

32002D0364

L 131/17

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ

16.5.2002

ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 7. května 2002

o společných technických specifikacích pro diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro*

(oznámeno pod číslem K(2002) 1344)

(Text s významem pro EHP)

(2002/364/ES)

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES o diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro* (1), a zejména na čl. 5 odst. 3 druhý pododstavec uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Směrnice 98/79/ES stanoví základní požadavky, které musí při uvedení na trh splňovat diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro* a stanoví, že shoda s harmonizovanými normami umožňuje předpokládat, že tyto prostředky splňují příslušné základní požadavky.
- (2) Odchylně od těchto obecných zásad se při vypracovávání společných technických specifikací přihlíží k současné praxi v některých členských státech, kde u vybraných prostředků určených zejména k posouzení bezpečnosti při zásobování krví a darování orgánů schvalují tyto specifikace veřejné orgány. Tyto společné technické specifikace lze používat pro hodnocení a přehodnocení funkční způsobilosti.
- (3) Přípravy společných technických specifikací se zúčastnili vědečtí odborníci různých zúčastněných stran.
- (4) Směrnice 98/79/ES stanoví, že členské státy předpokládají shodu se základními požadavky u prostředků navržených a vyrobených ve shodě se společnými technickými specifikacemi vypracovanými pro některé prostředky v kategorii nejvyššího rizika. Tyto specifikace stanoví odpovídající kritéria hodnocení a přehodnocení funkční

způsobilosti, podmínky pro uvolňování výrobních šarží, referenční metodiky a referenční materiály.

- (5) Výrobci jsou zpravidla povinni dodržovat společné technické specifikace. Pokud výrobci vzhledem k řádně odůvodněným okolnostem tyto specifikace nedodrží, musí přijmout řešení přinejmenším na stejné úrovni.
- (6) Opatření tohoto rozhodnutí jsou v souladu se stanoviskem výboru zřízeného podle čl. 6 odst. 2 směrnice Rady 90/385/EHS (2),

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Technické specifikace stanovené v příloze tohoto rozhodnutí se přijímají jako společné technické specifikace pro diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro* uvedené v seznamu A v příloze II směrnice 98/79/ES.

Článek 2

Toto rozhodnutí je určeno členským státům.

V Bruselu dne 7. května 2002.

Za Komisi

Erkki LIIKANEN

člen Komise

(1) Úř. věst. L 331, 7.12.1998, s. 1.

(2) Úř. věst. L 189, 20.7.1990, s. 17.

PŘÍLOHA

SPOLEČNÉ TECHNICKÉ SPECIFIKACE (STS) PRO DIAGNOSTICKÉ ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY IN VITRO

1. OBLAST POUŽITÍ

Tyto společné technické specifikace se vztahují na prostředky uvedené v seznamu A v příloze II:

- činidla a výsledky reakcí činidel, včetně příslušných kalibrátorů a kontrolních materiálů, pro stanovení těchto krevních skupin: systému ABO, Rh (C, c, D, E, e) a anti-Kell,
- činidla a výsledky reakcí činidel, včetně příslušných kalibrátorů a kontrolních materiálů, pro detekci, potvrzení a kvantifikaci ukazatelů HIV infekce (HIV 1 a 2), HTLV I a II, a hepatitidy B, C a D v lidských vzorcích.

2. DEFINICE

(Diagnostická) citlivost

Pravděpodobnost, že prostředek vykazuje v přítomnosti cílového markeru pozitivní výsledek.

Pravdivě pozitivní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker pozitivní a že je prostředkem správně klasifikovaný.

Falešně negativní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker pozitivní a že je prostředkem nesprávně klasifikovaný.

(Diagnostická) specifita

Pravděpodobnost, že prostředek vykazuje v nepřítomnosti cílového markeru negativní výsledek.

Falešně pozitivní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker negativní a že je prostředkem nesprávně klasifikovaný.

Pravdivě negativní

Vzorek, o němž je známo, že je pro cílový marker negativní a že je prostředkem správně klasifikovaný.

Analytická citlivost

Pro účely použití STS se „analytickou citlivostí“ rozumí mez detekce, tj. nejmenší množství cílového markeru, které může být přesně zjištěno.

Analytická specifita

Schopnost metody stanovit výhradně cílový marker.

