Dokument ten służy wyłącznie do celów informacyjnych i nie ma mocy prawnej. Unijne instytucje nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za jego treść. Autentyczne wersje odpowiednich aktów prawnych, włącznie z ich preambułami, zostały opublikowane w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej i są dostępne na stronie EUR-Lex. Bezpośredni dostęp do tekstów urzędowych można uzyskać za pośrednictwem linków zawartych w dokumencie

►B

DECYZJA KOMISJI

z dnia 7 maja 2002 r.

w sprawie wspólnych specyfikacji technicznych dla wyrobów medycznych używanych do diagnozy *in vitro*

(Notyfikowana jako dokument nr C(2002) 1344)

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

(2002/364/WE)

(Dz.U. L 131 z 16.5.2002, s. 17)

zmieniona przez:

		Dziennik Urzędowy		
		nr	strona	data
►M1	Decyzja Komisji 2009/108/WE z dnia 3 lutego 2009 r.	L 39	34	10.2.2009
►M2	Decyzja Komisji 2009/886/WE z dnia 27 listopada 2009 r.	L 318	25	4.12.2009
►M3	Decyzja Komisji 2011/869/UE z dnia 20 grudnia 2011 r.	L 341	63	22.12.2011
►M4	Decyzja wykonawcza Komisji (UE) 2019/1244 z dnia 1 lipca 2019 r.	L 193	1	19.7.2019

sprostowane przez:

►C1 Sprostowanie, Dz.U. L 348 z 29.12.2009, s. 94 (2009/886/WE)

▼B

DECYZJA KOMISJI

z dnia 7 maja 2002 r.

w sprawie wspólnych specyfikacji technicznych dla wyrobów medycznych używanych do diagnozy *in vitro*

(Notyfikowana jako dokument nr C(2002) 1344)

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

(2002/364/WE)

Artykuł 1

Specyfikacje techniczne wymienione w Załączniku do niniejszej decyzji zostają przyjęte jako wspólne specyfikacje techniczne dla wyrobów medycznych do diagnozy *in vitro,* określonych w wykazie A załącznika II do dyrektywy 98/79/WE.

Artykuł 2

Niniejsza decyzja skierowana jest do Państw Członkowskich.

▼M2

ZAŁĄCZNIK

WSPÓLNE SPECYFIKACJE TECHNICZNE (WST) DLA WYROBÓW MEDYCZNYCH DO DIAGNOSTYKI *IN VITRO*

1. ZAKRES

Wspólne specyfikacje techniczne określone w niniejszym załączniku stosuje się do wyrobów z wykazu A załącznika II do dyrektywy 98/79/WE.

2. DEFINICJE I TERMINY

Czułość (diagnostyczna)

Prawdopodobieństwo, że wyrób daje wynik dodatni w obecności oznaczanego markera diagnostycznego.

Prawdziwie dodatnia

Próbka, o której wiadomo, że jest dodatnia dla oznaczanego markera diagnostycznego i prawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

Fałszywie ujemna

Próbka, o której wiadomo, że jest dodatnia dla oznaczanego markera diagnostycznego i nieprawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

Swoistość (diagnostyczna)

Prawdopodobieństwo, że wyrób daje wynik ujemny przy braku oznaczanego markera diagnostycznego.

Fałszywie dodatnia

Próbka, o której wiadomo, że jest ujemna dla oznaczanego markera diagnostycznego i nieprawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

Prawdziwie ujemna

Próbka, o której wiadomo, że jest ujemna dla oznaczanego markera diagnostycznego i prawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

Czułość analityczna

Czułość analityczna może być wyrażona jako granica wykrywalności, tj. najmniejsza ilość oznaczanego markera diagnostycznego, jaka może zostać wykryta z określoną precyzją.

Swoistość analityczna

Swoistość analityczna oznacza zdolność metody do oznaczania wyłącznie oznaczanego markera diagnostycznego.

Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego (NAT)

Termin „NAT” odnosi się do testów służących do wykrywania lub ilościowego oznaczania kwasów nukleinowych poprzez amplifikację określonych sekwencji, amplifikację sygnału lub hybrydyzację.

Szybki test

„Szybki test” oznacza wyroby medyczne do jakościowej lub półilościowej diagnostyki *in vitro*, stosowane pojedynczo lub w małych seriach, wymagające procedur nieautomatycznych i zaprojektowane do uzyskania szybkich wyników.

Odporność

Odporność procedury analitycznej oznacza zdolność procedury analitycznej do nieulegania wpływom niewielkich, ale celowych zmian parametrów metody i określa jej niezawodność podczas normalnego stosowania.

▼M2

Wskaźnik awaryjności całego systemu

Wskaźnik awaryjności całego systemu oznacza częstotliwość awarii podczas wykonywania całego procesu zgodnie z zaleceniami producenta.

Test potwierdzenia

Test potwierdzenia oznacza test przeprowadzany w celu potwierdzenia wyniku reaktywnego testu przesiewowego.

Test typowania wirusa

Test typowania wirusa oznacza test przeprowadzany w celu określenia typu wirusa w próbkach, o których wiadomo, że są dodatnie, nie w celu pierwotnej diagnostyki zakażenia lub w badaniach przesiewowych.

