Käesolev dokument on vaid dokumenteerimisvahend ja institutsioonid ei vastuta selle sisu eest

►**B**

KOMISJONI OTSUS,

7. mai 2002,

meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite ühise tehnilise kirjelduse kohta

(teatavaks tehtud numbri K(2002) 1344 all)

(EMPs kohaldatav tekst)

(2002/364/EÜ)

(EÜT L 131, 16.5.2002, lk 17)

Muudetud:

		Euroopa Liidu Teataja		
		nr	lehekülg	kuupäev
►**M1**	Komisjoni otsus 2009/108/EÜ, 3. veebruar 2009	L 39	34	10.2.2009
►**M2**	Komisjoni otsus 2009/886/EÜ, 27. november 2009	L 318	25	4.12.2009
►**M3**	Komisjoni otsus 2011/869/EL, 20. detsember 2011	L 341	63	22.12.2011

▼B

KOMISJONI OTSUS,

7. mai 2002,

meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite ühise tehnilise kirjelduse kohta

(teatavaks tehtud numbri K(2002) 1344 all)

(EMPs kohaldatav tekst)

(2002/364/EÜ)

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. oktoobri 1998. aasta direktiivi 98/79/EÜ meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite kohta, ([1]) eelkõige selle artikli 5 lõike 3 teist lõiku,

ning arvestades järgmist:

(1) Direktiiv 98/79/EÜ sätestab põhinõuded, millele meditsiinilised *in vitro* diagnostikavahendid peavad turule viimisel vastama, ning vastavus ühtlustatud standarditele lubab eeldada vastavust asjakohastele põhinõuetele.

(2) Erandina üldpõhimõtetest võetakse ühise tehnilise kirjelduse koostamisel arvesse mõnedes liikmesriikides kehtivat tava, mille kohaselt teatud vahendite korral, mida kasutatakse peamiselt vere- ja elundidoonorluse ohutuse hindamiseks, võtavad tehnilise kirjelduse vastu ametivõimud. Ühist tehnilist kirjeldust võib kasutada funktsioonivõime hindamisel või kordushindamisel.

(3) Ühise tehnilise kirjelduse koostamisel olid kaasatud erinevate huvitatud osapoolte teaduseksperdid.

(4) Direktiiv 98/79/EÜ sätestab, et kui vahend on projekteeritud ja valmistatud vastavalt kõige kõrgemasse riskikategooriasse kuuluvate vahendite kohta koostatud ühisele tehnilisele kirjeldusele, käsitavad liikmesriigid seda põhinõuetele vastavana. Kirjelduses määratakse kindlaks asjakohased funktsioonivõime hindamise ja kordushindamise kriteeriumid, partii vabasse ringlusesse lubamise kriteeriumid, standardmeetodid ja etalonained.

(5) Tootjalt nõutakse üldreeglina ühise tehnilise kirjelduse järgimist. Kui tootja ei pea veenval põhjusel kõnealustest kirjeldusest kinni, peab ta leidma sellega vähemalt samal tasemel oleva lahenduse.

(6) Käesoleva otsusega ettenähtud meetmed on kooskõlas nõukogu direktiivi 90/385/EMÜ ([2]) artikli 6 lõikes 2 sätestatud komitee arvamusega,

([1]) EÜT L 331, 7.12.1998, lk 1.
([2]) EÜT L 189, 20.7.1990, lk 17.

▼B

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA OTSUSE:

Artikkel 1

Käesoleva otsuse lisas toodud tehniline kirjeldus on vastu võetud nende meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite ühise tehnilise kirjeldusena, mis on nimetatud direktiivi 98/79/EÜ II lisa A-nimekirjas.

Artikkel 2

Käesolev otsus on adresseeritud liikmesriikidele.

▼M2

LISA

ÜHINE TEHNILINE KIRJELDUS MEDITSIINILISTE *IN VITRO* DIAGNOSTIKAVAHENDITE JAOKS

1. REGULEERIMISALA

Lisas sätestatud ühine tehniline kirjeldus kehtib direktiivi 98/79/EÜ II lisa A-nimekirja kohta.

2. MÕISTED

(Diagnostiline) tundlikkus

Tõenäosus, et vahend annab positiivse tulemuse kontrollitava markeri olemasolu korral.

Tõene positiivne

Proov, mille korral on teada, et see on kontrollitava markeri suhtes positiivne ja mille vahend on õigesti klassifitseerinud.

Väär negatiivne

Proov, mille korral on teada, et see on kontrollitava markeri suhtes positiivne ja mille vahend on valesti klassifitseerinud.

(Diagnostiline) spetsiifilisus

Tõenäosus, et vahend annab negatiivse tulemuse kontrollitava markeri puudumise korral.

Väär positiivne

Proov, mille korral on teada, et see on kontrollitava markeri suhtes negatiivne ja mille vahend on valesti klassifitseerinud.

Tõene negatiivne

Proov, mille korral on teada, et see on kontrollitava markeri suhtes negatiivne ja mille vahend on õigesti klassifitseerinud.