Techniky amplifikace nukleových kyselin (NAT)

Pro účely použití tohoto dokumentu se termínem „NAT“ rozumí testy detekce a/nebo kvantifikace nukleových kyselin buď amplifikací cílové sekvence, amplifikací signálu nebo hybridizací.

Rychlý test

Pro účely tohoto dokumentu se „rychlým testem“ rozumí test, který lze použít pouze jednorázově nebo v malé sérii a který byl navržen tak, aby při použití v blízkosti pacientů poskytl okamžitý výsledek.

Robustnost

„Robustností“ analytického postupu se rozumí míra jeho schopnosti nenechat se ovlivnit malými, avšak záměrnými odchylkami parametrů metody; je známkou spolehlivosti postupu při normálním používání.

Četnost selhání celého systému

„Četností selhání celého systému“ se rozumí frekvence selhání v případě, kdy celý proces probíhá podle pokynů výrobce.

3. SPOLEČNÉ TECHNICKÉ SPECIFIKACE (STS) PRO VÝROBKU DEFINOVANÉ V SEZNAMU A PŘÍLOHY II SMĚRNICE 98/79/ES**3.1 STS pro hodnocení funkční způsobilosti činidel a výsledků reakcí činidel pro detekci, potvrzení a kvantifikaci ukazatelů HIV infekce (HIV 1 a 2), HTLV I a II, a hepatitidy B, C a D v lidských vzorcích:****OBECNÉ ZÁSADY**

- 3.1.1 Prostředky pro detekci virových infekcí uváděné na trh k použití jako screeningové a/nebo diagnostické testy musí splňovat tytéž požadavky na citlivost a specifitu (viz tabulka 1).
- 3.1.2 Prostředky určené výrobcem k testování tělních tekutin jiných než sérum nebo plazma, např. moči, slin atd., musí splňovat tytéž požadavky STS na citlivost a specifitu jako testy pro sérum nebo plazmu. Při hodnocení funkční způsobilosti se analyzují vzorky od stejných pacientů jak v testech, které mají být schváleny, tak v příslušných testech pro sérum nebo plazmu.
- 3.1.3 Prostředky určené výrobcem k sebetestování, tj. k domácímu použití, musí splňovat tytéž požadavky STS na citlivost a specifitu jako příslušné prostředky pro profesionální použití. Příslušné části vyhodnocení funkční způsobilosti musí být prováděny (nebo opakovány) vhodnými laickými uživateli, aby byla validována funkčnost prostředku a pokyny pro použití.
- 3.1.4 Veškerá hodnocení funkční způsobilosti musí být založena na přímém srovnání se zavedeným prostředkem, jehož funkční způsobilost je přijatelná. Prostředek použitý pro srovnání musí být opatřen označením CE, pokud je v době hodnocení funkční způsobilosti na trhu.
- 3.1.5 Pokud se v hodnocení vyskytnou rozporné výsledky, je nutné tyto rozpory pokud možno odstranit například tím, že se
- rozporný vzorek zhodnotí dodatečnými testy,
 - použijí alternativní metody nebo alternativní markery,
 - přezkoumá klinický stav a diagnóza pacienta a
 - provede test vzorků pocházejících z následných odběrů.
- 3.1.6 Hodnocení funkční způsobilosti se provádějí na populaci ekvivalentní evropské populaci.
- 3.1.7 Pozitivní vzorky použité při hodnocení funkční způsobilosti se vybírají tak, aby odrážely různá stadia příslušného onemocnění (příslušných onemocnění), různé druhy protilátek, různé genotypy, různé subtypy atd.
- 3.1.8 U prostředků k vyšetření krve (s výjimkou testů HBsAg) musí prostředek, který má být opatřen označením CE (tabulka 1), identifikovat všechny pravdivě pozitivní vzorky jako pozitivní. U testů HBsAg musí být celková funkční způsobilost nového prostředku minimálně rovnocenná funkční způsobilosti zavedeného prostředku (viz bod 3.1.4). Citlivost diagnostického testu během rané fáze infekce (sérokonverze) musí odpovídat současnému stavu vědeckých poznatků. Doplnkové testování těchto panelů nebo jiných panelů sérokonverze, které provádí notifikovaný subjekt nebo výrobce, musí potvrdit původní výsledky hodnocení funkční způsobilosti (viz tabulka 1).
- 3.1.9 Negativní vzorky použité při hodnocení funkční způsobilosti musí být reprezentativní z hlediska cílové populace, pro kterou je test určen, např. dárců krve, hospitalizovaných pacientů, těhotných žen, atd.
- 3.1.10 Při hodnocení funkční způsobilosti screeningových testů (tabulka 1) musí být zkoumána populace dárců krve nejméně ze dvou transfuzních stanic a musí se jednat o odběry krve těsně po sobě následující, aniž by ze zkoumání byli vyloučeni provodáři.
- 3.1.11 Prostředky musí mít při použití darované krve specifitu nejméně 99,5 %, pokud není v připojených tabulkách uvedeno jinak. Specifita se vypočte na základě frekvence opakovaně pozitivních (falešně pozitivních) výsledků u dárců krve negativních pro cílový marker.
- 3.1.12 V rámci hodnocení funkční způsobilosti se prostředky hodnotí tak, aby byl zjištěn účinek potenciálních rušivých látek, které do určité míry závisí na složení činidla a konfiguraci testu. Identifikace potenciálních rušivých látek je součástí analýzy rizik, která musí být provedena v rámci základních požadavků na každý nový prostředek; mohou zahrnovat např.:
- vzorky představující „příbuzné“ infekce,

