Ta dokument je mišljen zgolj kot dokumentacijsko orodje in institucije za njegovo vsebino ne prevzemajo nobene odgovornosti

►**B**

ODLOČBA KOMISIJE

z dne 7. maja 2002

o skupnih tehničnih specifikacijah za *in vitro* diagnostične medicinske pripomočke

(notificirana pod dokumentarno številko K(2002) 1344)

(Besedilo velja za EGP)

(2002/364/ES)

(UL L 131, 16.5.2002, str. 17)

spremenjen z:

		Uradni list		
		št.	stran	datum
►**M1**	Odločba Komisije 2009/108/ES z dne 3. februarja 2009	L 39	34	10.2.2009
►**M2**	Odločba Komisije 2009/886/ES z dne 27. novembra 2009	L 318	25	4.12.2009
►**M3**	Sklep Komisije 2011/869/EU z dne 20. decembra 2011	L 341	63	22.12.2011

▼B

ODLOČBA KOMISIJE

z dne 7. maja 2002

o skupnih tehničnih specifikacijah za *in vitro* diagnostične medicinske pripomočke

(notificirana pod dokumentarno številko K(2002) 1344)

(Besedilo velja za EGP)

(2002/364/ES)

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive 98/79/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. oktobra 1998 o *in vitro* diagnostičnih medicinskih pripomočkih ([1]) in zlasti drugega pododstavka člena 5(3) Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Direktiva 98/79/ES določa bistvene zahteve, ki jih morajo izpolnjevati *in vitro* diagnostični medicinski pripomočki, ko so dani na trg, ter skladnost z usklajenimi standardi, ki zagotavlja domnevo o skladnosti z ustreznimi bistvenimi zahtevami.

(2) Z izjemo glede na ta splošna načela se pri oblikovanju skupnih tehničnih specifikacij upošteva trenutna praksa v nekaterih državah članicah, da takšne specifikacije za nekatere pripomočke, ki se uporabljajo predvsem za ocenjevanje varnosti zalog krvi in darovanja organov, sprejmejo organi oblasti. Te skupne tehnične specifikacije se lahko uporabijo za vrednotenje ali ponovno vrednotenje delovanja.

(3) Znanstveniki različnih zainteresiranih strani so bili udeleženi pri oblikovanju osnutkov skupnih tehničnih specifikacij.

(4) Direktiva 98/79/ES določa, da države članice predvidijo skladnost z bistvenimi zahtevami v zvezi s pripomočki, načrtovanimi in izdelanimi v skladu s skupnimi tehničnimi specifikacijami za nekatere pripomočke iz najvišje kategorije tveganja. Te specifikacije vzpostavijo primerna merila za vrednotenje in ponovno vrednotenje delovanja, merila za sprostitev serij, referenčne metode in referenčne materiale.

(5) Proizvajalci so praviloma dolžni zadostiti skupnim tehničnim specifikacijam. Če iz utemeljenih razlogov proizvajalci tem specifikacijam ne zadostijo, morajo sprejeti rešitve, ki so jim vsaj enakovredne.

(6) Ukrepi, predvideni s to odločbo, so v skladu z mnenjem odbora, ustanovljenega s členom 6(2) Direktive Sveta 90/385/EGS ([2]) –

([1]) UL L 331, 7.12.1998, str. 1.
([2]) UL L 189, 20.7.1990, str. 17.

▼B

SPREJELA NASLEDNJO ODLOČBO:

Člen 1

Tehnične specifikacije iz Priloge k tej odločbi se sprejmejo kot skupne tehnične specifikacije za *in vitro* diagnostične medicinske pripomočke s seznama A Priloge II k Direktivi 98/79/ES.

Člen 2

Ta odločba je naslovljena na države članice.

▼M2

PRILOGA

SKUPNE TEHNIČNE SPECIFIKACIJE (STS) ZA *IN VITRO* DIAGNOSTIČNE MEDICINSKE PRIPOMOČKE

1. PODROČJE UPORABE

Skupne tehnične specifikacije iz te priloge se uporabljajo za namene iz seznama A v Prilogi II k Direktivi 98/79/ES.

2. OPREDELITVE IN IZRAZI

(Diagnostična) občutljivost

Verjetnost, da pripomoček prikaže pozitiven rezultat v prisotnosti ciljnega označevalca.

Resnično pozitiven

Vzorec, za katerega vemo, da je pozitiven na ciljni označevalec, kar pripomoček pravilno prikaže.

Lažno negativen

Vzorec, za katerega vemo, da je pozitiven na ciljni označevalec, pripomoček pa tega ne prikaže.

(Diagnostična) specifičnost

Verjetnost, da pripomoček prikaže negativen rezultat v odsotnosti ciljnega označevalca.

Lažno pozitiven

Vzorec, za katerega vemo, da je negativen na ciljni označevalec, pripomoček pa tega ne prikaže.