Analüütiline tundlikkus

Analüütilist tundlikkust võib väljendada avastamiskünnisena, so väikseim kontrollitava markeri hulk, mida on võimalik täpselt määrata.

Analüütiline spetsiifilisus

Analüütiline spetsiifilisus on meetodi võime määrata kindlaks ainult kontrollitav marker.

Nukleiinhappe võimendusmeetodid

Mõistet „nukleiinhappe võimendusmeetod” kasutatakse testide kohta, millega nukleiinhapete esinemine ja/või kogus määratakse kas järjestuse või signaali võimendamise või hübridiseerimise teel.

Kiirtest

„Kiirtest” tähistab kvalitatiivseid või pool-kvantitatiivseid *in vitro* meditsiinilisi diagnostikavahendeid, mida kasutatakse üksikult või lühikeste seeriatena, mis hõlmab ka automatiseerimata menetlusi ning mis on välja töötatud kiire tulemuse saamiseks.

Stabiilsus

Analüüsimenetluse stabiilsus on selle võime mitte lasta end mõjutada väikestest, kuid ettekavatsetud kõrvalekalletest meetodi parameetrites ning näitab seega usaldusväärsust tavakasutuse tingimustes.

▼M2

Süsteemi veaprotsent

Süsteemi veaprotsent tähendab vigade sagedust, kui kogu protsess on läbi viidud vastavalt tootja juhistele.

Kinnitusanalüüs

Kinnitusanalüüs on analüüs, mida kasutatakse skriininganalüüsil saadud reaktiivse tulemuse kinnitamiseks.

Viiruse tüpeerimise analüüs

Viiruse tüpeerimise analüüs on analüüs, mida kasutatakse juba teadaolevate positiivsete proovide tüpeerimisel, mitte aga nakkuse esmaseks diagnoosiks või skriininguks.

HIV-proovide serokonversioon

HIV-proovide serokonversioon tähendab järgmist:

— p24 antigeen ja/või HIV RNA positiivne ja

— ära tuntud kõikides antikeha skriiningtestides ja

— positiivsed või ebamäärased kinnitusanalüüsid.

HIV-proovide varane serokonversioon

HIV-proovide varane serokonversioon tähendab järgmist:

— p24 antigeen ja/või HIV RNA positiivne ja

— ei ole ära tuntud kõikides antikeha skriiningtestides ja

— ebamäärased või negatiivsed kinnitusanalüüsid.

3. DIREKTIIVI 98/79/EÜ II LISA A-NIMEKIRJAS OSUTATUD TOODETE ÜHINE TEHNILINE KIRJELDUS

3.1. **Ühine tehniline kirjeldus reagentide ja reagentainete funktsioonivõime hindamiseks, mida kasutatakse HIV-nakkuse (HIV 1 ja 2), HTLV I ja II ning B-, C- ja D-hepatiidi markerite määramiseks, nende esinemise kinnitamiseks ja koguse kindlaksmääramiseks inimeselt võetud proovides**

Põhimõtted

3.1.1. Viirusinfektsioone avastavad vahendid, mis viiakse turule kas skriining- või diagnostiliste testide tarbeks, peavad vastama tabelis 1 sätestatud tundlikkuse ja spetsiifilisuse nõuetele. Vaata ka skriininganalüüside põhimõtet punktis 3.1.11.

3.1.2. Vahendid, mis on tootja poolt ette nähtud muude kehavedelike testimiseks peale seerumi või plasma (nt uriin, sülg jne) peavad vastama samadele ühise tehnilise kirjelduse nõuetele tundlikkuse ja spetsiifilisuse osas nagu seerumi ja plasma testid. Funktsioonivõime hindamisel testitakse samade isikute proove nii heakskiidu saamiseks vajalike testide kui ka seerumi või plasma analüüsidega.

3.1.3. Vahendid, mis on tootja poolt ette nähtud enesetestimiseks, st kasutamiseks kodustes tingimustes, peavad vastama samadele ühise tehnilise kirjelduse nõuetele tundlikkuse ja spetsiifilisuse osas nagu professionaalseks kasutamiseks ettenähtud vahendid. Teatud funktsioonivõime hindamise etapid viiakse läbi (või korratakse) ilma väljaõppeta kasutajate poolt, et hinnata, kas vahend on töökorras ning kas kasutusjuhend on arusaadav.

▼M2

3.1.4. Funktsioonivõime hindamisel võrreldakse tulemusi juba kasutusel oleva uusimal tehnilisel tasemel oleva vahendiga. Võrdluseks kasutatav vahend peab kandma CE-märgistust, kui vahend on funktsioonivõime hindamise ajal turul.

3.1.5. Kui hindamise käigus ilmneb testi tulemustes vasturääkivusi, siis tuleb tulemused võimaluse korral üle kontrollida, näiteks:

— kasutada proovi kontrollimiseks mõnda muud testimissüsteemi;

— kasutada alternatiivset meetodit või markerit;

— vaadata üle patsiendi kliiniline seisund ja diagnoos ning

— testida kordusproove.

