

KOMISJONI RAKENDUSMÄÄRUS (EL) 2022/1107,**4. juuli 2022,****millega kehtestatakse teatavate D-klassi kuuluvate *in vitro* diagnostika meditsiiniseadmete ühtne kirjeldus kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusega (EL) 2017/746****(EMPs kohaldatav tekst)**

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 5. aprilli 2017. aasta määrust (EL) 2017/746 *in vitro* diagnostikameditsiini-seadmete kohta ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 98/79/EÜ ja komisjoni otsus 2010/227/EL, ⁽¹⁾ eriti selle artikli 9 lõiget 1,

ning arvestades järgmist:

- (1) Teatavate määruse (EL) 2017/746 kohaldamisalasse kuuluvate D-klassi liigitatud *in vitro* diagnostika meditsiini-seadmete kohta puuduvad kõnealuse määruse I lisa teatavate nõuetega seotud ühtlustatud standardid ning kuna nende seadmete kasutamisega kaasnev risk rahvatervisele ja patsientide ohutusele on märkimisväärne, on rahvaterviseprobleemidega tegelemine vajalik. Seepärast on asjakohane võtta kõnealuste nõuetega seoses vastu nende seadmete ühtne kirjeldus.
- (2) Määrusega (EL) 2017/746 asendati Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 98/79/EÜ ⁽²⁾. Komisjoni otsuses 2002/364/EÜ ⁽³⁾ sätestatud ühtne tehniline kirjeldus teatavate direktiiviga 98/79/EÜ hõlmatud seadmete kohta on endiselt asjakohane. Seepärast on seda ühtset tehnilist kirjeldust arvesse võetud ja tehnika taseme kajastamiseks vajaduse korral ajakohastatud.
- (3) Et võimaldada tootjatel, teistel ettevõtjatel, teavitatud asutustel ja muudel osalejatel käesoleva määrusega kohaneda ja et tagada selle nõuetekohane kohaldamine, on asjakohane määruse kohaldamist edasi lükata. Rahvatervise ja patsientide ohutuse huvides peaks tootjatel siiski olema lubatud järgida käesolevas määruses sätestatud ühtset kirjeldust vabatahtlikult juba enne määruse kohaldamise alguskuupäeva.
- (4) Seadmete jätkuva kõrgetasemelise ohutuse ja toimivuse tagamiseks tuleks üleminekumeetmena ette näha, et seadmed, mis vastavad otsusele 2002/364/EÜ, eeldatakse olevat kuni käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäevani vastavuses määruse (EL) 2017/746 I lisa kirjeldatud teatavaid toimivusnäitajaid käsitlevate nõuetega.
- (5) On konsulteeritud meditsiiniseadmete koordineerimisrühmaga.
- (6) Käesoleva määrusega ette nähtud meetmed on kooskõlas meditsiiniseadmete komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

*Artikkel 1***Ühtne kirjeldus**

Käesolevas määruses on sätestatud teatavate D-klassi kuuluvate *in vitro* diagnostika meditsiiniseadmete ühtne kirjeldus seoses määruse (EL) 2017/746 I lisa punkti 9.1 alapunktides a ja b, punktis 9.3 ja punkti 9.4 alapunktis a kirjeldatud toimivusnäitajaid käsitlevate nõuetega.

⁽¹⁾ ELT L 117, 5.5.2017, lk 176.

⁽²⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. oktoobri 1998. aasta direktiiv 98/79/EÜ meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite kohta (EÜT L 331, 7.12.1998, lk 1).

⁽³⁾ Komisjoni 7. mai 2002. aasta otsus 2002/364/EÜ meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite ühise tehnilise kirjelduse kohta (EÜT L 131, 16.5.2002, lk 17).

I lisas on sätestatud II–XIII lisaga hõlmatud seadmete ühtne kirjeldus.

II lisas on sätestatud ABO-, Rh-, Kelli, Duffy ja Kiddi veregrupisüsteemides veregrupiantigeenide tuvastamiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

III lisas on sätestatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

IV lisas on sätestatud inimese T-rakkude lümfotroopse viiruse (HTLV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

V lisas on sätestatud C-hepatiidi viiruse (HCV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

VI lisas on sätestatud B-hepatiidi viiruse (HBV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

VII lisas on sätestatud D-hepatiidi viiruse (HDV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

VIII lisas on sätestatud variantse Creutzfeldti-Jakobi tõve (vCJT) markerite tuvastamiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

IX lisas on sätestatud tsütomegaloviiruse (CMV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

X lisas on sätestatud Epstein-Barr viiruse (EBV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

XI lisas on sätestatud *Treponema pallidum*'i põhjustatud nakkuse markerite tuvastamiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

XII lisas on sätestatud *Trypanosoma cruzi* põhjustatud nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

XIII lisas on sätestatud raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomi 2. tüüpi koroonaviiruse (SARS-CoV-2) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete ühtne kirjeldus.

Artikkel 2

Mõisted

Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid:

- 1) „tõene positiivne“ – tuvastatava markeri suhtes teadaolevalt positiivne proov, mis on seadmega õigesti liigitatud;
- 2) „valenegatiivne“ – tuvastatava markeri suhtes teadaolevalt positiivne proov, mis on seadmega valesti liigitatud;
- 3) „valepositiivne“ – tuvastatava markeri suhtes teadaolevalt negatiivne proov, mis on seadmega valesti liigitatud;
- 4) „määramispiir“ – tuvastatava markeri väikseim kogus, mida on võimalik määrata;
- 5) „nukleiinhappe kordistamise meetod“ – meetod nukleiinhappe tuvastamiseks ja/või kvantifitseerimiseks sihtjärjestuse või signaali kordistamise või hübriidiseerimise teel;
- 6) „NAT-põhine süsteem“ – selliste seadmete kombinatsioon, mida kasutatakse nukleiinhappe eraldamiseks, kordistamiseks ja tuvastamiseks;
- 7) „kiirtest“ – kvalitatiivset või poolkvantitatiivset analüüsi võimaldav ühekaupa või väikeseerias kasutatav *in vitro* diagnostika meditsiiniseade, mille puhul ei kasutata automatiseerimist (välja arvatud tulemuste kindlakstegemisel) ja mis on kavandatud kiire tulemuse saamiseks;

- 8) „töökindlus“ – analüüsimeetodi omadus, mille puhul meetodi parameetrite väikesed tahtlikud muudatused ei mõjuta tulemusi ja mis kajastab meetodi usaldusväärsust tavapärasel kasutamisel;
- 9) „ristreaktiivsus“ – tuvastatavast ainest erineva analüüdi või markeri võime põhjustada sarnasusest tulenevaid valepositiivseid tulemusi, näiteks mittespetsiifiliste antikehade võime seonduda antikehapõhises katses analüüsitava antigeeniga või tuvastatavast nukleiinhappest erineva nukleiinhappe reageerimisvõime nukleiinhappekatses;
- 10) „segav mõju“ – tuvastatava ainega mitteseotud aine mõju analüüsitulemusele;
- 11) „üldine veamäär süsteemis“ – vigade sagedus olukorras, kus kogu protsess on läbi viidud vastavalt tootja juhisteile;
- 12) „esmaanalüüs“ – markeri või analüüdi tuvastamise seadmega tehtav analüüs, millele võib järgneda kinnitav analüüs; seadmeid, mis on ette nähtud üksnes varem kindlaks tehtud markeri või analüüdi seireks, ei käsitata esmaanalüüsi seadmetena;
- 13) „kinnitav analüüs“ – analüüs seadmega, mida kasutatakse esmaanalüüsil täheldatud reaktsiooni kinnitamiseks;
- 14) „lisaanalüüs“ – analüüs seadmega, mida kasutatakse mõne muu analüüsitulemuse tõlgendamist võimaldava lisateabe saamiseks;
- 15) „viiruse tüpiseerimise seade“ – seade, mida kasutatakse teadaolevalt positiivsete proovide alusel tüpiseerimiseks, mitte aga nakkuse esmaseks diagnoosimiseks ega sõeluuringuks;
- 16) „positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastav läviväärtus“ – rahvusvahelise etalonmaterjali olemasolul sellise materjali, näiteks Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvahelise standardi või nimetatud standardi järgi kalibreeritud etalonmaterjali järjestikuse lahjendamise teel kindlaks tehtud selline analüüdi kontsentratsioon, mille juures 95 % katsetulemustest on positiivsed.

Artikkel 3

Üleminekusätted

1. Ajavahemikul 25. juulist 2022 kuni 25. juulini 2024 eeldatakse, et seadmed, mis vastavad otsusega 2002/364/EÜ kehtestatud ühtsele tehnilisele kirjeldusele, on vastavuses määruse (EL) 2017/746 I lisa punkti 9.1 alapunktides a ja b, punktis 9.3 ja punkti 9.4 alapunktis a kirjeldatud toimivusnäitajaid käsitlevate nõuetega.

Selle ajavahemiku vältel esitavad otsusega 2002/364/EÜ kehtestatud ühtsele tehnilisele kirjeldusele mittevastavate seadmete tootjad nõuetekohase põhjenduse selle kohta, et nad on võtnud kasutusele lahendused, millega tagatakse nimetatud otsuse kohase tasemega vähemalt samaväärsel tasemel ohutus ja toimivus.

2. Ajavahemikul 25. juulist 2022 kuni 25. juulini 2024 eeldatakse, et seadmed, mis vastavad käesoleva määrusega kehtestatud ühtsele kirjeldusele, on vastavuses määruse (EL) 2017/746 I lisa punkti 9.1 alapunktides a ja b, punktis 9.3 ja punkti 9.4 alapunktis a kirjeldatud toimivusnäitajaid käsitlevate nõuetega.

Artikkel 4

Jõustumine ja kohaldamise alguskuupäev

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates 25. juulist 2024.

Artiklit 3 kohaldatakse siiski alates 25. juulist 2022.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 4. juuli 2022

Komisjoni nimel
president
Ursula VON DER LEYEN

I LISA

ÜHTNE ÜLDKIRJELDUS

I osa. II–XIII lisaga hõlmatud seadmete toimivusnäitajatega seotud nõuded

Toimivusnäitaja	Nõuded
Kõik määruse (EL) 2017/746 I lisa punkti 9.1 alapunktides a ja b, punktis 9.3 ning punkti 9.4 alapunktis a kirjeldatud toimivusnäitajad	- Toimivusnäitajad määratakse uusimal tehnika tasemel oleva seadmega võrdlemise teel. Kui võrdluseks kasutatav seade on toimivuse hindamise ajal turul, peab see kandma CE-märgist. - Toimivusnäitajate määramisel kasutatavate proovide staatus tehakse kindlaks uusimal tehnika tasemel olevate CE-märgist kandvate seadmete abil. - Kui toimivusnäitajate määramisel ilmneb tulemustes vasturääkivusi, kontrollitakse need tulemused võimaluse korral üle ühe või mitmega järgmistest meetoditest: — vasturääkiva tulemusega proovi hinnatakse teiste seadmetega; — kasutatakse alternatiivset meetodit või markerit; — vaadatakse läbi patsiendi kliiniline seisund ja diagnoos; — kontrollitakse kordusproove. - Toimivusnäitajate määramisel valitakse katsealused Euroopa elanikkonnaga samaväärsest elanikkonnarühmast.
Üldine veamäär süsteemis	5. Kohustusliku riskianalüüsi käigus tehakse nõrgalt positiivsete proovide kordustestimisega kindlaks valenegatiivseid tulemusi põhjustav üldine veamäär süsteemis.
Analüütiline tundlikkus ja analüütiline spetsiifilisus, segav mõju	6. Plasma jaoks ette nähtud seadmete puhul kasutab tootja seadme toimivuse kontrollimisel kõiki antikoagulante, mille tootja on selle seadmega koos kasutamiseks ette näinud, ning vähemalt 50 plasmaproovi (nakkusetekitajate tuvastamiseks ja/või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete puhul 25 positiivset ja 25 negatiivset).
Analüütiline ja diagnostiline spetsiifilisus, segav mõju ja ristreaktiivsus	7. Hinnatavate võimalike segavate ainete valikul võtab tootja arvesse reaktiivide koostist ja seadme konfiguratsiooni.
Partiide ühetaolisus	- Antigeenide ja antikehade tuvastamiseks ette nähtud seadmete puhul tagab tootja partiide kontrollimise kriteeriumidega, et iga partii seadmed võimaldavad ühetaoliselt tuvastada asjaomaseid antigeene, epitoope ja antikehi ning sobivad kavandatud tüüpi proovide jaoks. - Tootja võtab esmaanalüüside jaoks igast partiist enne selle vabasse ringlusesse lubamist vähemalt 100 proovi, mis on negatiivsed konkreetse analüüsitava aine suhtes ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Seda nõuet ei kohaldata XIII lisa tabelites 1 ja 2 nimetatud seadmete suhtes.

