tako da odražavaju različite faze odgovarajuće-ih) bolesti, različite uzorke antitijela, različite genotipe, različite podtipove, mutante itd.

3.1.8. Osjetljivost stvarno pozitivnih i serkonverzijskih uzroaka ocjenjuje se kako slijedi:

3.1.8.1. Osjetljivost dijagnostičkog testa tijekom serokonverzije treba odgovrati najnovijem tehničkom razvoju. Bez obzira provodi li daljnje testiranje istih ili dodatnih serkonverzijskih panela provodi prijavljeno tijelo ili proizvođač, rezultati trebaju potvrditi početne podatke ocjenjivanja uspješnosti (vidjeti tablicu 1). Serokonverzijski paneli trebaju početi s negativnim uzrocima krvi, a intervali između trebaju biti kratki.

3.1.8.2. Za proizvode za testiranje krvi (osim testova na HBsAg i antitijela protiv HBc), svi stvarno pozitivni uzorci utvrđuju se kao pozitivni od proizvoda koji ima oznaku CE (tablica 1). Za testove na HBsAg i antitijela protiv HBc novi proizvod treba imati ukupnu uspješnost brem jednakovrijednu onoj od potvrđenog proizvoda (vidjeti 3.1.4.).

3.1.8.3. Što se tiče testova na HIV:

— svi serokonverzijski HIV uzroci utvrđuju se kao pozitivni i

— barem 40 ranih serokonverzijskih HIV uzoraka se testira. Rezultati trebaju odgovarati najnovijem tehničkom razvoju.

3.1.9. Ocjenjivanje uspješnosti probirnih testova uključuje 25 pozitivnih (ako su dostupni u slučaju rijetkih infekcija) uzoraka svježeg seruma i/ili plazme uzetih na dan testiranja (≤ 1 dan nakon uzorkovanja).

3.1.10. Negativni uzorci korišteni u ocjeni uspješnosti definiraju se tako da odražavaju ciljnu populaciju za koju je test namijenjen, na primjer davatelje krvi, hospitalizirane pacijente, trudnice itd.

3.1.11. Za ocjenjivanja uspješnosti probirnih testova (tablica 1) populacije darivatelja krvi istražuju se barem u dva centra za darivanje krvi i sastoje se od uzastopnih darivanja krvi, koja nisu odabrama za isključivanje osoba koje daruju krv prvi put.

▼M2

3.1.12. Proizvodi trebaju imati specifičnost od najmanje 99,5 % za darivanja krvi, osim ako je drukčije navedeno u popratnim tablicama. Specifičnost se izračunava koristeći učestalost ponovljeno reaktivnih (tj. lažno pozitivnih) rezultata kod darivatelja krvi negativnih na ciljni marker.

3.1.13. U sklopu ocjenjivanja uspješnosti proizvode treba ocjenjivati kako bi se utvrdio učinak potencijalno intereferirajućih tvari. Potencijalno interferirajuće tvari koje treba ocijeniti ovisit će do neke mjere o sastavu reagensa i strukturi testa. Potencijalno interferirajuće tvari utvrđuju se kao dio analize rizika koju zahtijevaju bitni zahtjevi za svaki novi proizvod, ali mogu na primjer uključivati:

— uzorke koji predstavljaju „srodne” infekcije,

— uzorke od višerotkinja, tj. žena koje su imale više od jedne trudnoće, ili pacijenata s pozitivnim reumatoidnim faktorom,

— kod rekombinantnih antigena, ljudska antitijela na dijelove ekspresijskog sustava, na primjer na E. coli ili gljivice.

3.1.14. Za proizvode koje je proizvođač namijenio da se koriste sa serumom i plazmom, ocjenjivanje uspješnosti mora pokazati jednaku uspješnost u serumu i u plazmi. To treba pokazati u najmanje 50 darivanja krvi (25 pozitivnih i 25 negativnih).

3.1.15. Za proizvode koji su namijenjeni za korištenje s plazmom, ocjenjivanje uspješnosti treba potvrditi uspješnost proizvoda koristeći sve antikoagulante koje proizvođač navodi za korištenje s proizvodom. To treba pokazati u najmanje 50 darivanja krvi (25 pozitivnih i 25 negativnih).