3.1.6. Funktsioonivõime hindamisel valitakse katsealused eurooplaste või sarnaste tunnustega inimrühmade hulgast.

3.1.7. Funktsioonivõime hindamisel kasutatavad positiivsed proovid valitakse nii, et need kajastaksid haigus(t)e erinevaid faase, erinevaid antikehasid, genotüüpe, alatüüpe, mutante jne.

3.1.8. Tõeste positiivsete ning serokonversiooniproovide tundlikkust hinnatakse järgmiselt.

3.1.8.1. Testi diagnostiline tundlikkus serokonversiooni faasis peab vastama kaasaja tehnika nõuetele. Tulemused peavad kinnitama algseid funktsioonivõime hindamise andmeid (vt tabel 1) olenemata sellest, kas sama või täiendava serokonversiooni paneeli lisatestimise viib läbi teavitatud asutus või tootja. Serokonversiooni paneelid peavad algama negatiivse(te) vereproovi(de)ga ja vereproovide intervall peab olema lühike.

3.1.8.2. Vere testimise vahendite (välja arvatud HBsAg ja anti-HBc testide) korral peab vahend, millele antakse CE-märgistus määratlema kõiki tõeseid positiivseid proove positiivsena (tabel 1). HBsAg ja anti HBc testide korral peab uue vahendi üldine funktsioonivõime olema vähemalt samaväärne kasutusel oleva vahendi omaga (vt punkt 3.1.4).

3.1.8.3. HIV-testide puhul:

— kõik HIV-proovide serokonversioonid tuleb määratleda positiivseks ning

— testida tuleb vähemalt 40 varase serokonversiooniga HIV-proovi. Tulemused peavad olema tehnika kaasaegsele tasemele vastavad.

3.1.9. Skriininganalüüside funktsioonivõime hindamine hõlmab 25 positiivset (kui on saadaval harvaesineva nakkuse puhul) samal päeval võetud värske seerumi- ja/või plasma proove (≤ 1 päev pärast proovide võtmist).

3.1.10. Funktsioonivõime hindamiseks kasutatavad negatiivsed proovid valitakse nii, et need kajastaksid sihtrühma, kelle jaoks test on ette nähtud, nt veredoonorid, haiglaravil olevad patsiendid, rasedad naised jne.

3.1.11. Skriininganalüüside (tabel 1) funktsioonivõime hindamiseks uuritakse veredoonorite rühmasid vähemalt kahes verekeskuses ning kasutatakse järjestikuseid vereloovutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.

▼**M2**

3.1.12. Vereloovutamise korral peab vahenditel olema vähemalt 99,5 % spetsiifilisus, kui lisatud tabelites ei ole märgitud teisiti. Spetsiifilisuse arvutamiseks kasutatakse korduvalt reageerivate (s.o väärade positiivsete) tulemuste sagedust nende veredoonorite korral, kes on kontrollitava markeri suhtes negatiivsed.

3.1.13. Vahendi funktsioonivõime hindamise käigus määratakse kindlaks võimalike pärssivate ainete mõju. Hinnatavate pärssivate ainete esinemine sõltub mõningal määral reagendi koostisest ja analüüsi konfiguratsioonist. Potentsiaalsed pärssivad ained tehakse kindlaks riskianalüüsi käigus, mis tuleb põhinõuete kohaselt läbi viia iga uue vahendi korral, kuid need võivad hõlmata näiteks järgmist:

— proove, mis näitavad nn seoses olevaid infektsioone;

— proove korduvsünnitanutelt (s.o naistelt, kellel on olnud rohkem kui üks rasedus) või positiivse reumatoid-faktoriga patsientidelt;

— proove, mis sisaldavad rekombineerivaid antigeene või inimese antikehi ekspressioonisüsteemi komponentide, nt kolibakteri või pärmseene vastu.

3.1.14. Seerumi ja plasma tarbeks mõeldud vahendite korral kontrollitakse funktsioonivõime hindamise käigus seerumi ja plasma vastavust. Funktsioonivõimet hinnatakse vähemalt 50 vereloovutuse korral (25 positiivset ja 25 negatiivset).

3.1.15. Plasma tarbeks mõeldud vahendite funktsioonivõime hindamisel kasutatakse kõiki antikoagulante, mis tootja on selle vahendi korral ette näinud. Funktsioonivõimet hinnatakse vähemalt 50 vereloovutuse korral (25 positiivset ja 25 negatiivset).

3.1.16. Kohustusliku riskianalüüsi käigus määratakse väikese positiivsusega proovide korduvanalüüsidega kindlaks süsteemi veaprotsent, mis viib väärade negatiivsete tulemusteni.

3.1.17. Kui II lisa A-nimekirjas oleva uue *in vitro* meditsiiniline diagnostikavahendi kohta ei ole ühist tehnilist kirjeldust, siis tuleb selle puhul arvesse võtta sarnase vahendi ühist tehnilist kirjeldust. Vahendite sarnasust võib määratleda erinevatel alustel, nt ühesuguse või sarnase ettenähtud kasutuse alusel või sarnaste riskide alusel.

