

II

(EY:n ja Euratomin perustamissopimuksia soveltamalla annetut säädökset, joiden julkaiseminen ei ole pakollista)

PÄÄTÖKSET

KOMISSIO

KOMISSION PÄÄTÖS,

tehty 27 päivänä marraskuuta 2009,

***in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden yhteisistä teknisistä eritelmistä tehdyn päätöksen 2002/364/EY muuttamisesta**

(tiedoksiannettu numerolla K(2009) 9464)

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

(2009/886/EY)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetuista lääkinnällisistä laitteista 27 päivänä lokakuuta 1998 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 98/79/EY ⁽¹⁾ ja erityisesti sen 5 artiklan 3 kohdan toisen alakohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) *In vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden yhteiset tekniset eritelmät vahvistetaan komission päätöksessä 2002/364/EY ⁽²⁾.

(2) Kansanterveyden hyväksi ja tekniikan kehityksen, myös laitteiden suorituskyvyn ja analyttisen herkkyyden, huomioon ottamiseksi on aiheellista tarkistaa päätöksessä 2002/364/EY vahvistettuja yhteisiä teknisiä eritelmiä.

(3) Pikatestin määritelmää olisi täsmennettävä. Selvytyden vuoksi olisi otettava mukaan lisämääritelmiä.

(4) Jotta yhteiset tekniset eritelmät olisivat linjassa nykyisten tieteellisten ja teknisten käytäntöjen kanssa, on tarpeen saattaa ajan tasalle useita tieteellisiä ja teknisiä viitteitä.

(5) HIV-seulontamäärityksiä koskevat vaatimukset olisi selkeytettävä. Sen varmistamiseksi, että yhteiset tekniset eritelmät vastaavat nykypäivän teknologian mukaisia suorituskyvyn kriteerejä, on tarpeen lisätä HIV-vasta-aine/anti-geeni-yhdistelmätestejä koskevia vaatimuksia ja näytevaatimuksia koskevia lisäeritelmiä tietyissä määrityksissä.

(6) Sen vuoksi päätöksen 2002/364/EY liitettä olisi muutettava, ja selkeyden vuoksi se olisi korvattava.

(7) *In vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden yhteisistä teknisistä eritelmistä tehdyn päätöksen 2002/364/EY muuttamisesta 3 päivänä helmikuuta 2009 tehty komission päätös 2009/108/EY ⁽³⁾ hyväksyttiin hallinnollisen virheen vuoksi ilman että Euroopan parlamentilla olisi ollut mahdollisuus käyttää tarkasteluvoimaa käytettäessä 28 päivänä kesäkuuta 1999 tehdyn neuvoston päätöksen 1999/468/EY ⁽⁴⁾ 8 artiklan mukaisesti. Sen vuoksi päätös 2009/108/EY olisi korvattava tällä päätöksellä.

(8) Valmistajille, joiden laitteet ovat jo markkinoilla, olisi myönnettävä siirtymäaika uusiin yhteisiin teknisiin eritelmiin mukautumiseksi. Toisaalta olisi kansanterveydellisistä syistä sallittava, että valmistajat voivat halutessaan soveltaa uusia yhteisiä teknisiä eritelmiä jo ennen siirtymäajan päättymistä.

(9) Tässä päätöksessä säädetyt toimenpiteet ovat neuvoston direktiivin 90/385/ETY ⁽⁵⁾ 6 artiklan 2 kohdalla perustetun komitean lausunnon mukaiset,

⁽¹⁾ EYVL L 331, 7.12.1998, s. 1.

⁽²⁾ EYVL L 131, 16.5.2002, s. 17.

⁽³⁾ EUVL L 39, 10.2.2009, s. 34.

⁽⁴⁾ EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23.

⁽⁵⁾ EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17.

ON TEHNYT TÄMÄN PÄÄTÖKSEN:

1 artikla

Korvataan päätöksen 2002/364/EY liite tämän päätöksen liitteellä.