II osa. III–XIII lisas osutatud seadmete toimivusnäitajatega seotud nõuded

Toimivusnäitaja	Nõuded
Analüütiline ja diagnostiline tundlikkus	10. Seadmed, mille tootja on ette näinud muude kehavedelike kui seerumi ja plasma testimiseks (nt uriin, sülg), peavad vastama samadele nõuetele kui seerumi- ja plasmaseadmed. Tootja analüüsib samade isikute proove nii heakskiidetavate seadmete kui ka vastava seerumi- või plasmaseadmega. ⁽¹⁾ 11. Enesetestimise meditsiiniseadmed peavad vastama samadele nõuetele kui vastavad kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud seadmed. 12. Toimivuse hindamisel kasutatavad positiivsed proovid valitakse nii, et need kajastaksid vastava(te) haigus(t)e eri staadiumeid, antikehade eri mustreid, eri genotüüpe, alatüüpe, mutante jne. 13. Serokonversiooni paneelid peavad algama negatiivse(te) vereproovi(de)ga ja vereproovide võtmise intervall peab olema võimalikult lühike. Kui see ei ole võimalik, esitab tootja toimivuse hindamise aruandes sellekohase põhjenduse. 14. Seerumi ja plasma jaoks ette nähtud seadmete puhul tuleb toimivuse hindamise käigus tõendada seerumi ja plasma üheväärsust. Toimivust hinnatakse vähemalt 25 positiivse vereproovi põhjal. 15. Antigeenide või nukleiinhapete tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete puhul märgitakse kasutusjuhendis vastavalt kas sihtantigeen või nukleiinhappe sihtpiirkond. 16. Nakkusetekitaja vastaste antikehade tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete puhul märgitakse kasutusjuhendis nende antikehade sihtantigeen(id).
Analüütiline ja diagnostiline spetsiifilisus	17. Seadmed, mille tootja on ette näinud muude kehavedelike kui seerumi ja plasma testimiseks (nt uriin, sülg), peavad vastama samadele nõuetele kui seerumi- ja plasmaseadmed. Toimivuse hindamisel testitakse samade isikute proove nii heakskiidetavate seadmete kui ka vastava seerumi- või plasmaseadmega. ⁽¹⁾ 18. Enesetestimise meditsiiniseadmed peavad vastama samadele nõuetele kui vastavad kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud seadmed. 19. Toimivuse hindamiseks kasutatavad negatiivsed proovid valitakse nii, et need kajastaksid selle sihtrühma näitajaid, kelle jaoks seade on ette nähtud, näiteks veredoonorite, haiglaravil olevate patsientide, rasedate naiste jne näitajaid. 20. Spetsiifilisus põhineb tuvastatava markeri suhtes negatiivsete korduvalt reageerivate proovidega saadud tulemustel, st valepositiivsetel tulemustel. 21. Seerumi ja plasma jaoks ette nähtud seadmete puhul tuleb toimivuse hindamise käigus tõendada seerumi ja plasma üheväärsust. Toimivust hinnatakse vähemalt 25 negatiivse vereproovi põhjal.

Analüütiline ja diagnostiline spetsiifilisus, segav mõju ja ristreaktiivsus	22. Tootja kasutab vajaduse korral proove, mis: — hõlmavad sarnaseid nakkusi; — on võetud korduvrasedatelt (s.o naistelt, kellel on olnud rohkem kui üks rasedus) või reumatoidfaktori suhtes positiivsetelt patsientidelt; — sisaldavad inimese antikehi ekspresioonisüsteemi komponentide, nt kolibakteri või pärmseene vastu.
Väljaõppeta kasutajate saadud toimivusnäitajad	23. Sobivad väljaõppeta kasutajad viivad läbi asjaomased toimivuse hindamise etapid (või kordavad neid), et kontrollida, kas seade on töökorras ning kasutusjuhend arusaadav. Toimivuse hindamiseks välja valitud väljaõppeta kasutajad peavad olema kavandatud kasutajarühmade suhtes representatiivsed.
(1) Seda nõuet ei kohaldata XIII lisa tabelites 4, 5 ja 6 nimetatud seadmete suhtes.	

AB0-, RH-, KELLI, DUFFY ja KIDDI VEREGRUPISÜSTEEMIDES VEREGRUPIANTIGEENIDE TUVASTAMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse AB0-, Rh-, Kelli, Duffy ja Kiddi veregrupisüsteemides veregrupiantigeenide tuvastamiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse AB0-, Rh-, Kelli, Duffy ja Kiddi veregrupisüsteemides veregrupiantigeenide tuvastamiseks ette nähtud seadmete toimivuse hindamisel.

Tabelit 2 kohaldatakse AB0-, Rh-, Kelli, Duffy ja Kiddi veregrupisüsteemides veregrupiantigeenide määramiseks kasutatavate reaktiivide ja reaktiivainete partiide ühetaolisuse tootjapoolsel kontrollimisel.

Tabel 1. AB0-, Rh-, Kelli, Duffy ja Kiddi veregrupisüsteemides veregrupiantigeenide tuvastamiseks ette nähtud seadmete toimivuse hindamine

Reaktiivi spetsiifilisus	Tootja kavandatud meetodil tehtavate testide arv	Turule lastava seadme puhul testitavate proovide koguarv	Tunnustatud reaktiivide uue koostise või kasutusala puhul testitavate proovide koguarv	Kvalifitseerimise üldkriteeriumid	Kvalifitseerimise erikriteeriumid	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Anti-AB01 (anti-A), anti-AB02 (anti-B), anti-AB03 (anti-A,B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Kliinilised proovid: 10 % testitavate arvust Vastsündinute proovid: > 2 % testitavate arvust	AB0-proovidest peavad > 40 % moodustama A- ja B-antigeeni suhtes positiivsed proovid; need võivad olla A-, B- ja AB-veregrupi proovid.	Kõikide reaktiivide toimivus peab seadme kavandatud reaktiivsuse puhul olema võrreldav uusimal tehnika tasemel olevate CE-märgisega seadmete toimivusega. Selliste CE-märgisega seadmete puhul, mille rakendus- või kasutusala on muudetud või laiendatud, tehakse täiendav testimine kooskõlas eespool 2. tulbas esitatud nõuetega („Tootja kavandatud meetodil tehtavate testide arv“).
Anti-RH1 (anti-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		Sõltuvalt toote ettenähtud kasutusest peab anti-D reaktiivide toimivuse hindamine hõlmama mitmesuguste nõrgalt ekspresseerunud RH1-ga (D-ga) ja osalise RH1-ga (D-ga) proovide testimist. RH1 (D) suhtes positiivsetest proovidest peavad > 2 % moodustama nõrgalt ekspresseerunud ja/või osalise D-antigeeniga rakud.	
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	≥ 100	≥ 1 000	≥ 200			
Anti-RH5 (anti-e)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

Anti-KEL1 (anti-K)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			
Anti-JK1 (Jk ^a), anti-JK2 (Jk ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			
Anti-FY1 (Fy ^a), anti-FY2 (Fy ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

Märkus. Toimivuse hindamisel valitakse positiivsed proovid nii, et need hõlmaksid teisenenud ja nõrgalt ekspresseerunud antigeeni.

Tabel 2. AB0-, Rh-, Kelli, Duffy ja Kiddi veregrupsüsteemides veregrupiantigeenide määramiseks kasutatavate reaktiivide ja reaktiivainete partiide ühetaolisuse tootjapoolne kontrollimine

1. Testireaktiivid

Veregrupireaktiivid	Spetsiifilisuse määramiseks testitavate kontrollrakkude miinimumarv					Nõuetekohasuse kriteeriumid		
	Positiivsed reaktsioonid				Negatiivsed reaktsioonid			Iga reaktiivipartii puhul tuleb kõikide tootja kavandatud meetodite kasutamisel saada selgelt eristatavad positiivsed ja negatiivsed tulemused, mis vastavad toimivuse hindamisel saadud tulemustele.
	A1	A2B	Ax		B	0		
Anti-AB01 (anti-A)	2	2	2 (1)		2	2		
	B	A1B			A1	0		
Anti-AB02 (anti-B)	2	2			2	2		
	A1	A2	Ax	B	0			
Anti-AB03 (anti-A,B)	2	2	2 (1)	2	4			
	R1r	R2r	Nõrk D		r'r	r''r	rr	
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (1)		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr	
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R1R1			
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3			
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr	

Anti-RH3 (anti-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r''r			R2R2		
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anti-KEL1 (anti-K)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)		
Anti-JK1 (anti-Jk ^a)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)		
Anti-JK2 (anti-Jk ^b)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)		
Anti-FY1 (anti-Fy ^a)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)		
Anti-FY2 (anti-Fy ^b)	4					3		

Märkus. Polükloonaalseid reaktiive tuleb kontrollida laiema rakkude paneeliga, et kinnitada spetsiifilisust ning välistada soovimatute saastavate antikehade esinemine.

(¹) Ainult juhul, kui seade on nende antigeenide suhtes väidetavalt reaktiivne.

2. Kontrollained (erütrotsüüdid)

Vere tüpiseerimiseks ette nähtud eespool loetletud reaktiivide kontrollimisel kasutatavate erütrotsüütide fenotüüp kinnitatakse heakskiidetud seadme abil.

INIMESE IMMUUNPUUDULIKKUSE VIIRUSE (HIV) NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

1. Käesolevat lisa kohaldatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse HIV-1/2 vastaste antikehade (HIV-1/2 antikehad) esmaanalüüside ja HIV-1/2 antigeeni/antikehade (HIV-1/2 Ag/Ab) kombineeritud esmaanalüüside suhtes, mis ei ole kiirtestid.

Tabelit 2 kohaldatakse HIV-1/2 antikehade ja HIV-1/2 Ag/Ab esmaanalüüside suhtes, mis on kiirtestid.

Tabelit 3 kohaldatakse HIV-1/2 antikehade kinnitavate analüüside suhtes.

Tabelit 4 kohaldatakse HIV-1 antigeeni testide ja HIV Ag/Ab analüüside suhtes.

Tabelit 5 kohaldatakse nukleiinhappe kordistamise meetodil (NAT) põhinevate HIV ribonukleiinhappe (RNA) kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks kasutatavate seadmete suhtes.

Tabelit 6 kohaldatakse enesetestimiseks ette nähtud HIV-1/2 testide suhtes.

Mõisted

2. Käesolevas lisas kasutatakse järgmisi mõisteid:

- 1) „serokonversiooniga HIV-proov“ –

- p24-antigeeni ja/või HIV RNA suhtes positiivne,
- antikehade esmaanalüüsides reaktiivne ning
- kinnitavates analüüsides positiivne või ebaselge tulemusega proov;

- 2) „varase serokonversiooniga HIV-proov“ –

- p24-antigeeni ja/või HIV RNA suhtes positiivne,
- antikehade esmaanalüüsides mittereaktiivne ning
- kinnitavates analüüsides ebaselge tulemusega või negatiivne proov.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: HIV-1/2 antikehad, HIV-1/2 Ag/Ab (antikehade tuvastamise nõuded)

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 (HIV-1) ≥ 100 (HIV-2) Sh 40 mitte-B-alatüübi proovi sh 25 positiivset samal päeval võetud värsket seerumiproovi (≤ 1 päev pärast proovivõttu)	Kõik tõesed positiivsed proovid peavad osutama positiivseks.

		Iga olemasolev HIV-1 alatüüp peab olema esindatud vähemalt kolme prooviga.	
	Serokonversiooni paneelid	≥ 30 paneeli Testida tuleb vähemalt 40 varase serokonversiooniga HIV-proovi.	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele. Kõik serokonversiooniga HIV-proovid peavad osutuma positiivseks.
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed, sarnase viirusnakkusega seotud, rasedatelt võetud või hiljuti mõne nakkusetekitaja vastu vaktsineeritud patsientidelt võetud proovid)	

⁽¹⁾ Uuritakse vähemalt kahe verekeskuse veredoonoreid ning kasutatakse järjestikuseid vere loovutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.

Tabel 2. Kiirtestid: HIV-1/2 antikehad, HIV-1/2 Ag/Ab (antikehade tuvastamise nõuded)

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 (HIV-1) ≥ 100 (HIV-2) Sh 40 mitte-B-alatüübi proovi Iga olemasolev HIV-1 alatüüp peab olema esindatud vähemalt kolme prooviga.	Kõik tõesed positiivsed proovid peavad osutuma positiivseks.
	Serokonversiooni paneelid	≥ 30 paneeli Testida tuleb vähemalt 40 varase serokonversiooniga HIV-proovi.	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele. Kõik serokonversiooniga HIV-proovid peavad osutuma positiivseks.
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 200 proovi rasedatelt Kokku ≥ 100 muud võimaliku ristreaktsiooniga proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed või sarnase nakkusega seotud proovid)	

Tabel 3. Kinnitavad analüüsid: HIV-1/2 antikehad

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 200 HIV-1 ≥ 100 HIV-2 Sh nakkuse eri staadiumeid ja antikehade eri mustreid kajastavad proovid	Proov tuvastatakse kinnitatud positiivse või ebaselge tulemusega proovina, mitte negatiivse proovina.
	Serokonversiooni paneelid	≥ 15 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli ≥40 varase serokonversiooniga HIV-proovi	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele. Kõik serokonversiooniga HIV-proovid peavad osutuma positiivseks.
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorid	≥ 200	Valepositiivseid tulemusi ei ole / neutralisatsiooni ei ole.
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 50 (sh proovid rasedatelt, teistes kinnitavates analüüsid ebaselge tulemusega proovid)	

Tabel 4. Antigeenitestid: HIV-1, HIV Ag/Ab (antigeeni tuvastamise nõuded)

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 50 HIV-1 antigeeni suhtes positiivset ≥ 50 rakukultuuri supernatanti, sh erinevad HIV-1 alatüübid ja HIV-2	Kõik tõesed positiivsed proovid peavad osutuma positiivseks (vajaduse korral pärast neutralisatsiooni).
	Serokonversiooni paneelid	≥ 20 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli ≥40 varase serokonversiooniga HIV-proovi	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele. Kõik serokonversiooniga HIV-proovid peavad osutuma positiivseks.