3.2. **Täiendavad nõuded HIV antikeha/antigeeni kombineeritud testide kohta**

3.2.1. Anti-HIV ja p24 antigeeni avastamiseks ettenähtud HIV antikeha/antigeeni kombineeritud testid, mis hõlmavad nõudeid üksiku p24 antigeeni avastamiseks, peavad vastama tabelitele 1 ja 5, kaasa arvatud p24 antigeeni analüütilise tundlikkuse kriteeriumid.

3.2.2. Anti-HIV ja p24 avastamiseks ettenähtud HIV antikeha/antigeeni kombineeritud testid, mis ei hõlma nõudeid üksiku p24 avastamiseks peavad vastama tabelitele 1 ja 5, välja arvatud p24 analüütilise tundlikkuse kriteeriumid.

3.3. **Lisanõuded nukleiinhappe võimendusmeetodi (NAT) korral**

Funktsioonivõime hindamiskriteeriumid nukleiinhappe võimendusmeetodi jaoks on esitatud tabelis 2.

▼M2

3.3.1. Võimendusanalüüside korral peab funktsionaalsuse kontroll (sisekontroll) iga proovi korral tõestama vastavust kaasaja tehnika nõuetele. Kontroll tuleb võimalusel läbi viia kõigil protsessi etappidel, s.o ekstraheerimisel, võimendamisel/hübridiseerimisel, avastamisel.

3.3.2. Nukleiinhappe võimendamise analüüsides väljendatakse analüütilist tundlikkust või avastamiskünnist 95 % positiivse piirväärtusena. See tähendab analüüsitava aine kontsentratsiooni, mille korral 95 % testidest annavad positiivse tulemuse pärast järjestikust lahjendamist rahvusvahelise etalonaine (nt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni standardi) või kalibreeritud etalonainega.

3.3.3. Genotüübi määramist kontrollitakse reaktsiooni vallandava reagendi või sondeerimisvahendi abil ning testides iseloomulikke proove, mille korral on genotüüp kindlaks määratud.

3.3.4. Kvantitatiivsete nukleiinhappe võimendamise analüüside tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega ning tulemused väljendatakse asjaomasel rakendusalal kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

3.3.5. Nukleiinhappe võimendamise analüüse võib kasutada viiruse avastamiseks antikeha-negatiivsetes, s.o serokonversioonieelsetes proovides. Immunokompleksides olevad viirused võivad nt tsentrifuugimise faasis käituda erinevalt vabadest viirustest. Seetõttu on stabiilsuse uuringutel oluline kasutada ka antikeha-negatiivseid (serokonversiooni-eelseid) proove.

3.3.6. Potentsiaalse edasikandumise uurimiseks tehakse stabiilsuse kontrollimisel vähemalt viis testi vahelduvalt suure positiivsusega ja negatiivsete proovidega. Suure positiivsusega proovid peavad koosnema loomulikult esineva viiruse suurima tiitriga proovidest.

3.3.7. Väärade negatiivsete tulemusteni viiv süsteemi veaprotsent määratakse kindlaks väikese positiivsusega proove testides. Väikese positiivsusega proovide viiruse kontsentratsioon peab olema samaväärne kolmekordse 95 % positiivse viiruse piirkontsentratsiooniga.

3.4. **Nende reagentide ja reagentainete tootja poolt enne partii vabasse ringlusesse lubamist läbiviidava testimise ühine tehniline kirjeldus, mis on ette nähtud HIV-nakkuse (HIV 1 ja 2), HTLV I ja II ning B-, C- ja D-hepatiidi (ainult immunoloogilised analüüsid) markerite määramiseks, nende esinemise kinnitamiseks ja koguse kindlaksmääramiseks inimeselt võetud proovides**

3.4.1. Enne partii vabasse ringlusesse lubamist peavad tootja läbiviidava testimise kriteeriumid tagama, et iga partii tuvastab järjekindlalt vastavad antigeenid, epitoobid ja antikehad.

3.4.2. Tootja võtab skriininganalüüside jaoks igast partiist enne selle vabasse ringlusesse lubamist vähemalt 100 proovi, mis on negatiivsed konkreetse analüüsitava aine suhtes.

3.5. **Ühine tehniline kirjeldus veregrupi antigeenide määramiseks ettenähtud reagentide ja reagentainete funktsioonivõime hindamiseks: ABO veregrupi süsteem ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh veregrupisüsteem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell veregrupisüsteem KEL1 (K)**

Kriteeriumid veregrupi antigeenide määramiseks ettenähtud reagentide ja reagentainete funktsioonivõime hindamiseks: ABO veregrupi süsteem ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh veregrupisüsteem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell veregrupisüsteemi KEL1 (K) on esitatud tabelis 9.

▼M2

3.5.1. Funktsioonivõime hindamisel võrreldakse tulemusi juba kasutusel oleva uusimal tehnilisel tasemel oleva vahendiga. Võrdluseks kasutatav vahend peab kandma CE-märgistust, kui vahend on funktsioonivõime hindamise ajal turul.