2 artikla

Kumotaan päätös 2009/108/EY.

3 artikla

Tätä päätöstä sovelletaan 1 päivästä joulukuuta 2010 niiden laitteiden osalta, jotka on saatettu ensimmäisen kerran markkinoille ennen 1 päivää joulukuuta 2009.

Tätä päätöstä sovelletaan 1 päivästä joulukuuta 2009 kaikkien muiden laitteiden osalta.

Jäsenvaltioiden on kuitenkin sallittava valmistajien soveltaa liitteessä esitettyjä vaatimuksia ennen ensimmäisessä ja toisessa kohdassa vahvistettuja päivämääriä.

4 artikla

Tämä päätös on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 27 päivänä marraskuuta 2009.

Komission puolesta
Günter VERHEUGEN
Varapuheenjohtaja

LIITE

"LIITE

IN VITRO-DIAGNOSTIIKKAAN TARKOITETTujen LÄÄKINNÄLLISTEN LAITTEIDEN YHTEISET TEKNISET ERITELMÄT (YTE)

1. SOVELTAMISALA

Tässä liitteessä esitettyjä yhteisiä teknisiä eritelmiä sovelletaan direktiivin 98/79/EY liitteessä II olevaan A-luetteloon.

2. MÄÄRITELMÄT JA TERMIT

(Diagnostinen) herkkyys

Todennäköisyys, että laite antaa positiivisen tuloksen kohteena olevan merkkiaineen läsnä ollessa.

Oikea positiivinen

Näyte, jonka tiedetään olevan positiivinen kohteena olevan merkkiaineen suhteen ja jonka laite on luokitellut oikein.

Väärä negatiivinen

Näyte, jonka tiedetään olevan positiivinen kohteena olevan merkkiaineen suhteen ja jonka laite on luokitellut väärin.

(Diagnostinen) spesifisyys

Todennäköisyys, että laite antaa negatiivisen tuloksen kohteena olevan merkkiaineen poissa ollessa.

Väärä positiivinen

Näyte, jonka tiedetään olevan negatiivinen kohteena olevalle merkkiaineelle ja jonka laite on luokitellut väärin.

Oikea negatiivinen

Näyte, jonka tiedetään olevan negatiivinen kohteena olevalle merkkiaineelle ja jonka laite on luokitellut oikein.

Analyttinen herkkyys

Analyttinen herkkyys voidaan ilmaista toteamisrajana (detektorajana) eli kohteena olevan merkkiaineen pienimpänä määränä, joka voidaan osoittaa tarkasti.

Analyttinen spesifisyys

Analyttisellä spesifisyydellä tarkoitetaan menetelmän kykyä määrittää ainoastaan kohteena oleva merkkiaine.

Nukleiinihappojen amplifointitekniikat (NAT)

"NAT-tekniikat" ovat menetelmiä, joilla osoitetaan ja/tai kvantifoidaan nukleiinihappoja joko amplifioimalla kohdesekvenssiä tai signaalia tai hybridisaatiolla.

Pikatesti

"Pikatestillä" tarkoitetaan kvalitatiivisia tai semi-kvantitatiivisia in vitro -diagnostiikkaan tarkoitettuja lääkinnällisiä laitteita, joita käytetään yksittäisenä tai muutaman testin sarjana ja joissa käytetään ei-automatisoituja menetelmiä ja jotka on suunniteltu antamaan nopea vastaus.

Häiriönsieto

Analyttisen menetelmän häiriönsiedolla tarkoitetaan analyttisen menetelmän kykyä sietää pieniä mutta tarkoituksellisia vaihteluita parametreissa. Häiriönsietokyky antaa viitteen menetelmän luotettavuudesta tavanomaisessa käytössä.

Koko järjestelmän virhetaajuus

Koko järjestelmän virhetaajuudella tarkoitetaan sitä, kuinka usein virheitä esiintyy, kun koko prosessi suoritetaan valmistajien ohjeiden mukaisesti.

