

32002D0364

L 131/17

EUROOPA ÜHENDUSTE TEATAJA

16.5.2002

**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, <sup>(1)</sup> 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 teadusekspertid.
- (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 <sup>(2)</sup> artikli 6 lõikes 2 sätestatud komitee arvamusega,

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.

Brüssel, 7. mai 2002

*Komisjoni nimel*

*komisjoni liige*

Erkki LIIKANEN

<sup>(1)</sup> EÜT L 331, 7.12.1998, lk 1.

<sup>(2)</sup> EÜT L 189, 20.7.1990, lk 17.

## LISA

ÜHINE TEHNILINE KIRJELDUS MEDITSIINILISTE *IN VITRO* DIAGNOSTIKAVAHENDITE JAOKS

## 1. RAKENDUSALA

Käesolev ühine tehniline kirjeldus kehtib II lisa A-nimekirjas viidatud vahendite kohta:

- reagentid ja reagentained, sealhulgas nendega seotud kalibraatorid ja kontrollained järgmiste veregruppide kindlaksmääramiseks: ABO-süsteem, reesus (C, c, D, E, e), Kelli süsteem,
- reagentid ja reagentained, sealhulgas nendega seotud kalibraatorid ja kontrollained 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.

## 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**

Ühise tehnilise kirjelduse kontekstis tähendab see avastamiskünnist, st väikseimat kontrollitava markeri hulka, mida on võimalik täpselt määrata.

**Analüütiline spetsiifilisus**

Meetodi võime määrata kindlaks ainult kontrollitav marker.

**Nukleiinhappe võimendusmeetodid**

Käesolevas dokumendis on mõistet "nukleiinhappe võimendusmeetod" kasutatud testide kohta, kus nukleiinhapete esinemine ja/või kogus määratakse kas järjestuse või signaali võimendamise või hübriidiseerimise teel.

**Kiirtest**

Käesolevas dokumendis tähendab "kiirtest" neid teste, mida saab kasutada ainult üksikult või lühikeste seeriatena ning mis on välja töötatud nii, et nad annaksid patsiendi testimisel kiire tulemuse.

**Stabiilsus**

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

**Süsteemi veaprotsent**

Süsteemi veaprotsent näitab vigade sagedust, kui kogu protsess on tootja poolt läbi viidud nii, nagu ette nähtud.

## 3. DIREKTIIVI 98/79/EÜ II LISA A-NIMEKIRJAS MÄÄRATLETUD 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***ÜLDPÕHIMÕTTED*

- 3.1.1. Viirusinfektsioone avastavad vahendid, mis viiakse turule kas skriining- ja/või diagnostiliste testide tarbeks, peavad vastama samadele tundlikkuse ja spetsiifilisuse nõuetele (vt tabel 1).
- 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 suhtes nagu seerumi ja plasma testid. Funktsioonivõime hindamisel testitakse samade isikute proove nii heakskiidu saamiseks vajalike testide kui ka vastavate 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 mõeldud vahendid. Teatud funktsioonivõime hindamise etapid viiakse läbi (või korratakse) ilma väljaõppeta kasutajate poolt, et hinnata, kas vahend on töökorras ning kas kasutusjuhend on arusaadav.
- 3.1.4. Funktsioonivõime hindamisel võrreldakse tulemusi juba kasutusel oleva vahendiga, mis töötab nõuetekohaselt. Kui *in vitro* vahendile on antud CE-märgistus, peab ka võrdluseks kasutataval vahendil olema CE-märgistus, 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 väljendaksid vastava(te) haigus(t)e erinevaid faase, erinevaid antikehasid, genotüüpe, alatüüpe jne.
- 3.1.8. Vere testimise vahendite (välja arvatud HBsAg testide) korral käsitleb CE-märgistusega vahend (tabel 1) kõiki tõeseid positiivseid proove positiivsena. HBsAg testide korral peab uue vahendi üldine funktsioonivõime olema vähemalt samaväärne kasutuselevõetud vahendi omaga (vt põhimõte 3.1.4). Testi diagnostiline tundlikkus infektsiooni varajases (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 lisestamise viib läbi volitatud asutus või tootja.
- 3.1.9. Funktsioonivõime hindamise negatiivsed proovid määratletakse nii, et need kajastaksid sihtrühma, kelle jaoks test on mõeldud, nt veredoonorid, haiglaravil olevad patsiendid, rasedad naised jne.
- 3.1.10. Skriininganalüüside (tabel 1) funktsioonivõime hindamiseks uuritakse veredoonorite rühmasid vähemalt kahes verikeskuses ning kasutatakse järjestikuseid vereloovutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.
- 3.1.11. Vereloovutamise korral peab vahenditel olema vähemalt 99,5 % spetsiifilisus, kui lisatud tabelites ei ole märgitud teisiti. Spetsiifilisuse arutamiseks kasutatakse korduvalt reageerivate (s.o väärade positiivsete) tulemuste sagedust nende veredoonorite korral, kes on kontrollitava markeri suhtes negatiivsed.
- 3.1.12. Vahendi funktsioonivõime hindamise käigus määratakse kindlaks võimalike pärssivate ainete mõju. 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. Pärssivaid aineid võib leida näiteks:
- proovidest, mis näitavad nn seoses olevaid infektsioone,