Resnično negativen

Vzorec, za katerega vemo, da je negativen na ciljni označevalec, kar pripomoček pravilno prikaže.

Analitična občutljivost

Analitično občutljivost lahko izrazimo kot mejo odkrivanja, tj. najmanjšo količino ciljnega označevalca, ki jo lahko natančno zaznamo.

Analitična specifičnost

Analitična specifičnost je sposobnost metode, da odkrije le ciljni označevalec.

Tehnike pomnoževanja nukleinske kisline (NAT)

Izraz „NAT“ se uporablja za teste za odkrivanje in/ali količinsko določitev nukleinskih kislin s pomnoževanjem ciljnega zaporedja, pomnoževanjem signala ali s hibridizacijo.

Hitri test

„Hitri test“ pomeni vse kakovostne ali delno količinske *in vitro* diagnostične medicinske pripomočke, ki se uporabljajo le posamično ali v majhnih nizih, uporabljajo neavtomatske postopke in so načrtovani tako, da dajejo hitre rezultate.

Stabilnost

Stabilnost analitičnega postopka je lastnost analitičnega postopka, da nanj ne vplivajo majhna, a namerna odstopanja pri parametrih metode, ter podaja oceno njegove zanesljivosti pri normalni uporabi.

▼M2

Stopnja neustreznosti odzivanja celotnega sistema

Stopnja neustreznosti odzivanja celotnega sistema pomeni pogostost neustreznosti odzivanja, ko celoten proces poteka tako, kot predpisuje proizvajalec.

Potrditveni test

Potrditveni test je test, ki se uporablja za potrditev reakcij pri presejalnem testu.

Test za določanje tipa virusa

Test za določanje tipa virusa je test, ki se uporablja za določanje tipa že znanih pozitivnih vzorcev, ki se ne uporabljajo za primarno diagnosticiranje okužbe ali za presejanje.

Serokonverzijski vzorci HIV

Serokonverzijski vzorci HIV:

— so pozitivni na p24 antigen in/ali HIV RNK ter

— jih odkrijejo vsi presejalni testi za protitelesa ter

— rezultati njihovih potrditvenih testov so pozitivni ali nejasni.

Zgodnji serokonverzijski vzorci HIV

Zgodnji serokonverzijski vzorci HIV:

— so pozitivni na p24 antigen in/ali HIV RNK ter

— jih ne odkrijejo vsi presejalni testi za protitelesa ter

— rezultati njihovih potrditvenih testov so nejasni ali negativni.

3. SKUPNE TEHNIČNE SPECIFIKACIJE (STS) ZA PROIZVODE, OPREDELJENE V SEZNAMU A PRILOGE I K DIREKTIVI 98/79/ES

3.1 **STS za vrednotenje delovanja reagentov in reagenčnih izdelkov za odkrivanje, potrjevanje in količinsko določitev označevalcev okužbe s HIV (HIV 1 in 2), HTLV I in II ter hepatitisa B, C in D v človeških vzorcih**

Splošna načela

3.1.1 Pripomočki, ki odkrivajo virusne okužbe, dani na trg za uporabo kot presejalni ali diagnostični testi, morajo izpolnjevati zahteve v zvezi z občutljivostjo in specifičnostjo iz tabele 1. Glej tudi načelo 3.1.11 za presejalne teste.

3.1.2 Pripomočki, ki jih je proizvajalec namenil testiranju telesnih tekočin razen seruma in plazme, npr. urina, sline itn., morajo izpolnjevati enake zahteve STS v zvezi z občutljivostjo in specifičnostjo kot testi za serum ali plazmo. Vrednotenje delovanja mora preskusiti vzorce istih posameznikov pri obeh testih v procesu odobritve in pri zadevnem testu seruma ali plazme.

3.1.3 Pripomočki, ki jih je proizvajalec namenil za samotestiranje, tj. za domačo uporabo, morajo izpolnjevati iste zahteve STS v zvezi z občutljivostjo in specifičnostjo kot zadevni pripomočki za profesionalno uporabo. Ustrezne dele vrednotenja delovanja izvedejo (ali ponovijo) ustrezni nestrokovnjaki z namenom potrditve delovanja pripomočka in navodil za uporabo.

▼M2

3.1.4 Vsa vrednotenja delovanja se izvedejo v neposredni primerjavi z že uveljavljenim najsodobnejšim pripomočkom. Pripomoček, ki se uporablja za primerjavo, se označi z oznako CE, če je ob času vrednotenja delovanja ta pripomoček na trgu.

3.1.5 Če se med seboj različni rezultati testov prepoznajo kot del ocene, se ti rezultati, kolikor je to mogoče, pojasnijo, na primer z:

— vrednotenjem vzorca, ki se razlikuje od drugih, v nadaljnjih sistemih testiranja,

— uporabo alternativne metode ali označevalca,

— ponovnim pregledom pacientovega kliničnega stanja in diagnoze ter

— testiranjem nadaljnjih vzorcev.

