Този документ е средство за документиране и не обвързва институциите

►**B**

РЕШЕНИЕ НА КОМИСИЯТА

от 7 май 2002 година

относно общите технически спецификации на медицинската апаратура за диагностика in vitro

(нотифицирано под номер C(2002) 1344)

(текст от значение за ЕИП)

(2002/364/ЕО)

(ОВ L 131, 16.5.2002 г., стр. 17)

Изменено със:

		Официален вестник		
		№	страница	дата
►**M1**	Решение 2009/108/ЕО на Комисията от 3 февруари 2009 година	L 39	34	10.2.2009 г.
►**M2**	Решение 2009/886/ЕО на Комисията от 27 ноември 2009 година	L 318	25	4.12.2009 г.
►**M3**	Решение 2011/869/ЕС на Комисията от 20 декември 2011 година	L 341	63	22.12.2011 г.

▼B

РЕШЕНИЕ НА КОМИСИЯТА

от 7 май 2002 година

относно общите технически спецификации на медицинската апаратура за диагностика in vitro

(нотифицирано под номер C(2002) 1344)

(текст от значение за ЕИП)

(2002/364/ЕО)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на Европейската общност,

като взе предвид Директива 98/79/ЕО на Европейския парламент и Съвета от 27 октомври 1998 г. относно медицинската апаратура за диагностика in vitro ([1]), и по-специално член 5, параграф 3, втора алинея от нея,

като има предвид, че:

(1) Директива 98/79/ЕО определя основните изисквания, на които трябва да отговорят медицинската апаратура за диагностика in vitro, пуснати на пазара и разпорежда, че ако отговарят на съответните хармонизирани стандарти, може да се счита, че отговарят на съответните съществени изисквания.

(2) Като изключение от тези общи положения, определянето на общите технически спецификации взема под внимание досегашната практика на някои държави-членки, в които за някои апаратури, предназначени главно за оценка на безопасността при кръводаряване и дарение на органи, тези спецификации са приети от публичните власти. Тези общи технически спецификации могат да бъдат използвани за оценка и преоценка на характеристиките.

(3) Научни експерти, представители на различни заинтересовани страни бяха привлечени за изработването на общите технически спецификации.

(4) Директива 98/79/ЕО разпорежда на държавите-членки да приемат за отговаряща на основните изисквания апаратурата, която е разработена и произведена в съответствие с общите технически спецификации, изработени за някои апаратури, които принадлежат към най-високорисковата категория. Тези спецификации трябва да определят по подходящ начин критериите за оценка и преоценка на характеристиките, критериите за освобождаване на партидите, референтните методи и референтните материали.

(5) Производителите по принцип трябва да са задължени да спазват общите технически спецификации. Ако по надлежно мотивирани причини, те не се придържат към тези спецификации, те трябва да приемат решения на ниво, което да е най-малкото еквивалентно на тях.

(6) Предвидените в настоящата директива мерки са съобразени със становището на комитета, създаден по силата на член 6, параграф 2 от Директива 90/385/ЕИО на Съвета ([2]),

([1]) ОВ L 331 от 7.12.1998 г., стр. 1.
([2]) ОВ L 189 от 20.7.1990 г., стр. 17.

▼B

ПРИЕ НАСТОЯЩОТО РЕШЕНИЕ:

Член 1

Техническите спецификации, определени в приложението към настоящата директива, са приети в качеството им на общи технически спецификации на медицинска апаратура за диагностика in vitro от приложение II, списък А от Директива 98/79/ЕО.

Член 2

Адресати на настоящото решение са държавите-членки.

▼M2

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОБЩИ ТЕХНИЧЕСКИ СПЕЦИФИКАЦИИ (ОТС) НА МЕДИЦИНСКАТА АПАРАТУРА ЗА ДИАГНОСТИКА *IN VITRO*

1. ОБХВАТ

Общите технически спецификации, определени в настоящото приложение, се прилагат за целите на приложение II, списък А от Директива 98/79/ЕО.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНИ

Чувствителност (диагностична)

Вероятност определена апаратура да даде положителен резултат при наличие на белязан (таргетен) маркер.

Действително положителна

Проба, за която се знае, че е положителна спрямо белязания маркер и е определена правилно от апаратурата.

Погрешно отрицателна

Проба, за която се знае, че е положителна спрямо белязания маркер и е определена погрешно за отрицателна от апаратурата.

Специфичност (диагностична)

Вероятност определена апаратура да даде отрицателен резултат при отсъствие на белязания маркер.