Analüütiline tundlikkus	Esimene rahvusvaheline võrdlusreaktiiv HIV-1 p24-antigeen, NIBSC kood: 90/636		≤ 2 RÜ/ml
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorid	≥ 200	$\geq 99,5$ % pärast neutralisatsiooni või kui neutralisatsioonitest ei ole kättesaadav, siis pärast proovi staatuse kontrollimist
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 50	

Tabel 5. NAT-seadmed HIV RNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübrideerimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeri või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeri või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusala kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.
5. HIV kvalitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmed, mille eesmärk on tuvastada HIV olemasolu veres, verekomponentides, rakkudes, kudedes või elundites või nende preparaatides, et hinnata nende sobivust ülekandeks, siirdamiseks või rakkude manustamiseks, tuleb kavandada nii, et need võimaldaksid tuvastada nii HIV-1 kui ka HIV-2.
6. HIV kvalitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmed, mis ei ole viiruse tüpiseerimise seadmed, tuleb kavandada nii, et HIV-1 määramise NATi võimalik viga sihtpiirkonnas korvatakse kahe teineteisest sõltumatu sihtpiirkonna kasutamisega.

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	WHO rahvusvaheline HIV-1 RNA standard, WHO rahvusvaheline HIV-2 RNA standard või kalibreeritud etalonained	NATi tundlikkus ja avastamiskiir valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele

		Avastamispriir esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probitanalüüsi) ⁽¹⁾. Kvantitatiivne NAT: alumise ja ülemise määramispriiri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine Korratavus eri kontsentratsioonidel	
Tundlikkus HIV genotüüpide/ alatüüpide suhtes	Kõik asjaomased genotüübid/ alatüübid, eelistatavalt rahvusvaheliste etalonainetena Harvaesinevate HIV alatüüpide võimalikud asendused (kvantifitseeritakse nõuetekohaste meetodite abil): rakukultuuri supernatandid; <i>in vitro</i> transkriptid; plasmiidid	Kvalitatiivne NAT: vähemalt 10 proovi genotüübi või alatüübi kohta Kvantitatiivne NAT: lahjenduste seeria kvantifitseerimistõhususe tõendamiseks	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid, mis kajastavad tavapäraseid kasutustingimusi (nt ei toimu proovide eelvalikut)	Kvantitatiivne NAT: ≥ 100 Paralleelselt saadakse tulemused teise NAT-põhise süsteemiga	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
	Serokonversiooni paneelid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 10 paneeli Paralleelselt saadakse tulemused teise NAT-põhise süsteemiga	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorite proovid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 500 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 10 inimese retroviiruse (nt HTLV) suhtes positiivset proovi	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ülekandumine	HIV RNA suhtes tugevalt positiivsed proovid; HIV RNA suhtes negatiivsed proovid	Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Tuvastamine sõltuvalt antikehade esinemisest	HIV RNA suhtes positiivsed proovid; HIV-vastaste antikehade suhtes negatiivsed, HIV-vastaste antikehade suhtes positiivsed	Serokonversioonieelsed (HIV-vastaste antikehade suhtes negatiivsed) ja serokonversioonijärgsed (HIV-vastaste antikehade suhtes positiivsed) proovid	Vastavalt uusimale tehnika tasemele

Üldine veamäär süsteemis	HIV RNA suhtes nõrgalt positiivsed proovid	Testitakse ≥ 100 proovi, mis on HIV RNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab viiruse kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed
--------------------------	--	--	------------------------------------

(¹) Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

Tabel 6. HIV-1/2 testid enesetestimiseks – lisanõuded

Toimivusnäitaja	Proovid (¹)	Väljaõppeta kasutajate arv
Tulemuste tõlgendamine (²)	Väljaõppeta kasutajate tulemuste tõlgendused (³) kajastavad järgmisi reaktiivsuse vahemikke: — mittereaktiivne, — reaktiivne, — nõrgalt reaktiivne (⁴), — kehtetu.	≥ 100
Diagnostiline tundlikkus	Teadaolevalt positiivsed väljaõppeta kasutajad	≥ 200
Diagnostiline spetsiifilisus	Väljaõppeta kasutajad, kes ei tea oma seisundit	≥ 400
	Väljaõppeta kasutajad, kellel on suur risk nakatuda	≥ 200

(¹) Iga kehavedeliku (nt täisveri, uriin, sülg jt) puhul, mille jaoks seadet võib väidetavalt kasutada, tehakse enesetestimise seadme tundlikkus ja spetsiifilisus väljaõppeta kasutaja käes kindlaks patsiendi nakkuseisundi põhjal, mis on kinnitatud.

(²) Tulemuste tõlgendamise uuringus loevad ja tõlgendavad testitulemusi 100 väljaõppeta kasutajat – iga kasutaja loeb tulemusi, mis jäävad konkreetsesse reaktiivsuse vahemikku. Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

(³) Testid tehakse enne tulemuste tõlgendamise uuringut ja nendes kasutatakse võimaluse korral tootja kavandatud tüüpi proove. Testid võib tehisproovidega, mis põhinevad vastavat tüüpi proovi looduslikul maatriksil.

(⁴) Suurema osa proovidest peavad moodustama proovid, mis on nõrgalt positiivses vahemikus testi läviväärtuse või avastamispiiri lähedal.

INIMESE T-RAKKUDE LÜMFOTROOPSE VIIRUSE (HTLV) NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse inimese T-rakkude lümfotroopse viiruse (HTLV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse HTLV-1 või -2 vastaste antikehade (HTLV-1/2 antikehad) esmaanalüüside suhtes, mis ei ole kiirtestid.

Tabelit 2 kohaldatakse HTLV-1/2 antikehade esmaanalüüside suhtes, mis on kiirtestid.

Tabelit 3 kohaldatakse HTLV-1/2 antikehade kinnitavate analüüside suhtes.

Tabelit 4 kohaldatakse HTLV-1/2 jaoks ette nähtud NAT-seadmete suhtes.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: HTLV-1/2 antikehad

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 300 (HTLV-1) ≥ 100 (HTLV-2) sh 25 positiivset samal päeval võetud värsket seerumiproovi (≤ 1 päev pärast proovivõttu)	Kõik tõesed positiivsed proovid peavad osutama positiivseks.
	Serokonversiooni paneelid	Määratakse kindlaks võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele, kui see on asjakohane.
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed, sarnase viirusnakkusega seotud või rasedatelt naistelt võetud proovid)	

⁽¹⁾ Uuritakse vähemalt kahe verekeskuse veredoonoreid ning kasutatakse järjestikuseid vereploovutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.

Tabel 2. Kiirtestid: HTLV-1/2 antikehad

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 300 (HTLV-1) ≥ 100 (HTLV-2)	Kõik tõsed positiivsed proovid peavad osutama positiivseks.
	Serokonversiooni paneelid	Määratakse kindlaks võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele, kui see on asjakohane.
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid)	$\geq 1\,000$	$\geq 99\%$
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 200 proovi rasedatelt Kokku ≥ 100 muud võimaliku ristreaktsiooniga proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed või sarnase nakkusega seotud proovid)	

Tabel 3. Kinnitavad analüüsid: HTLV-1/2 antikehad

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 200 (HTLV-1) ≥ 100 (HTLV-2)	Proov tuvastatakse kinnitatud positiivse või ebaselge tulemusega proovina, mitte negatiivse proovina.
	Serokonversiooni paneelid	Määratakse kindlaks võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele, kui see on asjakohane.
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorid	≥ 200	Valepositiivseid tulemusi ei ole.
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 50 (sh proovid rasedatelt, teistes kinnitavates analüüsides ebaselge tulemusega proovid)	

Tabel 4. HTLV-1/2 jaoks ette nähtud NAT-seadmed

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübriidimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusala kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	Rahvusvahelised etalonpreparaadid	NATi tundlikkus ja avastamispiir valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks. Avastamispiir esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probitanalüüsi) (¹). Kvantitatiivne NAT: alumise ja ülemise määramispiiri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine Korratavus eri kontsentratsioonidel	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Tundlikkus HTLV-1 ja HTLV-2 genotüüpide suhtes	Kõik asjaomased genotüübid, eelistatavalt rahvusvaheliste etalonainetena Harvaesinevate HTLV genotüüpide võimalikud asendused (kvantifitseeritakse nõuetekohaste meetodite abil): rakukultuuri supernatandid; <i>in vitro</i> transkriptid; plasmiidid	Kvalitatiivne NAT: vähemalt 10 proovi genotüübi või alatüübi kohta Kvantitatiivne NAT: lahjenduste seeria kvantifitseerimistõhususe tõendamiseks	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorite proovid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 500 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele

Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 10 inimese retroviiruse (nt HIV-1, HIV-2) suhtes positiivset proovi	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ülekandumine	HTLV RNA suhtes tugevalt positiivsed proovid; HTLV RNA suhtes negatiivsed proovid	Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Tuvastamine sõltuvalt antikehade esinemisest	HTLV RNA suhtes positiivsed proovid: HTLV-vastaste antikehade suhtes negatiivsed, HTLV-vastaste antikehade suhtes positiivsed	Serokonversioonieelsed (HTLV-vastaste antikehade suhtes negatiivsed) ja serokonversioonijärgsed (HTLV-vastaste antikehade suhtes positiivsed) proovid	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Üldine veamäär süsteemis	HTLV RNA suhtes nõrgalt positiivsed proovid	Testitakse ≥ 100 proovi, mis on HTLV RNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab viiruse kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed

(¹) Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

C-HEPATIIDI VIIRUSE (HCV) NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS**Kohaldamisala**

Käesolevat lisa kohaldatakse C-hepatiidi viiruse (HCV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse HCV-vastaste antikehade (HCV antikehad) esmaanalüüside ja HCV antigeeni/antikehade (HCV Ag/Ab) kombineeritud testide suhtes, mis ei ole kiirtestid.

Tabelit 2 kohaldatakse HCV antikehade ja HCV Ag/Ab esmaanalüüside suhtes, mis on kiirtestid.

Tabelit 3 kohaldatakse HCV antikehade kinnitavate ja lisaanalüüside suhtes.

Tabelit 4 kohaldatakse HCV antigeeni testide ja HCV Ag/Ab testide suhtes.

Tabelit 5 kohaldatakse HCV RNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks kasutatavate NAT-seadmete suhtes.

Tabelit 6 kohaldatakse enesetestimiseks ette nähtud HCV testide suhtes.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: HCV antikehad, HCV Ag/Ab (antikehade tuvastamise nõuded)

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 Sh nakkuse eri staadiumeid ja antikehade eri mustreid kajastavad proovid HCV genotüübid 1–4: > 20 proovi genotüübi kohta (sh genotüübi 4 mitte-A-alatüüpe hõlmavad proovid); HCV genotüübid 5 ja 6: > 5 proovi kummagi genotüübi kohta; sh 25 positiivset samal päeval võetud värsket seerumiproovi (≤ 1 päev pärast proovivõttu)	Kõik tõesed positiivsed proovid peavad osutama positiivseks.
	Serokonversiooni paneelid	≥ 30 paneeli HCV-seoselise serokonversiooni paneelid HCV antigeeni ja antikehade (HCV Ag/Ab) kombineeritud testide hindamiseks algavad ühe või mitme negatiivse vereprooviga ning koosnevad HCV-nakkuse varajases staadiumis võetud (HCV kapsiidiantigeeni ja/või HCV RNA suhtes positiivsetest, kuid HCV-vastaste antikehade suhtes negatiivsetest) proovidest.	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele. HCV Ag/Ab testide tundlikkus varajases staadiumis HCV-nakkuse suhtes on suurem kui ainult HCV antikehadel põhinevatel testidel.

Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed, sarnase viirusnakkusega seotud või rasedatelt naistelt võetud proovid)	

⁽¹⁾ Uuritakse vähemalt kahe verekeskuse veredoonoreid ning kasutatakse järjestikuseid vere loovutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.