Próbki wykazujące serokonwersję HIV

W próbkach wykazujących serokonwersję po zakażeniu HIV stwierdza się:

— wynik dodatni na obecność antygenu p24 lub HIV RNA, oraz

— wynik dodatni we wszystkich testach przesiewowych na obecność przeciwciała, oraz

— wynik dodatni lub wątpliwy w testach potwierdzenia.

Próbki wykazujące wczesną fazę serokonwersji HIV

W próbkach wykazujących wczesną fazę serokonwersji po zakażeniu HIV stwierdza się:

— wynik dodatni na obecność antygenu p24 lub HIV RNA, oraz

— wynik dodatni nie we wszystkich testach przesiewowych na obecność przeciwciała, oraz

— wynik wątpliwy lub ujemny w testach potwierdzenia.

3. WSPÓLNE SPECYFIKACJE TECHNICZNE (WST) DLA PRODUKTÓW OKREŚLONYCH W WYKAZIE A ZAŁĄCZNIKA II DO DYREKTYWY 98/79/WE

3.1. **WST dla oceny działania odczynników i produktów z odczynnikiem dla wykrywania, potwierdzania i ilościowego oznaczania w ludzkich próbkach markerów zakażenia HIV (HIV 1 i 2), HTLV I i II oraz wirusem zapalenia wątroby typu B, C, D**

Zasady ogólne

▼M4

3.1.1. Wyroby wykrywające infekcje wirusowe spełniają wymagania odnośnie do czułości i swoistości określone w tabelach 1 i 5 w zależności od rodzaju wirusa i wykrytych substancji (antygen lub przeciwciało). Zob. też zasada 3.1.11 dla testów przesiewowych.

▼M2

3.1.2. Wyroby przeznaczone przez producenta do testowania płynów ustrojowych, z wyjątkiem surowicy lub osocza, np. moczu, śliny itp., spełniają te same wymagania WST odnośnie do czułości i swoistości, co testy dla surowicy lub osocza. Przy ocenie działania testuje się próbki pochodzące od tych samych osób, zarówno w zatwierdzanych testach, jak i odpowiednich analizach surowicy lub osocza.

3.1.3. Wyroby przeznaczone przez producenta do samodzielnego stosowania, np. testy do użytku w warunkach domowych, spełniają te same wymagania WST odnośnie do czułości i swoistości, co odpowiednie wyroby do stosowania przez profesjonalistów. Odpowiednie elementy oceny działania są przeprowadzane (lub powtarzane) przez nieprofesjonalistów w celu sprawdzenia działania wyrobu i instrukcji użytkowania.

▼M2

3.1.4. Wszystkie oceny działania przeprowadzane są jednocześnie z bezpośrednim porównaniem ze sprawdzonym wyrobem zgodnym z aktualnym stanem wiedzy. Wyrób wykorzystywany do porównania powinien mieć oznaczenie CE, jeżeli znajduje się w obrocie w czasie przeprowadzania oceny.

3.1.5. Jeśli wyniki testu okażą się niespójne na pewnym etapie oceny, wówczas wyniki te są wyjaśniane w możliwie najszerszym zakresie, na przykład:

— poprzez ocenę niespójnej próbki w dalszych testach systemu,

— poprzez zastosowanie alternatywnej metody lub markera,

— poprzez rewizję stanu klinicznego i diagnozy pacjenta, oraz

— poprzez testowanie dalszych próbek.

3.1.6. Ocena działania przeprowadzana jest na populacji równoważnej populacji europejskiej.

3.1.7. Dodatnie próbki używane do oceny działania wybierane są w ten sposób, aby odzwierciedlić różne stadia badanych chorób, różne wzorce przeciwciał, różne genotypy, różne podtypy, mutacje itp.

3.1.8. Czułość przy próbkach prawdziwie dodatnich i próbkach wykazujących serokonwersję należy oceniać w następujący sposób:

3.1.8.1. Czułość testu diagnostycznego podczas serokonwersji musi być zgodna z aktualnym stanem wiedzy. Niezależnie od tego, czy dalsze testowanie tych samych lub dodatkowych paneli serokonwersji przeprowadza jednostka notyfikowana, czy producent, wyniki potwierdzają początkowe dane dotyczące oceny działania (zob. tabela 1). Panele serokonwersji powinny rozpoczynać się od próbek ujemnych i charakteryzować się krótkimi odstępami między pobraniami.

3.1.8.2. W przypadku wyrobów do analizy krwi (z wyjątkiem testów na obecność HBsAg i anty-HBc) wszystkie prawdziwie dodatnie próbki są uznawane za dodatnie przez wyrób posiadający oznaczenie CE (tabela 1). W przypadku testów na obecność HBsAg i anty-HBc nowy wyrób posiada ogólne własności użytkowe co najmniej równoważne własnościom wyrobu o sprawdzonym działaniu (zob. zasada 3.1.4).

3.1.8.3. Odnośnie do testów na obecność HIV:

— wszystkie próbki wykazujące serokonwersję HIV dają wyniki dodatnie, oraz

— testuje się co najmniej 40 próbek wykazujących wczesną fazę serokonwersji HIV. Wyniki powinny być zgodne z aktualnym stanem wiedzy.