- vzorky pocházející od multipar, tj. žen, které byly těhotné více než jednou, nebo od pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem,
 - u rekombinantních antigenů lidské protilátky vůči komponentům expresního systému, např. proti E-coli nebo proti kvasinkovým antigenům.
- 3.1.13 Pokud jde o prostředky určené výrobcem k použití se sérem nebo plazmou, musí hodnocení funkční způsobilosti prokázat ekvivalenci séra a plazmy. Musí být prokázána minimálně u 50 odběrů od dárců krve.
- 3.1.14 Pokud jde o prostředky určené výrobcem k použití s plazmou, musí hodnocení funkční způsobilosti prokázat funkční způsobilost prostředku při použití všech antikoagulantních látek, které výrobce stanoví pro použití s prostředkem. Musí být prokázána minimálně u 50 odběrů od dárců krve.
- 3.1.15 V rámci požadované analýzy rizik musí být četnost selhání celého systému, které vede k falešně negativním výsledkům, stanovena v opakovaných testech na slabě pozitivních vzorcích.
- 3.2 Doplnkové požadavky na techniky amplifikace nukleových kyselin (NAT)**
- Kritéria hodnocení funkční způsobilosti pro testy NAT jsou uvedena v tabulce 2.
- 3.2.1 Pokud jde o testy amplifikace cílové sekvence, musí kontrola funkčnosti každého zkušební vzorku (vnitřní kontrola) odrážet současný stav vědeckých poznatků. Taková kontrola musí být pokud možno prováděna během celého procesu, tj. při extrakci, amplifikaci/hybridizaci, detekci.
- 3.2.2 Analytická citlivost nebo mez detekce pro testy NAT musí být vyjádřeny 95 % hraniční pozitivní hodnotou cut-off. Tato hodnota odpovídá koncentraci analytu v případě, že 95 % testů po sériových ředěních mezinárodního referenčního materiálu, např. standardu Světové zdravotnické organizace (SZO) nebo kalibrovaných referenčních materiálů, vykazuje pozitivní výsledky.
- 3.2.3 Detekce genotypu musí být prokázána vhodnou validací primeru nebo sondy a musí být rovněž validována testováním vzorků se stanoveným genotypem.
- 3.2.4 Kvantitativní zkoušky NAT musí být prováděny na základě mezinárodních standardů nebo kalibrovaných referenčních materiálů, pokud jsou k dispozici, a jejich výsledky musí být vyjádřeny v mezinárodních jednotkách užívaných v dané oblasti použití.
- 3.2.5 Testy NAT musí být použity k detekci virů ve vzorcích negativních na protilátky, tj. vzorcích odebraných před sérokonverzí. Viry v imunokomplexech se mohou chovat ve srovnání s volnými viry odlišně, např. v průběhu centrifugace. Proto je důležité, aby byly do zkoušek robustnosti zařazeny vzorky negativní na protilátky (vzorky odebrané před sérokonverzí).
- 3.2.6 Pro zjištění potenciálního přenosu se musí během zkoušek robustnosti provést minimálně pět řad testů střídavě s vysoce pozitivními a negativními vzorky. Vysoce pozitivní vzorky musí obsahovat vzorky s přirozeně se vyskytujícími vysokými titry viru.
- 3.2.7 Četnost selhání celého systému, které vede k falešně negativním výsledkům, musí být stanovena testováním slabě pozitivních vzorků. Slabě pozitivní vzorky musí obsahovat viry v koncentraci ekvivalentní trojnásobku hodnoty 95 % hraniční pozitivní koncentrace virů.
- 3.3 STS pro výstupní kontrolu u výrobce týkající se činidel a výsledků reakcí činidel pro detekci, potvrzení a kvantifikaci ukazatelů HIV infekce (HIV 1 a 2), HTLV I a II, a hepatitidy B, C a D v lidských vzorcích (pouze imunologické testy):**
- 3.3.1 Kritéria výstupní kontroly u výrobce musí zajistit, aby každá šarže důsledně identifikovala příslušné antigeny, epitopy a protilátky.
- 3.3.2 Výstupní kontrola šarží u výrobce se musí týkat nejméně 100 vzorků negativních na příslušný analyt.
- 3.4 STS pro hodnocení funkční způsobilosti činidel a výsledků reakcí činidel pro stanovení antigenů krevních skupin: systém ABO (A, B), Rh (C, c, D, E, e) a Kell (K)**
- Kritéria pro hodnocení funkční způsobilosti činidel a výsledků reakcí činidel pro stanovení krevních skupin systému ABO (A, B), Rh (C, c, D, E, e) a Kell (K) jsou uvedena v tabulce 9.
- 3.4.1 Veškerá hodnocení funkční způsobilosti musí být založena na přímém srovnání se zavedeným prostředkem, jehož funkční způsobilost je přijatelná. Prostředek použitý pro srovnání musí být opatřen označením CE, pokud je v době hodnocení funkční způsobilosti na trhu.
- 3.4.2 Pokud se v hodnocení vyskytnou rozporné výsledky, je nutné tyto rozpory pokud možno odstranit například tím, že se
- rozporný vzorek zhodnotí dodatečnými testy,
 - použije jiné metody.
- 3.4.3 Hodnocení funkční způsobilosti se provádějí na populaci ekvivalentní evropské populaci.