Tabel 2. Kiirtestid: HCV antikehad, HCV Ag/Ab (antikehade tuvastamise nõuded)

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 Sh nakkuse eri staadiumeid ja antikehade eri mustreid kajastavad proovid HCV genotüübid 1–4: > 20 proovi genotüübi kohta (sh genotüübi 4 mitte-A-alatüüpe hõlmavad proovid); HCV genotüübid 5 ja 6: > 5 proovi kummagi genotüübi kohta;	Kõik tõesed positiivsed proovid peavad osutama positiivseks.
	Serokonversiooni paneelid	≥ 30 paneeli HCV-seoselise serokonversiooni paneelid HCV antigeeni ja antikehade (HCV Ag/Ab) kombineeritud testide hindamiseks algavad ühe või mitme negatiivse vereprooviga ning koosnevad HCV-nakkuse varajases staadiumis võetud (HCV kapsiidiantigeeni ja/või HCV RNA suhtes positiivsetest, kuid HCV-vastaste antikehade suhtes negatiivsetest) proovidest.	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele. HCV Ag/Ab testide tundlikkus varajases staadiumis HCV-nakkuse suhtes on suurem kui ainult HCV antikehadel põhinevatel testidel.
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid) ¹	≥ 1 000	≥ 99 %
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 200 proovi rasedatelt Kokku ≥ 100 muud võimaliku ristreaktsiooniga proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed või sarnase nakkusega seotud proovid)	

Tabel 3. Kinnitavad ja lisaanalüüsid: HCV antikehad

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 300 Sh nakkuse eri staadiumeid ja antikehade eri mustreid kajastavad proovid HCV genotüübid 1–4: > 20 proovi (sh genotüübi 4 mitte-A-alatüüpe hõlmavad proovid); HCV genotüüp 5: > 5 proovi; HCV genotüüp 6: nii palju proove, kui on saadaval	Proov tuvastatakse kinnitatud positiivse või ebaselge tulemusega proovina, mitte negatiivse proovina.
	Serokonversiooni paneelid	≥ 15 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele.
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorid	≥ 200	Valepositiivseid tulemusi ei ole / neutralisatsiooni ei ole.
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 50 (sh proovid rasedatelt, teistes kinnitavates analüüsides ebaselge tulemusega proovid)	

Tabel 4. Antigeenitestid: HCV antigeen, HCV Ag/Ab (antigeeni tuvastamise nõuded)

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 25 HCV kapsiidiantigeeni ja/või HCV RNA suhtes positiivset, kuid HCV-vastaste antikehade suhtes negatiivset proovi, mis hõlmavad HCV genotüüpe 1–6 (kui konkreetne genotüüp pole kättesaadav, esitatakse sellekohane põhjendus)	Kõik tõsed positiivsed proovid peavad osutama positiivseks.
	Serokonversiooni paneelid	≥ 20 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli HCV-seoselised serokonversiooni paneelid HCV antigeeni ja antikehade kombineeritud testide hindamiseks algavad ühe või mitme negatiivse vereprooviga ning koosnevad HCV-nakkuse varajases staadiumis võetud (HCV kapsiidiantigeeni ja/või HCV RNA suhtes positiivsetest, kuid HCV-vastaste antikehade suhtes negatiivsetest) proovidest.	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele. HCV antigeeni ja antikehade kombineeritud testide tundlikkus varajases staadiumis HCV-nakkuse suhtes on suurem kui ainult HCV antikehadel põhinevatel testidel.

Analüütiline tundlikkus	WHO rahvusvaheline HCV kapsiidiantigeeni standard (PEI 129096/12)	Lahjenduste seeria	
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorid	≥ 200	≥ 99,5 % pärast neutralisatsiooni või kui neutralisatsioonitest ei ole kättesaadav, siis pärast proovi staatuse kontrollimist
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 50	

Tabel 5. NAT-seadmed HCV RNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübrideerimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeri või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeri või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusosal kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	WHO rahvusvaheline HCV RNA standard (või kalibreeritud etalonained)	NATi tundlikkus ja avastamispiir valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks. Avastamispiir esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probitanalüüsi) (1). Kvantitatiivne NAT: alumise ja ülemise määramispiiri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine Korratavus eri kontsentratsioonidel	Vastavalt uusimale tehnika tasemele

Tundlikkus HCV genotüüpide suhtes	Kõik asjaomased genotüübid/alatüübid, eelistatavalt rahvusvaheliste etalonainetena Harvaesinevate HCV genotüüpide võimalikud asendused (kvantifitseeritakse nõuetekohaste meetodite abil): <i>in vitro</i> transkriptid; plasmiidid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 10 proovi genotüübi või alatüübi kohta Kvantitatiivne NAT: lahjenduste seeria kvantifitseerimistõhususe tõendamiseks	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid, mis kajastavad tavapäraseid kasutustingimusi (nt ei toimu proovide eelvalikut)	Kvantitatiivne NAT: ≥ 100 Paralleelselt saadakse tulemused teise NAT-põhise süsteemiga	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
	Serokonversiooni paneelid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 10 paneeli Paralleelselt saadakse tulemused teise NAT-põhise süsteemiga	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorite proovid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 500 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	> 10 inimese flaviviiruse (nt HGV, YFV) suhtes positiivset proovi	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ülekandumine	HCV RNA suhtes tugevalt positiivsed proovid; HCV RNA suhtes negatiivsed proovid	Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Tuvastamine sõltuvalt antikehade esinemisest	HCV RNA suhtes positiivsed proovid; HCV antikehade suhtes negatiivsed, HCV antikehade suhtes positiivsed	Serokonversioonieelsed (HCV antikehade suhtes negatiivsed) ja serokonversioonijärgsed (HCV antikehade suhtes positiivsed) proovid	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Üldine veamäär süsteemis	HCV RNA suhtes nõrgalt positiivsed proovid	Testitakse ≥ 100 proovi, mis on HCV RNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab viiruse kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed

(¹) Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

Tabel 6. HCV testid enesetestimiseks – lisanõuded

Toimivusnäitaja	Proovid ⁽¹⁾	Väljaõppeta kasutajate arv
Tulemuste tõlgendamine ⁽²⁾	Väljaõppeta kasutajate tulemuste tõlgendused ⁽³⁾ kajastavad järgmisi reaktiivsuse vahemikke: — mittereaktiivne, — reaktiivne, — nõrgalt reaktiivne ⁽⁴⁾ , — kehtetu.	≥ 100
Diagnostiline tundlikkus	Teadaolevalt positiivsed väljaõppeta kasutajad	≥ 200
Diagnostiline spetsiifilisus	Väljaõppeta kasutajad, kes ei tea oma seisundit	≥ 400
	Väljaõppeta kasutajad, kellel on suur risk nakatuda	≥ 200

⁽¹⁾ Iga kehavedeliku (nt täisveri, uriin, sülg jt) puhul, mille jaoks seadet võib väidetavalt kasutada, tehakse enesetestimise seadme tundlikkus ja spetsiifilisus väljaõppeta kasutaja käes kindlaks patsiendi nakkuseseisundi põhjal, mis on kinnitatud.

⁽²⁾ Tulemuste tõlgendamise uuringus loevad ja tõlgendavad testitulemusi 100 väljaõppeta kasutajat – iga kasutaja loeb tulemusi, mis jäävad konkreetsesse reaktiivsuse vahemikku. Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

⁽³⁾ Testid tehakse enne tulemuste tõlgendamise uuringut ja nendes kasutatakse võimaluse korral tootja kavandatud tüüpi proove. Testid võib tehisproovidega, mis põhinevad vastavat tüüpi proovi looduslikul maatriksil.

⁽⁴⁾ Suurema osa proovidest peavad moodustama proovid, mis on nõrgalt positiivses vahemikus testi läviväärtuse või avastamispiiri lähedal.

B-HEPATIIDI VIIRUSE (HBV) NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS**Kohaldamisala**

Käesolevat lisa kohaldatakse B-hepatiidi viiruse (HBV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni (HBsAg) esmaanalüüside ja B-hepatiidi viiruse kapsiidiantigeeni vastaste antikehade (anti-HBc) esmaanalüüside suhtes, mis ei ole kiirtestid.

Tabelit 2 kohaldatakse HBsAg ja anti-HBc esmaanalüüside suhtes, mis on kiirtestid.

Tabelit 3 kohaldatakse HBsAg kinnitavate analüüside suhtes.

Tabelit 4 kohaldatakse järgmiste B-hepatiidi viiruse markerite analüüside suhtes: B-hepatiidi pinnaantigeeni vastased antikehad (anti-HBs), B-hepatiidi viiruse kapsiidiantigeeni vastased IgM-tüüpi antikehad (anti-HBc IgM), B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeeni vastased antikehad (anti-HBe) ja B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen (HBeAg).

Tabelit 5 kohaldatakse HBV desoksüribonukleiinhappe (DNA) kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks kasutatavate NAT-seadmete suhtes.

Tabelit 6 kohaldatakse enesetestimiseks ette nähtud HBV testide suhtes.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: HBsAg, anti-HBc

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 Anti-HBc: sh HBV eri markerite hindamine HBsAg: sh HBV eri genotüübid / alatüübid / mutandid Anti-HBc või HBsAg: sh 25 positiivset samal päeval võetud värsket seerumiproovi (≤ 1 päev pärast proovivõttu)	Üldine toimivus peab olema vähemalt samaväärne võrdlusseadme omaga.
	Serokonversiooni paneelid	HBsAg analüüsid: ≥ 30 paneeli Anti-HBc analüüsid: määratakse kindlaks võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele (anti-HBc puhul kohaldatakse seda juhul, kui see on asjakohane).
Analüütiline tundlikkus	WHO kolmas rahvusvaheline HBsAg standard (alatüübid ayw1/adw2, HBV genotüüp B4, NIBSC kood: 12/226)		HBsAg analüüsid: $< 0,130$ RÜ/ml

Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid) (¹)	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed, sarnase viirusnakkusega seotud või rasedatelt naistelt võetud proovid)	

(¹) Uuritakse vähemalt kahe verekeskuse veredoonoreid ning kasutatakse järjestikuseid vereloovutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.

Tabel 2. Kiirtestid: HBsAg, anti-HBc

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 Sh HBV eri markerite hindamine Sh HBV eri genotüübid / alatüübid / mutandid	Üldine toimivus peab olema vähemalt samaväärne võrdlusseadme omaga.
	Serokonversiooni paneelid	HBsAg analüüsid: ≥ 30 paneeli Anti-HBc analüüsid: määratakse kindlaks võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele (anti-HBc puhul kohaldatakse seda juhul, kui see on asjakohane).
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid)	≥ 1 000	HBsAg analüüsid: ≥ 99 % Anti-HBc analüüsid: ≥ 99 %
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 200 proovi rasedatelt Kokku ≥ 100 muud võimaliku ristreaktsiooniga proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed või sarnase nakkusega seotud proovid)	

Tabel 3. Kinnitavad analüüsid: HBsAg

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 300 Sh proovid nakkuse eri staadiumidest Sh 20 tugevalt positiivset proovi (>26 RÜ/ml); 20 proovi läviväärtusele lähedaste kontsentratsioonidega	Õige tuvastamine positiivse (või ebaselge tulemusega) proovina, mitte negatiivse proovina
	Serokonversiooni paneelid	≥ 15 serokonversiooni / väikese tiitriga paneeli	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele.
Analüütiline tundlikkus	WHO kolmas rahvusvaheline HBsAg standard (alatüübid ayw1/adw2, HBV genotüüp B4, NIBSC kood: 12/226)		
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 10 valepositiivset proovi, mis on saadud esmaanalüüsi puhul tehtud toimivuse hindamise tulemusena	Valepositiivseid tulemusi ei ole / neutralisatsiooni ei ole.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 50	

Tabel 4. HBV markerite analüüsid: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

Toimivusnäitaja		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 100 vaksineeritud ≥ 100 loomulikult nakatunud	≥ 200 Sh proovid nakkuse eri staadiumidest (äge, krooniline jne)	≥ 200 Sh proovid nakkuse eri staadiumidest (äge, krooniline jne)	≥ 200 Sh proovid nakkuse eri staadiumidest (äge, krooniline jne)	≥ 98 % (Anti-HBc IgM puhul kohaldatav üksnes nakkuse ägedas staadiumis võetud proovide suhtes)
	Serokonversiooni paneelid	10 anti-HBs-i hõlmavat serokonversiooni paneeli või järelproovi	Kui võimalik	Kui võimalik	Kui võimalik	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele (anti-HBc IgM, anti-HBe ja HBeAg puhul kohaldatakse seda juhul, kui see on asjakohane)

Analüütiline tundlikkus	Standardid	WHO teine rahvusvaheline B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni vastase inimese immunoglobuliini (anti-HBs) standard, NIBSC kood: 07/164		WHO esimene rahvusvaheline B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeeni vastaste antikehade (anti-HBe) standard, PEI kood: 129095/12	WHO esimene rahvusvaheline B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeeni (HBeAg) standard, PEI kood: 129097/12	Anti-HBs: < 10 mRÜ/ml
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 500 Sh kliinilised proovid ≥ 50 võimaliku segava mõjuga proovi	≥ 200 vereploovutust ≥ 200 kliinilist proovi ≥ 50 võimaliku segava mõjuga proovi	≥ 200 vereploovutust ≥ 200 kliinilist proovi ≥ 50 võimaliku segava mõjuga proovi	≥ 200 vereploovutust ≥ 200 kliinilist proovi ≥ 50 võimaliku segava mõjuga proovi	≥ 98 %

Tabel 5. NAT-seadmed HBV DNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübridimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusosal kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	WHO rahvusvaheline HBV DNA standard (või kalibreeritud etalonained)	NATi tundlikkus ja avastamiskiir valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks. Avastamiskiiri esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probit analüüsi) (1). Kvantitatiivne NAT: alumise ja ülemise määramiskiiri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine Korratavus eri kontsentratsioonidel	Vastavalt uusimale tehnika tasemele