Varmistustesti

Varmistustestillä tarkoitetaan seulontamäärityksestä saadun reaktiivisen tuloksen varmistamisessa käytettävää määritystä.

Virustyyppitestesti

Virustyyppitestestillä tarkoitetaan määritystä, jota käytetään jo tunnettujen positiivisten näytteiden tyyppitykseen, ei infektion varhaisdiagnoosiin tai seulontaan.

HIV-serokonversionäytteet

HIV-serokonversionäytteillä tarkoitetaan näytteitä,

- joiden p24-antigeeni ja/tai HIV-RNA on positiivinen, ja
- jotka voidaan tunnistaa kaikilla vasta-aineiden seulontatesteillä, ja
- joiden osalta varmistustestien tulokset ovat positiiviset tai epävarmat.

Varhaisvaiheen HIV-serokonversionäytteet

Varhaisvaiheen HIV-serokonversionäytteillä tarkoitetaan näytteitä,

- joiden p24-antigeeni ja/tai HIV-RNA on positiivinen, ja
- joita ei voida tunnistaa kaikilla vasta-aineiden seulontatesteillä, ja
- joiden osalta varmistustestien tulokset ovat epävarmat tai negatiiviset.

3. YHTEISET TEKNISET ERITELMÄT (YTE) DIREKTIIVIN 98/79/EY LIITTEESSÄ II OLEVASSA A-LUETTELOSSA TARKOITETUILE LAITTEILLE

3.1 **Yhteiset tekniset eritelmät reagenssien ja reagenssituotteiden, jotka on tarkoitettu HIV-infektion (HIV 1 ja 2), HTLV I:n ja II:n sekä hepatiitti B:n, C:n ja D:n merkkiaineiden osoittamiseen, varmistamiseen ja kvantifointiin ihmisestä otetuista näytteistä, suorituskyvyn arviointia varten**

Pääperiaatteet

- 3.1.1 Virusinfektioiden osoittamiseen tarkoitettujen seulonta- tai diagnostisissa testeissä käytettävien markkinoille saatettujen laitteiden on täytettävä taulukossa 1 esitetyt herkkyyttä ja spesifisyyttä koskevat vaatimukset. Katso myös periaate 3.1.11 seulontamäärittysten osalta.
- 3.1.2 Laitteiden, jotka valmistaja on tarkoittanut muiden ruumiin nesteiden kuin seerumi- ja plasmanäytteiden, esimerkiksi virtsan, syljen jne. testaamiseen, on täytettävä herkkyyden ja spesifisyyden osalta samat YTE:ien vaatimukset kuin seerumin ja plasman määrittämiseen tarkoitettujen laitteiden. Suoritusarvojen testauksessa testataan näytteet samoilta henkilöiltä sekä hyväksyttävissä testeissä että vastaavassa seerumi- ja plasmamäärityksessä.
- 3.1.3 Laitteiden, jotka valmistaja on tarkoittanut itse suoritettavaan testaukseen eli kotitestaukseen, on täytettävä herkkyyden ja spesifisyyden osalta samat YTE:ien vaatimukset kuin vastaavien ammattikäyttöön tarkoitettujen laitteiden. Soveltuvat osat suorituskyvyn arvioinnista on annettava sopivien maallikkokäyttäjien testattavaksi (tai uudelleentestattavaksi), jotta laitteen toiminta käyttöohjeiden perusteella tulee validoiduksi.
- 3.1.4 Kaikki suoritusarvot testataan siten, että tuloksia verrataan suoraan jo vakiintuneen, parasta nykytasoa olevan laitteen tuloksiin. Vertailuun on käytettävä laitetta, jolla on CE-merkintä, jos sellainen on suoritusarvoja testattaessa saatavana markkinoilla.
- 3.1.5 Jos arvioinnin yhteydessä saadaan poikkeavia testituloksia, syy niihin on selvitettävä tarkasti, esimerkiksi:
- arvioimalla poikkeava näyte muilla testijärjestelmillä,
 - käyttämällä vaihtoehtoista menetelmää tai merkkiainetta,
 - tarkistamalla potilaan kliininen status ja diagnoosi, ja
 - testaamalla seurantanäytteitä.
- 3.1.6 Suoritusarvot on testattava eurooppalaisia vastaavalla populaatiolla.
- 3.1.7 Suoritusarvojen testaamisessa käytetyt positiiviset näytteet on valittava siten, että ne edustavat kyseisen sairauden (sairauksien) eri vaiheita, erilaisia vasta-aineita, eri genotyyppisiä ja alatyyppejä, mutantteja jne.
- 3.1.8 Herkkyyks oikeilla positiivisilla ja serokonversionäytteillä arvioidaan seuraavasti:
- 3.1.8.1 Serokonversiovaiheessa testien diagnostisen herkkyyden on edustettava parasta nykytasoa. Jos ilmoitettu laitos tai valmistaja tekee samoille serokonversionäytesarjoille tai lisäarjoille lisätestejä, näiden tulosten on vahvistettava ensimmäisen arvioinnin tulokset (ks. taulukko 1). Serokonversionäytesarjan ensimmäisen näytteen tulisi olla otettu negatiivisessa vaiheessa, ja näytteet tulisi olla otettu lyhyin väliajoin.