Погрешно положителна

Проба, за която се знае, че е отрицателна спрямо белязания маркер и е определена погрешно за положителна от апаратурата.

Действително отрицателна

Проба, за която се знае, че е отрицателна спрямо белязания маркер и е определена правилно от апаратурата.

Аналитична чувствителност

Под „аналитична чувствителност“ се разбира границата на определяне, тоест най-малкото количество от белязания маркер, което може да бъде определено с точност.

Аналитична специфичност

Под „аналитична специфичност“ се разбира възможност на метода за определяне единствено на белязания маркер.

Техники за усилване на нуклеиновите киселини (NAT)

Терминът „NAT“ се използва за тестове за откриване и/или количествено определяне на нуклеинови киселини или чрез усилване на белязаната последователност, или на сигнал, или чрез хибридизация.

Бърз тест

Под „бърз тест“ се разбира апаратура за качествена или полуколичествена медицинска диагностика *in vitro*, използвана единствено отделно или за една ограничена серия, която включва неавтоматизирани процедури и е разработена за даване на бърз резултат.

Устойчивост

Под „устойчивост“ на техниката на провеждане на анализ се разбира нейната способност да не бъде повлияна от слаби, но преднамерени промени на параметрите на метода, и която при нормални условия на употреба е показателна за нейната надеждност.

▼M2

Общ процент на грешки

Под „общ процент на грешки“ се разбира честотата на поява на грешки, когато цялата процедура се извършва в съответствие с предписанията на производителя.

Тест за потвърждение

Под „тест за потвърждение“ се разбира тест, използван за потвърждаване на положителен резултат от тест за откриване.

Тест за вирусна типизация

Под „тест за вирусна типизация“ се разбира тест, използван за типизация посредством вече известни положителни проби, а не за първична диагностика на инфекция или за откриване.

HIV проби за сероконверсия

Под „HIV проби за сероконверсия“ се разбират проби, които са:

— положителни за наличие на p24 антигени и/или на HIV РНК;

— разпознати от всички тестове за откриване на антитела; и

— дали положителен или неопределен резултат при тестовете за потвърждение.

HIV проби за ранна сероконверсия

Под „HIV проби за ранна сероконверсия“ се разбират проби:

— които са положителни за наличие на p24 антигени и/или на HIV РНК;

— които не са разпознати от всички тестове за откриване на антитела; и

— които са дали неопределен или отрицателен резултат при тестовете за потвърждение.

3. ОБЩИ ТЕХНИЧЕСКИ СПЕЦИФИКАЦИИ (ОТС) ЗА ПРОДУКТИТЕ, ПОСОЧЕНИ В ПРИЛОЖЕНИЕ II, СПИСЪК А ОТ ДИРЕКТИВА 98/79/ЕО

3.1. **ОТС за оценка на характеристиките на реактивите и реактивните продукти за откриване, потвърждаване и количествено определяне в проби на хора с маркери за HIV инфекция (HIV 1 и 2), HTLV I и II и хепатит B, C и D**

Общи принципи

3.1.1. Апаратурата за откриване на вирусни инфекции, която е пусната на пазара за извършване на тестове за откриване или за диагностика, трябва да отговаря на изискванията за чувствителност и за специфичност, определени в таблица 1. Вж. също принцип 3.1.11 по отношение на тестовете за откриване.

3.1.2. Апаратурата, предназначена от производителя за извършване на тестове върху телесни течности, различни от серум и плазма (например урина, слюнка), трябва да отговаря на същите изисквания по отношение на ОТС за чувствителност и специфичност, като тестовете върху серум или плазма. Оценката на характеристиките на тези тестове върху тези флуиди трябва да се проведе в съпоставителен план с проведени върху същия пациент тестове върху серум или плазма, също както тестовете върху съответния серум или плазма.

3.1.3. Апаратурата, която производителят е предназначил за извършване на самодиагностика, като например при използване в домашни условия, трябва да отговаря на същите изисквания по отношение на ОТС за чувствителност и специфичност, като подобната апаратура за професионално използване. Елементите, които имат значение за оценката на характеристиките, трябва да бъдат изпълнени (или повторени) от подходящи непрофесионални потребители, за да бъдат одобрени действието на апаратурата и упътването ѝ за употреба.

▼M2

3.1.4. Всички оценки за характеристиките са основани върху пряко сравнение с одобрена апаратура, която има характеристики, отговарящи на нивото на развитие на техниката. Апаратурата, която се използва за сравнението, трябва да има маркировка за съответствие CE, ако се намира на пазара към момента на оценяването на характеристиките.