- 3.4.4 Pozitivní vzorky použité při hodnocení funkční způsobilosti se vybírají tak, aby odrážely proměnlivou a slabou expresi antigenu.
- 3.4.5 V rámci hodnocení funkční způsobilosti se prostředky hodnotí tak, aby byl zjištěn účinek potenciálních rušivých látek, které do určité míry závisí na složení činidla a konfiguraci testu. Identifikace potenciálních rušivých látek je součástí analýzy rizik, která musí být provedena v rámci základních požadavků na každý nový prostředek.
- 3.4.6 Pokud jde o prostředky určené výrobcem k použití s plazmou, musí hodnocení funkční způsobilosti prokázat funkční způsobilost prostředku při použití všech antikoagulantních látek, které výrobce stanoví pro použití s prostředkem. Musí být prokázána minimálně u 50 odběrů od dárců krve.
- 3.5 **STS pro výstupní kontrolu u výrobce týkající se činidel a výsledků reakcí činidel pro stanovení antigenů krevních skupin: systém ABO (A, B), Rh (C, c, D, E, e) a Kell**
- 3.5.1 Kritéria výstupní kontroly u výrobce musí zajistit, aby každá šarže důsledně identifikovala příslušné antigeny, epitopy a protilátky.
- 3.5.2 Požadavky na výstupní kontrolu šarží u výrobce jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 1: „Screeningové“ testy: anti-HIV 1 a 2, anti-HTLV I a II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

	Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	300 HTLV I 100 HTLV II	400 včetně genotypů 1a-4a: nejméně 20 vzorků na genotyp genotypy 4 non-a a 5: nejméně 10 vzorků na genotyp	400 včetně přihlednutí k subty- pům	400 včetně hodnocení dalších markerů HBV
	Sérokonverzní panely	Nutno stanovit, jakmile budou k dispozici	20 panelů 10 doplňkových panelů (u notifikovaného subjektu nebo výrobce)	20 panelů 10 dalších panelů (u notifi- kovaného subjektu nebo výrobce)	Nutno stanovit, jakmile budou k dispozici
Analytická citlivost	Standards			0,5 ng/ml (francouzský/britský stan- dard, dokud nebude k dis- pozici standard SZO)	
	Náhodně vybraní dárci (včetně prvodárců)	5 000	5 000	5 000	5 000
Specifita	Hospitalizovaní pacienti	200	200	200	200
	Vzorky krve s potenciální zkržženou reaktivitou (RF+, příbuzné viry, těhotné ženy, atd.)	100	100	100	100