3.1.9. Ocena działania testów przesiewowych obejmuje 25 dodatnich (jeżeli to możliwe w przypadku rzadkich zakażeń) świeżych (z tego samego dnia) próbek surowicy lub osocza (≤ 1 dzień po pobraniu próbek).

3.1.10. Ujemne próbki użyte do oceny działania są określane tak, aby odzwierciedlać diagnozowaną populację, dla której przeznaczony jest test, np. dawcy krwi, pacjenci hospitalizowani, kobiety w ciąży itd.

3.1.11. W przypadku oceny działania testów przesiewowych (tabela 1) badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane z wyłączeniem osób oddających krew po raz pierwszy.

▼M2

3.1.12. Wyroby posiadają swoistość równą co najmniej 99,5 % w odniesieniu do pobrań krwi, chyba że zostało to inaczej określone w towarzyszących tabelach. Swoistość wyliczana jest przy użyciu częstotliwości powtarzania się reaktywnych (tj. fałszywie dodatnich) wyników wśród dawców krwi, którzy mają wynik ujemny w odniesieniu do oznaczanego markera diagnostycznego.

3.1.13. Wyroby są oceniane w celu ustalenia wpływu potencjalnie zakłócających substancji, w ramach oceny działania. Potencjalnie zakłócające substancje, które mają być oceniane, będą do pewnego stopnia zależeć od składu odczynnika i konfiguracji analizy. Potencjalnie zakłócające substancje są określane w ramach analizy ryzyka wymaganej dla każdego nowego wyrobu zgodnie z zasadniczymi wymogami, ale mogą obejmować na przykład:

— próbki reprezentujące „pokrewne" infekcje,

— próbki od wieloródek, tj. kobiet będących w ciąży więcej niż jeden raz, lub pacjentów z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym,

— dla rekombinowanych antygenów, ludzkie przeciwciała na składniki układu ekspresji, na przykład anty-E.coli lub antydrożdże.

3.1.14. W przypadku wyrobów przeznaczonych przez producenta do badania surowicy i osocza ocena działania musi wykazywać równoważność pomiędzy surowicą i osoczem. Równoważność ta musi zostać wykazana dla co najmniej 50 pobrań (25 wyników dodatnich i 25 wyników ujemnych).

3.1.15. W przypadku wyrobów przeznaczonych do badania osocza ocena działania służy zweryfikowaniu działania wyrobu przy użyciu wszystkich antykoagulantów wskazanych przez producenta do stosowania z wyrobem. Działanie to musi zostać wykazane dla co najmniej 50 pobrań (25 wyników dodatnich i 25 wyników ujemnych).

3.1.16. Jako część wymaganej analizy ryzyka stopień awaryjności całego systemu prowadzący do wyników fałszywie ujemnych jest oznaczany w powtórnych analizach próbek słabo dodatnich.

3.1.17. Jeżeli nowy wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* znajdujący się w wykazie A załącznika II nie podlega wspólnym specyfikacjom technicznym, należy wziąć pod uwagę wspólne specyfikacje techniczne dla wyrobu pokrewnego. Wyroby pokrewne można określić w różny sposób, np. na podstawie takiego samego lub podobnego sposobu użycia lub podobnego ryzyka.

▼M4

3.2. **Dodatkowe wymagania w odniesieniu do testów łączonych na obecność antygenów i przeciwciał HIV i HCV**

3.2.1. Testy łączone na obecność antygenów i przeciwciał HIV przeznaczone do wykrywania antygenów HIV-1 p24 i przeciwciał HIV-1/2 spełniają wymagania odnośnie do czułości i swoistości określone w tabelach 1 i 5.

3.2.2. Testy łączone na obecność antygenów i przeciwciał wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) przeznaczone do wykrywania antygenów HCV i przeciwciał HCV spełniają wymagania odnośnie do czułości i swoistości określone w tabelach 1 i 5. Panele serokonwersji HCV do oceny testów łączonych na obecność antygenów i przeciwciał HCV rozpoczynają się od co najmniej jednej próbki ujemnej i obejmują próbki z wczesnej fazy zakażenia HCV (antygen rdzeniowy HCV lub próbki dodatnie HCV RNA ale ujemne anty-HCV). Testy łączone na obecność antygenów i przeciwciał HCV muszą wykazywać zwiększoną czułość we wczesnej fazie zakażenia HCV w porównaniu z testami jedynie na obecność przeciwciał HCV.

▼M2

3.3. **Dodatkowe wymagania w odniesieniu do technik amplifikacji kwasu nukleinowego (NAT)**

Kryteria oceny działania dla testów NAT można znaleźć w tabeli 2.

3.3.1. Dla testów amplifikacji określonej sekwencji kontrola funkcjonalności każdej próbki badanej (kontrola wewnętrzna) jest przeprowadzana zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwie zakresie w czasie trwania całego procesu, tj. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, detekcji.

▼M4

3.3.2. Czułość analityczna lub granica wykrywalności dla analizy NAT wyrażana jest przez 95-procentową wartość odcięcia dla wyników dodatnich. Jest to stężenie analitu, przy którym 95 % przeprowadzonych testów daje dodatnie wyniki po kolejnych rozcieńczeniach międzynarodowego materiału odniesienia – takiego jak międzynarodowy wzorzec Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jeśli jest on dostępny, lub materiału odniesienia skalibrowanego według międzynarodowego wzorca WHO.