3.1.5. Ако оценяването дава резултати, които не си съответстват, тези несъответствия трябва да бъдат решени в рамките на възможното, например:

— чрез оценка на несъответстващата проба посредством извършване на допълнителни тестове;

— чрез използване на други методи или маркери;

— чрез изследване на клиничното състояние и диагностиката на пациента; и

— чрез тестове на проби, получени чрез последователно вземане.

3.1.6. Оценките на характеристиките се извършват върху популация, която е съпоставима с тази на Европа.

3.1.7. Използваните положителни проби за оценка на характеристиките трябва да бъдат подбрани по такъв начин, че да са представителни за различните стадии на инфекция, различните профили на антитела, различните генотипове, различните подтипове, мутанти и т.н.

3.1.8. Чувствителността с действително положителни проби и проби за сероконверсия се оценява, както следва:

3.1.8.1. Чувствителността на теста за диагностика по време на сероконверсия трябва да отговаря на нивото на развитие на техниката. Допълнителните проверки на същия панел или на други панели на сероконверсия, без значение дали са извършени от нотифицирания орган или от производителя, трябва да потвърдят първоначалните данни от оценката на характеристиките (вж. таблица 1). Панелите на сероконверсия би трябвало да започнат с отрицателен кръвен тест, с кратки интервали между кръвните тестове.

3.1.8.2. Що се отнася до кръвните тестове за откриване (с изключение на HBsAg и anti-HBc тестовете), всички действително положителни проби трябва да бъдат идентифицирани като положителни от апаратурата, която трябва да получи маркировка за съответствие CE (таблица 1). Що се отнася до HBsAg и anti-HBc тестовете, общите характеристики на новата апаратура трябва да са най-малкото равностойни на тези на одобрената апаратура (вж. точка 3.1.4).

3.1.8.3. Що се отнася до HIV тестовете:

— всички HIV проби за сероконверсия трябва да бъдат идентифицирани като положителни; и

— трябва да бъдат тествани най-малко 40 HIV проби на ранна сероконверсия. Резултатите трябва да съответстват на нивото на развитие на техниката.

3.1.9. Оценката на показателите на тестовете за откриване трябва да включва 25 положителни проби (доколкото са налични в случай на редки инфекции) от пресен серум и/или плазма, взети в един и същи ден (≤ 1 ден след вземането).

3.1.10. Използваните отрицателни проби по време на извършването на оценка на характеристиките трябва да бъдат представителни за определената група, изследвана за целите на теста (като например кръводарители, хоспитализирани пациенти, бременни жени и др.).

3.1.11. За оценките на показателите на тестовете за откриване (таблица 1) групите на изследваните кръводарители трябва да бъдат най-малко от два центъра за кръводаряване и трябва да представляват последователни кръводарявания, които не са избрани по начин, който да изключва дарилите кръв за първи път.

▼M2

3.1.12. Апаратурата трябва да има специфичност, не по-ниска от 99,5 % за кръводаряването, освен ако в приложените таблици не е предписано друго. Специфичността се изчислява въз основа на честотата на положителните повторяеми резултати (погрешно положителни) сред кръводарителите, които са отрицателни спрямо белязания маркер.

3.1.13. Апаратурата се оценява с цел определяне на ефекта от евентуални интерферентни субстанции в рамките на оценката на характеристиките. Евентуалните интерферентни субстанции, чийто ефект следва да се определи, зависят в известна степен от състава на реактива и от конфигурацията на теста. Потенциалните интерферентни субстанции се идентифицират в рамките на анализ на риска, наложен от съществените изисквания, които се прилагат за всяка нова апаратура, но могат да включват например:

— проби, представляващи „сродни“ инфекции;

— проби от многодетни жени (т.е. от жени, които са раждали повече от един път) или от пациенти, които са положителни спрямо ревматологичния фактор;

— за рекомбинантните антигени, човешки антитела срещу компонентите на системата за генна експресия (например anti-E.coli, противогъбични).

3.1.14. Що се отнася до апаратура, която производителят е предназначил за използване със серум и плазма, оценяването на характеристиките трябва да докаже еквивалентността спрямо серума и плазмата. Това доказване трябва да се извърши въз основа на минимум 50 кръводарявания (25 положителни и 25 отрицателни).

3.1.15. Що се отнася до апаратура, която производителят е предназначил за използване с плазма, оценяването на характеристиките се определя от характеристиките на апаратурата, която използва всички антикоагуланти, посочени от производителя за използване с тази апаратура. Това доказване трябва да се извърши въз основа на минимум 50 кръводарявания (25 положителни и 25 отрицателни).