3.1.6 Vrednotenja delovanja se izvedejo na populaciji, enakovredni evropski populaciji.

3.1.7 Pozitivni vzorci, uporabljeni pri vrednotenju delovanja, se izberejo tako, da odražajo različne stadije ustreznih bolezni, različne vzorce protiteles, različne genotipe, različne podtipe, mutante itn.

3.1.8 Občutljivost za resnično pozitivne in serokonverzijske vzorce se vrednoti na naslednji način:

3.1.8.1 Diagnostična občutljivost testa med serokonverzijo mora ustrezati najnovejšemu tehničnemu razvoju. Ne glede na to, ali nadaljnje testiranje istih ali dodatnih serokonverzijskih vzorcev izvede priglašeni organ ali proizvajalec, morajo rezultati potrditi prvotne podatke o vrednotenju delovanja (glej tabelo 1). Serokonverzijski testi se morajo začeti z negativnimi pregledi krvi, intervali med pregledi pa morajo biti kratki.

3.1.8.2 Za pripomočke za presejalno testiranje krvi (razen testov za HbsAg in protitelesa proti HBc), se vsi resnično pozitivni vzorci prepoznajo kot pozitivni s pripomočkom, ki se ga označi z oznako CE (tabela 1). Pri testih za HBsAg in protitelesa proti HBc mora biti splošno delovanje novega pripomočka vsaj enakovredno delovanju uveljavljenega pripomočka (glej 3.1.4).

3.1.8.3 Pri testih za HIV:

— se vsi serokonverzijski vzorci HIV prepoznajo kot pozitivni ter

— se testira vsaj 40 zgodnjih serokonverzijskih vzorcev HIV. Rezultati morajo ustrezati najnovejšemu tehničnemu razvoju.

3.1.9 Vrednotenje delovanja za presejalne teste vključuje 25 pozitivnih (če so na voljo pri redkih okužbah) vzorcev svežega seruma in/ali plazme, odvzetih na dan presejalnega testiranja (≤ 1 dan po vzorčenju). „same day“ fresh serum and/or plasma samples (≤ 1 day after sampling).

3.1.10 Negativni vzorci, ki se uporabijo pri vrednotenju delovanja, se določijo tako, da predstavljajo ciljno populacijo, ki ji je test namenjen, na primer krvodajalce, hospitalizirane paciente, nosečnice itn.

3.1.11 Za vrednotenje delovanja za presejalne teste (tabela 1) se krvodajalske populacije preiščejo v vsaj dveh krvodajalskih centrih in se izvedejo pri zaporednih darovanjih krvi, pri čimer izbira ne izključuje krvodajalcev, ki kri dajejo prvič.

▼M2

3.1.12 Pripomočki morajo imeti pri darovani krvi vsaj 99,5 % specifičnost, če ni drugače navedeno v spremnih tabelah. Specifičnost je potrebno izračunati s pomočjo pogostosti reakcij pri ponovljenem testiranju (tj. lažno pozitivnih rezultatov) pri krvodajalcih, negativnih na ciljni označevalec.

3.1.13 Pripomočki se med vrednotenjem delovanja ocenijo tudi glede na vpliv morebitnih motečih snovi. Morebitne moteče snovi, ki se ocenijo, so do neke mere odvisne tudi od sestave reagenta in zgradbe testa. Morebitne moteče snovi je potrebno identificirati v sklopu analize tveganja, predpisane z bistvenimi zahtevami za vsak nov pripomoček, vendar lahko vključujejo na primer:

— vzorce, ki predstavljajo „sorodne“ okužbe,

— vzorce, ki izhajajo od multipare, tj. žensk, ki so bile večkrat noseče, ali pacientov, pozitivnih na revmatoidni faktor,

— za rekombinantne antigene, človeška protitelesa proti komponentam sistema za izražanje, na primer proti E. coli ali proti kvasovkam.

3.1.14 Za pripomočke, ki jih je proizvajalec namenil za uporabo s serumom ali plazmo, je pri vrednotenju delovanja treba dokazati enakovrednost seruma in plazme. To se dokaže za vsaj 50 darovanj krvi (25 pozitivnih in 25 negativnih).

3.1.15 Za pripomočke, namenjene uporabi s plazmo, vrednotenje delovanja preveri delovanje pripomočka z uporabo vseh antikoagulantov, ki jih proizvajalec navede za uporabo s pripomočkom. To se dokaže za vsaj 50 darovanj krvi (25 pozitivnih in 25 negativnih).

3.1.16 Kot del predpisane analize tveganja se stopnja neustreznosti odzivanja celotnega sistema, kar povzroča lažno negativne rezultate, določi s ponovljenimi testi na vzorcih z nizko pozitivno vsebnostjo.

3.1.17 Če skupne tehnične specifikacije ne vključujejo nekega novega *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka iz seznama A v Prilogi II, je treba upoštevati skupno tehnično specifikacijo za sorodni pripomoček. Sorodni pripomočki se lahko prepoznajo na različne načine, npr. glede na enako ali podobno predvideno uporabo ali podobna tveganja.