Tundlikkus HBV genotüüpide suhtes	WHO rahvusvaheline võrdluspaneel: HBV DNA (HBV genotüübid) Kõik asjaomased genotüübid/alatüübid, eelistatavalt rahvusvaheliste etalonainetena Harvaesinevate HBV genotüüpide võimalikud asendused (kvantifitseeritakse nõuetekohaste meetodite abil): plasmiidid; tehis-DNA	Kvalitatiivne NAT: vähemalt 10 proovi genotüübi või alatüübi kohta Kvantitatiivne NAT: lahjenduste seeria kvantifitseerimistõhususe tõendamiseks	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid, mis kajastavad tavapäraseid kasutustingimusi (proovide eelvalikut ei toimu)	Kvantitatiivne NAT: ≥ 100 Paralleelselt saadakse tulemused teise NAT-põhise süsteemiga	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
	Serokonversiooni paneelid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 10 paneeli Paralleelselt saadakse tulemused teise NAT-põhise süsteemiga	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorite proovid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 500 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid		Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ülekandumine	HBV DNA suhtes tugevalt positiivsed proovid; HBV DNA suhtes negatiivsed proovid	Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Tuvastamine sõltuvalt antikehade esinemisest	HBV DNA suhtes positiivsed proovid: HBV-vastaste antikehade suhtes negatiivsed, HBV-vastaste antikehade suhtes positiivsed	Serokonversioonieelsed (HBV-vastaste antikehade suhtes negatiivsed) ja serokonversioonijärgsed (HBV-vastaste antikehade suhtes positiivsed) proovid	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Üldine veamäär süsteemis	HBV DNA suhtes nõrgalt positiivsed proovid	Testitakse ≥ 100 proovi, mis on HBV DNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab viiruse kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed

(¹) Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

Tabel 6. HBV testid enesetestimiseks – lisanõuded

Toimivusnäitaja	Proovid ⁽¹⁾	Väljaõppeta kasutajate arv
Tulemuste tõlgendamine ⁽²⁾	Väljaõppeta kasutajate tulemuste tõlgendused ⁽³⁾ kajastavad järgmisi reaktiivsuse vahemikke: — mittereaktiivne, — reaktiivne, — nõrgalt reaktiivne ⁽⁴⁾ , — kehtetu.	≥ 100
Diagnostiline tundlikkus	Teadaolevalt positiivsed väljaõppeta kasutajad	≥ 200
Diagnostiline spetsiifilisus	Väljaõppeta kasutajad, kes ei tea oma seisundit	≥ 400 proovi
	Väljaõppeta kasutajad, kellel on suur risk nakatuda	≥ 200

⁽¹⁾ Iga kehavedeliku (nt täisveri, uriin, sülg jt) puhul, mille jaoks seadet võib väidetavalt kasutada, tehakse enesetestimise seadme tundlikkus ja spetsiifilisus väljaõppeta kasutaja käes kindlaks patsiendi nakkuseseisundi põhjal, mis on kinnitatud.

⁽²⁾ Tulemuste tõlgendamise uuringus loevad ja tõlgendavad testitulemusi 100 väljaõppeta kasutajat – iga kasutaja loeb tulemusi, mis jäävad konkreetsesse reaktiivsuse vahemikku. Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

⁽³⁾ Testid tehakse enne tulemuste tõlgendamise uuringut ja nendes kasutatakse võimaluse korral tootja kavandatud tüüpi proove. Testid võib tehisproovidega, mis põhinevad vastavat tüüpi proovi looduslikul maatriksil.

⁽⁴⁾ Suurema osa proovidest peavad moodustama proovid, mis on nõrgalt positiivses vahemikus testi läviväärtuse või avastamispiiri lähedal.

D-HEPATIIDI VIIRUSE (HDV) NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS**Kohaldamisala**

Käesolevat lisa kohaldatakse D-hepatiidi viiruse (HDV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse järgmiste D-hepatiidi viiruse markerite tuvastamiseks (sh kinnitamiseks) või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes: D-hepatiidi viiruse vastased antikehad (HDV antikehad), D-hepatiidi viiruse vastased IgM-tüüpi antikehad (anti-HDV IgM) ja delta-antigeen.

Tabelit 2 kohaldatakse HDV RNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks kasutatavate NAT-seadmete suhtes.

Tabel 1. HDV markerite analüüsid: HDV antikehad, anti-HDV IgM, delta-antigeen

Toimivusnäitaja		HDV antikehad	Anti-HDV IgM	Delta-antigeen	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 100 HBV koinfektsiooni markerite täpsustamine	≥ 50 HBV koinfektsiooni markerite täpsustamine	≥ 10 HBV koinfektsiooni markerite täpsustamine	≥ 98 %
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 200 Sh kliinilised proovid ≥ 50 võimaliku segava mõjuga proovi	≥ 200 Sh kliinilised proovid ≥ 50 võimaliku segava mõjuga proovi	≥ 200 Sh kliinilised proovid ≥ 50 võimaliku segava mõjuga proovi	≥ 98 %

Tabel 2. NAT-seadmed HDV RNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübriidimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusl al kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	WHO esimene rahvusvaheline HDV RNA standard, PEI kood: 7657/12	NATi tundlikkus ja avastamispääri valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks. Avastamispääri esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probitanalüüsi) ⁽¹⁾ . Kvantitatiivne NAT: alumise ja ülemise määramispääri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine Korratavus eri kontsentratsioonidel	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Tundlikkus HDV genotüüpide suhtes	Kõik asjaomased genotüübid/alatüübid, eelistatavalt rahvusvaheliste etalonainetena Harvaesinevate HDV genotüüpide võimalikud asendused (kvantifitseeritakse nõuetekohaste meetodite abil): plasmiidid; tehis-RNA	Kvantitatiivne NAT: lahjenduste seeria kvantifitseerimistõhususe tõendamiseks	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorite proovid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 100 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid		Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ülekandumine	HDV RNA suhtes tugevalt positiivsed proovid; HDV RNA suhtes negatiivsed proovid	Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Üldine veamäär süsteemis	HDV RNA suhtes nõrgalt positiivsed proovid	Testitakse ≥ 100 proovi, mis on HDV RNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab viiruse kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed

⁽¹⁾ Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

VARIANTSE CREUTZFELDTI-JAKOBI TÕVE (vCJT) MARKERITE TUVASTAMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse variantse Creutzfeldti-Jakobi tõve (vCJT) markerite tuvastamiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse vCJT markerite tuvastamiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabel 1. vCJT markerite tuvastamiseks ette nähtud seadmed

Toimivusnäitaja	Materjal	Proovide arv	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	Inimese vereplasmale lisatud, vCJTga nakatunud ajukude (WHO viitenumber: NHBY0/0003)	≥ 24 paralleelproovi WHO numbriga NHBY0/0003 materjali igast kolmest lahjendusest (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	24 paralleelproovist 23 tuvastatakse lahjendusel 1×10^4
	Inimese vereplasmale lisatud, vCJTga nakatunud põrnakude (10-protsendiline põrna homogenaat, NIBSC viitenumber: NHSY0/0009)	≥ 24 paralleelproovi NIBSC numbriga NHSY0/0009 materjali igast kolmest lahjendusest (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	24 paralleelproovist 23 tuvastatakse lahjendusel 1×10
Diagnostiline tundlikkus	Proovid sobivatelt mudelloomadelt	Nii palju proove kui mõistlik ja võimalik, vähemalt 10 proovi	90 %
	Teadaolevalt kliinilise vCJT-ga inimestelt võetud proovid	Nii palju proove kui mõistlik ja võimalik, vähemalt 10 proovi	90 %
		Ainult juhul, kui 10 proovi ei ole saadaval: — 6–9 testitavat proovi; — testida tuleb kõiki kättesaadavaid proove;	– maksimaalselt üks valenegatiivne tulemus
Analüütiline spetsiifilisus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 100 proovi	
Diagnostiline spetsiifilisus	Inimese normaalse vereplasma proovid piirkonnast, kus veiste spongiformse entsefalopaatiaga (BSE) kokkupuute määr on väike	$\geq 5\,000$	$\geq 99,5\%$

TSÜTOMEGALOVIIIRUSE (CMV) NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse tsütomegaloviiruse (CMV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse kõikide CMV-vastaste antikehade (kõik CMV antikehad) ja CMV-vastaste IgG-tüüpi antikehade (anti-CMV IgG) esmaanalüüside suhtes.

Tabelit 2 kohaldatakse CMV DNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks kasutatavate NAT-seadmete suhtes.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: Kõik CMV antikehad ja anti-CMV IgG

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 Sh hiljutist ja varasemat CMV-nakkust kajastavad proovid, väikese ja suure tiitriga positiivsed proovid	≥ 99 % tundlikkus kinnitatava varasema nakkuse suhtes ⁽¹⁾ ; üldine tundlikkus, sh hiljutise nakkuse suhtes ⁽²⁾ , peab olema vähemalt samaväärne võrdlusseadme omaga
	Serokonversiooni paneelid	Testitakse võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnikale tasemele.
Analüütiline tundlikkus	Standardid	WHO rahvusvaheline anti-CMV IgG standard (PEI kood: 136616/17) Tiitri määramisel ja kvantitatiivsete andmete esitamisel	
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 400 ⁽³⁾ CMV suhtes negatiivset proovi selekteerimata doonoritelt, võrrelduna mõne muu CMV-testi tulemustega	≥ 99 %
	Haiglaravil olevad patsiendid ⁽⁴⁾	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga ⁽⁵⁾ proovid	Kokku ≥ 100 proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed, sarnaste viiruste või muude nakkusetekitajatega seotud või rasedatelt naistelt võetud proovid)	

⁽¹⁾ Sh testitakse muid CMV parameetreid (nt CMV-IgM, aviidsus, immunoblotanalüüs) või varasemaid/järelproove, et selgitada välja proovi tegelik staatus.

⁽²⁾ Lisatestimine hiljutise CMV-nakkuse (esmise nakkuse või taasnakkumise) kinnitamiseks: nt CMV-IgM, IgG aviidsus, immunoblotanalüüs.

⁽³⁾ Sellele vastav algne doonorite arv on 1000, eeldusel, et CMV levimus on 60 %.

⁽⁴⁾ Sh siirdamist ootavad patsiendid.

⁽⁵⁾ Hõlmab sarnaseid β-herpesviirusi (HHV-6, HHV-7).

Tabel 2. NAT-seadmed CMV DNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübrideerimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusala kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	WHO esimene rahvusvaheline inimese CMV DNA standard (09/162; 5 000 000 RÜd viaali kohta) (või kalibreeritud etalonained)	NATi tundlikkus ja avastamispiir valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks. Avastamispiir esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probitanalüüsi) ⁽¹⁾ . Kvantitatiivne NAT: alumise ja ülemise määramispiiri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine Korratavus eri kontsentratsioonidel	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline tundlikkus Tundlikkus CMV tüvede suhtes	Võrdlusseadmega CMV DNA suhtes positiivsena tuvastatud proovid patsientidelt Võimaliku asendusena võib kasutada CMV suhtes positiivsete rakukultuuride lahjenduste seeriat.	Kvalitatiivne NAT: ≥ 100 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100 Lahjenduste seeria kvantifitseerimistõhususe tõendamiseks	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorite proovid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 500 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele

Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 20 proovi Sh sarnaste inimese herpesviiruste, nt EBV, HHV6 või VZV suhtes positiivsed proovid inimestelt Võimaliku asendusena võib kasutada herpesviiruste suhtes positiivseid rakukultuure.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ülekandumine	CMV DNA suhtes tugevalt positiivsed proovid; CMV DNA suhtes negatiivsed proovid	Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Üldine veamäär süsteemis	CMV DNA suhtes nõrgalt positiivsed proovid	Testitakse ≥ 100 proovi, mis on CMV DNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab viiruse kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed

(¹) Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

EPSTEINI-BARRI VIIRUSE (EBV) NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse Epstein-Barr viiruse (EBV) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse EBV kapsiidiantigeeni vastaste IgG-tüüpi antikehade (anti-EBV VCA IgG) esmaanalüüside suhtes.

Tabelit 2 kohaldatakse EBV DNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks kasutatavate NAT-seadmete suhtes.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: anti-EBV VCA IgG

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 Sh hiljutist ja varasemat EBV nakkust kajastavad proovid, väikese ja suure tiitriga positiivsed proovid	≥ 99 % kinnitatava varasema nakkuse suhtes ⁽¹⁾ ; üldine tundlikkus, sh hiljutise nakkuse suhtes ⁽²⁾ , peab olema vähemalt samaväärne võrdlusseadme omaga
	Serokonversiooni paneelid	Testitakse võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele.
Analüütiline tundlikkus	Standardid	Rahvusvahelised võrdlusreaktiivid, kui need on olemas	
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 200 ⁽³⁾ EBV suhtes negatiivset proovi selekteerimata doonoritelt, võrrelduna mõne muu EBV testimisseadme tulemustega	≥ 99 %
	Haiglaravil olevad patsiendid ⁽⁴⁾	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi (nt reumatoidfaktori suhtes positiivsed, sarnaste viiruste või muude nakkusetekitajatega seotud või rasedatelt naistelt võetud proovid)	

⁽¹⁾ Sh testitakse muid EBV markereid ja parameetreid (nt VCA-IgM, EBNA-1 IgG, immunoblotanalüüs) või varasemaid/järelproove, et selgitada välja proovi tegelik staatus.

⁽²⁾ Lisatestimine hiljutise EBV nakkuse kinnitamiseks: nt VCA-IgM, IgG aviidsus, immunoblotanalüüs.

⁽³⁾ Eeldusel, et EBV eeldatav levimus on 80 %, on vastav algne doonorite arv 1000.