3.1.16. Kao dio zahtijevane analize rizika stopa greške cijelog sustava koja dovodi do lažno negativnih rezultata određuje se u ponovljenim testovima slabo pozitivnih uzoraka.

3.1.17. Ako novi in vitro dijagnostički medicinski proizvod s popisa A Priloga II. nije izričito obuhvaćen zahedničkim tehničkim specifikacijama, treba uzeti u obzir zajedničku tehničku specifikaciju za srodni proizvod. Srodni proizvodi mogu se utvrditi na različitim temeljima, npr. istim ili sličnim namijenjenim upotrebama ili sličnim rizicima.

▼M4

3.2. **Dodatni zahtjevi za kombinirane testove na HIV antigen i antitijela na HIV odnosno HCV antigen i antitijela na HCV**

3.2.1. Kombinirani testovi na HIV antigen i antitijela na HIV predviđeni za otkrivanje HIV-1 p24 antigena i antitijela na HIV-1/2 moraju ispunjavati zahtjeve za osjetljivost i specifičnost utvrđene u tablici 1. i tablici 5.

3.2.2. Kombinirani testovi na antigen virusa hepatitisa C (HCV) i antitijela na HCV predviđeni za otkrivanje HCV antigena i antitijela na HCV moraju ispunjavati zahtjeve za osjetljivost i specifičnost utvrđene u tablici 1. i tablici 5. Serokonverzijski paneli za HCV za ocjenu kombiniranih testova na HCV antigen i antitijela na HCV počinju s jednim ili više negativnih uzoraka krvi i sastoje se od članova panela u ranoj fazi infekcije HCV-om (pozitivni na HCV antigen jezgre i/ili HCV RNA, ali negativni na anti-HCV antitijela). Kombinirani testovi na HCV antigen i antitijela na HCV moraju pokazivati pojačanu osjetljivost u ranoj fazi infekcije HCV-om u usporedbi s testovima samo na antitijela na HCV.

▼M2

3.3. **Dodatni zahtjevi za tehnike umnožavanja nukleinske kiseline (NAT)**

Kriteriji ocjenjivanja uspješnosti NAT testova mogu se naći u tablici 2.

3.3.1. Za testove umnožavanja ciljne sekvence, kontrola funkcionalnosti za svaki uzorak testa (unutarnja kontrola) treba odražavati najnovija tehnička dostignuća. Ova se kontrola koristi što je više moguće tijekom cijelog procesa, tj. ekstrakcije, amplifikacije/hibridizacije, otkrivanja.

▼M4

3.3.2. Analitička osjetljivost ili granica otkrivanja za NAT testove izražava se graničnom vrijednosti od 95 % pozitivnih rezultata. To je koncentracija analita u kojoj 95 % testiranja daje pozitivne rezultate nakon uzastopnih razrjeđivanja međunarodnog referentnog materijala, ako je dostupan, kao što je međunarodni standard Svjetske zdravstvene organizacije ili referentni materijal umjeren prema međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organizacije.

3.3.2a. Kvalitativni NAT testovi za HIV namijenjeni otkrivanju prisutnosti HIV-a u krvi, krvnim sastojcima, stanicama, tkivima ili organima, ili u bilo kojim njihovim derivatima, u svrhu ocjenjivanja njihove prikladnosti za transfuziju, transplantaciju ili unošenje stanica osmišljavaju se tako da se njima otkrivaju i HIV-1 i HIV-2.

3.3.2b. Kvalitativni NAT testovi za HIV, osim testova tipizacije virusa, osmišljavaju se tako da se nadoknadi mogući propust pri otkrivanju ciljne regije za NAT test za HIV-1, primjerice upotrebom dviju neovisnih ciljnih regija.

▼M2

3.3.3. Otkrivanje genotipa prikazuje se odgovarajućim potvrđivanjem sastava primera ili sonde i također se potvrđuje testiranjem karakterističnih genotipiziranih uzoraka.