- korduvsünnitanutelt (s.o naistelt, kellel on olnud rohkem kui üks rasedus) või positiivse reumatoid-faktoriga patsientidelt võetud proovidest,
  - proovidest, mis sisaldavad rekombineerivaid antigeene või inimese antikehi ekspresioonisüsteemi komponentide, nt kolibakteri või pärmseene vastu.
- 3.1.13. Seerumi ja plasma tarbeks mõeldud vahendite korral kontrollitakse funktsioonivõime hindamise käigus seerumi ja plasma vastavust. Vastavust kontrollitakse vähemalt 50 vereloovutuse korral.
- 3.1.14. Plasma tarbeks mõeldud vahendite funktsioonivõime hindamisel kasutatakse kõiki antikoagulante, mis tootja on selle vahendi korral ette näinud. Funktsioonivõimet hinnatakse vähemalt 50 vereloovutuse korral.
- 3.1.15. Kohustusliku riskianalüüsi käigus määratakse väikese positiivsusega proovide korduvanalüüsides kindlaks süsteemi veaprotsent, mis viib väärade negatiivsete tulemusteni.
- 3.2. **Lisanõuded nukleiinhappe võimendusmeetodi (NAT) korral**
- Funktsioonivõime hindamiskriteeriumid nukleiinhappe võimendusmeetodi jaoks on esitatud tabelis 2.
- 3.2.1. Võimendusanalüüsides 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.
- 3.2.2. Nukleiinhappe võimendamise analüüsides väljendatakse analüütilist tundlikkust või avastamiskünnist 95 % positiivse piirväärtusena. See tähendab analüüsitava aine kontsentratsiooni, mille korral 95 % testidest annavad positiivsed tulemused pärast järjestikust lahjendamist rahvusvahelise etalonaine (nt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni standardi) või kalibreeritud etalonainetega.
- 3.2.3. Genotüübi määramist kontrollitakse vastava reaktsiooni vallandava reagendi või sondeerimisvahendi abil ning testides iseloomulikke proove, mille korral on genotüüp kindlaks määratud.
- 3.2.4. Kvantitatiivsete nukleiinhappe võimendamise analüüsides tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega ning tulemused väljendatakse vastaval rakendusala kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.
- 3.2.5. Nukleiinhappe võimendamise analüüse võib kasutada viiruse avastamiseks antikeha-negatiivsetes, s.o serokonversiooni-eelsetes proovides. Immunokompleksides olevad viirused võivad nt tsentrifuugimise faasis käituda erinevalt vabadest viirustest. Seetõttu on oluline stabiilsuse uuringutel kasutada ka antikeha-negatiivseid (serokonversiooni-eelseid) proove.
- 3.2.6. 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.
- 3.2.7. Väärade negatiivsete tulemusteni viiv süsteemi veaprotsent määratakse kindlaks väikese positiivsusega proove testides. Väikese positiivsusega proovide viiruse kontsentratsioon peab olema samaväärne  $3 \times 95\%$  positiivse viiruse piirkontsentratsiooniga.
- 3.3. **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**
- 3.3.1. Tootja läbiviidava testimise kriteeriumid peavad tagama, et iga partii tuvastab järjekindlalt vastavad antigeenid, epitoobid ja antikehad.
- 3.3.2. Tootja võtab igast partiist enne selle vabasse ringlusesse lubamist vähemalt 100 proovi, mis on negatiivsed konkreetse analüüsitava aine suhtes.
- 3.4. **Ühine tehniline kirjeldus veregrupi antigeenide määramiseks mõeldud reagentide ja reagentainete funktsioonivõime hindamiseks: ABO-süsteem (A, B), reesus (C, c, D, E, e) ja Kelli süsteem (K)**
- Veregruppide määramiseks mõeldud reagentide ja reagentainete funktsioonivõime hindamiskriteeriumid: ABO-süsteem (A, B), reesus (C, c, D, E, e) ja Kelli süsteem (K) on esitatud tabelis 9.
- 3.4.1. Funktsioonivõimet hinnatakse alati, võrreldes nõuetekohase funktsioonivõimega vahendiga, mis on juba kasutusel. Kui *in vitro* vahendile on antud CE-märgistus, peab ka võrdluseks kasutataval vahendil olema CE-märgistus, kui vahend on funktsioonivõime hindamise ajal turul.
- 3.4.2. 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.
- 3.4.3. Funktsioonivõime hindamisel valitakse katsealused eurooplaste või sarnaste tunnustega inimrühmade hulgast.