3.3.2a. Jakościowe analizy HIV NAT przeznaczone do wykrywania obecności wirusa HIV we krwi, składnikach krwi, komórkach, tkankach lub narządach albo w ich produktach pochodnych w celu oceny ich przydatności do transfuzji, przeszczepu lub do podania komórek projektuje się w sposób zapewniający wykrycie zarówno HIV-1, jak i HIV-2.

3.3.2b. Jakościowe analizy HIV NAT, inne niż testy typowania wirusa, projektuje się tak, aby zrekompensować potencjalne niepowodzenie analizy HIV-1 NAT w badanym docelowym regionie, np. poprzez wykorzystanie dwóch niezależnych docelowych regionów.

▼M2

3.3.3. Określenie genotypu jest wykazywane przez właściwe zwalidowanie konstrukcji primera lub sondy i również jest walidowane przez testowanie próbek o znanych genotypach.

3.3.4. Wyniki ilościowych testów NAT są skalibrowane zgodnie z międzynarodowymi wzorcami lub materiałami referencyjnymi, jeśli dostępne, i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w danym obszarze zastosowania.

3.3.5. Analiza NAT może być stosowana do wykrywania wirusa w próbkach ujemnych na obecność przeciwciał, tj. w próbkach w fazie przed serokonwersją. Wirusy w kompleksach immunologicznych mogą zachowywać się inaczej niż wolne wirusy, np. na etapie odwirowywania. Dlatego ważne jest, aby do badania odporności włączyć próbki ujemne na obecność przeciwciał (w fazie przed serokonwersją).

3.3.6. Do zbadania potencjalnych przeniesień w czasie badań odporności na czynniki zewnętrzne należy wykonać co najmniej pięć testów na przemian z silnie dodatnimi i ujemnymi próbkami. Silnie dodatnie próbki są to próbki z występującym naturalnie wysokim mianem wirusów.

3.3.7. Stopień awaryjności całego systemu prowadzący do wyników fałszywie ujemnych jest oznaczany poprzez analizowanie próbek słabo dodatnich. Słabo dodatnie próbki, w których występuje stężenie wirusa równe 3 × 95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia wirusa.

▼M2

3.4. **WST dla przeprowadzanego przez producenta testowania odczynników i produktów z odczynnikiem przeznaczonych do wykrywania, potwierdzania i ilościowego oznaczania markerów zakażenia HIV (HIV 1 i 2), HTLV I i II oraz wirusem zapalenia wątroby typu B, C, D (jedynie analizy immunologiczne)**

3.4.1. Kryteria testowania przeprowadzanego przez producenta gwarantują, że każda partia jednakowo określa dane antygeny, determinanty antygenowe i przeciwciała.

3.4.2. Przeprowadzane przez producenta testowanie partii dla testów przesiewowych obejmuje co najmniej 100 próbek ujemnych dla danego analitu.

3.5. **WST dla oceny działania odczynników i produktów z odczynnikiem przeznaczonych do oznaczania następujących antygenów grup krwi: układ grup krwi AB0 (AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A,B)); układ grup krwi Rh (RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)); układ grup krwi Kell (KEL1 (K))**

Kryteria oceny działania odczynników i produktów z odczynnikiem przeznaczonych do oznaczania antygenów grup krwi: układ grup krwi AB0 (AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A,B)); układ grup krwi Rh (RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 e)); układ grup krwi Kell (KEL1 (K)) – zob. tabela 9.

3.5.1. Wszystkie oceny działania przeprowadzane są jednocześnie z bezpośrednim porównaniem ze sprawdzonym wyrobem zgodnym z aktualnym stanem wiedzy. Jeżeli wyrób stosowany do porównania znajduje się w obrocie w czasie przeprowadzania oceny, posiada oznaczenie CE.

3.5.2. Jeśli wyniki testu okażą się niespójne na pewnym etapie oceny, wówczas wyniki te są wyjaśniane w możliwie najszerszym zakresie, na przykład:

— poprzez ocenę niespójnej próbki w dalszych testach systemu,

— poprzez użycie alternatywnej metody.

3.5.3. Ocena działania jest przeprowadzana na populacji równoważnej populacji europejskiej.

3.5.4. Dodatnie próbki używane do oceny działania wybierane są w ten sposób, aby odzwierciedlać zmienną i słabą ekspresję antygenową.

3.5.5. Wyroby są oceniane w celu ustalenia wpływu potencjalnie zakłócających substancji, w ramach oceny działania. Potencjalnie zakłócające substancje, które mają być oceniane, będą do pewnego stopnia zależeć od składu odczynnika i konfiguracji analizy. Potencjalnie zakłócające substancje są określane w ramach analizy ryzyka wymaganej dla każdego nowego wyrobu zgodnie z zasadniczymi wymogami.

3.5.6. W przypadku wyrobów przeznaczonych do badania osocza ocena działania służy zweryfikowaniu działania wyrobu przy użyciu wszystkich antykoagulantów wskazanych przez producenta do stosowania z wyrobem. Działanie to musi zostać wykazane dla co najmniej 50 pobrań.