3.3.4. Rezultati kvantitativnih NAT mogu se slijediti do međunarodnih standarda ili kalibriranih referentnih materijala, ako su dostupni, te se izražavaju u međunarodnim jedinicama korištenim u određenom području primjene.

3.3.5. NAT testovi mogu se koristiti za otkrivanje virusa u uzrocima negativnim na antitijela tj. u predserokonverzijskim uzorcima. Virusi u imunokompleksima mogu se ponašati drukčije od slobodnih virusa, na primjer tijekom faze centrifugiranja. Stoga je važno da tijekom studija robusnosti budu uključeni uzorci negativni na antitijela (predserokonverzijski).

3.3.6. Za istraživanje potencijalnog prijenosa, tijekom studija robusnosti treba provesti barem pet testiranja s naizmjence visoko pozitivnim i negativnim uzorcima. Visoko pozitivni uzroci obuhvaćaju uzorke s prirodno visokim titrom virusa.

3.3.7. Stopa greške cijelog sustava koja dovodi do lažno negativnih rezultata određuje se testiranje nisko pozitivnih uzoraka. Nisko pozitivni uzorci sadrže koncentraciju virusa ekvivalentnu tri puta 95 % pozitivne granične vrijednosti koncentracije virusa.

▼M2

3.4. **CTS za testiranje reagensa i njhovih proizvoda za otkrivanje, potvrđivanje i kvantifikaciju markera HIV infekcije (HIV 1 i 2), HTLV I i II, i hepatitisa B, C, D (samo imunološki testovi) u ljudskim uzorcima, koje proizvođač provodi prije puštanja proizvoda u promet**

3.4.1. Proizvođačevi kriteriji za testiranje prije puštanja proizvoda u promet osiguravaju da svaka serija dosljedno utvrđuje relevantne antigene, epitope i antitijela.

3.4.2. Testiranje proizvodnih serija prije puštanja u promet uključuje barem 100 uzoraka negativnih na odgovarajući analit.

3.5. **CTS za ocjenu uspješnosti reagensa i njihovih proizvoda za utvrđivanje sljedećih antigena krvnih grupa: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sustava krvnih grupa ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sustava krvnih grupa Rh; KEL1 (K) sustava krvnih grupa Kell**

Kriteriji za ocjenu uspješnosti reagensa i njihovih proizvoda za utvrđivanje antigena krvnih grupa: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sustava krvnih grupa ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sustava krvnih grupa Rh; KEL1 (K) sustava krvnih grupa Kell nalaze se u tablici 9.

3.5.1. Sve ocjene uspješnosti provode se u izravnoj usporeddbi s potvrđenim proizvodom najnovije tehnologije. Proizvod za usporedbu jest onaj s oznakom CE, ako je na tržištu u vrijeme ocjenjivanja uspješnosti.

3.5.2. Ako se utvrde međusobno različiti rezutati testa utvrde kao dio ocjene, ti se rezultati što je više moguće pojašnjavaju, na primjer:

— ocjenjivanjem različitog uzorka u daljnjim sustavima testiranja,

— korištenjem alternativne metode.

3.5.3. Ocjenjivanja uspješnosti treba provoditi na populaciji jednakovrijednoj europskoj populaciji.

3.5.4. Pozitivni uzorci korišteni u ocjeni uspješnosti odabiru se da odražavaju raznoliko i slabo izražavanje antigena.

3.5.5. U sklopu ocjenjivanja uspješnosti proizvode treba ocjenjivati kako bi se utvrdio učinak potencijalno intereferirajućih tvari. Potencijalno interferirajuće tvari koje treba ocijeniti ovisit će do neke mjere o sastavu reagensa i strukturi testa. Potencijalno interferirajuće tvari utvrđuju se kao dio analize rizika koju zahtijevaju bitni zahtjevi za svaki novi proizvod.

3.5.6. Za uređaje namijenjene za korištenje s plazmom ocjenjivanje uspješnosti provjerava uspješnost proizvoda koristeći sve antikoagulanse koje proizvođač navodi za korištenje s proizvodom. To se dokazuje na najmanje 50 darivanja uzoraka.