- 3.4.4. Funktsioonivõime hindamisel valitakse positiivsed proovid, mis näitavad teisenenud ja nõrka antigeeni avaldumist.
- 3.4.5. Vahendi funktsioonivõime hindamise käigus määratakse kindlaks võimalike pärssivate ainete mõju. Pärssivate ainete esinemine sõltub mõningal määral reagenti koostisest ja analüüsi konfiguratsioonist. Potentsiaalsed pärssivad ained tehakse kindlaks riskianalüüsi käigus, mis tuleb põhinoete kohaselt läbi viia iga uue vahendi korral.
- 3.4.6. Plasma tarbeks mõeldud vahendite funktsioonivõime hindamisel kasutatakse kõiki antikoagulante, mis tootja on selle vahendi korral ette näinud. Funktsioonivõimet hinnatakse vähemalt 50 vereloovutuse korral.
- 3.5. **Nende reagentide ja reagentainete tootja poolt läbiviidava testimise ühine tehniline kirjeldus, mis on ette nähtud veregrupi antigeenide määramiseks: ABO-süsteem (A, B), reesus (C, c, D, E, e) ja Kelli süsteem (K)**
- 3.5.1. Tootja läbiviidava testimise kriteeriumid peavad tagama, et iga partii tuvastab järjekindlalt vastavad antigeenid, epitoobid ja antikehad.
- 3.5.2. Nõuded partii testimiseks tootja poolt enne selle vabasse ringlusesse lubamist on esitatud tabelis 10.

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	400 HIV 1 100 HIV 2 sealhulgas 40 mitte-B- alatiibi, 40 mitte-B- koik olemasolevad HIV 1 alatiibi peaksid olema esindatud vähemalt 3 proo- viga ühe alatiibi kohta	300 HTLV I 100 HTLV II	400 sealhulgas 1a-4a: vähemalt 20 proovi geno- tüübi kohta, genotüübid 4 mitte-a ja 5; vähemalt 10 proovi geno- tüübi kohta	400 sealhulgas alatiivid	400 sealhulgas teiste HBV- markerite hindamine
	20 paneeli 10 järgmist paneeli (volita- tud asutuses või tootja juu- res)	Määratleda võimaluse kor- ral	20 paneeli 10 järgmist paneeli (volita- tud asutuses või tootja juu- res)	20 paneeli 10 järgmist paneeli (volita- tud asutuses või tootja juu- res)	Määratleda võimaluse korral
Analiitiline tundlikkus					
	Standardid				
Spetsiifilisus	Selekteerimata doonorid (sealhulgas esmakordsed doonorid)	5 000	5 000	5 000	5 000
	Haiglaravil olevad patsien- did	200	200	200	200
	Potentsiaalselt ristuva reakti- siooniga vereanalüüsid (RF+, seotud viirused, rase- dad jne)	100	100	100	100