3.6. **WST dla przeprowadzanego przez producenta testowania odczynników i produktów z odczynnikiem przeznaczonych do oznaczania antygenów grup krwi: układ grup krwi AB0 (AB01 (A), AB02 (B), AB03 (A,B)); układ grup krwi Rh (RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)); układ grup krwi Kell (KEL1 (K))**

▼M2

3.6.1. Kryteria testowania przeprowadzanego przez producenta gwarantują, że każda partia jednakowo określa dane antygeny, determinanty antygenowe i przeciwciała.

3.6.2. Wymagania dotyczące przeprowadzanego przez producenta testowania partii podane są w tabeli 10.

▼M3

3.7. **WST dla testów do badań przesiewowych krwi w kierunku wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD)**

WST dla testów do badań przesiewowych krwi w kierunku wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD) znajdują się w tabeli 11.

▼M4

Tabela 1

Testy przesiewowe: anty-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab, anty-HTLV I/II, anty-HCV, HCV Ag/Ab, HBsAg, anty-HBc

		anty-HIV 1/2, HIV 1/2 Ag/Ab	anty-HTLV-I/II	anty-HCV, HCV Ag/Ab	HBsAg	anty-HBc
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	400 HIV-1 100 HIV-2 W tym 40 innych niż podtypy B, wszystkie dostępne podtypy HIV/1 są reprezentowane przez co najmniej 3 próbki na podtyp	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (próbek dodatnich) W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzory przeciwciał. Genotyp 1-4: > 20 próbek na genotyp (w tym inne niż podtypy a genotypu 4); 5: > 5 próbek; 6: jeżeli dostępne	400 W tym rozważenie podtypu	400 W tym ocena innych markerów HBV
	Panele serokonwersji	20 paneli 10 dalszych paneli (w jednostce notyfikowanej lub u producenta)	Do określenia, jeżeli dostępne	20 paneli 10 dalszych paneli (w jednostce notyfikowanej lub u producenta)	20 paneli 10 dalszych paneli (w jednostce notyfikowanej lub u producenta)	Do określenia, jeżeli dostępne
Czułość analityczna	Wzorce				0,130 IU/ml (międzynarodowy wzorzec WHO: Trzeci Standard Międzynarodowy dla HBsAg, podtypy ayw1/adw2, genotyp HBV B4, kod NIBSC: 12/226)	
Swoistość	Dawcy niewyselekcjonowani (w tym osoby oddające krew po raz pierwszy)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pacjenci hospitalizowani	200	200	200	200	200
	Próbki krwi potencjalnie zawierające reagujące krzyżowo przeciwciała (RF+, wirusy pokrewne, kobiety w ciąży itd.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabela 2