3.6. **CTS za testiranje reagensa i njihovih proizvoda za utvrđivanje sljedećih antigena krvnih grupa: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sustava krvnih grupa ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sustava krvnih grupa Rh; KEL1 (K) sustava krvnih grupa Kell, koje proizvođač provodi prije puštanja proizvoda u promet**

▼M2

3.6.1. Proizvođačevi kriteriji za testiranje prije puštanja u promet osiguravaju da svaka serija dosljedno utvrđuje relevantne antigene, epitope i antitijela.

3.6.2. Zahtjevi za proizvođačevo testiranje serija prije puštanja u promet navedeni su u tablici 10.

▼M3

3.7. **Zajedničke tehničke specifikacije za probe na varijantu Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJD) za probir krvi**

Zajedničke tehničke specifikacije za probe na varijantu Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJD) za probir krvi navedene su u Tablici 11.

▼M4

Tablica 1

Testovi probira: anti-HIV 1/2, HIV 1/2 antigen/antitijelo, anti-HTLV I/II, anti-HCV, HCV antigen/antitijelo, HBs antigen, anti-HBc

		anti-HIV 1/2, HIV 1/2 antigen/ antitijelo	Anti-HTLV-I/II	anti-HCV, HCV antigen/antitijelo	HBs antigen	Anti-HBc
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	400 HIV-1 100 HIV-2 uključujući 40 podtipova koji nisu B, svi dostupni HIV/1 podtipovi moraju biti zastupljeni s najmanje 3 uzorka po podtipu	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (pozitivni uzorci) Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije i odražavajući različite uzorke antitijela. Genotip 1 – 4: > 20 uzoraka po genotipu (uključujući podtipove genotipa 4 koji nisu a); 5: > 5 uzoraka; 6: ako je dostupno	400 uključujući uzimanje u obzir podtipova	400 uključujući ocjenu drugih HBV-markera
	Serokonverzijski paneli	20 panela 10 dodatnih panela (kod prijavljenog tijela ili proizvođača)	Definirat će se kad budu dostupni.	20 panela 10 dodatnih panela (kod prijavljenog tijela ili proizvođača)	20 panela 10 dodatnih panela (kod prijavljenog tijela ili proizvođača)	Definirat će se kad budu dostupni.
Analitička osjetljivost	Standardi				0,130 IU/ml (međunarodni standard Svjetske zdravstvene organizacije: treći međunarodni standard za HBs antigen, podtipove ayw1/adw2, HBV genotip B4, NIBSC šifra: 12/226)	
Specifičnost	Neodabrani darivatelji (uključujući one koji krv daruju prvi put)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalizirani pacijenti	200	200	200	200	200
	Uzorci krvi kod kojih je moguća unakrsna reakcija (RF+, srodni virusi, trudnice itd.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tablica 2