Tabel 2. Nukleiinhappe võimendamise analüüsid HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II määramiseks (kvalitatiivne ja kvantitatiivne; mitte-molekulaarne tüpiseerimine)

Nukleiinhappe võimendamine	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Nõuetekohasuse kriteeriumid
	Kvalitatiivne	kvantitatiivne	kvantitatiivne	HIV kvantitatiivse suhtes	kvantitatiivne	HIV kvantitatiivse suhtes	kvantitatiivne	HIV kvantitatiivse suhtes	
Tundlikkus Avastamiskünnis Analüütilise tundlikkuse määramine (IU/ml; määratud kindlaks Maailma Tervishoürganisatsiooni standardite või kalibreeritud etalonainetega)	Vastavalt EP hindamisjuhendile (1); mitmed lahendamise seeriad piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt Probit analüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95 % piirväärtuse arvutamine	Avastamiskünnis: kvalitatiivsete testide suhtes Koguse kindlaks määramise piir: kalibreeritud etalonainete lahjendused, alomise ja ülemise piirkoguse määratlus, täpsus, lineaarsus, mõõtepiirkond, dünaamiline piirkond	Näidata korduvtuosstatavus erineva kontsentratsiooni korral (1) Vastavalt EP hindamisjuhendile; mitmed lahjendamise seeriad piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt Probit analüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95 % piirväärtuse arvutamine	HIV kvantitatiivse suhtes	kvantitatiivne	kvantitatiivne	HIV kvantitatiivse suhtes	kvantitatiivne	HIV kvantitatiivse suhtes
Genotüübi/alatüübi määramise / koguse kindlaks määramise efektiivsus	Vähemalt 10 proovi alatüübi kohta (kui võimalik) Rakukultuuri supernatandid (võivad asendada harvaesinevaid HIV 1 alatüüpe)	Kõikide vastavate genotüüpide ja alatüüpide eelistatavalt etalonainete lahjendamise seeriad (kui võimalik) Võib kasutada transkripte või plasmide, mille kogus on kindlaks määratud nõuetekohaste meetodite abil	Vähemalt 10 proovi genotüübi kohta (kui võimalik)	Vastavalt EP hindamisjuhendile (1) kui kalibreeritud alatüübi etalonained on kättesaadavad; võib kasutada ka <i>in vitro</i> transkripte	kvantitatiivne	kvantitatiivne	kvantitatiivne	kvantitatiivne	kvantitatiivne

(1) Euroopa farmakopöa juhend

	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Nõuetekohasuse kriteeriumid
	Kvalitatiivne	kvantitatiivne	kvalitatiivne	kvantitatiivne HIV kvantitatiivse suhtes	kvalitatiivne	kvantitatiivne HIV kvantitatiivse suhtes	kvalitatiivne	kvantitatiivne HIV kvantitatiivse suhtes	
Nukleiinhappe võimendamine									
Diagnostilise spetsiifilisuse negatiivsed proovid	500 veredoonorit	100 veredoonorit	500 veredoonorit		500 veredoonorit		500 eraldiseisvat vere-loovutust		
Potentsiaalsed ristuva reaktsiooniga markerid	Sobiva analüüsi tõenduse abil (nt järjestuse võrdlus) ja/või testides vähemalt kümnet inimese retroviiruse (nt HTLV) suhtes positiivset proovi	Kvalitatiivsete testide korral	Analüüside abil ja/või testides vähemalt kümnet inimese flaviviiruse (nt HGV, YFV) suhtes positiivset proovi		Analüüside abil ja/või testides vähemalt kümnet inimese DNA-viiruse suhtes positiivset proovi		Analüüside abil ja/või testides vähemalt kümnet inimese retroviiruse (nt HIV) suhtes positiivset proovi		
Stabiilsus		Kvalitatiivsete testide korral							
Ristsaastumine	Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikult teel tekkinud) ja negatiivseid proove		Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikult teel tekkinud) ja negatiivseid proove		Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikult teel tekkinud) ja negatiivseid proove		Vähemalt 5 katset, kasutades vaheldumisi suure positiivsusega (teadaolevalt loomulikult teel tekkinud) ja negatiivseid proove		
Inhibeerimine	Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri teostades		Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri teostades		Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri teostades		Sisekontroll, eelistatavalt kogu nukleiinhappe võimendamise protseduuri teostades		
Süsteemi veaprotsent, mis viib väärade negatiivsete tulemusteni	Vähemalt 100 proovi 3 x 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		Vähemalt 100 proovi 3 x 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		Vähemalt 100 proovi 3 x 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		Vähemalt 100 proovi 3 x 95 % viiruse positiivse piirkontsentratsiooniga		99 sajast analüüsit positiivsed