3.2 **Dodatne zahteve za kombinirane teste za protitelesa proti HIV/antigen HIV**

3.2.1 Kombinirani testi za protitelesa proti HIV/antigen HIV, ki so namenjeni odkrivanju protiteles proti HIV in antigena p24 ter lahko odkrijejo samo antigen p24, morajo biti skladni s tabelo 1 in tabelo 5, vključno z merili za analitično občutljivost za antigen p24.

3.2.2 Kombinirani testi za protitelesa proti HIV/antigen HIV, ki so namenjeni odkrivanju protiteles proti HIV in antigena p24 ter ne morejo odkriti samo antigena p24, morajo biti skladni s tabelo 1 in tabelo 5, razen z merili za analitično občutljivost za antigen p24.

3.3 **Dodatne zahteve za tehnike pomnoževanja nukleinske kisline (NAT)**

Merila za vrednotenje delovanja testov NAT so v tabeli 2.

▼M2

3.3.1 Za teste s pomnoževanjem ciljnega zaporedja kontrola funkcionalnosti za vsak testni vzorec (notranja kontrola) ustreza najnovejšemu tehničnemu razvoju. Ta kontrola se, če je le mogoče, uporablja med celim procesom, tj. ekstrakcijo, pomnoževanjem/hibridizacijo, odkrivanjem.

3.3.2 Analitična občutljivost ali meja odkrivanja za teste NAT se izrazi s 95 % pozitivno mejno vrednostjo. To je koncentracija analita, pri kateri 95 % testnih serij da pozitivne rezultate po zaporednih razredčitvah mednarodnega referenčnega materiala, na primer standardnega materiala po WHO ali umerjenega referenčnega materiala.

3.3.3 Odkritje genotipa se prikaže s primerno potrditvijo sestave primerja ali sonde in se potrdi tudi s testiranjem opredeljenih genotipiziranih vzorcev.

3.3.4 Rezultati količinskih testov NAT se lahko izsledijo nazaj do mednarodnih standardov ali umerjenih referenčnih materialov, če so ti na voljo, ter se izrazijo v mednarodnih enotah, uporabljenih na določenem področju uporabe.

3.3.5 Testi NAT se lahko uporabijo za odkrivanje virusov v vzorcih, negativnih na protitelesa, tj. v predserokonverzijskih vzorcih. Virusi v imunskih kompleksih se lahko obnašajo drugače kot prosti virusi, na primer v fazi centrifugiranja. Zato je pomembno, da med študijami stabilnosti vključimo vzorce, negativne na protitelesa (predserokonverzijske).

3.3.6 Za raziskovanje morebitnega prenosa se med študijami stabilnosti izvede vsaj pet serij testov, izmenično z vzorci z visoko pozitivno vsebnostjo ter negativnimi vzorci. Vzorce z visoko pozitivno vsebnostjo predstavljajo vzorci z naravno visokimi virusnimi titri.

3.3.7 Neustreznosti odzivanja celotnega sistema, ki vodi k lažno negativnim rezultatom, se določi s testiranjem vzorcev z nizko pozitivno vsebnostjo. Vzorci z nizko pozitivno vsebnostjo vsebujejo koncentracijo virusa, enakovredno trikratni 95-odstotni pozitivni mejni vrednosti koncentracije virusa.

3.4 **STS za proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi reagentov in reagenčnih izdelkov za odkrivanje, potrditev in količinsko določitev markerjev okužbe s HIV (HIV 1 in 2), s HTLV I in II ter hepatitisom B, C, D v človeških vzorcih (samo imunološki testi)**

3.4.1 Proizvajalčeva merila za testiranje ob sprostitvi zagotovijo, da vsaka serija dosledno opredeli ustrezne antigene, epitope in protitelesa.

3.4.2 Proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi serij za presejalne teste zajema vsaj 100 vzorcev, negativnih na zadevni analit.

3.5 **STS za ovrednotenje delovanja reagentov in reagenčnih proizvodov za določanje naslednjih antigenov krvnih skupin: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sistema krvnih skupin ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sistema krvnih skupin Rh; KEL1 (K) sistema krvnih skupin Kell**

Merila za ovrednotenje delovanja reagentov in reagenčnih proizvodov za določanje antigenov krvnih skupin: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sistema krvnih skupin ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sistema krvnih skupin Rh; KEL1 (K) sistema krvnih skupin Kell so v tabeli 9.

▼M2

3.5.1 Vsa vrednotenja delovanja se izvedejo v neposredni primerjavi z že uveljavljenim najsodobnejšim pripomočkom. Pripomoček, ki se uporablja za primerjavo, se označi z oznako CE, če je ob času vrednotenja delovanja ta pripomoček na trgu.