⁽⁴⁾ Sh siirdamist ootavad patsiendid.

Tabel 2. NAT-seadmed EBV DNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübrideerimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusala kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	WHO esimene rahvusvaheline inimese EBV DNA standard (09/260; 5 000 000 RÜd viaali kohta) (või kalibreeritud etalonained)	NATi tundlikkus ja avastamispiir valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks. Avastamispiir esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probitanalüüsi) (¹). Kvantitatiivne NAT: alumise ja ülemise määramispiiri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine Korratavus eri kontsentratsioonidel	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline tundlikkus Tundlikkus EBV tüvede suhtes	Võrdlusseadmega EBV DNA suhtes positiivsetena tuvastatud proovid patsientidelt Võimaliku asendusena võib kasutada EBV suhtes positiivsete rakukultuuride lahjenduste seeriat.	Kvalitatiivne NAT: ≥ 100 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100 Lahjenduste seeria kvantifitseerimistõhususe tõendamiseks	
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	Kvalitatiivne NAT: ≥ 500 Kvantitatiivne NAT: ≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 20 proovi Sh sarnaste inimese herpesviiruste, nt CMV, HHV6 või VZV suhtes positiivsed proovid inimestelt Võimaliku asendusena võib kasutada herpesviiruste suhtes positiivseid rakukultuure.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele

Ülekandumine	EBV DNA suhtes tugevalt positiivsed proovid; EBV DNA suhtes negatiivsed proovid	Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Üldine veamäär süsteemis	EBV DNA suhtes nõrgalt positiivsed proovid	Testitakse ≥ 100 proovi, mis on EBV DNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab viiruse kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed

(¹) Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

TREPONEMA PALLIDUM'i PÕHJUSTATUD NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse *Treponema pallidum*'i (*T. pallidum*) põhjustatud nakkuse markerite tuvastamiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse *T. pallidum*'i vastaste antikehade esmaanalüüside suhtes.

Tabelit 2 kohaldatakse *T. pallidum*'i vastaste antikehade kinnitavate ja lisaanalüüside suhtes.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: *T. pallidum*'i vastased antikehad

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	Kokku ≥ 200 positiivset proovi, võimaluse korral nakkuse eri staadiumidest, sh tugevalt ja nõrgalt positiivsed proovid, mis on osutunud <i>T. pallidum</i> 'i vastaste eri antikehade suhtes positiivseks vähemalt kahes eri seroloogilises testis (üks neist immunoensüümanalüüs)	Üldine tundlikkus $\geq 99,5\%$
	Serokonversiooni paneelid	Vähemalt üks serokonversiooni paneel, võimaluse korral rohkem, sh nakkuse varajast staadiumi kajastavad üksikproovid	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele.
Analüütiline tundlikkus	Standardid	WHO rahvusvahelised standardid Võimaluse korral standard NIBSC koodiga 05/132	
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata veredoonorid (sh esmakordsed doonorid) ⁽¹⁾	$\geq 5\,000$	$\geq 99,5\%$
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi, sh järgmised proovid: IgG immunoblotanalüüsis <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> suhtes positiivsed proovid; HIV antikehade suhtes positiivsed proovid; reumatoidfaktori suhtes positiivsed proovid; muid sarnaseid mikroorganisme/nakkusetekitajaid sisaldavad proovid; proovid süsteemse erütematoosluupusega (SLE) patsientidelt; fosfolipiidide vastaste antikehade suhtes positiivsed proovid; proovid rasedatelt jne.	

⁽¹⁾ Uuritakse vähemalt kahe verekeskuse veredoonoreid ning kasutatakse järjestikuseid vereloomutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.

Tabel 2. Kinnitavad ja lisaanalüüsid: *T. pallidum*'i vastased antikehad

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 300 positiivset proovi nakkuse eri staadiumidest (varajane esmane süüfilis, teisene staadium, hiline staadium), sh tugevalt positiivsed proovid, 50 proovi, mis on osutunud <i>T. pallidum</i> 'i vastaste eri antikehade suhtes nõrgalt positiivseks vähemalt kahes eri seroloogilises testis (üks neist immunoensüümanalüüs)	99 % proovidest tuvastatakse kinnitatud positiivse või ebaselge tulemusega proovina
	Serokonversiooni paneelid	Vähemalt üks serokonversiooni paneel, võimaluse korral rohkem, sh nakkuse varajast staadiumi kajastavad üksikproovid	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele.
Analüütiline tundlikkus	Standardid	WHO rahvusvahelised standardid Standard NIBSC koodiga 05/132	
Diagnostiline spetsiifilisus	Veredoonorid	≥ 200	≥ 99 %
	Kliinilised proovid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 50, sh proovid rasedatelt, teistes kinnitavates analüüsides ebaselge tulemusega proovid	

TRYPANOSOMA CRUZI PÕHJUSTATUD NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) põhjustatud nakkuse markerite tuvastamiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse *T. cruzi* vastaste antikehade esmaanalüüside suhtes.

Tabelit 2 kohaldatakse *T. cruzi* vastaste antikehade kinnitavate ja lisaanalüüside suhtes.

Tabelit 3 kohaldatakse *T. cruzi* DNA kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks määramiseks kasutatavate NAT-seadmete suhtes.

Tabel 1. Esmaanalüüsid: *T. cruzi* vastased antikehad

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 positiivset proovi, sh <i>T. cruzi</i> vastaste eri antikehade suhtes tugevalt positiivsed proovid, mis on kinnitatud vähemalt kahe eri seroloogilise testiga. Nende 400 positiivse proovi seas on ≥ 25 parasiidi suhtes positiivset proovi, mis on kinnitatud otsese määramisega.	Üldine tundlikkus 99,5 %
	Serokonversiooni paneelid	Määratakse kindlaks võimaluse korral	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele.
Analüütiline tundlikkus	Standardid	WHO rahvusvahelised standardid Standard NIBSC koodiga 09/186 Standard NIBSC koodiga 09/188	
Diagnostiline spetsiifilisus	Selekteerimata doonorid (sealhulgas esmakordsed doonorid) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Haiglaravil olevad patsiendid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi, sh järgmised proovid: <i>Toxoplasma gondii</i> vastaste antikehade suhtes positiivsed proovid; vähemalt viis <i>Leishmania</i> vastaste antikehade suhtes positiivset proovi; reumatoidfaktori suhtes positiivsed proovid; sarnaseid mikroorganisme või muid nakkusetekitajaid sisaldavad proovid; proovid SLEga patsientidelt; proovid fosfolipiidide vastaste antikehade suhtes positiivsetelt patsientidelt; proovid rasedatelt jne.	

⁽¹⁾ Uuritakse vähemalt kahe verekeskuse veredoonoreid ning kasutatakse järjestikuseid verealoovutusi, mis ei ole valitud nii, et esmakordsed doonorid on välja jäetud.

Tabel 2. Kinnitavad ja lisaanalüüsid: *T. cruzi* vastased antikehad

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 300 positiivset proovi, sh <i>T. cruzi</i> vastaste eri antikehade suhtes tugevalt positiivsed proovid, mis on kinnitatud vähemalt kahe eri seroloogilise testiga. Nende 300 positiivse proovi seas on ≥ 25 parasiidi suhtes positiivset proovi, mis on kinnitatud otsese määramisega.	≥ 99 % proovidest tuvastatakse kinnitatud positiivse või ebaselge tulemusega proovina.
	Serokonversiooni paneelid	Kui võimalik	Diagnostiline tundlikkus serokonversiooni vältel peab vastama uusimale tehnika tasemele, kui see on asjakohane.
Analüütiline tundlikkus	Standardid	WHO rahvusvahelised standardid Standard NIBSC koodiga 09/186 Standard NIBSC koodiga 09/188	
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 200	≥ 99 %
	Kliinilised proovid	≥ 200	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 50, sh proovid rasedatelt, teistes kinnitavates analüüsides ebaselge tulemusega proovid	

Tabel 3. *T. cruzi* DNA jaoks ette nähtud NAT-seadmed

1. Sihtjärjestuse kordistamise seadmete puhul peab toimivuse kontroll (sisekontroll) iga proovi puhul vastama uusimale tehnika tasemele. Kontroll tuleb võimaluse korral teha kõigis protsessi etappides, st eraldamisel, kordistamisel/hübriidimisel ja tuvastamisel.
2. Genotüübi ja/või alatüübi määramist tõendatakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka iseloomustatud genotüüpiseeritud proovide testimisega.
3. Sihtjärjestusest erinevate nukleiinhappejärjestuste võimalikku ristreaktiivsust analüüsitakse sobiva praimeriga või sondi mudeli valideerimisega ning seda valideeritakse ka valitud proovide testimisega.
4. Kvantitatiivseks määramiseks ette nähtud NAT-seadmetega saadud tulemusi võrreldakse võimaluse korral rahvusvahelise standardi või kalibreeritud etalonainega saadud tulemustega ning tulemused väljendatakse konkreetsel rakendusala kasutatavates rahvusvahelistes ühikutes.

Toimivusnäitaja	Proovid	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Analüütiline tundlikkus	Iseloomustatud ettevõttesisene etalonpreparaat (kui rahvusvaheline etalonaine puudub)	NATi tundlikkus ja avastamispääri valideeritakse etalonainete lahjenduste seeria ning vähemalt 24 paralleelproovi testimisega analüüdi eri kontsentratsioonidel, sh kontsentratsioonidel, mille juures tulemused muutuvad vastavas NAT-seadmes positiivsest negatiivseks. Avastamispääri esitatakse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusena (RÜ/ml) pärast statistilist analüüsi (nt probitanalüüsi) ⁽¹⁾ .	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline tundlikkus: <i>T. cruzi</i> eri tüvede/ isolaatide suhtes	Võrdlusseadmega <i>T. cruzi</i> DNA suhtes positiivsena tuvastatud proovid patsientidelt eri piirkondadest; järjestusvariandid	≥ 100 Võimaliku asendusena võib kasutada <i>T. cruzi</i> suhtes positiivsete rakukultuuride (isolaadid) või mudelloomadelt pärinevate <i>T. cruzi</i> suhtes positiivsete materjalide lahjenduste seeriat.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 100	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	≥ 10 inimestelt võetud proovi, mis on positiivsed muude parasiitide, nt <i>Plasmodium</i> 'i liikide või <i>Trypanosoma brucei</i> suhtes. Võimaliku asendusena võib kasutada positiivseid rakukultuure.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Ülekandumine		Töökindluse kontrollimisel tehakse vähemalt viis testi tugevalt positiivsete ja negatiivsete proovidega vaheldumisi. Tugevalt positiivsete proovide puhul peavad <i>T. cruzi</i> tiitrid vastama looduslikult esinevatele <i>T. cruzi</i> suurtele tiitritele.	Vastavalt uusimale tehnika tasemele
Üldine veamäär süsteemis		Testitakse ≥ 100 proovi, mis on <i>T. cruzi</i> DNA suhtes nõrgalt positiivsed. Nendes proovides peab <i>T. cruzi</i> kontsentratsioon olema samaväärne kolmekordse positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastava läviväärtusega.	≥ 99 % proovidest positiivsed

⁽¹⁾ Viide: Euroopa farmakopöa 9.0, peatükk 2.6.21 „Nucleic acid amplification techniques“, „Validation“ („Nukleiinhappe kordistamise meetodid“, „Valideerimine“).

RASKEKUJULISE ÄGEDA RESPIRATOORSE SÜNDROOMI 2. TÜÜPI KORONAVIIRUSE NAKKUSE MARKERITE TUVASTAMISEKS VÕI KVANTIFITSEERIMISEKS ETTE NÄHTUD SEADMETE ÜHTNE KIRJELDUS

Kohaldamisala

Käesolevat lisa kohaldatakse raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomi 2. tüüpi koronaviiruse (SARS-CoV-2) nakkuse markerite tuvastamiseks või kvantifitseerimiseks ette nähtud seadmete suhtes.

Tabelit 1 kohaldatakse järgmiste SARS-CoV-2 vastaste antikehade (SARS-CoV-2 antikehad) esmaanalüüside (sh kiirtestide) suhtes: kõik antikehad, ainult IgG, IgG koos IgM ja/või IgA-ga.

Tabelit 2 kohaldatakse SARS-CoV-2 vastaste IgM-de ja/või IgA-de tuvastamiseks ette nähtud esmaanalüüside (sh kiirtestide) suhtes.

Tabelit 3 kohaldatakse SARS-CoV-2 antikehade kinnitavate või lisaanalüüside suhtes.

Tabelit 4 kohaldatakse SARS-CoV-2 antigeeni testide, sealhulgas antigeeni kiirtestide suhtes.

Tabelit 5 kohaldatakse SARS-CoV-2 RNA NAT-analüüside suhtes.

Tabelit 6 kohaldatakse enesetestimiseks ette nähtud SARS-CoV-2 antigeeni testide suhtes, mille puhul on toimivust juba hinnatud kutsealase kasutamise raames.

Tabelit 7 kohaldatakse enesetestimiseks ette nähtud SARS-CoV-2 antikehade testide suhtes, mille puhul on toimivust juba hinnatud kutsealase kasutamise raames.