Testy NAT dla HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (jakościowe i ilościowe, bez typowania molekularnego)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kryteriaakceptacji
NAT	Jakościowe	Ilościowe	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	
Czułość Granica wykrywalności Wykrywanie czułości analitycznej (IU/ml; określone na podstawie standardów WHO lub skalibrowanych materiałów referencyjnych)	Zgodnie z wytycznymi walidacji EP [1]: kilka serii rozcieńczenia do granicy stężenia; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na postawie co najmniej 24 replik; obliczenie 95 % wartości odcięcia	Granica wykrywalności: jak dla badań jakościowych; Granica kwantyfikacji: rozcieńczenia (połowa log10 lub mniej) skalibrowanych preparatów referencyjnych, definicja niższej i wyższej granicy kwantyfikacji, precyzja, dokładność, „liniowy” zakres pomiaru, „zakres dynamiczny”. Należy wykazać powtarzalność dla różnych poziomów stężeń	Zgodnie z wytycznymi walidacji EP [1]: kilka serii rozcieńczenia do granicy stężenia; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na postawie co najmniej 24 replik; obliczenie 95 % wartości odcięcia		Zgodnie z wytycznymi walidacji EP [1]: kilka serii rozcieńczenia do granicy stężenia; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na postawie co najmniej 24 replik; obliczenie 95 % wartości odcięcia		Zgodnie z wytycznymi walidacji EP [1]: kilka serii rozcieńczenia do granicy stężenia; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na postawie co najmniej 24 replik; obliczenie 95 % wartości odcięcia		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kryteriaakceptacji
NAT	Jakościowe	Ilościowe	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	
Wykrywanie genotypu/ podtypu/skuteczność kwantyfikacji	Co najmniej 10 próbek na podtyp (jeżeli dostępne)	Serie rozcieńczeń istotnych genotypów/podtypów, najlepiej materiałów referencyjnych, jeżeli dostępne	Co najmniej 10 próbek na genotyp (jeżeli dostępne)		Jeżeli dostępne skalibrowane materiały referencyjne dla genotypu		Jeżeli dostępne skalibrowane materiały referencyjne dla genotypu		
	Hodowla komórkowa supernatantu (może zastąpić rzadkie podtypy HIV-1)	Można zastosować transkrypcje lub plazmidy obliczone na podstawie odpowiednich metod.							
	Zgodnie z wytycznymi walidacji EP ([1]) o ile dostępne są skalibrowane materiały referencyjne dla podtypu opcjonalnie transkrypty *in vitro*		Zgodnie z wytycznymi walidacji EP ([1]) o ile dostępne są skalibrowane materiały referencyjne dla podtypu opcjonalnie transkrypty *in vitro*		Zgodnie z wytycznymi walidacji EP ([1])), o ile dostępne są skalibrowane materiały referencyjne dla podtypu opcjonalnie transkrypty *in vitro*		Zgodnie z wytycznymi walidacji EP ([1]) o ile dostępne są skalibrowane materiały referencyjne dla podtypu opcjonalnie transkrypty *in vitro*		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kryteriaakceptacji
NAT	Jakościowe	Ilościowe	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	
Swoistość diagnostyczna próbek ujemnych	500 dawców krwi	100 dawców krwi	500 dawców krwi		500 dawców krwi		500 indywidualnych pobrań krwi		
Markery o potencjalnej reaktywności krzyżowej	Na podstawie dowodów z odpowiedniego projektu badania (np. porównanie sekwencji) lub badania co najmniej 10 próbek dodatnich na obecność ludzkich retrowirusów (np. HTLV)	Jak dla badań jakościowych	Na podstawie projektu badania lub badania co najmniej 10 próbek dodatnich na obecność ludzkich flawiwirusów (np. HGV, YFV)		Na podstawie projektu badania lub badania co najmniej 10 innych próbek dodatnich na obecność DNA wirusa		Na podstawie projektu badania lub badania co najmniej 10 próbek dodatnich na obecność retrowirusów (np. HIV)		
Trwałość		Jak dla badań jakościowych							
Zanieczyszczenie krzyżowe	Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian silnie dodatnich próbek (o których wiadomo, że występują naturalnie) i próbek ujemnych		Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian silnie dodanich próbek (o których wiadomo, że występują naturalnie) i próbek ujemnych		Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian silnie dodatnich próbek (o których wiadomo, że występują naturalnie) i próbek ujemnych		Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian silnie dodatnich próbek (o których wiadomo, że występują naturalnie) i próbek ujemnych		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kryteriaakceptacji
NAT	Jakościowe	Ilościowe	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	Jakościowe	Ilościowe Jak dla ilościowych testów na obecność HIV	
Hamowanie	Kontrola wewnętrzna; zaleca się przejście przez całą procedurę NAT		Kontrola wewnętrzna; zaleca się przejście przez całą procedurę NAT		Kontrola wewnętrzna; zaleca się przejście przez całą procedurę NAT		Kontrola wewnętrzna; zaleca się przejście przez całą procedurę NAT		
Awaryjność całego systemu prowadząca do wyników fałszywie ujemnych	Co najmniej 100 próbek z dodanym wirusem o 3 × 95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia		Co najmniej 100 próbek z dodanym wirusem o 3 × 95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia		Co najmniej 100 próbek z dodanym wirusem o 3 × 95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia		Co najmniej 100 próbek z dodanym wirusem o 3 × 95 % wartości odcięcia dla dodatniego stężenia		99/100 badań z wynikiem dodatnim

([1]) Wytyczne Farmakopei Europejskiej.

Uwaga: Kryteria akceptacji dla „stopnia awaryjności całego systemu prowadzącego do wyników fałszywie ujemnych" wynoszą 99/100 analiz dodatnich.Testy ilościowe NAT należy przeprowadzić na co najmniej 100 próbkach dodatnich, odzwierciedlających rutynowe warunki stosowania (np. brak wcześniejszej selekcji próbek). Porównywalne wyniki dla pozostałych układów testów NAT powinny być generowane równolegle.Testy jakościowe NAT pod kątem czułości diagnostycznej należy przeprowadzić przy użyciu co najmniej 10 paneli serokonwersji. Porównywalne wyniki dla pozostałych układów testów NAT powinny być generowane równolegle.

▼M2

Tabela 3

Szybkie testy: anty-HIV 1 i 2, anty-HCV, HBsAg, anty-HBc, anty-HTLV I i II

		anty-HIV1/2	anty-HCV	HBsAg	anty-HBc	anty-HTLV I/II	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych
	Panele serokonwersji	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych	Takie same kryteria, jak dla testów przesiewowych
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 100 próbek potencjalnie zakłócających	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 99 % ►C1 (anty-HBc: ≥ 96 %) ◄

▼M2

Tabela 4

Testy potwierdzenia/uzupełniające na obecność anty-HIV 1 i 2, anty-HTLV I i II, anty-HCV, HbsAg