3.5.2 Če se med seboj različni rezultati testov prepoznajo kot del ocene, se ti rezultati, kolikor je to mogoče, pojasnijo, na primer z:

— vrednotenjem vzorca, ki se razlikuje od drugih, v nadaljnjih sistemih testiranja,

— uporabo alternativne metode.

3.5.3 Vrednotenja delovanja se izvedejo na populaciji, enakovredni evropski populaciji.

3.5.4 Pozitivni vzorci, uporabljeni pri vrednotenju delovanja, se izberejo tako, da odsevajo raznoliko in šibko izražanje antigenov.

3.5.5 Pripomočki se med vrednotenjem delovanja ocenijo tudi glede na vpliv morebitnih motečih snovi. Morebitne moteče snovi, ki se ocenijo, so do neke mere odvisne tudi od sestave reagenta in zgradbe testa. Morebitne moteče snovi se identificirajo v sklopu analize tveganja, predpisane z bistvenimi zahtevami za vsak nov pripomoček.

3.5.6 Za pripomočke, namenjene uporabi s plazmo, vrednotenje delovanja preveri delovanje pripomočka z uporabo vseh antikoagulantov, ki jih proizvajalec navede za uporabo s pripomočkom. To se dokaže za vsaj 50 darovanj krvi.

3.6 **STS za proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi reagentov in reagenčnih proizvodov za določanje antigenov krvnih skupin: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sistema krvnih skupin ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sistema krvnih skupin Rh; KEL1 (K) sistema krvnih skupin Kell**

3.6.1 Proizvajalčeva merila za testiranje ob sprostitvi zagotovijo, da vsaka serija dosledno opredeli ustrezne antigene, epitope in protitelesa.

3.6.2 Zahteve za proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi serij so navedene v tabeli 10.

▼M3

3.7 **STS za teste za ugotavljanje variantne Creutzfeldt-Jakobove bolezni (vCJB) pri presejalnem testiranju krvi**

STS za teste za ugotavljanje variantne Creutzfeldt-Jakobove bolezni (vCJB) pri presejalnem testiranju krvi so določene v preglednici 11.

▼M2

Tabela 1

„Presejalni“ testi: protitelesa proti HIV 1 in 2, proti HTLV I in II, proti HCV, HbsAg, proti HBc

		Proti HIV-1/2	Proti HTLV-I/II	Proti HCV	HBsAg	Proti HBC
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	400 HIV 1 100 HIV2 Vključno s 40 podtipi razen B; vsi podtipi HIV 1, ki so na voljo, naj bodo zastopani vsaj s 3 vzorci za vsak podtip	300 HTLV I 100 HTLV II	400 (pozitivni vzorci) Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe, iz katerih so razvidni različni vzorci protiteles Genotipi 1–4: > 20 vzorcev/genotip (vključno z genotipi 4 razen podtipa a); 5: > 5 vzorcev; 6: če so na voljo	400 Vključno s podtipi	400 Vključno z vrednotenjem drugih HBV-markerjev
	Serokonverzijski vzorci	20 vzorcev 10 nadaljnjih vzorcev (pri priglašenem organu ali proizvajalcu)	Opredelijo se, ko so na voljo	20 vzorcev 10 nadaljnjih vzorcev (pri priglašenem organu ali proizvajalcu)	20 vzorcev 10 nadaljnjih vzorcev (pri priglašenem organu ali proizvajalcu)	Opredelijo se, ko so na voljo
Analitska občutljivost	Standardi				0,130 IU/ml (Drugi mednarodni standard za HBsAg, podtip adw2, genotip A, oznaka NIBSC: 00/588)	
Specifičnost	Neselekcionirani darovalci (vključno z novimi darovalci)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalizirani pacienti	200	200	200	200	200
	Vzorci, pri katerih je mogoča navzkrižna reakcija (RF+, sorodni virusi, nosečnice itn.)	100	100	100	100	100

▼M2

Tabela 2

Testi NAT za HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kakovostni in količinski; razen molekularne tipizacije)