3.5.2. Kui hindamise käigus ilmneb testi tulemustes vasturääkivusi, siis tuleb tulemused võimaluse korral üle kontrollida, näiteks

— kasutada proovi kontrollimiseks mõnda muud testimissüsteemi;

— kasutada alternatiivset meetodit või markerit.

3.5.3. Funktsioonivõime hindamisel valitakse katsealused eurooplaste või sarnaste tunnustega inimrühmade hulgast.

3.5.4. Funktsioonivõime hindamisel valitakse positiivsed proovid, mis näitavad teisenenud ja nõrka antigeeni avaldumist.

3.5.5. Vahendi funktsioonivõime hindamise käigus määratakse kindlaks võimalike pärssivate ainete mõju. Hinnatavate pärssivate ainete võimalik esinemine sõltub mõningal määral reagendi koostisest ja analüüsi konfiguratsioonist. Potentsiaalsed pärssivad ained tehakse kindlaks riskianalüüsi käigus, mis tuleb põhinõuete kohaselt läbi viia iga uue vahendi korral.

3.5.6. Plasma tarbeks mõeldud vahendite funktsioonivõime hindamisel kasutatakse kõiki antikoagulante, mis tootja on selle vahendi korral ette näinud. Funktsioonivõimet hinnatakse vähemalt 50 vereloovutuse korral.

3.6. **Nende reagentide ja reagentainete tootja poolt läbiviidava testimise ühine tehniline kirjeldus, mis on ette nähtud veregrupi antigeenide määramiseks: ABO veregrupi süsteem ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh veregrupisüsteem RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell veregrupisüsteemi KEL1 (K)**

3.6.1. Enne vabasse ringlusesse lubamist peavad tootja poolt läbiviidava testimise kriteeriumid tagama, et iga partii tuvastab järjekindlalt vastavad antigeenid, epitoobid ja antikehad.

3.6.2. Nõuded partii testimiseks tootja poolt enne selle vabasse ringlusesse lubamist on esitatud tabelis 10.

▼M3

3.7. **Creutzfeldt-Jakobi haiguse variandi (vCJD) vere sõeluuringu testid**

Creutzfeldt-Jakobi haiguse variandi (vCJD) vere sõeluuringu testid on sätestatud tabelis 11.

▼M2

Tabel 1

„Skriininganalüüsid”: anti-HIV 1 ja 2, anti-HTLV I ja II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	400 HIV-1 100 HIV-2 sealhulgas 40 mitte-B-alatüüpi; kõik olemasolevad HIV 1 alatüübid peaksid olema esindatud vähemalt 3 prooviga ühe alatüübi kohta	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positiivsed proovid) sealhulgas erinevaid infektsiooni staadiumeid ja erinevaid antikehasid kajastavad proovid. Genotüübid 1–4: > 20 proovi genotüübi kohta (sealhulgas genotüübi 4 mitte-A-alatüübid) 5: > 5 proovi, 6: kui olemas	400 sealhulgas alatüübid	400 sealhulgas teiste HBV-markerite hindamine
	Serokonversiooni paneelid	20 paneeli 10 järgmist paneeli (teavitatud asutuses või tootja juures)	Määratleda võimaluse korral	20 paneeli 10 järgmist paneeli (teavitatud asutuses või tootja juures)	20 paneeli 10 järgmist paneeli (teavitatud asutuses või tootja juures)	Määratleda võimaluse korral
Analüütiline tundlikkus	Standardid				0,130 IU/ml (teine rahvusvaheline standard HBsAg alatüüp adw2, genotüüp A, NIBSC kood: 00/588)	
Spetsiifilisus	Selekteerimata doonorid (sealhulgas esmakordsed doonorid)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Haiglaravil olevad patsiendid	200	200	200	200	200
	Potentsiaalselt ristuva reaktsiooniga vereanalüüsid (RF+, seotud viirused, rasedad jne.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabel 2