NAT testovi za HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitativni i kvantitativni; bez molekularne tipizacije)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kriteriji prihvatljivosti
NAT	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	
Osjetljivost Granica otkrivanja Otkrivanje analitičke osjetljivosti (IU/ml; definirani standardima WHO-a ili kalibriranim referentnim materijalima)	Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti	Otkrivanje granice: kao za kvalitativne testove; Granica kvantifikacije: razrjeđivanja (half-log10 ili manje) kalibriranih referentnih pripravaka, definicija donje i gornje granice kvantifikacije, preciznost, točnost, „linearni' mjerni raspon, "dinamički raspon'. Treba pokazati ponovljivost pri različitim razinama koncentracije	Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti		Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti; izračun 95 % granične vrijednosti		Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kriteriji prihvatljivosti
NAT	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	
Učinkovitost otkrivanja/kvantifikacije genotipa/podtipa	Najmanje 10 uzoraka po podtipu (ako su dostupni) Supernatanti stanične kulture (mogu biti zamjena za rijetke podtipove HIV 1) Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir	Serije razrjeđivanja svih važnih genotipova/podtipova, po mogućnosti referentnih materijala, tamo gdje su dostupni Mogu se rabiti transkripcije odnosno plazmidi kvantificirani odgovarajućom metodom.	Najmanje 10 uzoraka po genotipu (ako su dostupni) Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir		Ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za genotipove Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir		Ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za genotipove Sukladno validacijskoj smjernici EP ([1]) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kriteriji prihvatljivosti
NAT	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	
Dijagnostička specifilčnost Negativni uzorci	500 davatelja krvi	100 davatelja krvi	500 davatelja krvi		500 davatelja krvi		500 individualnih darivanja krvi		
Markeri kod kojih je moguća unakrižna reakcija	Dokazom prikladnosti namjene testa (npr. usporedbom sekvenci) i/ili testiranjem najmanje 10 ljudskih uzoraka pozitivnih na retroviruse (npr. HTLV)	Kao za kvalitativne testove	Namjenom testa i/ili testiranjem najmanje 10 ljudskih uzoraka pozitivnih na flaviviruse (npr. HGV, YFV)		Namjenom testa i/ili testiranjem najmanje 10 drugih uzoraka pozitivnih na virusni DNA		Namjenom testa i/ili testiranjem najmanje 10 ljudskih uzoraka pozitivnih na retroviruse (npr. HIV)		
Robusnost		Kao za kvalitativne testove							
Križna kontaminacija	Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kriteriji prihvatljivosti
NAT	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	kvalitativni	kvantitativni Kao kvantitativni za HIV	
Inhibicija	Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		
Stopa greške cijelog sustava koja dovodi do lažno negativnih rezultata	Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		99/100 testova su pozitivni

([1]) Smjernica Europske farmakopeje.

Napomene: Kriterij prihvatljivosti za„stopu greške cijelog sustava koja dovodi do lažnih negativnih rezultata" je 99/100 pozitivnih testova.
Za kvantitativne NAT-e provest će se studija na najmanje 100 pozitivnih uzoraka koji odražavaju rutinske uvjete korisnika (npr. bez predodabira uzoraka). Komparativni rezultati s drugim sustavom testiranja NAT generirat će se usporedo.
Za kvalitativne NAT-e provest će se studija o dijagnostičkoj osjetljivosti koristeći najmanje 10 serokonverzijskih panela. Komparativni rezultati s drugim sustavom testiranja NAT generirat će se usporedo.

▼M2

Tablica 3

Brzi testovi: anti-HIV 1 and 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I i II

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove
	Serokonverzijski paneli	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	1 000 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka od trudnica 100 potencijalno interferirajućih uzoraka	1 000 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka od trudnica 100 potencijalno interferirajućih uzoraka	1 000 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka od trudnica 100 potencijalno interferirajućih uzoraka	1 000 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 100 potencijalno interferirajućih uzoraka	1 000 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka od trudnica 100 potencijalno interferirajućih uzoraka	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Tablica 4

Potvrdni/dopunski testovi na anti-HIV 1 i 2, anti-HTLV I i II, anti-HCV, HBsAg

		Potvrdni test na anti-HIV	Potvrdni test na anti-HTLV	Dopunski test na HCV	Potvrdni test na HBsAg	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	200 HIV-1 i 100 HIV-2 Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite obrasce antitijela	200 HTLV-I i 100 HTLV-II	300 HCV (pozitivni uzorci) Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite obrasce antitijela. Genotipovi 1 – 4: > 20 uzoraka (uključujući podtipove koji nisu a genotipa 4); 5: > 5 uzoraka; 6: ako je dostupno	300 HBsAg Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije 20 „visoko pozitivnih” uzoraka (> 26 IU/ml); 20 uzoraka u graničnom rasponu	Ispravno prepoznavanje kao pozitivno (ili neodređeno), ne kao negativno
	Serokonverzijski paneli	15 serokonverzijskih panela/panela niskog titra		15 serokonverzijskih panela/panela niskog titra	15 serokonverzijskih panela/panela niskog titra	
Analitička osjetljivost	Standardi				Drugi međunarodni standard za HBsAg, podtip adw2, genotip A, NIBSC šifra: 00/588	
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice 50 potencijalno interferirajućih uzoraka, uključujući uzorke s neodređenim rezultatima u drugim potvrdnim testovima	200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice 50 potencijalno interferirajućih uzoraka, uključujući uzorke s neodređenim rezultatima u drugim potvrdnim testovima	200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice 50 potencijalno interferirajućih uzoraka, uključujući uzorke s neodređenim rezultatima u drugim potvrdnim testovima	10 lažno pozitivnih dostupnih iz ocjene uspješnosti probirnog testa ([1]). 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	Bez lažno pozitivnih rezultata/ ([1]) bez neutralizacije