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Merila sprejemljivosti
NAT	Kakovostni	količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	
Občutljivost Meja odkrivanja Odkrivanje analitske občutljivosti (IU/ml; opredeljena z WHO-standardi ali umerjenimi referenčnimi materiali)	V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]): več serij razredčitev do mejne koncentracije; statistična analiza (npr. analiza Probit) na podlagi vsaj 24 dvojnikov; izračun 95-odstotne mejne vrednosti	Meja odkrivanja: kot pri kakovostnih testih; meja količinske določitve: razredčitve (pol-log 10 ali manj) umerjenih referenčnih pripravkov, opredelitev nižje in višje meje količinske določitve, natančnost, točnost, „linearno“, „meritveno območje“, „dinamično območje“; prikazati je treba ponovljivost pri različnih koncentracijah	V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]): več serij razredčitev do mejne koncentracije; statistična analiza (npr. analiza Probit) na podlagi vsaj 24 dvojnikov; izračun 95-odstotne mejne vrednosti		V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]): več serij razredčitev do mejne koncentracije; statistična analiza (npr. analiza Probit) na podlagi vsaj 24 dvojnikov; izračun 95-odstotne mejne vrednosti		V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]): več serij razredčitev do mejne koncentracije; statistična analiza (npr. analiza Probit) na podlagi vsaj 24 dvojnikov; izračun 95-odstotne mejne vrednosti		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Merila sprejemljivosti
NAT	Kakovostni	količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	
Učinkovitost odkrivanja/količinske določitve pri genotipu/podtipu	Vsaj 10 vzorcev na podtip (če so na voljo)	Serije razredčitev vseh pomembnih genotipov/podtipov, zlasti referenčnih materialov, če so na voljo	Vsaj 10 vzorcev na genotip (če so na voljo)		Če so na voljo umerjeni referenčni materiali za genotip		Če so na voljo umerjeni referenčni materiali za genotip		
	Supernatanti celične kulture (lahko nadomestijo redke podtipe HIV 1)	Uporabljajo se lahko transkripcije ali plazmidi, količinsko opredeljeni z ustreznimi metodami							
	V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]), če so na voljo umerjeni referenčni materiali; ena od možnosti so *in vitro* transkripcije		V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]), če so na voljo umerjeni referenčni materiali; ena od možnosti so *in vitro* transkripcije		V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]), če so na voljo umerjeni referenčni materiali; ena od možnosti so *in vitro* transkripcije		V skladu z EP-smernico za potrditev ([1]), če so na voljo umerjeni referenčni materiali; ena od možnosti so *in vitro* transkripcije		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Merila sprejemljivosti
NAT	Kakovostni	količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	
Diagnostična specifičnost Negativni vzorci	500 krvodajalcev	100 krvodajalcev	500 krvodajalcev		500 krvodajalcev		500 individualnih darovanj krvi		
Markerji, pri katerih je mogoča navzkrižna reakcija	Z ustreznimi dokazi zasnove testa (npr. primerjavo zaporedij) in/ali testiranjem vsaj 10 človeških vzorcev, pozitivnih na retrovirus (npr. HTLV)	Kot pri kakovostnih testih	Z ustrezno zasnovo testa in/ali testiranjem vsaj 10 človeških vzorcev, pozitivnih na flavivirus (npr. HGV, YFV)		Z ustrezno zasnovo testa in/ali testiranjem vsaj 10 drugih vzorcev, pozitivnih na DNA-virus		Z ustrezno zasnovo testa in/ali testiranjem vsaj 10 človeških vzorcev, pozitivnih na retrovirus (npr. HIV)		
Stabilnost		Kot pri kakovostnih testih							
Navzkrižno onesnaženje	Vsaj 5 serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		Vsaj 5 serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		Vsaj 5 serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		Vsaj 5 serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		

▼M2

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Merila sprejemljivosti
NAT	Kakovostni	količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	Kakovostni	količinski Kot pri HIV količinski	
Inhibicija	Notranja kontrola, najbolje med celotnim NAT-postopkom		Notranja kontrola, najbolje med celotnim NAT-postopkom		Notranja kontrola, najbolje med celotnim NAT-postopkom		Notranja kontrola, najbolje med celotnim NAT-postopkom		
Stopnja neustreznega odzivanja celotnega sistema, ki vodi v lažno negativne rezultate	Vsaj 100 vzorcev s 3-kratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		Vsaj 100 vzorcev s 3-kratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		Vsaj 100 vzorcev s 3-kratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		Vsaj 100 vzorcev s 3-kratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		99/100 testov pozitivnih

([1]) EP-smernica (EP: Evropska farmakopeja).

Opombe: Merilo sprejemljivosti za „neustreznost odzivanja celotnega sistema, ki povzroča lažno negativne rezultate“, je 99/100 pozitivnih testov.Za količinske teste NAT se izvede študija s vsaj 100 pozitivnimi vzorci, pri kateri se upoštevajo rutinski pogoji, v katerih delajo uporabniki (npr. brez predizbora vzorcev). Hkrati je treba pridobiti primerjalne rezultate drugega sistema testa NAT.Za količinske teste NAT se diagnostična občutljivost izmeri z uporabo 10 serokonverzijskih vzorcev. Hkrati je treba pridobiti primerjalne rezultate drugega sistema testa NAT.