Tabel 1. SARS-CoV-2 antikehade esmaanalüüsid (sh kiirtestid): kõik antikehad, ainult IgG, IgG koos ⁽¹⁾ IgM ja/või IgA-ga

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 400 sh proovid nakkuse varajasest staadiumist (esimesed 21 päeva) ja serokonversioonijärgsest faasist ⁽²⁾ (pärast 21 päeva möödumist sümptomite tekkest); sh proovid asümptomaatilistelt või subkliinilistelt nähtude ja kergete sümptomitega (ambulatoorsel ravil) isikutelt; sh väikese ja suure tiitriga proovid; sh proovid vaksineeritult, kui see on asjakohane ⁽³⁾; arvesse võetakse geneetilisi variante	≥ 90 % tundlikkus ⁽⁴⁾ proovide puhul, mis on võetud > 21 päeva möödudes sümptomite ilmnemisest ⁽⁵⁾; üldine tundlikkus, sh nakkuse varajases staadiumis ⁽⁶⁾, peab olema vähemalt samaväärne võrdlusseadme omaga
	Serokonversiooni paneelid	Kui võimalik	Tundlikkus serokonversiooni suhtes peab olema võrreldav teiste CE-märgisega seadmete tundlikkusega.

Analüütiline tundlikkus	Etalonpreparaadid	WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 antikehade standard (NIBSC kood: 20/136); WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 antikehade võrdluspaneel (NIBSC koodid: 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	Rahvusvaheline standard: tiitri määramiseks / kvantitatiivsete ⁽⁷⁾ väljundandmete esitamiseks Võrdluspaneel: kõik antikehade analüüsid
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid ⁽⁸⁾	≥ 400 proovi nakkuseta ja mittevaktsineeritud isikutelt ⁽⁹⁾	> 99 % spetsiifilisus ⁽¹⁰⁾
		≥ 200 haiglaravil olevatelt patsientidelt (SARS-CoV-2 nakkuseta)	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi sh reumatoidfaktori suhtes positiivsed proovid, rasedatelt võetud proovid ning inimese endeemiliste koroonaviiruste 229E, OC43, NL63 ja HKU1 ja hingamisteede haigusi põhjustavate muude patogeenide, nt A- või B-gripiviiruse või RS-viiruse vastaseid antikehi sisaldavad proovid	

⁽¹⁾ Toimivusega seotud väited käsitlevad kombineeritud üldtulemust; seadmeid, mille puhul on IgM ja/või IgA kohta esitatud eraldi väited, on kirjeldatud tabelis 2.

⁽²⁾ Esitatakse andmed proovivõtu ja sümptomite tekke (või nakatumise aja, kui see on teada) vahelise perioodi kohta.

⁽³⁾ Tootja esitab põhjenduse vaktsineeritud esinevate asjaomaste antikehade sobivuse kohta tundlikkuse hindamiseks ja sellise hindamise ajastuse kohta.

⁽⁴⁾ Lähtuvalt SARS-CoV-2 NAT-analüüsiga kinnitatud positiivsetest tulemustest.

⁽⁵⁾ Tundlikkusega seotud väidete puhul täpsustatakse ajavahemik sümptomite ilmnemise või algse PCR-põhise diagnoosi järgsest proovivõtust testimiseni.

⁽⁶⁾ Määruse (EL) 2017/746 alusel CE-märgise saanud D-klassi seadmed, kui need on olemas.

⁽⁷⁾ See kehtib kvantitatiivsete analüüsides suhtes, mis on ühtlasi esmaanalüüsid.

⁽⁸⁾ Negatiivsed proovid peavad olema isikutelt, kellel ei ole SARS-CoV-2 nakkest varem olnud (võimaluse korral pandeemiaeelsed proovid).

⁽⁹⁾ Kui see on asjakohane, võib kaasata isikud, kes on vaktsineeritud seadmes kasutatavast antigeenist erineva antigeeni vastu.

⁽¹⁰⁾ Valepositiivsete tulemuste korral tehakse kordusanalüüs muude SARS-CoV-2 seroloogiliste analüüsides, mis on vajaduse korral kavandatud teisiti kui algne test ja kus antigeen kantakse pinnale teistmoodi, ning/või viiakse läbi kinnitav testimine.

Tabel 2. SARS-CoV-2 antikehade esmaanalüüsid (sh kiirtestid): IgM ja/või IgA tuvastamine

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 200 ⁽¹⁾ Proovi ⁽²⁾ , millest olulise osa moodustavad proovid nakkuse varajasest staadiumist (21 päeva sümptomite tekkest), võrrelduna serokonversioonijärgsete proovidega (> 21 päeva sümptomite tekkest); sh proovid asümptomaatilistelt, subkliinilistelt nähtudega või kergete sümptomitega (ambulatoorsel ravil) üksikisikutelt; sh proovid äsja ⁽³⁾ vaktsineeritud isikutelt, kui see on asjakohane; arvesse võetakse geneetilisi variante	≥ 80 % tundlikkus ⁽⁴⁾ proovide puhul, mis on võetud 21 päeva jooksul alates sümptomite tekkest ⁽⁵⁾ ; üldine tundlikkus peab olema vähemalt samaväärne sama tüüpi (st IgM- ja/või IgA-tüüpi antikehi tuvastavate) võrdlusseadme ⁽⁶⁾ omaga

Serokonversiooni paneelid	Kui võimalik	Tundlikkus serokonversiooni suhtes peab olema võrreldav teiste CE-märgisega seadmete tundlikkusega.	
Analüütiline tundlikkus	Standardid	Ei kohaldata	Ei kohaldata
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid ⁽⁷⁾	≥ 200 proovi nakkuseta ja mittevaksineeritud isikutelt ⁽⁸⁾	≥ 98 % spetsiifilisus ⁽⁹⁾
		≥ 100 proovi haiglaravil olevatelt patsientidelt (SARS-CoV-2 nakkuseta)	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 100 proovi sh reumatoidfaktori suhtes positiivsed proovid, rasedatelt võetud proovid ning inimese endeemiliste koroonaviiruste 229E, OC43, NL63 ja HKU1 ja hingamisteede haigusi põhjustavate muude patogeenide, nt A- või B-gripiviiruse või RS-viiruse vastaseid antikehi sisaldavad proovid	

⁽¹⁾ Kui seade võimaldab tuvastada nii IgM- kui ka IgA-tüüpi antikehi, siis 200 proovi IgM ja IgA kohta.

⁽²⁾ Esitatakse andmed proovivõtu ja sümptomite tekke (või nakatumise aja, kui see on teada) vahelise perioodi kohta.

⁽³⁾ Tootja esitab põhjenduse vaktsineeritud esinevate IgM- ja IgA-tüüpi antikehade sobivuse kohta tundlikkuse tuvastamiseks ja sellise hindamise ajastuse kohta.

⁽⁴⁾ Diagnoos SARS-CoV-2 NAT-analüüsiga kinnitatud positiivse tulemuse alusel.

⁽⁵⁾ Tundlikkusega seotud väidete puhul täpsustatakse ajavahemik sümptomite ilmnemise või algse PCR-põhise diagnoosi järgsest proovivõtust testimiseni.

⁽⁶⁾ Määruse (EL) 2017/746 alusel CE-märgise saanud D-klassi seadmed, kui need on olemas.

⁽⁷⁾ Negatiivsed proovid peavad olema isikutelt, kellel ei ole SARS-CoV-2 nakkest varem olnud (võimaluse korral pandeemiaeelsed proovid).

⁽⁸⁾ Kui see on asjakohane, võib kaasata isikud, kes on vaktsineeritud seadmes kasutatavast antigeenist erineva antigeeni vastu.

⁽⁹⁾ Valepositiivsete tulemuste korral tehakse kordusanalüüs muude SARS-CoV-2 seroloogiliste analüüsidega, mis on vajaduse korral kavandatud teisiti kui algne test ja kus antigeen kantakse pinnale teistmoodi, ning/või viiakse läbi kinnitav testimine. Valepositiivsete tulemuste selgitamiseks võidakse muu hulgas kontrollida ka SARS-CoV-2 vastaste muud tüüpi antikehade (IgA, IgG, kõikide antikehade) olemasolu.

Tabel 3. SARS-CoV-2 antikehade kinnitavad või lisaanalüüsid ⁽¹⁾

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 200 Sh proovid serokonversioonielsetest ja -järgsest faasist (esimesed 21 päeva sümptomite tekkest ja sellele järgnev periood)	Õige tuvastamine positiivse (või ebaselge tulemusega) proovina
	Serokonversiooni paneelid / väikese tiitriga paneelid	Kui võimalik	

Analüütiline tundlikkus	Standardid	Ei kohaldata	Ei kohaldata
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid ⁽²⁾	≥ 200 proovi nakkuseta / mittevaktsineeritud isikutelt	Valepositiivseid tulemusi ei ole; õige tuvastamine negatiivse (või ebaselge tulemusega) proovina
		≥ 200 proovi haiglaravil olevatelt patsientidelt (SARS-CoV-2 nakkuseta)	
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 50 proovi sh inimese endeemiliste koroonaviiruste 229E, OC43, NL63 ja HKU1 ning hingamisteede haigusi põhjustavate muude patogeenide, nt A- või B-gripiviiruse või RS-viiruse vastaseid antikehi sisaldavad proovid sh muudes SARS-CoV-2 antikehade analüüsides ebaselge tulemusega või valepositiivseks osutunud proovid	

⁽¹⁾ Nt immunoblotanalüüs, milles kasutatakse algse antikehade testi puhul kasutatud antigeenidest erinevaid antigeene.

⁽²⁾ Negatiivsed proovid peavad olema isikutelt, kellel ei ole SARS-CoV-2 nakkust varem olnud (võimaluse korral pandeemiaeelsed proovid).

Tabel 4. Antigeeni analüüsid (sh kiirtestid): SARS-CoV-2

Toimivusnäitaja	Proov	Proovide arv, omadused, kasutamine	Nõuetekohasuse kriteeriumid
Diagnostiline tundlikkus	Positiivsed proovid	≥ 100 ⁽¹⁾ NAT-testis positiivseks osutunud proovi ⁽²⁾ nakkuse varajasest staadiumist (esimesed 7 päeva alates sümptomite tekkest ⁽³⁾); proovid peavad kajastama looduslikult esinevat viiruskoormust ⁽⁴⁾ ; arvesse võetakse geneetilisi variante ⁽⁵⁾ ; arvesse võetakse varieeruvust proovide kogumisel ja/või käitlemisel ⁽⁶⁾	Tuvastamismäär > 80 % (kiirtestid); tuvastamismäär > 85 % (laboripõhised analüüsid ⁽⁷⁾); võrrelduna SARS-CoV-2 NAT-testi tulemustega ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾ .
Analüütiline tundlikkus	Standardid	Niipea kui võimalik	Avastamispiiri määramine ⁽¹⁰⁾
Diagnostiline spetsiifilisus	Negatiivsed proovid	≥ 300 proovi nakkuseta isikutelt	Spetsiifilisus > 98 % (kiirtestid) Spetsiifilisus > 99 % (laboripõhised analüüsid ⁽⁷⁾)
		≥ 100 proovi haiglaravil olevatelt patsientidelt	Tuvastatakse spetsiifilisuse võimalikud piirangud.
Ristreaktiivsus	Võimaliku ristreaktsiooniga proovid	Kokku ≥ 50 proovi sh inimese endeemiliste koroonaviiruste 229E, OC43, NL63 ja HKU1, A- või B-gripiviiruse, RS-viiruse või hingamisteede haigusi põhjustavate muude patogeenide suhtes positiivsed proovid, mille puhul on võimalik kasutada diferentsiaaldiagnoosi; sh proovid, mis sisaldavad proovivõtualal leiduvaid baktereid ⁽¹¹⁾	

- (¹) Kui seade on ette nähtud kasutamiseks enam kui üht tüüpi proovidega, tuleb iga sellise tüübi puhul kasutada 100 proovi. Kui see ei ole erandjuhul võimalik (nt proovi kogumine on väga invasiivne), esitab tootja sellekohase põhjenduse ning maatriksite üheväärsusega seotud tõendusmaterjali.
- (²) Antigeenitesti ja NAT-testi jaoks proovide võtmisel tagatakse nende võrreldavus, nt võetakse iga isikult üheaegselt kaks proovi või optimaalsel juhul tehakse NAT-test ja antigeenitest ühe ja sama prooviga (nt ühe kaapeproovi eluaadiga); puhverlahus/transpordisööde peab olema antigeenitesti jaoks sobiv; kui muudetakse puhverlahuse/transpordisöötmekogust, mida kasutatakse proovi transportimiseks antigeeni testi tegemise ja NAT-seadme vahel, tuleb see muudatus selgelt märkida.
- (³) Või nakatumise ajast, kui see on teada, kusjuures võetakse arvesse peiteaega.
- (⁴) St eelvalikut ei toimu; esitatakse andmed viiruskoormuse ja selle jaotumise kohta, nt RT-PCRiga määratud Ct-väärtusena või viiruskoormusena milliliitri või proovi kohta, kui see on asjakohane.
- (⁵) Olenevalt seadmest ja geneetilise variandi olemusest. Iga asjakohase geneetilise variandi kohta võetakse hindamiseks vähemalt kolm proovi.
- (⁶) Hindamine hõlmab proovide kogumiseks ja ekstraheerimiseks kasutatavaid vahendeid, näiteks proovivõtutampoone, ekstraheerimispuhvleid jms. Kui seade ei hõlma patenditud proovivõtuvahendeid / proovi ettevalmistamise vahendeid, uuritakse seadme toimivust mitmesuguste sobivate proovivõtuseadmetega. Kui proovi ei testita kohe, vaid nt pärast teatavat transportimiseks kuluvat aega, uuritakse antigeeni stabiilsust.
- (⁷) Muud kui kiirtestid, st formaalsed laboripõhised seadmed, nt immunoensüümanalüüsi seadmed, automatiseeritud testi tegemise seadmed.
- (⁸) Vastavalt $\geq 80\%$ ja $\geq 85\%$ tundlikkus peab olema tagatud kõigi kavandatud proovitüüpide puhul. Iga kavandatud proovitüübi puhul võrreldakse tulemusi ninaneeluproovidega tehtud NAT-testi tulemustega.
- (⁹) Tõendada tuleb antigeenitesti ja NATi tundlikkuse seost; tundlikkust võib hinnata viiruskoormuse eri vahemikes ja nakkavuse läviväärtuse juures. Kirjeldatakse kasutatud NATi ja ekstraheerimismeetodit.
- (¹⁰) Analüütilist tundlikkust võib kontrollida ettevõttesiseste viirusepreparaatide lahjenduste seeria abil ning kasutada võrdluseks teisi antigeeniteste ja NATi, välja arvatud juhul, kui olemas on rahvusvaheline standard. Kui kasutatakse inaktiveeritud viirust, uuritakse inaktiveerimise ja külmutamise/sulatamise mõju antigeenile.
- (¹¹) Nt A- või G-valku ekspresseerivad stafülokokid ja streptokokid.