([1]) Kriteriji prihvatljivosti: bez neutralizacije kod potvrdnog testa HBsAg.

▼M4

Tablica 5

HIV 1 antigen, HIV antigen/antitijelo, HCV antigen, HCV antigen/antitijelo

		Testovi na HIV-1 antigen te na HIV antigen / antitijela na HIV	Testovi na HCV antigen te na HCV antigen / antitijela na HCV	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	50 pozitivnih na HIV-1 antigen 50 supernatanata staničnih kultura, uključujući različite HIV-1 podtipove i HIV-2	25 uzoraka pozitivnih na HCV antigen jezgre i/ili HCV RNA, ali negativnih na anti-HCV antitijela, koji se sastoje od HCV genotipova 1 – 6 (ako genotip nije dostupan, navodi se obrazloženje)	Vidjeti opće načelo u § 3.1.8.
	Serokonverzijski paneli ([1])	20 serokonverzijskih panela / panela s niskim titrom	20 serokonverzijskih panela / panela s niskim titrom	
Analitička osjetljivost	Standardi	HIV-1 p24 antigen, prvi međunarodni referentni reagens, NIBSC šifra: 90/636	Granica otkrivanja HCV antigena jezgre istražuje se primjenom razrjeđenja međunarodnog standarda Svjetske zdravstvene organizacije za HCV antigen jezgre: (oznaka proizvoda HCV antigena jezgre: PEI 129096/12)	Za HIV-1 p24 antigen: ≤ 2 IU/ml
Dijagnostička specifičnost		200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 darivanja krvi, 200 kliničkih uzoraka, 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	> 99,5 % nakon neutralizacije ili, ako ni jedan test neutralizacije nije dostupan, nakon utvrđivanja statusa uzorka u skladu s općim načelima u § 3.1.5

([1]) Ukupan broj serokonverzijskih panela za kombinirane testove na antigen/antitijelo (iz tablica 1. i 5.) ne treba biti veći od 30.

▼M2

Tablica 6

Test za određivanje serotipa i genotipa: HCV

		Test za određivanje serotipa i genotipa HCV	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	200 (pozitivnih uzoraka) Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite uzorke antitijela. Genotipovi 1 – 4: > 20 uzoraka (uključujući podipove koji nisu a genotipa 4) 5: > 5 uzoraka; 6: ako je raspoloživo	> 95 % podudarnosti između serotipa i genotipa ≥ 95 % podudarnosti između genotipa i sekvenciranja
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	100	

▼M2

Tablica 7

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

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	100 cijepljenih osoba 100 prirodno zaraženih osoba	200 Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.) Kriteriji prihvatljivosti primjenjuju se na uzorke iz faze akutne infekcije	200 Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)	200 Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)	≥ 98 %
	Serokonverzijski paneli	10 naknadnih ili anti-HBs serokonverzija	Ako je dostupno			
Analitička osjetljivost	Standardi	WHO prvi međunarodni referentni pripravak 1977; NIBSC, Ujedinjena Kraljevina			HBe — Referenzantigen 82; PEI Njemačka	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	500 Uključujući kliničke uzorke 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	≥ 98 %

▼M2

Tablica 8

HDV markeri: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta antigen

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigen	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	100 Specifikacija HBV markera	50 Specifikacija HBV markera	10 Specifikacija HBV markera	≥ 98 %
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	200 Uključujući kliničke uzorke 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 Uključujući kliničke uzorke 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 Uključujući kliničke uzorke 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	≥ 98 %