		Test potwierdzenia anty-HIV	Test potwierdzenia anty-HTLV	Test uzupełniający HCV	Test potwierdzenia HBsAg	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	200 HIV-1 i 100 HIV-2 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzorce przeciwciał	200 HTLV-I i 100 HTLV-II	300 HCV (próbki dodatnie) W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzorce przeciwciał. Genotypy 1–4: > 20 próbek (w tym inne niż podtyp a genotypu 4); 5: > 5 próbek; 6: jeżeli dostępne	300 HBsAg W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia 20 silnie dodatnich próbek (> 26 IU/ml); 20 próbek w zakresie odcięcia	Poprawna identyfikacja jako dodatnie (lub wątpliwe), nie ujemne
	Panele serokonwersji	15 paneli serokonwersji/ paneli z niskim mianem		15 paneli serokonwersji/ paneli z niskim mianem	15 paneli serokonwersji/ paneli z niskim mianem	
Czułość analityczna	Standardy				Drugi Standard Międzynarodowy dla HBsAG, podtyp adw2, genotyp A, kod NIBSC: 00/588	
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	200 pobrań krwi 200 próbek klinicznych, w tym próbek od kobiet w ciąży 50 potencjalnie zakłócających próbek, w tym próbek z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach potwierdzenia	200 pobrań krwi 200 próbek klinicznych, w tym próbek od kobiet w ciąży 50 potencjalnie zakłócających próbek, w tym próbek z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach potwierdzenia	200 pobrań krwi 200 próbek klinicznych, w tym próbek od kobiet w ciąży 50 potencjalnie zakłócających próbek, w tym próbek z wynikami wątpliwymi w pozostałych testach uzupełniających	10 próbek fałszywie dodatnich dostępnych z oceny działania testu przesiewowego ([1]) 50 próbek potencjalnie zakłócających	Brak wyników fałszywie dodatnich ([1]) brak neutralizacji

([1]) Kryteria akceptacji: brak neutralizacji w teście potwierdzenia na obecność HBsAg.

▼M4

Tabela 5

Antygen HIV 1, HIV Ag/Ab, antygen HCV, HCV Ag/Ab

		Test na obecność antygenu HIV-1 i HIV Ag/Ab	Test na obecność antygenu HCV i HCV Ag/Ab	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	50 próbek dodatnich na obecność antygenu HIV-1 50 supernatantów z hodowli komórkowych, w tym różnych podtypów HIV-1 i HIV-2	25 próbek dodatnich na obecność antygenów rdzeniowych HCV lub próbek dodatnich HCV RNA ale ujemne anty-HCV, obejmujących genotypy HCV 1-6 (jeżeli genotyp nie jest dostępny, należy podać uzasadnienie)	Zob. zasada ogólna w pkt 3.1.8
	Panele serokonwersji ([1])	20 paneli serokonwersji/paneli z niskim mianem	20 paneli serokonwersji/paneli z niskim mianem	
Czułość analityczna	Wzorce	Antygen HIV-1 p24, Pierwszy Międzynarodowy Odczynnik Referencyjny, kod NIBSC: 90/636	Granicę wykrywalności antygenu rdzeniowego HCV bada się przy użyciu rozcieńczeń międzynarodowego wzorca WHO dla antygenu rdzeniowego HCV: (kod produktu antygenu rdzeniowego HCV: PEI 129096/12)	Dla antygenu HIV-1 p24: ≤ 2 IU/ml
Swoistość diagnostyczna		200 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 pobrań krwi, 200 próbek klinicznych, 50 próbek potencjalnie zakłócających	>99,5 % po neutralizacji lub, jeżeli test neutralizacji nie jest dostępny, po wyjaśnieniu statusu próbki zgodnie z ogólnymi zasadami podanymi w pkt 3.1.5

([1]) Całkowita liczba paneli serokonwersji na potrzeby testów łączonych Ag/Ab (z tabel 1 i 5) nie musi przekraczać 30.

▼M2

Tabela 6

Określanie serotypów i genotypów: HCV

		Określanie serotypów i genotypów HCV	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	200 (próbki dodatnie) W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia i odzwierciedlające różne wzorce przeciwciał. Genotypy 1–4: > 20 próbek (w tym inne niż podtyp a genotypu 4); 5: > 5 próbek; 6: jeżeli dostępne	≥ 95 % zgodność między serotypem a genotypem > 95 % zgodność między serotypem a genotypem
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	100	

▼M2

Tabela 7

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

		Anty-HBs	Anty-HBc IgM	Anty-HBe	HBeAg	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	100 osób zaszczepionych 100 osób zakażonych w sposób naturalny	200 IW tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia (ostre/przewlekłe itd.) Kryteria akceptacji należy stosować wyłącznie względem próbek z ostrego etapu zakażenia	200 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia (ostre/przewlekłe itd.)	200 W tym próbki z różnych etapów rozwoju zakażenia (ostre/przewlekłe itd.)	≥ 98 %
	Panele serokonwersji	10 pacjentów w okresie obserwacji lub serokonwersje anty-HBs	Jeżeli dostępne			
Czułość analityczna	Standardy	Pierwszy Międzynarodowy Preparat Referencyjny WHO 1977; NIBSC, Zjednoczone Królestwo			HBe — antygen referencyjny 82; PEI Niemcy	anty-HBs: < 10 mIU/ml
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	500 pobrań krwi W tym próbki kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 98 %

▼M2

Tabela 8

Markery HDV: anty-HDV, anty-HDV IgM, antygen Delta

		Anty-HDV	Anty-HDV IgM	Antygen Delta	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki dodatnie	100 Określające markery HBV	50 Określające markery HBV	10 Określające markery HBV	≥ 98 %
Swoistość diagnostyczna	Próbki ujemne	200 W tym próbki kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 W tym próbki kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 W tym próbki kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 98 %