3.1.16. В рамките на наложения анализ на риска, общият процент на грешки, който дава погрешно отрицателни резултати, се определя от повторни тестове върху слабо положителни проби.

3.1.17. Ако нова апаратура за медицинска диагностика *in vitro*, спадаща към приложение II, списък A, не е конкретно обхванатa от общите технически спецификации, следва да се вземат предвид техническите спецификации за сродна апаратура. Сродната апаратура може да бъде идентифицирана въз основа на различни характеристики, например еднакво или сходно предназначение или сходни рискове.

3.2. **Допълнителни изисквания към комбинираните тестове за HIV антитела/антигени**

3.2.1. Комбинираните тестове за HIV антитела/антигени, предназначени за откриване на anti-HIV и p24 антиген, които са предназначени и за откриване само на p24 антиген, трябва да съответстват на таблици 1 и 5, включително и на критериите за аналитична чувствителност спрямо p24 антиген.

3.2.2. Комбинираните тестове за HIV антитела/антигени, предназначени за откриване на anti-HIV и p24 антиген, които не са предназначени и за откриване само на p24 антиген, трябва да съответстват на таблици 1 и 5, с изключение на критериите за аналитична чувствителност спрямо p24 антиген.

3.3. **Допълнителни изисквания, приложими към техниките за усилване на нуклеинови киселини (NAT)**

В таблица 2 са представени критериите за оценка на характеристиките на NAT.

▼M2

3.3.1. Що се отнася до тестовете за усилване на белязаната проба, контролът за функционалност за всяка тестова проба (вътрешен контрол) трябва да отговаря на нивото, достигнато от технологиите. Този контрол трябва да се използва по възможност в продължение на целия процес: екстракция, усилване/хибридизация, откриване.

3.3.2. Аналитичната чувствителност или граница на откриване на NAT трябва да бъде изразена чрез гранична стойност, която е положителна при 95 %. Това е концентрацията на аналита, при която 95 % от резултатите от тестовете са положителни след каскадна дилюция на международен референтен материал, като например стандарт на Световната здравна организация (СЗО) или еталонирани референтни материали.

3.3.3. Откриването на генотипа трябва да се докаже чрез подходящо удостоверяване на валидността на концепцията за начало на реакцията или за сондата и трябва също така да бъде призната за валидна чрез тестване на проби на характерни генотипове.

3.3.4. Количествените NAT-тестове трябва да следват международните стандарти или еталонираните референтни материали, в зависимост от наличностите, и да бъдат изразени в международни единици, използвани във въпросната област на приложение.

3.3.5. NAT-тестовете могат да се използват за откриване на вируси в отрицателни проби за антитела, т.е. проби за предварителна сероконверсия. Поведението на вирусите в имунокомплекси може да се различава от това на свободните вируси, например по време на етап на центрофугиране. Следователно е важно изследванията за устойчивост да включат проби, които са отрицателни относно антитела (предварителна сероконверсия).

3.3.6. Що се отнася до научните изследвания на явленията, за които се смята, че е възможно да се проявят по-късно, е необходимо да бъдат проведени минимум пет серии по време на изследванията за устойчивост, като се редуват силноположителни и силноотрицателни проби. Силноположителните проби трябва да съдържат проби, показващи високи вирални стойности, появяващи се спонтанно.

3.3.7. Общият процент на грешки на нивото на погрешно отрицателните резултати трябва да се определи чрез тестване на слабоположителни проби. Слабоположителните проби трябва да съдържат вирусна концентрация, която е еквивалентна на трикратната вирусна концентрация, положителна при 95 %.

3.4. **ОТС за проверяване на освобождаването от производителя на реактиви и реактивни продукти за откриване, потвърждаване и количествено определяне на проби на хора с маркери за HIV инфекция (HIV 1 и 2), HTLV I и II и хепатит B, C и D (единствено имунологични тестове)**

3.4.1. Критериите за контрол на освобождаването от производителя осигуряват възможност всяка партида да идентифицира по еднозначен начин съответните антигени, епитопи и антитела.

3.4.2. Проверката за освобождаването от производителя за тестове за откриване трябва да се извърши върху минимум 100 проби, които са отрицателни за наличие на въпросния аналит.

3.5. **ОТС за оценка на характеристиките на реактивите и реактивните продукти за определяне на следните антигени на кръвна група: кръвни групи по системата ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); резус-фактор по системата: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); кръвни групи по системата Kell: KEL1 (K)**

В таблица 9 са представени критериите за оценка на характеристиките на реактивите и реактивните продукти за определяне на антигените на кръвните групи: кръвни групи по системата ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); кръвни групи по системата резус-фактор: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); кръвни групи по системата Kell: KEL1 (K).