- 3.1.8.2 Veriseulontalaitteen (HbsAg- ja anti-Hbc-testejä lukuun ottamatta), jolle haetaan CE-merkintää, on tunnistettava positiivisiksi kaikki näytteet, jotka ovat oikeita positiivisia (taulukko 1). Uuden HbsAg- ja anti-Hbc-testilaitteen yleisten suoritusarvojen on oltava vähintään vastaavat kuin vakiintuneen laitteen (ks. 3.1.4).
- 3.1.8.3 HIV-testien osalta:
- kaikki HIV-serokonversioäytteet on tunnistettava positiivisiksi, ja
 - vähintään 40 varhaisvaiheen HIV-serokonversioäytettä on testattava. Tulosten on oltava parhaan nykytason mukaisia.
- 3.1.9 Seulontamääritysten suorituskyvyn arviointiin on sisällyttävä 25 positiivista (jos saatavissa harvinaisten infektioiden tapauksessa) saman päivän tuoretta seerumi- ja/tai plasmanäytettä (enintään 1 päivä näytteenotosta).
- 3.1.10 Suorituskyvyn arvioinnissa käytetyt negatiiviset näytteet on määriteltävä siten, että ne kuvastavat kohdepopulaatiota, jolle testi on suunnattu, esimerkiksi verenluovuttajia, sairaalapotilaita, raskaana olevia naisia jne.
- 3.1.11 Seulontamääritysten suoritusarvojen testaamisessa (taulukko 1) on tutkittava verenluovuttajia vähintään kahdesta verenluovutuskeskuksesta, ja testejä tehdään useista peräkkäisistä verenluovutuksista, joita ei ole valittu niin, että ensimmäistä kertaa verta luovuttavat henkilöt suljettaisiin pois.
- 3.1.12 Laitteiden spesifisyyden on oltava vähintään 99,5 prosenttia verenluovutuksien osalta, jollei liitteenä olevissa taulukoissa toisin määrätä. Spesifisyys lasketaan käyttämällä kohteena olevien merkkiaineiden suhteen negatiivisilta verenluovuttajilta saatujen toistuvasti reagoivien (väärä positiivinen) tulosten esiintymistiheyttä.
- 3.1.13 Suorituskyvyn arvioinnissa on määritettävä myös mahdollisten häiritsevien tekijöiden vaikutus. Häiritsevien tekijöiden olemassaolo riippuu jossain määrin reagenssin koostumuksesta sekä määrittämisestä. Häiritsevät tekijät tunnistetaan osana jokaisen uuden laitteen olennaisissa vaatimuksissa vaadittua riskianalyysiä, mutta ne voivat olla esimerkiksi:
- näytteitä, jotka edustavat samantapaisia infektoita,
 - näytteitä monisyntyäjiltä eli naisilta, joilla on tai on ollut useampi kuin yksi raskaus, tai potilailta, joilla reumatekijä on positiivinen,
 - yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettujen antigeenien osalta ihmisen vasta-aineita, jotka muodostuvat tuotto-organismien, esimerkiksi *E. Coli*-bakteerin tai hiivan, komponentteja vastaan.
- 3.1.14 Laitteiden, jotka valmistaja on tarkoittanut seerumi- ja plasmanäytteiden testaukseen, on suoritusarvojen testauksessa toimittava yhtä hyvin sekä seerumin että plasman määrittämisessä. Tämä on osoitettava tutkimalla vähintään 50 verenluovutusnäytettä (25 positiivista ja 25 negatiivista).
- 3.1.15 Plasmanäytteiden testaamiseen tarkoitettujen laitteen suoritusarvojen testaamisessa on todennettava laitteen suorituskyky käyttämällä kaikkia veren hyyttymisen estoaineita, joita valmistaja suosittelee laitteen käytössä. Tämä on osoitettava tutkimalla vähintään 50 verenluovutusnäytettä (25 positiivista ja 25 negatiivista).
- 3.1.16 Osana vaadittua riskianalyysiä on määritettävä väärin negatiivisiin tuloksiin johtava koko järjestelmän virhettaajuus tekemällä toistuvia määrittämiä heikosti positiivisille näytteille.
- 3.1.17 Jos yhteiset tekniset eritelmät eivät nimenomaisesti kata liitteessä II olevaan A-luetteloon kuuluvaa uutta in vitro -diagnostiikkaan tarkoitettua lääkinällistä laitetta, olisi otettava huomioon samantapaista laitetta koskevat yhteiset tekniset eritelmät. Samantapaisia laitteita, joihin teknisiä eritelmiä tulisi soveltaa, voidaan tunnistaa eri perusteiden, esimerkiksi saman tai samankaltaisen käyttötarkoituksen tai samankaltaisten riskien perusteella.
- 3.2 HIV-vasta-aine/antigeeni-yhdistelmätestejä koskevat lisävaatimukset**
- 3.2.1 HIV-vasta-aine/antigeeni-yhdistelmätestien, jotka on tarkoitettu anti-HIV- ja p24-määrittämiseen ja joita esitetään voitavan käyttää myös pelkän p24-antigeenin määrittämiseen, suhteen tulee noudattaa taulukkoa 1 ja taulukkoa 5, mukaan luettuna p24-antigeenin analyttisen herkkyden kriteerit.
- 3.2.2 HIV-vasta-aine/antigeeni-yhdistelmätestien, jotka on tarkoitettu anti-HIV- ja p24-määrittämiseen ja joita ei esitetä voitavan käyttää myös pelkän p24-antigeenin määrittämiseen, suhteen tulee noudattaa taulukkoa 1 ja taulukkoa 5, pois luettuna p24-antigeenin analyttisen herkkyden kriteerit.
- 3.3 Nukleiinihappojen amplifointitekniikkoja (NAT) koskevat lisävaatimukset**
- NAT-määritysten suoritusarvojen arviointikriteerit esitetään taulukossa 2.
- 3.3.1 Kohdesekvenssien amplifointimäärityksissä kunkin testinäytteen toimivuuskontrollin (sisäinen kontrolli) on oltava parasta nykytasoa. Kontrollia on mahdollisuuksien mukaan käytettävä läpi koko prosessin eli uuttamisen, amplifoinnin ja/tai hybridisaation sekä detektion aikana.