▼M2

Tabela 3

Hitri testi: protitelesa proti HIV 1 in 2, HCV, HBc, HTLV I in II, ter za HBsAg

		Proti HIV 1/2	Proti HCV	HBsAg	Proti HBC	Proti HTLV I/II	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste
	Serokonverzijski vzorci	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste
Diagnostična specifičnost	Negativni vzorci	1 000 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motečih vzorcev	1 000 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motečih vzorcev	1 000 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motečih vzorcev	1 000 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 100 potencialno motečih vzorcev	1 000 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motečih vzorcev	≥ 99 % (proti HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Tabela 4

Potrditveni/dopolnilni testi za protitelesa proti HIV 1 in 2, proti HTLV I in II, proti HCV, ter za HbsAg

		Potrditveni test za protitelesa proti HIV	Potrditveni test za protitelesa proti HTLV	Dopolnilni test za HCV	Potrditveni test za HBsAg	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	200 HIV 1 in 100 HIV 2 Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe, iz katerih so razvidni različni vzorci protiteles	200 HTLV I in 100 HTLV II	300 HCV (pozitivni vzorci) Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe, iz katerih so razvidni različni vzorci protiteles. Genotipi 1–4: > 20 vzorcev/genotip (vključno z genotipi 4 razen podtipa a); 5: > 5 vzorcev; 6: če so na voljo	300 HBsAg Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe 20 vzorcev z „visoko pozitivno“ vsebnostjo (> 26 IU/ml); 20 vzorcev v mejnem območju	Pravilna identifikacija kot pozitivna (ali nedoločena), ne negativna
	Serokonverzijski vzorci	15 serokonverzijskih vzorcev/vzorcev z nizkimi titri		15 serokonverzijskih vzorcev/vzorcev z nizkimi titri	15 serokonverzijskih vzorcev/vzorcev z nizkimi titri	
Analitska občutljivost	Standardi				Drugi mednarodni standard za HBsAg, podtip adw2, genotip A, oznaka NIBSC: 00/588	
Diagnostična specifičnost	Negativni vzorci	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev, vključno z vzorci nosečnic 50 potencialno motečih vzorcev, vključno z vzorci z nedoločenimi rezultati pri drugih potrditvenih testih	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev, vključno z vzorci nosečnic 50 potencialno motečih vzorcev, vključno z vzorci z nedoločenimi rezultati pri drugih potrditvenih testih	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev, vključno z vzorci nosečnic 50 potencialno motečih vzorcev, vključno z vzorci z nedoločenimi rezultati pri drugih dopolnilnih testih	10 lažno pozitivnih vzorcev pri ustreznem presejalnem testu ([1]) 50 potencialno motečih vzorcev	Brez lažno pozitivnih rezultatov/ ([1]) brez nevtralizacije

([1]) Merila sprejemljivosti: nobene nevtralizacije pri potrditvenem testu za HBsAg.

▼M2

Tabela 5

HIV 1 antigen

		Test za HIV 1 antigen	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	50 HIV 1 vzorcev, pozitivnih na Ag 50 supernatantov celičnih kultur, vključno z različnimi podtipi HIV 1 in HIV 2	Pravilna identifikacija (po nevtralizaciji)
	Serokonverzijski vzorci	20 serokonverzijskih vzorcev/vzorcev z nizkimi titri	
Analitska občutljivost	Standardi	HIV 1 antigen p24, prvi mednarodni referenčni reagent, oznaka NIBSC: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnostična specifičnost		200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	≥ 99,5 % po nevtralizaciji

Tabela 6

Serotipizacijski in genotipizacijski testi: HCV

		Serotipizacijski in genotipizacijski testi za HCV	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	200 (pozitivni vzorci) Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe, iz katerih so razvidni različni vzorci protiteles. Genotipi 1–4: > 20 vzorcev/genotip (vključno z genotipi 4 razen podtipa a); 5: > 5 vzorcev; 6: če so na voljo	≥ 95 % skladnost serotipizacije in genotipizacije > 95 % skladnost serotipizacije in genotipizacije
Diagnostična specifičnost	Negativni vzorci	100	

▼M2

Tabela 7

HBV-markerji: protitelesa proti HBs, proti HBc IgM, proti Hbe ter za HBeAg

		Proti HBs	IgM proti HBC	Proti HBe	HBeAg	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	100 cepljenih 100 po naravni poti okuženih oseb	200 Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe (akutna/kronična itn.) Merila sprejemljivosti se morajo uporabljati le za vzorce z akutne stopnje okužbe	200 Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe (akutna/kronična itn.)	200 Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe (akutna/kronična itn.)	≥ 98 %
	Serokonverzijski vzorci	10 nadaljnjih ali proti HBs serokonverzij	Kadar so na voljo			
Analitska občutljivost	Standardi	Prvi mednarodni referenčni pripravek SZO 1977; NIBSC, Združeno kraljestvo			HBe – referenčni antigen 82; PEI Nemčija	Proti HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostična specifičnost	Negativni vzorci	500 darovanj krvi Vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	≥ 98 %

▼M2

Tabela 8

HDV-markerji: proti HDV, IgM proti HDV, Delta antigen

		Proti HDV	IgM proti HDV	Delta antigen	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	100 določevalnih HBV-markerjev	50 določevalnih HBV-markerjev	10 določevalnih HBV-markerjev	≥ 98 %
Diagnostična specifičnost	Negativni vzorci	200 Vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	200 Vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	200 Vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	≥ 98 %