▼M2

3.5.1. Всички оценки за характеристиките са основани върху пряко сравнение с одобрена апаратура, която има характеристики, отговарящи на нивото на развитие на техниката. Апаратурата, която се използва за сравнението, трябва да има маркировка за съответствие CE, ако се намира на пазара към момента на оценяването на характеристиките.

3.5.2. Ако оценяването дава резултати, които не си съответстват, тези несъответствия трябва да бъдат решени в рамките на възможното, например:

— чрез оценка на несъответстващата проба посредством извършване на допълнителни тестове;

— чрез използване на друг метод.

3.5.3. Оценките на характеристиките се извършват върху популация, която е съпоставима с тази на Европа.

3.5.4. Положителните проби, които се използват за оценка на характеристиките, се избират, като се включват вариращи и отслабени фенотипове.

3.5.5. Апаратурата се оценява с цел определяне на ефекта от евентуални интерферентни субстанции в рамките на оценката на характеристиките. Евентуалните интерферентни субстанции, чийто ефект следва да се определи, зависят в известна степен от състава на реактива и от конфигурацията на теста. Те се идентифицират в рамките на анализ на риска, наложен от съществените изисквания, които се прилагат за всяка нова апаратура.

3.5.6. Що се отнася до апаратура, която производителят е предназначил за използване с плазма, оценяването на характеристиките се определя от характеристиките на апаратура, която използва всички антикоагуланти, посочени от производителя за използване с тази апаратура. Това доказване трябва да се извърши въз основа на минимум 50 кръводарявания.

3.6. **ОТС за проверка на освобождаването от производителя на реактиви и реактивни продукти за определяне на антигените на кръвна група: кръвни групи по системата ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); кръвни групи по системата резус-фактор: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); кръвни групи по системата Kell: KEL1 (K)**

3.6.1. Критериите за контрол на освобождаването от производителя осигуряват възможност всяка партида да идентифицира по еднозначен начин съответните антигени, епитопи и антитела.

3.6.2. В таблица 10 са представени критериите за проверка на освобождаването от производителя.

▼M3

3.7. **ОТС за кръвните тестове за откриване на варианта на болестта на Кройцфелд—Якоб (vCJD)**

ОТС за кръвните тестове за откриване на варианта на болестта на Кройцфелд—Якоб (vCJD) са посочени в таблица 11.

▼M2

Таблица 1

Тестове за откриване: anti-HIV 1 и 2, anti-HTLV I и II, anti-HCV, AgHBs, anti-HBc

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Диагностична чувствителност	Положителни проби	400 HIV-1 100 HIV-2 Включително 40 non-B-подтипове, всички налични HIV/1 подтипове трябва да бъдат представени чрез най-малко 3 проби от подтип	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (положителни проби) Включително проби, представляващи различни стадии на инфекцията и профили на антитела Генотип 1—4: > 20 проби за генотип (включващи non-a подтипове на генотип 4); 5: > 5 проби; 6: в зависимост от наличностите	400 Включително като се имат предвид и подтиповете	400 Включително оценка на други маркери HBV
	Панели за сероконверсия	20 панела 10 допълнителни панела (при нотифицирания орган или производителя)	Да се определи в зависимост от наличностите	20 панела 10 допълнителни панела (при нотифицирания орган или производителя)	20 панела 10 допълнителни панела (при нотифицирания орган или производителя)	Да се определи в зависимост от наличностите
Аналитична чувствителност	Стандарти				0,130 IU/ml (Втори международен стандарт за HBsAg, подтип adw2, генотип A, код NIBSC: 00/588)	
Специфичност	Дарители без подбор (включително дарители за първи път)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Хоспитализирани пациенти	200	200	200	200	200
	Проби с кръстосана потенциална реакция (FR+, сходни вируси, бременни жени и т.н.)	100	100	100	100	100

▼M2

Таблица 2

Тестове NAT за HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (качествени и количествени; различни от молекулярен типаж)