- 3.3.2 Analyttinen herkkyys tai detektoraja nukleinihappotesteille on ilmaistava 95 %:n positiivisuuden raja-arvona (cut-off value). Tällä tarkoitetaan sitä analyttikonsentraatiota, jossa 95 prosenttia testeistä antaa positiivisen tuloksen käytettäessä kansainvälisten viitemateriaalien (esimerkiksi WHO:n standardi tai kalibroitu vertailumateriaali) laimennussarjoja.
- 3.3.3 Genotyypin detektio menetelmän laatu on osoitettava validoimalla asianmukaiset alukkeet tai koettimet sekä testaamalla näytteitä, joiden genotyypin ominaisuudet on määritelty.
- 3.3.4 Kvantitatiivisten NAT-määritysten tuloksista on voitava nähdä, että määritykset on tehty kansainvälisillä standardeilla tai kalibroituilla vertailumateriaaleilla, jos niitä on saatavana, ja tulokset on esitettävä kyseisellä alalla käytetyin kansainvälisin mittayksiköin.
- 3.3.5 NAT-määryksiä voidaan käyttää virusten osoittamiseen näytteissä, joissa ei ole vasta-aineita eli jotka eivät vielä ole serokonversiovaiheessa. Immuunikomplekseissa olevat virukset saattavat käyttäytyä toisin kuin vapaat virukset, esimerkiksi sentrifugointivaiheessa. Siksi on tärkeää, että vasta-ainenegatiiviset näytteet (eli näytteet, jotka eivät vielä ole serokonversiovaiheessa) ovat mukana häiriönsietokokeissa.
- 3.3.6 Testattaessa näytteen siirtymistä (carry-over) on suoritettava vähintään viisi määrittystä, joissa korkeat positiiviset ja negatiiviset näytteet vuorottelevat, jotta saadaan selville, siirtyykö määritettäviä aineita määrittämisen aikana toisiin näytteisiin. Korkeiden positiivisten näytteiden on koostuttava näytteistä, joissa on luonnollisesti korkeat virustititit.
- 3.3.7 Vääriin negatiivisiin tuloksiin johtava koko järjestelmän virhetaajuus on määritettävä testaamalla heikosti positiivisia näytteitä. Heikosti positiivisissa näytteissä on oltava viruskonsentraatio, joka vastaa 3 kertaa 95 prosentin positiivisuuden raja-arvon viruskonsentraatiota.
- 3.4 **Yhteiset tekniset eritelmät valmistajien suorittamille erän kaupanvapauttamistestille, jotka koskevat HIV-infektion (HIV 1 ja 2), HTLV I:n ja II:n sekä hepatiitti B, C ja D:n merkkiaineiden osoittamiseen, varmistamiseen ja kvantifointiin ihmisestä otetuista näytteistä tarkoitettuja reagensseja ja reagenssituotteita (vain immunologiset määritykset)**
- 3.4.1 Valmistajan kaupanvapauttamiskriteereillä on varmistettava, että jokainen reagenssierä tunnistaa aina kyseessä olevat antigeenit, epitootit ja vasta-aineet.
- 3.4.2 Valmistajan tekemissä erien kaupanvapauttamistesteissä seulontamääryksiä varten on testattava vähintään 100 kyseisen analyysin suhteen negatiivista näytettä.