Tabulka 2: Testy NAT na HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitativní a kvantitativní; níkoliv pro molekulární typizaci)

NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Kritéria přijatelnosti
	kvalitativní	kvalitativní	kvalitativní	jako kvantitativní testů na HIV	kvalitativní	kvalitativní	kvalitativní	jako kvantitativní testů na HIV	
<p>Citlivost</p> <p>Mez detekce</p> <p>Detekce analytické citlivosti (Mj/ml; definovaná na základě standardů SZO nebo kalibrovaných referenčních materiálů)</p>	<p>Podle Pokynů pro validaci EP (1); několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>	<p>Mez detekce: stejné jako u kvalitativních testů;</p> <p>Mez kvantifikace: ředění (polovina log 10 nebo méně) kalibrovaných referenčních parátů, definice dolní a horní meze kvantifikace, přesnost, správnost, „lineární“ rozsah měření, „dynamický rozsah“.</p>	<p>Musí být prokázána opakovatelnost při různých stupních koncentrace (1) Podle Pokynů pro validaci EP: několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>	<p>Podle Pokynů pro validaci EP (1); několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>	<p>Podle Pokynů pro validaci EP (1); několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>	<p>Podle Pokynů pro validaci EP (1); několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>	<p>Podle Pokynů pro validaci EP (1); několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>	<p>Podle Pokynů pro validaci EP (1); několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>	<p>Podle Pokynů pro validaci EP (1); několik sériových ředění až po hraniční koncentraci; statistická analýza (např. probitová analýza) na základě nejméně 24 replikátů; výpočet 95 % hraniční hodnoty cut-off</p>
<p>Účinnost detekce/kvantifikace genotypu/subtypu</p>	<p>Pokud možno nejméně 10 vzorků na každý subtyp</p> <p>Sériová ředění všech příslušných genotypů/s</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>	<p>ubtypů, pokud možno referenčních materiálů, mohou být použity transkripty nebo plasmidy kvantifikované vhodnými metodami</p>	<p>Pokud možno nejméně 10 vzorků na každý genotyp (jsou-li k dispozici)</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>	<p>Pokud možno nejméně 10 vzorků na každý genotyp (jsou-li k dispozici)</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>	<p>Pokud možno nejméně 10 vzorků na každý genotyp (jsou-li k dispozici)</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>	<p>Pokud jsou k dispozici kalibrované genotypové referenční materiály</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>	<p>Pokud jsou k dispozici kalibrované genotypové referenční materiály</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>	<p>Pokud jsou k dispozici kalibrované genotypové referenční materiály</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>	<p>Pokud jsou k dispozici kalibrované genotypové referenční materiály</p> <p>Podle Pokynů pro validaci EP (1), pokud jsou k dispozici kalibrované subtypové referenční materiály; alternativně lze použít transkripty <i>in vitro</i></p>

(1) Pokyny Evropského lékopisu.

NAT	HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Kritéria přijatelnosti
	kvalitativní	kvantitativní	kvalitativní	kvantitativní	kvalitativní	kvantitativní	kvalitativní	kvantitativní	
Diagnostická specifita negativních vzorků	500 dárců krve	100 dárců krve	500 dárců krve	jako u kvantitativních testů na HIV	500 dárců krve	500 jednotlivých odběrů od dárců krve	500 jednotlivých odběrů od dárců krve	jako u kvantitativních testů na HIV	
Markery s potenciální zkříženou reaktivitou	Prokázáním vhodnosti navrženého testu (např. srovnáním sekvencí) a/nebo testováním nejméně 10 vzorků pozitivních na lidský retrovirus (např. HTLV)	Stejně jako u kvalitativních testů	Prokázáním vhodnosti navrženého testu a/nebo testováním nejméně 10 vzorků pozitivních na lidský flavivirus (např. HGV, YFV)	jako u kvantitativních testů na HIV	Prokázáním vhodnosti navrženého testu a/nebo testováním nejméně 10 dalších vzorků pozitivních na DNA virus	Prokázáním vhodnosti navrženého testu a/nebo testováním nejméně 10 vzorků pozitivních na lidský retrovirus (např. HIV)	Prokázáním vhodnosti navrženého testu a/nebo testováním nejméně 10 vzorků pozitivních na lidský retrovirus (např. HIV)		
Robustnost		Stejně jako u kvalitativních testů							
Zkřížená kontaminace	Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázáním přirozeným výskytem) a negativních vzorků		Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázáním přirozeným výskytem) a negativních vzorků		Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázáním přirozeným výskytem) a negativních vzorků	Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázáním přirozeným výskytem) a negativních vzorků	Nejméně 5 řad testů při použití vysoce pozitivních (s prokázáním přirozeným výskytem) a negativních vzorků		
Inhibice	Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT		Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT		Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT	Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT	Vnitřní kontrola pokud možno v průběhu celého procesu NAT		
Četnost selhání celého systému vedoucí k falešně negativním výsledkům	Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací		Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací		Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací	Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací	Nejméně 100 vzorků infikovaných virem s trojnásobnou 95 % pozitivní hraniční koncentrací		99 % pozitivních testů