Tabela 9

Antigeni za sisteme krvnih skupin ABO, Rh in Kell

	1	2	3
Specifičnost	Število testov na priporočeno metodo	Skupno število vzorcev, ki se testirajo, preden je proizvod dan na trg	Skupno število vzorcev, ki se testirajo za nov preparat ali uporabo jasno opredeljenih reagentov
Proti ABO1 (proti A), proti ABO2 (proti B), proti ABO3 (proti A,B)	500	3 000	1 000
Proti RH1 (proti D)	500	3 000	1 000
Proti RH2 (proti C), proti RH4 (proti c), proti RH3 (proti E)	100	1 000	200
Proti RH5 (proti e)	100	500	200
Proti KEL1 (proti K)	100	500	200

Merila sprejemljivosti:

Pri vseh zgoraj navedenih reagentih so testni rezultati primerljivi z že uveljavljenimi reagenti s sprejemljivim delovanjem glede na navedeno reaktivnost pripomočka. Za že uveljavljene reagente, katerih področje ali način uporabe je spremenjeno ali dopolnjeno, se izvedejo nadaljnji testi v skladu z zahtevami iz stolpca 1 (zgoraj).

Vrednotenje delovanja proti D reagentov vključuje teste za različne šibke Rh1 (D) in delne Rh1 (D) vzorce, glede na predvideno uporabo proizvoda.

Omejitve:

Klinični vzorci: 10 % testne populacije
Vzorci novorojenčkov: > 2 % testne populacije
Vzorci ABO: > 40 % A, B pozitivnih
„šibek D“: > 2 % RH1 (D) pozitivnih

▼M2

Tabela 10

Merila za sprostitev serij za določanje antigenov sistemov krvnih skupin ABO, Rh in Kell

Testne zahteve za specifičnost vsakega reagenta

1. **Testni reagenti**

Reagenti za določanje krvnih skupin	Najmanjše število testiranih kontrolnih celic							
	Pozitivne reakcije					Negativne reakcije		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Proti ABO1 (proti A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Proti ABO2 (proti B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Proti ABO3 (proti A,B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	šibek D			r'r	r'r	rr
Proti RH1 (proti D)	2	2	2 (*)			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R2R2	r'r	rr
Proti RH2 (proti C)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R1R1		
Proti RH4 (proti c)	1	2	1			3		
	R1R2	R2r	r'r			R1R1	r'r	rr
Proti RH3 (proti E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r'r			R2R2		
Proti RH5 (proti e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Proti KEL1 (proti K)	4					3		

(*) Samo s priporočenimi tehnikami, za katere velja, da reagirajo na te antigene.

Opomba: Poliklonalni reagenti se morajo testirati na številnih celicah, da se potrdi specifičnost ter izključi prisotnost nezaželenih protiteles, ki onesnažujejo vzorec.

Merila sprejemljivosti:

Vsaka serija reagenta mora izkazati nedvoumne pozitivne ali negativne rezultate z vsemi priporočenimi tehnikami v skladu z rezultati, pridobljenimi iz podatkov o vrednotenju delovanja.

2. **Kontrolni materiali (rdeče krvničke)**

Fenotip rdečih krvničk, uporabljenih za kontrolo zgoraj navedenih reagentov za določanje krvnih skupin, se potrdi z uporabo uveljavljenega pripomočka.

▼M3

Preglednica 11

Testi za ugotavljanje variantne Creutzfeldt-Jakobove bolezni (vCJB) pri presejalnem testiranju krvi

	Material	Število vzorcev	Merila sprejemljivosti
Analitska občutljivost	Možgansko tkivo vCJB v človeški plazmi (referenčna številka SZO NHBY0/0003)	24 dvojnikov vsake od treh razredčitev materiala SZO številka NHBY0/0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	23 od 24 dvojnikov, zaznanih pri 1×10^4
	Tkivo vranice vCJB v človeški plazmi (10-odstotni homogenat vranice – referenčna številka NIBSC NHSY0/0009)	24 dvojnikov vsake od treh razredčitev materiala NIBSC številka NHSY0/0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	23 od 24 dvojnikov, zaznanih pri 1×10
Diagnostična občutljivost	(A) Vzorec ustreznega živalskega modela	Toliko vzorcev, kot je razumno mogoče in na voljo ter najmanj 10	90 %
	(B) Vzorec pacienta s potrjeno klinično vCJB	Toliko vzorcev, kot je razumno mogoče in na voljo ter najmanj 10	90 %
		Samo če 10 vzorcev ni na voljo: — število testiranih vzorcev je 6 do 9 — testirajo se vsi razpoložljivi vzorci	Največ en lažno negativen rezultat
Analitska specifičnost	Vzorci krvi, pri katerih je mogoča navzkrižna reakcija	100	
Diagnostična specifičnost	Vzorci normalne človeške plazme z območij z nizko izpostavljenostjo BSE	5 000	Najmanj 99,5 %