Tablica 9

Antigeni krvnih grupa u sustavima krvnih grupa ABO, Rh i Kell

	1	2	3
Specifičnost	Broj testova po preporučenoj metodi	Ukupni broj uzoraka za testiranje za stavljanje proizvoda na tržište	Ukupni broj uzoraka za testiranje za novu formulaciju ili za korištenje jasno definiranih reagensa
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

Kriteriji prihvatljivosti:

Svi gore navedeni reagensi trebaju pokazati rezultate testa s potvrđenim reagensima s prihvatljivom uspješnosti s obzirom na deklariranu reaktivnost proizvoda. Za potvrđene reagense kod kojih je došlo do promjene ili proširenja korištenja, treba provesti daljnje testiranje u skladu sa zahtjevima iz stupca 1 (iznad).

Ocjena uspješnosti anti-D reagensa treba obuhvatiti testove na raspon uzoraka sa slabim RH1 (D) i djelomičnim RH1 (D), ovisno o namijenjenom korištenju proizvoda.

Kvalifikacije:

Klinički uzorci: 10 % testne populacije
Neonatalni uzorci: > 2 % testne populacije
ABO uzorci: > 40 % A, B pozitivnih
weak D: > 2 % of RH1 (D) positives

▼M2

Tablica 10

Kriteriji za proizvodne serije za stavljanje u promet za reagense i njihove proizvode za određivanje antigena krvnih grupa u skupinama krvnih grupa ABO, Rh i Kell

Zahtjevi za testiranje specifičnosti za svaki reagens

1. **Testni reagensi**

Reagensi krvnih grupa	Minimalni broj kontrolnih stanica za testiranje							
	Pozitivne reakcije					Negativne reakcije		
	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	slabo 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		

(*) Samo pomoću preporučenih tehnika gdje je deklarirana reaktivnost na ove antigene.

Napomena: Poliklonalne reagense treba testirati na širem panelu stanica da se potvrdi specifičnost i isključi prisutnost neželjene kontamininacije antitijela.

Kriteriji prihvatljivosti:

Svaka serija reagensa mora davati nedvojbene pozitivne ili negativne rezultate u preporučenim tehnikama u skladu s rezultatima dobivenim iz podataka iz ocjene uspješnosti.

2. **Kontrolni materijali (crvena krvna zrnca)**

Fenotip crvenih krvnih zrnaca korištenih u kontroli gore navedenih reagensa za tipizaciju krvi treba potvrditi koristeći potvrđeni proizvod.

▼M3

Tablica 11

Probe na varijantu Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJD) za probir krvi

	Materijal	Broj uzoraka	Kriteriji prihvatljivosti
Analitička osjetljivost	Ekstrakt mozga s vCJD u ljudskoj plazmi (WHO referentni broj NHBY0/0003)	24 replikata svakog od tri razrjeđenja materijala pod WHO brojem NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	kod 23 od 24 replikata otkriveno 1×10^4
	Ekstrakt slezene s vCJD u ljudskoj plazmi (10 % -tni homogenat slezene — NIBSC referentni broj NHSY0/0009)	24 replikata svakog od tri razrjeđenja materijala pod NIBSC brojem NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	kod 23 od 24 replikata otkriveno 1×10
Dijagnostička osjetljivost	(A) Uzorci iz odgovarajućih životinjskih modela	Što više uzoraka je razumno moguće i dostupno, a najmanje 10 uzoraka	90 %
	(B) Uzorci uzeti od ljudi s poznatom kliničkom vCJD	Što više uzoraka je razumno moguće i dostupno, a najmanje 10 uzoraka	90 %
		Samo u slučaju kada nije dostupno10 uzoraka: — broj testiranih uzoraka mora biti između 6 i 9 — moraju se testirati svi dostupni uzorci	najviše jedan lažno negativni rezultat
Analitička specifičnost	Uzorci krvi kod kojih je moguća unakrsna reakcija	100	
Dijagnostička specifičnost	Uzorci normalne ljudske plazme iz područja male izloženosti goveđoj spongiformnoj encefalopatiji	5 000	najmanje 99,5 %