- 3.5 **Yhteiset tekniset eritelmät seuraavien veriryhmäantigeenien määrittämiseen tarkoitettujen reagenssien ja reagenssituotteiden suorituskyvyn arviointia varten: ABO-veriryhmäjärjestelmä ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh-veriryhmäjärjestelmä RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell-veriryhmäjärjestelmä KEL1 (K)**
- Veriryhmäantigeenien määrittämiseen tarkoitettujen reagenssien ja reagenssituotteiden suorituskyvyn arviointikriteerit: ABO-veriryhmäjärjestelmä ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh-veriryhmäjärjestelmä RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell-veriryhmäjärjestelmä KEL1 (K) esitetään taulukossa 9.
- 3.5.1 Kaikki suoritusarvot testataan siten, että tuloksia verrataan suoraan jo vakiintuneen, parasta nykytasoa olevan laitteen tuloksiin. Vertailuun on käytettävä laitetta, jolla on CE-merkintä, jos sellainen on suoritusarvoja testattaessa saatavana markkinoilla.
- 3.5.2 Jos arvioinnin yhteydessä saadaan poikkeavia testituloksia, syy niihin on selvitettävä tarkasti, esimerkiksi:
- arvioimalla poikkeava näyte muilla testijärjestelmillä,
 - käyttämällä jotain muuta menetelmää.
- 3.5.3 Suoritusarvot on testattava eurooppalaisia vastaavalla populaatiolla.
- 3.5.4 Suorituskyvyn arvioinnissa käytetyt positiiviset näytteet on valittava siten, että ne kuvastavat varianttia ja heikkoa antigeeniekspressiota.
- 3.5.5 Suorituskyvyn arvioinnissa on määritettävä myös mahdollisten häiritsevien tekijöiden vaikutus. Häiritsevien tekijöiden olemassaolo riippuu jossain määrin reagenssin koostumuksesta sekä määrittämisestä. Mahdolliset häiritsevät tekijät on selvitettävä osana riskianalyysiä, joka olennaisissa vaatimuksissa vaaditaan jokaiselta uudelta laitteelta.
- 3.5.6 Plasmanäytteiden testaamiseen tarkoitettujen laitteiden suoritusarvojen testaamisessa on todennettava laitteen suorituskyky käyttämällä kaikkia veren hyyttymisen estoaineita, joita valmistaja suosittelee laitteen käytössä. Tämä on osoitettava tutkimalla vähintään 50 verenluovutusnäytettä.
- 3.6 **Yhteiset tekniset eritelmät valmistajien suorittamille erien kaupanvapauttamistestille, jotka koskevat seuraaviin ryhmiin kuuluvien veriryhmäantigeenien määrittämiseen tarkoitettuja reagensseja ja reagenssituotteita: ABO-veriryhmäjärjestelmä ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); Rh-veriryhmäjärjestelmä RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); Kell-veriryhmäjärjestelmä KEL1 (K)**
- 3.6.1 Valmistajan kaupanvapauttamiskriteereillä on varmistettava, että jokainen reagenssierä tunnistaa aina kyseessä olevat antigeenit, epitootit ja vasta-aineet.
- 3.6.2 Vaatimukset valmistajan suorittamille erien kaupanvapauttamistestille esitetään taulukossa 10.