Märkusid: Väärade negatiivsete tulemusteni viiva süsteemi veaprotsendi nõuetekohasuse kriteerium on 99 sajast analüüsit positiivsed.



Tabel 3. Kiirtestid: anti HIV 1 ja 2, anti HCV, HBsAg, anti HBc, anti HTLV I ja II

	Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid Samad kriteeriumid, mis skriiminganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriiminganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriiminganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriiminganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriiminganalüüside korral	Samad kriteeriumid, mis skriiminganalüüside korral
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid 1 000 vereploovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärsivat proovi	1 000 vereploovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärsivat proovi	1 000 vereploovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärsivat proovi	1 000 vereploovutust 200 kliinilist analüüsi 100 potentsiaalset pärsivat proovi	1 000 vereploovutust 200 kliinilist analüüsi 200 proovi rasedatelt 100 potentsiaalset pärsivat proovi	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tabel 4. Kinnitavad/täiendavad analüüsid anti-HIV 1 ja 2, anti-HTLV 1 ja 2, anti-HCV, HBsAg jaoks

	Anti-HIV kinnitav analüüs	Anti-HTLV kinnitav analüüs	HCV täiendav analüüs	HBsAg kinnitav analüüs	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	200 HIV 1 ja 100 HIV 2 Erinevaid infektsiooni staadiumeid ja erinevaid antikehasid kajastavad proovid	200 HTLV 1 ja 100 HTLV II Erinevaid infektsiooni staadiumeid ja erinevaid antikehasid kajastavad proovid, genotüübid 1–4a: 15 proovi; genotüübid 4 (mitte a), 5: viis proovi; kuus: kui võimalik	300 HCV Sealhulgas proovid erinevatest infektsiooni staadiumitest, 20 suure positiivsusega proovi	300 HBsAg Sealhulgas proovid erinevatest infektsiooni staadiumitest, 20 suure positiivsusega proovi (> 50 ng HBsAg/ml); 20 proovi piirväärtuses
	Serokonversiooni paneelid	15 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli	15 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli	15 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli	15 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli
Analüütiline tundlikkus	Standardid			HBsAg standardid (AdM, NIBSC, Maailma Tervishoiuorganisatsioon)	
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	200 vere loovutust 200 kliinilist proovi, sealhulgas rasedad 50 potentsiaalset pärssivat proovi, sealhulgas proovid ebamääraste tulemustega teistes kinnitavates analüüsid	200 vere loovutust 200 kliinilist proovi, sealhulgas rasedad 50 potentsiaalset pärssivat proovi, sealhulgas proovid ebamääraste tulemustega teistes kinnitavates analüüsid	200 vere loovutust 200 kliinilist proovi, sealhulgas rasedad 50 potentsiaalset pärssivat proovi, sealhulgas proovid ebamääraste tulemustega teistes täiendavates analüüsid	20 väärast positiivset vastavas skринinganalüüsis (1) 50 potentsiaalset pärssivat proovi
					Väärastid positiivseid tulemusi ei ole, neutralisatsioon ei ole (1)

(1) Vastavalt nõuetekohasuse kriteeriumitele ei tohi HBsAg kinnitavas analüüsis olla neutralisatsioon.