Tabela 9

Antygeny grup krwi w układach AB0, Rh i Kell

	1	2	3
Swoistość	Liczba testów na zalecaną metodę	Łączna liczba próbek przeznaczonych do testowania na wprowadzany produkt	Łączna liczba próbek przeznaczonych do testowania na nową postać lub użycie dobrze opisanych odczynników
Anty-AB01 (anty-A), anty-AB02 (anty-B), anty-AB03 (anty-A,B)	500	3 000	1 000
Anty-RH1 (anty-D)	500	3 000	1 000
Anty-RH2 (anty-C), anty-RH4 (anty-c), anty-RH3 (anty-E)	100	1 000	200
Anty-RH5 (anty-e)	100	500	200
Anty-KEL1 (anty-K)	100	500	200

Kryteria akceptacji:

Wszystkie powyższe odczynniki dają porównywalne wyniki testów wykonanych ze sprawdzonymi odczynnikami, wykazującymi akceptowane działanie w odniesieniu do deklarowanej reaktywności wyrobu. Dla sprawdzonych odczynników, w przypadku gdy ich zastosowanie lub użycie zostało zmienione lub rozszerzone, należy przeprowadzić dalsze testy zgodnie z wymaganiami zawartymi w kolumnie 1 (powyżej).

Ocena działania odczynników anty-D obejmuje testy na zakres słabego RH1 (D) i częściowe próbki RH1 (D), zależnie od zamierzonego użycia produktu.

Kwalifikacje:

Próbki kliniczne: 10 % populacji badanej
Próbki neonatalne: > 2 % populacji badanej
Próbki AB0: > 40 % A, B dodatnie
„słaby D”: > 2 % RH1 (D) dodatnie

▼M2

Tabela 10

Kryteria zwolnienia partii dla odczynników i produktów z odczynnikiem przeznaczonych do oznaczania antygenów grup krwi w układach AB0, Rh i Kell

Wymagania testowania swoistości dla każdego odczynnika

1. **Badane odczynniki**

Odczynniki grup krwi	Minimalna liczba komórek kontrolnych przeznaczonych do testowania							
	Reakcje dodatnie					Reakcje ujemne		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anty-AB01 (anty-A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anty-AB02 (anty-B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		=		
Anty-AB03 (anty-A,B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	Słaby D			r'r	r"r	rr
Anty-RH1 (anty-D)	2	2	2 (*)			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R2R2	r"r	rr
Anty-RH2 (anty-C)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R1R1		
Anty-RH4 (anty-c)	1	2	1			3		
	R1R2	R2r	r"r			R1R1	r'r	rr
Anty-RH3 (anty-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r"r			R2R2		
Anty-RH5 (anty-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anty-KEL1 (anty-K)	4					3		

(*) Tylko za pomocą zalecanych technik, jeżeli zgłaszana jest reaktywność na te antygeny.

Uwaga: Odczynniki poliklonalne należy testować na szerszym panelu komórek, aby potwierdzić swoistość i wykluczyć obecność niepożądanych, zanieczyszczających przeciwciał.

Kryteria akceptacji:

Każda seria odczynników musi dawać wyraźnie dodatnie lub wyraźnie ujemne wyniki we wszystkich zalecanych technikach testowania zgodnie z wynikami otrzymanymi na podstawie danych z oceny działania.

2. **Materiały kontrolne (krwinki czerwone)**

Fenotyp krwinek czerwonych używanych w kontroli wymienionych poniżej odczynników do określania grupy krwi powinien być potwierdzany przy użyciu sprawdzonego wyrobu.

▼M3

Tabela 11

Testy do badań przesiewowych krwi w kierunku wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD)

	Materiał	Liczba próbek	Kryteria akceptacji
Czułość analityczna	Próbki osocza ludzkiego z dodatkiem tkanki mózgu zakażonej vCJD (nr ref. WHO NHBY0/0003)	24 powtórzenia oznaczenia każdego z trzech rozcieńczeń materiału WHO nr ref. NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	23 z 24 powtórzeń oznaczenia wykrywanych przy rozcieńczeniu 1×10^4
	Próbki osocza ludzkiego z dodatkiem tkanki śledziony zakażonej vCJD (10 % homogenat śledziony – nr ref. NIBSC NHSY0/0009)	24 powtórzenia oznaczenia każdego z trzech rozcieńczeń materiału NIBSC nr ref. NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	23 z 24 powtórzeń oznaczenia wykrywanych przy rozcieńczeniu 1×10
Czułość diagnostyczna	A) Próbki z odpowiednich wzorców zwierzęcych	Możliwie jak najwięcej próbek, w rozsądnych granicach, ale co najmniej 10 próbek	90 %
	B) Próbki od osób z rozpoznanym klinicznie vCJD	Możliwie jak najwięcej próbek, w rozsądnych granicach, ale co najmniej 10 próbek	90 %
		Tylko jeżeli nie uda się zebrać 10 próbek: — liczba próbek badanych wynosi od 6 do 9 — wszystkie dostępne próbki poddawane są badaniu	nie więcej niż jeden wynik fałszywie ujemny
Swoistość analityczna	Próbki krwi potencjalnie reagujące krzyżowo	100	
Swoistość diagnostyczna	Zwykłe próbki osocza ludzkiego z obszaru o niskim narażeniu na BSE	5 000	co najmniej 99,5 %