Tabel 5. SARS-CoV-2 RNA jaoks ette nähtud NAT-seadmed

Toimivusnäitaja	Proov	SARS-CoV-2 RNA kvalitatiivne määramine	SARS-CoV-2 RNA kvantitatiivne määramine
Tundlikkus			
Analüütiline tundlikkus: avastamiskiir	WHO esimene rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (NIBSC kood: 20/146; $7,70 \log_{10}$ RÜ/ml) WHO rahvusvahelise standardi alusel kalibreeritud teised standardid	Vastavalt NATi valideerimist käsitlevale Euroopa farmakopöa juhendile: mitu lahjenduste seeriat piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt probitanalüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95-protsendilise läviväärtuse arvutamine	Vastavalt NATi valideerimist käsitlevale Euroopa farmakopöa juhendile: mitu kalibreeritud etalonainete lahjenduste seeriat piirkontsentratsioonini; statistiline analüüs (nt probitanalüüs) vähemalt 24 paralleelproovi alusel; 95-protsendilise läviväärtuse arvutamine avastamiskiirina
Määramiskiir; kvantitatiivse määramise tunnused	WHO esimene rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (NIBSC kood: 20/146; $7,70 \log_{10}$ RÜ/ml) WHO rahvusvahelise standardi alusel kalibreeritud teised standardid		Kalibreeritud etalonainete lahjendused (sammuga pool- $\log_{10}$ või vähem); alumise ja ülemise määramiskiiri, avastamiskiiri, kordustäpsuse, mõõtetäpsuse, lineaarse mõõtepiirkonna ja dünaamilise ulatuse määramine. Teise standardina võib suurema kontsentratsiooni saavutamiseks kasutada sünteetilist sihtnukleiinhapet. Hinnatakse korratavust eri kontsentratsioonidel.

Diagnostiline tundlikkus: SARS-CoV-2 RNA eri tüved	Eri piirkondadest ja nakkuskolletest pärinevad patsientide proovid, mis on võrdlusseadmega tuvastatud SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivseina; järjestusvariandid Võimaliku asendusena võib kasutada SARS-CoV-2 suhtes positiivsete rakukultuuride (isolaadid) lahjenduste seeriat.	≥ 100 ⁽¹⁾	
Kvantifitseerimistõhusus	SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivsed patsientide proovid eri piirkondadest ja nakkuskolletest; järjestusvariandid võrdlusseadmega määratud kvantitatiivsete väärtustega Võimaliku asendusena võib kasutada SARS-CoV-2 RNA suhtes positiivsete rakukultuuride lahjenduste seeriat.		≥ 100
Inklusiivsus	<i>In silico</i> analüüs ⁽²⁾ ; vähemalt kaks sõltumatut sihtjärjestusena kasutatavat geenipiirkonda ühes testis (kaht sihtjärjestust hõlmav meetod)	Tõendid seadme sobivuse kohta: praimer/sondi järjestuse vastavus teaduskirjanduses avaldatud SARS-CoV-2 järjestusele	Tõendid seadme sobivuse kohta: praimer/sondi järjestuse vastavus andmebaasis avaldatud SARS-CoV-2 järjestusele

Spetsiifilisus

Diagnostiline spetsiifilisus	SARS-CoV-2 RNA suhtes negatiivsed proovid inimestelt	≥ 500	≥ 100
<i>In silico</i> analüüs ⁽²⁾		Tõendid seadme sobivuse kohta (järjestuse vastavus); praimer/sondi järjestuste korrapärane kontrollimine andmebaasis sisalduvate järjestuse kannete põhjal	Tõendid seadme sobivuse kohta (järjestuse vastavus); praimer/sondi järjestuste korrapärane kontrollimine andmebaasis sisalduvate järjestuse kannete põhjal
Ristreaktiivsus	Eri kontsentratsioonidega proovid, mis on positiivsed sarnaste inimese koroonaviiruste 229E, HKU1, OC43, NL63 ja MERS-CoV suhtes, SARS-CoV-1 suhtes (kui on olemas), A- või B-gripiviiruse, RS-viiruse või <i>Legionella pneumophila</i> suhtes; võimaliku asendusena võib kasutada positiivseid rakukultuure	Kokku ≥ 20	Kokku ≥ 20

Töökindlus

Ülekandumine		Tehakse vähemalt viis testi, mille puhul kasutatakse vaheldumisi tugevalt positiivseid ja negatiivseid proove. Tugevalt positiivsete proovide puhul peab viiruskoormus vastama looduslikult esinevale suurele viiruskoormusele.	Tehakse vähemalt viis testi, mille puhul kasutatakse vaheldumisi tugevalt positiivseid (teadaolevalt looduslikult esineva kontsentratsiooniga) proove ja negatiivseid proove.
--------------	--	---	---

Inhibitsioon		Sisekontroll, eelistatavalt kogu NAT-analüüsi vältel.	Sisekontroll, eelistatavalt kogu NAT-analüüsi vältel.
Süsteemi üldine veamäär, mis viib valenegatiivsete tulemusteni: 99 analüüsi 100st on positiivse tulemusega		≥ 100 proovi, millesse on lisatud viirust kontsentratsioonis 3 × positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastav läviväärtus (3 × avastamiskiir)	≥ 100 proovi, millesse on lisatud viirust kontsentratsioonis 3 × positiivsete tulemuste 95-protsendilisele määrale vastav läviväärtus (3 × avastamiskiir)

(¹) Kui seade on ette nähtud kasutamiseks enam kui üht tüüpi proovidega, tuleb iga sellise tüübi puhul kasutada 100 proovi. Kui see ei ole erandjuhul võimalik (nt proovi kogumine on väga invasiivne), esitab tootja sellekohase põhjenduse ning maatriksite üheväärsusega seotud tõendusmaterjali.

(²) Tootja esitab tõendid andmebaasi ajakohastatud kannete põhjal tehtava ennetava korrapärase järelevalve kohta toimivuse turustamisjärgse järelkontrolli aruandes.

Tabel 6. SARS-CoV-2 antigeeni testid enesetestimiseks – lisanõuded (¹)

Toimivusnäitaja	Proovid (²)	Väljaõppeta kasutajate arv
Tulemuste tõlgendamine (³)	Väljaõppeta kasutajate tulemuste tõlgendused (⁴) kajastavad järgmisi reaktiivsuse vahemikke: — mittereaktiivne, — reaktiivne, — nõrgalt reaktiivne (⁵), — kehtetu.	≥ 100
Diagnostiline tundlikkus (⁶)	Teadaolevalt antigeeni suhtes positiivsed väljaõppeta kasutajad (⁷) (⁸)	≥ 30
Diagnostiline spetsiifilisus (⁹)	Väljaõppeta kasutajad, kes ei tea oma seisundit (⁵)	≥ 60

(¹) Eeldatakse, et enesetestimiseks ette nähtud testi üldist toimivust on juba eelnevalt tõendatud sellise kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testi hindamisega, mille ülesehitus on sama kui asjaomasel hinnataval enesetestimiseks ette nähtud testil. Kui asjaomase enesetestimisel kasutatava proovi jaoks ei ole vastavat kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testivarianti, võrreldakse sellist proovi vastava kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testi puhul kasutatava standardse proovitiibiga (nt antigeenitesti puhul ninaneelukaapeprooviga ning antikehade testi puhul seerumi- või plasmaprooviga).

(²) Kohaldatakse iga enesetestimisel kasutatava proovitiibi puhul, mille jaoks seade väidetavalt sobib (nt ninakaape-, röga-, sülje-, täisvereproov).

(³) Tulemuste tõlgendamise uuringus loevad ja tõlgendavad testitulemusi 100 väljaõppeta kasutajat – iga kasutaja loeb tulemusi, mis jäävad konkreetse reaktiivsuse vahemikku. Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

(⁴) Testid tehakse enne tulemuste tõlgendamise uuringut ja nendes kasutatakse võimaluse korral tootja kavandatud tüüpi proove. Testid võib tehisproovidega, mis põhinevad vastavat tüüpi proovi looduslikul maatriksil.

(⁵) Suurema osa proovidest peavad moodustama proovid, mis on nõrgalt positiivses vahemikus testi läviväärtuse või avastamiskiiri lähedal.

(⁶) Võrreldes RT-PCRiga. Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

(⁷) Isikud, kes enne enesetestimist ei tea kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testiga saadud diagnostilist tulemust ning teevad läbi kogu testimisprotsessi alates proovi kogumisest ja ettevalmistamisest (kaabe, puhvriga ekstraheerimine jne) kuni tulemuse lugemiseni.

(⁸) Osalejad, kellel on sümptomite tekkest möödunud kuni umbes 7 päeva.

(⁹) Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

Tabel 7. SARS-CoV-2 antikehade testid enesetestimiseks – lisanõuded ⁽¹⁾

Toimivusnäitaja	Proovid ⁽²⁾	Väljaõppeta kasutajate arv
Tulemuste tõlgendamine ⁽³⁾	Väljaõppeta kasutajate tulemuste tõlgendused ⁽⁴⁾ kajastavad järgmisi reaktiivsuse vahemikke: — mittereaktiivne, — reaktiivne, — nõrgalt reaktiivne ⁽⁵⁾ , — kehtetu.	≥ 100
Diagnostiline tundlikkus ⁽⁶⁾	Teadaolevalt antikehade suhtes positiivsed väljaõppeta kasutajad ⁽⁷⁾	≥ 100
Diagnostiline spetsiifilisus ⁽⁸⁾	Väljaõppeta kasutajad, kes ei tea oma seisundit ⁽⁵⁾	≥ 100

⁽¹⁾ Eeldatakse, et enesetestimiseks ette nähtud testi üldist toimivust on juba eelnevalt tõendatud sellise kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testi hindamisega, mille ülesehitus on sama kui asjaomasel hinnataval enesetestimiseks ette nähtud testil. Kui asjaomase enesetestimisel kasutatava proovi jaoks ei ole vastavat kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testivarianti, võrreldakse sellist proovi vastava kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testi puhul kasutatava standardse proovitüübiga (nt antigeenitesti puhul ninaneelukaapeprooviga ning antikehade testi puhul seerumi- või plasmaprooviga).

⁽²⁾ Kohaldatakse iga enesetestimisel kasutatava proovitüübi puhul, mille jaoks seade väidetavalt sobib (nt ninakaape-, röga-, sülje-, täisvereproov).

⁽³⁾ Tulemuste tõlgendamise uuringus loevad ja tõlgendavad testitulemusi 100 väljaõppeta kasutajat – iga kasutaja loeb tulemusi, mis jäävad konkreetseesse reaktiivsuse vahemikku. Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

⁽⁴⁾ Testid tehakse enne tulemuste tõlgendamise uuringut ja nendes kasutatakse võimaluse korral tootja kavandatud tüüpi proove. Testid võib tehisproovidega, mis põhinevad vastavat tüüpi proovi looduslikul maatriksil.

⁽⁵⁾ Suurema osa proovidest peavad moodustama proovid, mis on nõrgalt positiivses vahemikus testi läviväärtuse või avastamispiiri lähedal.

⁽⁶⁾ Anamneesis RT PCRiga kinnitatud esmane SARS-CoV-2 nakkus; võrrelduna varasema antikehade testiga saadud kinnitatud tulemusega. Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.

⁽⁷⁾ Isikud, kes enne enesetestimist ei tea kutsealaseks kasutamiseks ette nähtud testiga saadud diagnostilist tulemust ning teevad läbi kogu testimisprotsessi alates proovi kogumisest ja ettevalmistamisest (kaabe, puhvriga ekstraheerimine jne) kuni tulemuse lugemiseni.

⁽⁸⁾ Tootja teeb kindlaks väljaõppeta kasutajate loetud tulemuste ja kutseliste kasutajate loetud tulemuste omavahelise vastavuse.