Nukleiinhappe võimendamise analüüsid HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II määramiseks (kvalitatiivne ja kvantitatiivne; mitte-molekulaarne tüpiseerimine)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Vastuvõtmise kriteeriumid
Nukleiinhappe võimendamine	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	
Tundlikkus Avastamiskünnis Analüütilise tundlikkuse määramine (IU/ml; määratud kindlaks Maailma Tervishoiuorganisatsiooni standardite või kalibreeritud etalonainetega)	Vastavalt EP hindamisjuhendile ([1]): mitmed lahjendamise seeriad piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt Probit analüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95 % piirväärtuse arvutamine	Avastamiskünnis: kvalitatiivsete testide puhul. Koguse kindlaks määramise piir: kalibreeritud etalonainete lahjendused (pool log 10 või vähem), alumise ja ülemise piirkoguse määratlus, täpsus, lineaarsus, mõõtepiirkond, dünaamiline piirkond. Näidata korduvteostatavus erineva kontsentratsiooni korral	Vastavalt EP hindamisjuhendile ([1]): mitmed lahjendamise seeriad piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt Probit analüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95 % piirväärtuse arvutamine		Vastavalt EP hindamisjuhendile ([1]): mitmed lahjendamise seeriad piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt Probit analüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95 % piirväärtuse arvutamine		Vastavalt EP hindamisjuhendile ([1]): mitmed lahjendamise seeriad piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt Probit analüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95 % piirväärtuse arvutamine		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Vastuvõtmise kriteeriumid
Nukleiinhappe võimendamine	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	
Genotüübi/alatüübi määramise/koguse kindlaks määramise efektiivsus	Vähemalt 10 proovi alatüübi kohta (kui võimalik)	Kõikide vastavate genotüüpide/alatüüpide, eelistatavalt etalonainete lahjendamise seeriad (kui võimalik)	Vähemalt 10 proovi genotüübi kohta (kui võimalik)		Kui kalibreeritud genotüübi etalonained on kättesaadavad		Kui kalibreeritud genotüübi etalonained on kättesaadavad		
	Rakukultuuri supernatandid (võivad asendada harvaesinevaid HIV-1 alatüüpe)	Võib kasutada transkripte või plasmiide, mille kogus on kindlaks määratud nõuetekohaste meetodite abil.							
	Vastavalt EP hindamisjuhendile, (1) kui kalibreeritud alatüübi etalonained on kättesaadavad; võib kasutada ka *in vitro* transkripte		Vastavalt EP hindamisjuhendile, (1) kui kalibreeritud alatüübi etalonained on kättesaadavad; võib kasutada ka *in vitro* transkripte		Vastavalt EP hindamisjuhendile, (1) kui kalibreeritud alatüübi etalonained on kättesaadavad; võib kasutada ka *in vitro* transkripte		Vastavalt EP hindamisjuhendile, (1) kui kalibreeritud alatüübi etalonained on kättesaadavad; võib kasutada ka *in vitro* transkripte		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Vastuvõtmise kriteeriumid
Nukleiinhappe võimendamine	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	
Diagnostiline spetsiifilisus, negatiivsed proovid	500 veredoonorit	100 veredoonorit	500 veredoonorit		500 veredoonorit		500 eraldiseisvat vereloovutust		
Potentsiaalsed ristuva reaktsiooniga markerid	Sobiva analüüsi tõenduse abil (nt järjestuse võrdlus) ja/või testides vähemalt 10 inimese retroviiruse (nt HTLV) suhtes positiivset proovi	Kvalitatiivsete testide korral	Analüüside abil ja/või testides vähemalt 10 inimese flaviviiruse (nt HGV, YFV) suhtes positiivset proovi		Analüüside abil ja/või testides vähemalt 10 inimese DNA-viiruse suhtes positiivset proovi		Analüüside abil ja/või testides vähemalt 10 inimese retroviiruse (nt HIV) suhtes positiivset proovi		
Stabiilsus		Kvalitatiivsete testide korral							
Ristsaastumine	Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikul teel tekkivat) ja negatiivseid proove		Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikul teel tekkivat) ja negatiivseid proove		Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikul teel tekkivat) ja negatiivseid prooves		Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikul teel tekkivat) ja negatiivseid proove		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Vastuvõtmise kriteeriumid
Nukleiinhappe võimendamine	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne Nagu HIV kvantitatiivse proovi korral	
Inhibeerimine	Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri jooksul		Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri jooksul		Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri jooksul		Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri jooksul		
Süsteemi veaprotsent, mis viib väärade negatiivsete tulemusteni	Vähemalt 100 proovi 3 × 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		Vähemalt 100 proovi 3 × 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		Vähemalt 100 proovi 3 × 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		Vähemalt 100 proovi 3 × 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		99 analüüsi 100st on positiivsed

([1]) Euroopa farmakopöa juhend.

Märkused: Väärade negatiivsete tulemusteni viiva süsteemi veaprotsendi nõuetekohasuse kriteerium on 99 positiivset analüüsi 100st.Kvantitatiivseks nukleiinhappe võimendamiseks tehakse uurimus vähemalt 100 positiivse prooviga, mis kajastab tavapäraseid kasutustingimusi (nt ei toimu proovide eelvalikut). Paralleelselt saadakse tulemused teise nukleiinhappe võimendamise katse süsteemiga.Kvalitatiivseks nukleiinhappe võimendamiseks tehakse diagnostilise tundlikkuse uurimus kasutades vähemalt 10 serokonversiooni paneeli. Paralleelselt saadakse tulemused teise nukleiinhappe võimendamise katse süsteemiga.