Taulukko 1

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

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	400 HIV-1 100 HIV-2 sisältäen 40 muita kuin B- alatyyppejä, kaikista saatavana olevista HIV/1 alatyypeistä olisi oltava edustettuna ainakin 3 näytettä/alatyyppeä	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positiivista näytettä) sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista ja kuvaavat erilaista vasta- ainekoostumusta Genotyypit 1–4: > 20 näytettä/genotyyppi (sisältäen genotyypin 4 non-a alatyypit); 5: > 5 näytettä; 6: jos saatavana	400 sisältäen alatyypin tarkastelun	400 sisältäen muiden HBV- merkkiaineiden arvioinnin
	Serokonversioinäytesarjat	20 panelia, 10 lisäpanelia (kun testin tekee ilmoitettu laitos tai valmistaja)	Määritellään, kun saatavana	20 panelia 10 lisäpanelia (kun testin tekee ilmoitettu laitos tai valmistaja)	20 panelia 10 lisäpanelia (kun testin tekee ilmoitettu laitos tai valmistaja)	Määritellään, kun saatavana
Analyttinen herkkyys	Standardit				0,130 IU/ml (toinen kansainvälinen HBsAg- standardi, alatyypin adw2, genotyyppi A, NIBSC- koodi: 00/588)	
Spesifisyys	Valikoimattomat verenluovuttajat (mukaan lukien ensikertalaiset)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Sairaalapotilaat	200	200	200	200	200
	Mahdolliset ristiinreagoivat verinäytteet (RF+, samansukuiset virukset, raskaana olevat naiset jne.)	100	100	100	100	100