Poznámka: Kritérium přijatelnosti pro „četnost selhání celého systému vedoucí k falešně negativním výsledkům“ je 99 % pozitivních testů.

Tabulka 3: Rychlé testy: anti-HIV 1 a 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti HTLV I a II

	Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů	Stejná kritéria jako u screeningových testů
Diagnostická specifita	Negativní vzorky 1 000 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	1 000 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků 200 vzorků od těhotných žen 100 potenciálně rušivých vzorků	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabulka 4: Konfirmační/doplňkové testy na anti-HIV 1 a 2, anti HTLV 1 a 2, anti HCV, HbsAg

	Konfirmační test anti-HIV	Konfirmační test anti-HTLV	Doplňkový test HCV	Konfirmační test anti-HBsAg	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	200 HIV 1 a 100 HIV 2 Včetně vzorků reprezentujících různá stadia infekce a různé druhy protilátek	200 HTLV 1 a 100 HTLV 2	300 HCV Včetně vzorků reprezentujících různá stadia infekce a různé druhy protilátek genotypy 1-4a: 15 vzorků; genotypy 4 (non a) a 5: 5 vzorků; 6: pokud jsou k dispozici	300 HBsAg Včetně vzorků reprezentujících různá stadia infekce 20 vysoce pozitivních vzorků (≥ 50 ng HBsAg/ml); 20 vzorků v rozmezí hraničního limitu cut-off	Správná identifikace jako pozitivní (nebo neurčitý), ne negativní
	Sérokonverzní panely	15 sérokonverzních panelů / panelů s nízkým titrem	15 sérokonverzních panelů / panelů s nízkým titrem	15 sérokonverzních panelů / panelů s nízkým titrem	
	Standardy			Standardy HBsAg (AdM, NIBSC, SZO)	
Diagnostická specifita	Negativní vzorky	200 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků, včetně těhotných žen 50 potenciálně rušivých vzorků, včetně vzorků s neurčitými výsledky v dalších konfirmačních testech	200 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků, včetně těhotných žen 50 potenciálně rušivých vzorků, včetně vzorků s neurčitými výsledky v dalších konfirmačních testech	20 falešně pozitivních v odpovídajících screeningových testech (1) 50 potenciálně rušivých vzorků	Žádné falešně pozitivní výsledky/žádná neutralizace (1)

(1) Kritéria přijatelnosti pro konfirmační test HBsAg: žádná neutralizace.

Tabulka 5: Antigen HIV 1

	Test na antigen HIV 1	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	<p>Pozitivní vzorky</p> <p>50 vzorků pozitivních na antigen HIV 1</p> <p>50 supernatantů buněčné kultury, včetně různých subtypů HIV 1 a HIV 2</p>	Správná identifikace (po neutralizaci)
	Sérokonverzní panely	20 sérokonverzních panelů/panelů s nízkým titrem
Diagnostická specifita	Standards	ADM nebo první mezinárodní referenční preparát
Diagnostická specifita		<p>200 odběrů od dárců krve</p> <p>200 klinických vzorků</p> <p>50 potenciálně rušivých vzorků</p>