HIV 1			HCV		HBV		HTLV-I/II		Критерии за приемливост
NAT	качествени тестове	количествени тестове	качествени тестове	количествени тестове както за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове както за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове както за количествените тестове HIV	
Чувствителност Граница на определяне Определяне на аналитичната чувствителност (IU/ml; на базата на стандартите на СЗО или на еталонирани референтни материали)	В съответствие с препоръката за удостоверяване на валидността на ЕФ ([1]): няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %	Граница на определяне: както при качествените тестове; граница на количествено определяне: дилюции (полу-log10 или по-малко) за еталонирани референтни разтвори, определяне на долната и горната граница на количествено определяне, постоянство, точност, поле на „линейно“ измерване, „динамично поле“. Да се докаже възпроизводимостта при различни нива на концентрация	В съответствие с препоръката за удостоверяване валидността на ЕФ ([1]): няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %		В съответствие с препоръката за удостоверяване на валидността на ЕФ ([1]): няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %		В съответствие с препоръката за удостоверяване на валидността на ЕФ ([1]): няколко серии на дилюция около пределната концентрация; статистически анализи (например анализи за вероятност) въз основа на минимум 24 репликата; изчисление на пределната стойност при 95 %		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV-I/II		Критерии за приемливост
NAT	качествени тестове	количествени тестове	качествени тестове	количествени тестове както за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове както за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове както за количествените тестове HIV	
Определяне на генотип/подтип/ количествено определяне	Най-малко 10 проби от подтип (в зависимост от наличностите) Супернатанти от клетъчна култура (която може да замести редките подтипове HIV-1) В съответствие с препоръката за удостоверяване на валидността на ЕФ ([1]). При положение че са налице еталонирани референтни подтипове; елементите на транскрипция *in vitro* могат да бъдат опция	Серия от дилюции от всички съответни генотипове/ подтипове, за предпочитане от референтни материали, в зависимост от наличностите Чрез подходящи методи могат да бъдат използвани количествени определения на елементите на транскрипция или плазмиди	Най-малко 10 проби от генотип (в зависимост от наличностите) В съответствие с препоръката за удостоверяване на валидността на ЕФ ([1]). При положение че са налице еталонирани референтни подтипове; елементите на транскрипция *in vitro* могат да бъдат опция		При положение че са налице еталонирани референтни подтипове В съответствие с препоръката за удостоверяване на валидността на ЕФ ([1]). При положение че са налице еталонирани референтни подтипове; елементите на транскрипция *in vitro* могат да бъдат опция		При положение че са налице еталонирани референтни подтипове В съответствие с препоръката за удостоверяване на валидността на ЕФ ([1]). При положение че са налице еталонирани референтни подтипове; елементите на транскрипция *in vitro* могат да бъдат опция		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV-I/II		Критерии за приемливост
NAT	качествени тестове	количествени тестове	качествени тестове	количествени тестове като за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове като за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове като за количествените тестове HIV	
Диагностична специфичност Отрицателни проби	500 кръводарители	100 кръводарители	500 кръводарители		500 кръводарители		500 индивидуални кръводарители		
Маркери с потенциална кръстосана реакция	Доказване на съответствието на концепцията на теста (например чрез сравнение на последователности) и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за човешки ретровирус (например: HTLV)	Както за качествените тестове	Доказване на съответствието на концепцията на теста и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за човешки флавивирус (например: HGV, YFV)		Доказване на съответствието на концепцията на теста и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за други вируси с ДНК		Доказване на съответствието на концепцията на теста и/или чрез тестване на най-малко 10 положителни проби за човешки ретровирус (например: HIV)		
Устойчивост		Както за качествените тестове							
Кръстосана контаминация	Най-малко пет серии, като се редуват силноположителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		Най-малко пет серии, като се редуват силноположителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		Най-малко пет серии, като се редуват силноположителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		Най-малко пет серии, като се редуват силноположителни проби (за които се знае, че се появяват спонтанно) и отрицателни проби		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV-I/II		Критерии за приемливост
NAT	качествени тестове	количествени тестове	качествени тестове	количествени тестове като за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове като за количествените тестове HIV	качествени тестове	количествени тестове като за количествените тестове HIV	
Инхибиция	Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		Вътрешен контрол, използван за предпочитане през цялото времетраене на пълната процедура NAT		
Общ процент на грешки на нивото на погрешно отрицателните резултати	Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		Най-малко 100 проби, инфектирани с вирус с трикратната положителна вирална концентрация от 95 %		99/100 положителни теста

([1]) Указания на Европейската фармакопея.

Забележки: Критерий за приемливост на „общ процент на грешките на нивото на погрешно отрицателните резултати“: 99 % от положителните тестове.По отношение на количественото определяне на NAT трябва да се направи проучване върху най-малко 100 положителни проби при обичайните условия на ползвателите (например, без предварителен подбор на пробите). Паралелно с това трябва да бъдат установени съпоставителни резултати с друга система за тестване на NAT.По отношение на качественото определяне на NAT трябва да се направи проучване на диагностичната чувствителност с използване на най-малко 10 панела за сероконверсия. Паралелно с това трябва да бъдат установени съпоставителни резултати с друга система за тестване на NAT.