▼M2

Tabel 3

Kiirtestid: anti-HIV 1 ja 2, anti HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I ja II

		Anti-HIV1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed analüüsid	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral
	Serokonversiooni paneelid	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriininganalüüside korral
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed analüüsid	1 000 vereloovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärssivat proovi	1 000 vereloovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärssivat proovi	1 000 vereloovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärssivat proovi	1 000 vereloovutust 200 kliinilist analüüsi 100 potentsiaalset pärssivat proovi	1 000 vereloovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärssivat proovi	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Tabel 4

Kinnitavad/täiendavad analüüsid anti-HIV 1 ja 2, anti-HTLV I ja II, anti-HCV, HBsAg jaoks

		Anti-HIV kinnitav analüüs	Anti-HTLV kinnitav analüüs	HCV täiendav analüüs	HBsAg kinnitav analüüs	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed analüüsid	200 HIV-1 ja 100 HIV-2 Sealhulgas erinevaid infektsiooni staadiumeid ja erinevaid antikehasid kajastavad proovid	200 HTLV-I ja 100 HTLV-II	300 HCV (positiivsed proovid) Sealhulgas erinevaid infektsiooni staadiumeid ja erinevaid antikehasid kajastavad proovid. Genotüübid 1–4: > 20 proovi (sealhulgas genotüübi 4 mitte A-alatüübid) 5: > 5 proovi; 6: kui võimalik	300 HBsAg Sealhulgas proovid erinevatest infektsiooni staadiumitest 20 kõrge positiivsusega proovi (> 26 IU/ml); 20 proovi piirväärtuse ulatuses	Õige tuvastamine positiivse (või ebamäärase), mitte negatiivsena
	Serokonversiooni paneelid	15 serokonversiooni/väikese tiitriga paneeli		15 serokonversiooni/väikese tiitriga paneeli	15 serokonversiooni/ väikese tiitriga paneeli	
Analüütiline tundlikkus	Standardid				Teine rahvusvaheline standard HBsAg alatüüp adw2, genotüüp A, NIBSC kood: 00/588	
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed analüüsid	200 vereloovutust 200 kliinilist proovi, sealhulgas rasedatelt 50 potentsiaalset pärssivat proovi, sealhulgas ebamääraste tulemustega proovid teistest kinnitavatest analüüsidest	200 vereloovutust 200 kliinilist proovi, sealhulgas rasedatelt 50 potentsiaalset pärssivat proovi, sealhulgas ebamääraste tulemustega proovid teistest kinnitavatest analüüsidest	200 vereloovutust 200 kliinilist proovi, sealhulgas rasedatelt 50 potentsiaalset pärssivat proovi, sealhulgas ebamääraste tulemustega proovid teistest täiendavatest analüüsidest	10 väära positiivset proovi skriininganalüüsi funktsioonivõime hindamisest ([1]) 50 potentsiaalset pärssivat proovi	Väärasid positiivseid tulemusi ([1]) ei ole, neutralisatsiooni ei ole

([1]) Vastavalt nõuetekohasuse kriteeriumitele ei tohi HBsAg kinnitavas analüüsis olla neutralisatsiooni.

▼M2

Tabel 5

HIV 1 antigeen

		HIV-1 antigeeni analüüs	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed analüüsid	50 HIV-1 Ag-positiivset 50 rakukultuuri supernatanti, sealhulgas erinevad HIV-1 alatüübid ja HIV-2	Õige tuvastamine (pärast neutralisatsiooni)
	Serokonversiooni paneelid	20 serokonversiooni/väikese tiitriga paneeli	
Analüütiline tundlikkus	Standardid	HIV-1 p24 antigeen, esimene rahvusvaheline võrdlusreaktiiv, NIBSC kood: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnostiline spetsiifilisus		200 vereloovutust 200 kliinilist proovi 50 potentsiaalset pärssivat proovi	≥ 99,5 % pärast neutralisatsiooni

Tabel 6

Serotüpiseerimise ja genotüpiseerimise analüüs: HCV

		HCV serotüpiseerimise ja genotüpiseerimise analüüs	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed analüüsid	200 (positiivsed proovid) Sealhulgas erinevaid infektsiooni staadiumeid ja erinevaid antikehasid kajastavad proovid. Genotüübid 1–4: > 20 proovi (sealhulgas genotüübi 4 mitte A-alatüübid) 5: > 5 proovi; 6: kui võimalik	≥ 95 % ühtivus serotüpiseerimise ja genotüpiseerimise vahel > 95 % ühtivus serotüpiseerimise ja järjestusmääramise vahel
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed analüüsid	100	

▼M2

Tabel 7

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

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed analüüsid	100 vaktsineeritut 100 loomulikul teel nakkuse saanud isikut	200 sealhulgas proovid erinevatest infektsiooni staadiumitest (äge, krooniline jne) Nõuetekohasuse kriteeriume tuleks kohaldada ainult ägeda infektsiooni staadiumis proovide suhtes.	200 sealhulgas proovid erinevatest infektsiooni staadiumitest (äge, krooniline jne)	200 sealhulgas proovid erinevatest infektsiooni staadiumitest (äge, krooniline jne)	≥ 98 %
	Serokonversiooni paneelid	10 järelproovi või anti-HBs serokonversiooni	Kui võimalik			
Analüütiline tundlikkus	Standardid	WHO esimene rahvusvaheline etalonaine 1977; NIBSC, Ühendkuningriik			HBe - etalonantigeen 82; PEI Saksamaa	Anti HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed analüüsid	500 vereloovutust sealhulgas kliinilised proovid 50 potentsiaalset pärssivat proovi	200 vereloovutust 200 kliinilist proovi 50 potentsiaalset pärssivat proovi	200 vereloovutust 200 kliinilist proovi 50 potentsiaalset pärssivat proovi	200 vereloovutust 200 kliinilist proovi 50 potentsiaalset pärssivat proovi	≥ 98 %