Tabel 5. HIV 1 antigeen

	HIV 1 antigeeni analüüs	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid 50 HIV 1 Ag-positiivset 50 raku kultuuri supernatanti, sealhulgas erinevad HIV 1 alatüübid ja HIV 2	Õige tuvastamine (pärast neutralisatsiooni)
	Serokonversiooni paneelid 20 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli	
Diagnostiline spetsiifilisus	Standardid ADM või esimene rahvusvaheline etalon	< 50 pg/ml
Diagnostiline spetsiifilisus	200 vereloovutust 200 kliinilist proovi 50 potentsiaalset pärssivat proovi	≥ 99,5 % pärast neutralisatsiooni

Tabel 6. Serotüüpiseerimise analüüs HCV

	HCV 1 serotüüpiseerimise analüüs	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid 200 sealhulgas genotüübid 1–4a: > 20 proovi. 4 (mitte a); 5: > 10 proovi, 6: kui võimalik	≥ 95 % tühtvus serotüüpiseerimise ja genotüüpiseerimise vahel
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid 100	

Tabel 7. HBV markerid: anti-HBs, anti HBc IgM, anti-HBe, HBsAg

	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBsAg	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	100 vaktsineeritud 100 loomulikult teel nak- kuse saanud isikut	200 sealhulgas proovid erineva- test infektsiooni staadiumi- test (äge, krooniline jne)	200 sealhulgas proovid erineva- test infektsiooni staadiumi- test (äge, krooniline jne)	200 sealhulgas proovid erineva- test infektsiooni staadiumi- test (äge, krooniline jne)	≥ 98 %
Analiitiline tundlikkus	Seromuutlikkuse paneelid	Kui võimalik			
Diagnostiline spetsiifilisus	Standardid	Maailma Tervishoiuorgani- satsiooni standard		PEI standard	Anti HBs: < 10 mIU/ml
	Negatiivsed analüüsid	500, sealhulgas kliinilised proo- vid	200 vereploovutust	200 vereploovutust	≥ 98 %
		50 potentsiaalset pärssivat proovi	200 kliinilist proovi	200 kliinilist proovi	
			50 potentsiaalset pärssivat proovi	50 potentsiaalset pärssivat proovi	

Tabel 8. HDV markerid: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta antigeen

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

Tabel 9. Veregrupid: ABO-süsteem, reesus (C, c, D, E, e), Kelli süsteem

	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-A, B ja 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

## Nõuetekohase kriteeriumid:

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

Sõltuvalt toote kasutusotstarbest peab anti-D reagentide funktsioonivõime hindamine sisaldama nõrga RhD ja osalise RhD reagentide testimist.

## Kindlaksmääramine:

kliinilised proovid 10 % testitavate arvust  
 vastastäinute proovid > 2 % testitavate arvust  
 ABO proovid > 40 % A-, B-positiivseid  
 nn nõrk D > 2 % reesuspositiivseid

Tabel 10. Partii vabasse ringlusesse lubamise kriteeriumid ABO-süsteemi, reesuse (C, c, D, E, e) ja Kelli süsteemi jaoks

Spetsiifilisuse testimise nõuded iga reagendi kohta

### 1. Testimise reagentid

Veregruppide reagentid		Testitavate kontrollrakkude miinimumarv					
	Positiivsed reaktsioonid				Negatiivsed reaktsioonid		
	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	Nõrk 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		

(\*) Ainult soovitatavate meetodite abil, mis kinnitavad reaktsioonivõimet konkreetse antigeeni vastu.

Märkus: Polükloonaalseid reagente tuleb testida laiema rakkude paneeli suhtes, et kinnitada spetsiifilisus ja välistada tahtmatute saastavate antikehade leidumine.

Nõuetekohasuse tingimused:

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 eelpool nimetatud reagentide kontrollimisel kasutatavate punaliblede fenotüübi kinnitamiseks tuleks kasutada heakskiidetud vahendit.