▼M2

Таблица 3

Бързи тестове: anti-HIV 1 и 2, anti-HCV, AgHBs, anti-HBc, anti-HTLV I и II

		Anti-HIV1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване
	Панели за сероконверсия	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване	Критерии, идентични с тези за тестове за откриване
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	1 000 кръводарявания 200 клинични проби 200 проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	1 000 кръводарявания 200 клинични проби 200 проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	1 000 кръводарявания 200 клинични проби 200 проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	1 000 кръводарявания 200 клинични проби 100 потенциално интерферентни проби	1 000 кръводарявания 200 клинични проби 200 проби на бременни жени 100 потенциално интерферентни проби	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Таблица 4

Допълнителни тестове/тестове за потвърждение за anti-HIV 1 и 2, anti-HTLV I и II, anti-HCV, AgHBs

		Тест за потвърждение anti-HIV	Тест за потвърждение anti-HTLV	Допълнителен тест HCV	Тест за потвърждение HBsAg	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	200 HIV-1 и 100 HIV-2	200 HTLV-I и 100 HTLV-II	300 HCV (положителни проби)	300 HBsAg	Правилно идентифициране като положителен (или неопределен), а не като отрицателен
		Включително проби, представляващи различни стадии на инфекцията и профили на антитела		Включително проби, представляващи различни стадии на инфекцията и профили на антитела Генотипове 1—4: > 20 проби (включващи non-a подтипове на генотип 4); 5: > 5 проби; 6: ако има такава	Включително проби, представляващи различни стадии на инфекцията 20 „силноположителни“ проби (> 26 IU/ml); 20 проби, близки до граничната стойност	
	Панели за сероконверсия	15 панела за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание		15 панела за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание	15 панела за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание	
Аналитична чувствителност	Стандарти				Втори международен стандарт за HBsAg, подтип adw2, генотип A, код NIBSC: 00/588	
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	200 кръводарявания	200 кръводарявания	200 кръводарявания	10 погрешно положителни, доколкото са налични от оценката на характеристиките при теста за откриване ([1])	Няма погрешно положителни резултати ([1]) няма неутрализация
		200 клинични проби, включващи бременни жени	200 клинични проби, включващи бременни жени	200 клинични проби, включващи бременни жени		
		50 потенциално интерферентни проби, включително проби, които са дали неопределени резултати при други тестове за потвърждение	50 потенциално интерферентни проби, включително проби, които са дали неопределени резултати при други тестове за потвърждение	50 потенциално интерферентни проби, включително проби, които са дали неопределени резултати при други допълнителни тестове	50 потенциално интерферентни проби	

([1]) Критерий за приемливост: няма неутрализация при теста за потвърждение на HBsAg.

▼M2

Таблица 5

Антиген HIV 1

		Антигенен тест HIV-1	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	50 HIV-1 Ag-позитивни 50 супернатанта от клетъчна култура, включваща различни подтипове HIV 1 и HIV 2	Правилно идентифициране (след неутрализация)
	Панели за сероконверсия	20 панела за сероконверсия/панели със слабо процентно съдържание	
Аналитична чувствителност	Стандарти	HIV 1 p24 антиген, 1-ви международен референтен реагент, код NIBSC: 90/636	≤ 2 IU/ml
Диагностична специфичност		200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	≥ 99,5 % след неутрализация

Таблица 6

Тест за серотипаж и генотипаж: HCV

		Тест за серотипаж и генотипаж HCV	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	200 (положителни проби) Включително проби, представляващи различни стадии на инфекцията и профили на антитела Генотипове 1—4: > 20 проби (включително non-a подтипове на генотип 4); 5: > 5 проби; 6: в зависимост от наличностите	≥ 95 % съответствие между серотипаж и генотипаж > 95 % съответствие между генотипаж и определяне на последователност
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	100	

▼M2

Таблица 7

Маркери HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-Hbe, HBeAg

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	100 ваксинирани лица 100 лица, заразени по естествен път	200 включващи проби на различни стадии на инфекция (остра/хронична и т.н.) Критериите за приемливост следва да се прилагат само за проби в острия стадий на инфекцията	200 включващи проби на различни стадии на инфекция (остра/хронична и т.н.)	200 включващи проби на различни стадии на инфекция (остра/хронична и т.н.)	≥ 98 %
	Панели за сероконверсия	10 панела на последователни проби или сероконверсии anti-HBs	В зависимост от наличностите			
Аналитична чувствителност	Стандарти	1-ви международен референтен справочник на СЗО 1977 г.; NIBSC, Обединено кралство			HBe - Referenzantigen 82; PEI Германия	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	500 кръводарявания Включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 кръводарявания 200 клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	≥ 98 %