Tabulka 6: Test sérologické typizace: HCV

	Test sérologické typizace HCV 1	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	<p>Pozitivní vzorky</p> <p>200 včetně genotypů 1-4a: > 20 vzorků</p> <p>4 (non a): > 10 vzorků,</p> <p>6: pokud jsou k dispozici</p>	≥ 95 % shoda mezi sérologickou typizací a genotypizací
Diagnostická specifita	Negativní vzorky	100

Tabulka 7: Markery HBV: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	100 očkovanců 100 přirozeně infikovaných osob	200 včetně vzorků z různých stádií infekce (akutní/chronické atd.)	200 včetně vzorků z různých stádií infekce (akutní/chronické atd.)	≥ 98 %
	Sérokonverzní panely	10 panelů následných vzorků nebo sérokonverzí anti-HBs	Pokud jsou k dispozici		
Analytická citlivost	Standardy	Standard SZO		Standard PEI	Anti-HBs: < 10 mMJ/ml
Diagnostická specifita	Negativní vzorky	500 včetně klinických vzorků	200 odběrů krve krevních dárců 200 klinických vzorků	200 odběrů od dárců krve 200 klinických vzorků	≥ 98 %
		50 potenciálně rušivých vzorků	50 potenciálně rušivých vzorků	50 potenciálně rušivých vzorků	

Tabulka 8: Markery HDV: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta antigen

	Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigen	Kritéria přijatelnosti
Diagnostická citlivost	Pozitivní vzorky	100 vzorků se specifickými markery HBV	10 vzorků se specifickými markery HBV	≥ 98 %
	Negativní vzorky	200 včetně klinických vzorků	200 včetně klinických vzorků	≥ 98 %
Diagnostická specifita	50 potenciálně rušivých vzorků	50 potenciálně rušivých vzorků	50 potenciálně rušivých vzorků	

Tabulka 9: Krevní skupiny ABO, Rh (C, c, D, E, e) a Kell

	1	2	3
Specifita	Počet testů na doporučenou metodu	Celkový počet vzorků, které mají být testovány před uvedením nového výrobku na trh	Celkový počet vzorků, které mají být testovány v případě nového složení nebo v případě použití dobře charakterizovaného činidla
Anti-A, B a AB	500	3 000	1 000
Anti-D	500	3 000	1 000
Anti-C, c, E	100	1 000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Kritéria přijatelnosti:
Všechna výše uvedená činidla musí při testování vykazovat výsledky srovnatelné s výsledky zavedených činidel s přijatelnou funkční způsobilostí s ohledem na udávanou reaktivitu prostředku. Pokud se u zavedených činidel mění nebo rozšiřuje oblast jejich použití, je nutné provést další testování v souladu s požadavky uvedenými ve sloupci 1 (výše).
Hodnocení funkční způsobilosti činidel anti-D musí zahrnovat testy na řadě vzorků slabého RhD a částecných vzorků Rh, které závisí na předpokládaném použití výrobku.

Kvalifikace:
klinické vzorky 10 % testované populace
novorozenecké vzorky > 2 % testované populace
vzorky ABO > 40 % A, B pozitivních
„slabé D“ > 2 % Rh pozitivních

Tabulka 10: Kritéria propouštění šarží pro krevní skupiny ABO, Rh (C, c, D, E, e) a Kell

Požadavky na kontrolu specifity každého činidla

1. Testovací činidla

Činidla krevních skupin	Minimální počet kontrolních buněk, které mají být testovány						
	Pozitivní reakce			Negativní reakce			
	A1	A2B	Ax		B	0	
Anti-A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Anti-B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	0		
Anti-AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	Slabé D		R'r	r'r	rr
Anti-D	2	2	2 (*)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r	rr
Anti-C	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti-c	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r	rr
Anti-E	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r'r		R2R2		
Anti-e	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Anti-K	4				3		

(*) Pouze s použitím doporučených technik, pokud je udávána reaktivita vůči těmto antigenům.

Poznámka: Polyklonální činidla musí být testována na širším panelu buněk, aby se potvrdila specifita a vyloučila přítomnost nežádoucích znečišťujících protilátek.

Kritéria přijatelnosti:

V souladu s výsledky získanými z údajů hodnocení funkční způsobilosti musí každá šarže činidla vykazovat u všech doporučených technik jednoznačně pozitivní nebo negativní výsledky.

2. Kontrolní materiály (červené krvinky)

Fenotyp červenýchrvinek použitých při kontrole výše uvedených činidel pro stanovení krevních skupin musí být potvrzen s použitím zavedeného prostředku.