▼M2

Tabel 8

HDV markerid: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta antigeen

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigeen	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed analüüsid	100 HBV-markerite määramine	50 HBV-markerite määramine	10 HBV-markerite määramine	≥ 98 %
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed analüüsid	200 sealhulgas kliinilised proovid 50 potentsiaalset pärssivat proovi	200 sealhulgas kliinilised proovid 50 potentsiaalset pärssivat proovi	200 sealhulgas kliinilised proovid 50 potentsiaalset pärssivat proovi	≥ 98 %

Tabel 9

Veregrupi antigeenid ABO, Rh ja Kelli veregrupisüsteemis

	1	2	3
Spetsiifilisus	Testide arv soovitatava meetodi korral	Proovide koguarv, mida tuleb testida toote turule viimiseks	Proovide koguarv, mida tuleb testida uue formulatsiooni korral, või tunnustatud reagentide kasutamine
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

Nõuetekohasuse kriteeriumid:

Kõik ülalmainitud reagendid peavad näitama võrreldavaid tulemusi kasutuselevõetud reagentidega, sealhulgas vahendi väidetava reaktsioonivõime nõuetekohast talitust. Kasutuselevõetud reagentide korral, mille rakendus- või kasutusala on muutunud või laienenud, tuleb läbi viia täiendavad testimised vastavalt tulbas 1 (ülal) esitatud nõuetele.

Sõltuvalt toote kasutusotstarbest peab anti-D reagentide funktsioonivõime hindamine sisaldama nõrga RH1 (D) ja osalise RH1 (D) proovide testimist.

Kindlaksmääramine:

Kliinilised proovid: 10 % testitavate arvust
Vastsündinute proovid: > 2 % testitavate arvust
ABO proovid: > 40 % A-, B-positiivseid
„nn nõrk D”: > 2 % RH1 (D) positiivseid

▼M2

Tabel 10

Partii vabasse ringlusse lubamise kriteeriumid reagentide ja reagentainete puhul, millega määratakse veregrupi antigeenid ABO, Rh ja Kelli veregrupisüsteemides

Spetsiifilisuse testimise nõuded iga reagendi kohta

1. **Testimise reagendid**

Veregruppide reagendid	Testitavate kontrollrakkude miinimumarv							
	Positiivsed reaktsioonid					Negatiivsed reaktsioonid		
	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	Nõrk 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		

(*) Ainult soovitatavate meetodite puhul, mis kinnitavad reaktsioonivõimet nende antigeenide vastu.

Märkus: Polüklonaalseid reagente tuleb kontrollida laiaulatuslikuma rakkude paneeliga, et kinnitada erilisust ning jätta välja soovimatud nakatavad antikehad.

Nõuetekohasuse kriteeriumid

Reagendi iga partii korral peavad olema selgelt eristatavad positiivsed ja negatiivsed tulemused kõikide soovitatavate meetodite kasutamisel, kusjuures tulemused peavad vastama funktsioonivõime hindamisel saadud tulemustele.

2. **Kontrollained (punalibled)**

Vere tüpiseerimise jaoks eespool nimetatud reagentide kontrollimisel kasutatavate punaliblede fenotüübi kinnitamiseks tuleks kasutada heakskiidetud vahendit.

▼M3

Tabel 11

Creutzfeldt-Jakobi haiguse variandi (vCJD) vere sõeluuringu testid

	Materjal	Proovide arv	Nõuetekohasuse tingimused
Analüütiline tundlikkus	Ajus esineva vCJD leidumine inimese vereplasmas (WHO referentsnumber NHBY0/0003)	24 analüüsi iga materjali kolmest lahjendusest, WHO number NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	23-s proovis 24-st leitud tasemel 1×10^4
	Põrnas esineva vCJD leidumine inimese vereplasmas (10 %-ne põrna homogenaat - NIBSC referentsnumber NHSY0/0009)	24 analüüsi iga materjali kolmest lahjendusest, NIBSC number NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	23-s proovis 24-st leitud tasemel 1×10
Diagnostiline tundlikkus	A) Asjaomastelt mudelloomadelt võetud proov	Niipalju proove kui on mõistlik ja võimalik, kuid mitte vähem kui 10 proovi.	90 %
	B) Teadaolevalt inimese kliinilise vCJD-ga proov	Niipalju proove kui on mõistlik ja võimalik, kuid mitte vähem kui 10 proovi.	90 %
		Ainult sel juhul, kui 10 proovi ei ole saadaval: — testitud proove peab olema 6 kuni 9. — testida tuleb kõik kättesaadavad proovid	Mitte üle ühe väära negatiivse tulemuse.
Analüütiline spetsiifilisus	Võimalikud ristreaktsioonidega vereproovid	100	
Diagnostiline spetsiifilisus	Tavalised inimese vereplasma proovid BSE-ga vähese kokkupuute piirkonnast	5,000	Vähemalt 99,5 %