▼M2

Таблица 8

Маркери HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, антиген Delta

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Антиген Delta	Критерии за приемливост
Диагностична чувствителност	Положителни проби	100 Индикация на маркери HBV	50 Индикация на маркери HBV	10 Индикация на маркери HBV	≥ 98 %
Диагностична специфичност	Отрицателни проби	200 Включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 Включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	200 Включващи клинични проби 50 потенциално интерферентни проби	≥ 98 %

Таблица 9

Антигени на кръвни групи по системите кръвни групи ABO, резус фактор и Kell

	1	2	3
Специфичност	Брой тестове за всеки препоръчан метод	Общ брой проби за тестване при пускане на нов продукт	Общ брой проби за тестване при нова формулировка или при използване на добре характеризирани реактиви
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

Критерии за приемливост:

Всички отбелязани по-горе реактиви трябва да дадат тестови резултати, сравними с тези на одобрените реактиви с приемливи характеристики по отношение на предвидената реактивност на апаратурата. За одобрените реактиви, в случай на промяна или разширяване на приложението или на употребата, е необходимо да се проведат други тестове в зависимост от изискванията, които са посочени в колона 1 по-горе.

Оценката на характеристиките на реактивите anti-D включва тестове върху серия от проби RH1 (D) слабо и RH1 (D) частично, в зависимост от предназначението на продукта.

Квалификации:

Клинични проби: 10 % от тестваната популация
Неонатални проби: > 2 % от тестваната популация
Проби ABO: > 40 % A, B положителен
„D слабо“: > 2 % от положителните RH1 (D)

▼M2

Таблица 10

Критерии за освобождаване на партиди за реактиви и реактивни продукти за определяне на антигени на кръвни групи по системите кръвни групи ABO, Rh и Kell

Изисквания, които се прилагат при оценката за специфичността на всеки реактив

1. **Реактиви за тест**

Реактиви за кръвно групиране	Минимален брой клетки за тестов контрол							
	положителни реакции					отрицателни реакции		
	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	WeakD			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		

(*) Единствено чрез препоръчани методи, потвърждаващи реактивността срещу тези антигени.

Забележка: Поликлониращите реактиви трябва да се тестват върху по-голям панел от клетки, за да се потвърди специфичността и да се изключи присъствието на нежелателни контаминантни антитела.

Критерии за приемливост:

Всяка партида от реактиви трябва да даде недвусмислени положителни или отрицателни резултати относно всички препоръчани методи, съгласно получените резултати от данните за оценка на характеристиките.

2. **Материали за контрол (червени кръвни телца)**

Фенотипът на червените кръвни телца, който е използван за контрол на реактивите за определяне на кръвния тип, трябва да бъде потвърден с използване на одобрено устройство.

▼M3

Таблица 11

Кръвни тестове за откриване на варианта на болестта на Кройцфелд—Якоб (vCJD)

	Материал	Брой проби	Критерии за приемливост
Аналитична чувствителност	Проби мозък, засегнат от vCJD, в човешка плазма (референтен номер на СЗО NHBY0/0003)	24 репликата на всяка от трите дилюции на материала с номер на СЗО NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	23 от 24-те репликата, определени с точност 1×10^4
	Проби далак, засегнат от vCJD, в човешка плазма (10 % хомогенат от далак — референтен номер по NIBSC NHSY0/0009)	24 репликата на всяка от трите дилюции на материала с номер по NIBSC NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	23 от 24-те репликата, определени с точност 1×10
Диагностична чувствителност	А) Проби от подходящи животински модели	Възможно най-много проби в разумни граници и според наличието, но най-малко 10 (на брой)	90 %
	Б) Проби от хора с клинично проявен vCJD	Възможно най-много проби в разумни граници и според наличието, но най-малко 10 (на брой)	90 %
		Само в случаите, когато няма налични 10 проби: — трябва да бъдат тествани между 6 и 9 проби — трябва да бъдат тествани всички налични проби	не повече от един погрешно отрицателен резултат
Аналитична специфичност	Кръвни проби с потенциална кръстосана реакция	100	
Диагностична специфичност	Нормални проби от човешка плазма от област със слаба експозиция на СЕГ	5 000	Най-малко 99,5 %