Taulukko 2

Nukleinihappojen amplifointitekniikat HIV1:n, HCV:n, HBV:n ja HTLV I/II:n määrittämistä varten (kvalitatiiviset ja kvantitatiiviset testit, ei molekyylytyypitystä)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Hyväksymiskriteerit
NAT	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	
				Ks. HIV:n kvantitatiiviset testit		Ks. HIV:n kvantitatiiviset testit			
Herkkyys Detektoraja Analyttisen herkkyden määrittely (IU/ml; määritelty WHO:n standardilla tai kalibroidulla vertailumateriaalilla)	EP:n validointiohjeistuksen mukaisesti ⁽¹⁾ : useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella; 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen	Detektoraja: ks. kvalitatiiviset testit; Kvantifointiraja: kalibroitu vertailupreparaattien laimennukset (vähintään puoli log 10 välein), kvantifoinnin ylä- ja alarajan määrittäminen, toistotarkkuus, tarkkuus, "lineaarinen" mitta-alue, "dynaaminen alue". Osoitettava uusittavuus eri pitoisuustasoilla.	EP:n validointiohjeistuksen mukaisesti ⁽¹⁾ : useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella; 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen		EP:n validointiohjeistuksen mukaisesti ⁽¹⁾ : useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella; 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen		EP:n validointiohjeistuksen mukaisesti ⁽¹⁾ : useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella; 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen		
Genotyypin/alatyyppien detektio ja/tai kvantifoinnin teho	Vähintään 10 näytettä/alatyyppi (sikäli kuin saatavana)	Kaikkien asianomaisten genotyyppien ja/tai alatyyppien, mieluiten vertailumateriaalien laimennussarjat, sikäli kuin saatavana	Vähintään 10 näytettä/genotyyppi (sikäli kuin saatavana)		Sikäli kuin kalibroituja genotyyppien vertailumateriaaleja on saatavana		Sikäli kuin kalibroituja genotyyppien vertailumateriaaleja on saatavana		

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Hyväksymiskriteerit
NAT	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	
				Ks. HIV:n kvantitatiiviset testit		Ks. HIV:n kvantitatiiviset testit			
	Soluviljelysupernatantit (voivat korvata harvinaiset HIV-1 alatyypit) EP:n validointiohjeistuksen mukaisesti (!) sikäli kuin kalibroituja alatyypien vertailumateriaaleja on saatavana; <i>in vitro</i> -transkriptien käyttö on mahdollista	Voidaan käyttää sopivilla menetelmillä kvantifioituja transkriptejä tai plasmideja. EP:n validointiohjeistuksen mukaisesti (!) sikäli kuin kalibroituja alatyypien vertailumateriaaleja on saatavana; <i>in vitro</i> -transkriptien käyttö on mahdollista							
Diagnostinen spesifisyys, negatiiviset näytteet	500 verenluovuttajaa	100 verenluovuttajaa	500 verenluovuttajaa		500 verenluovuttajaa		500 yksittäistä verenluovutusta		
Mahdolliset ristiinreagoivat merkkiaineet	Soveltuvan suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla (esim. sekvenssivertailu) ja/ tai testaamalla vähintään 10 kpl näytteitä, joissa on ihmisen retroviruksia (esim. HTLV)	Ks. kvalitatiiviset testit	Suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla ja/ tai testaamalla vähintään 10 kpl näytteitä, joissa on ihmisen flaviviruksia (esim. HGV, YFV)		Suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla ja/ tai testaamalla vähintään 10 muuta näytettä, joissa on DNA-viruksia		Suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla ja/ tai testaamalla vähintään 10 kpl näytteitä, joissa on ihmisen retroviruksia (esim. HIV)		
Häiriönsieto		Ks. kvalitatiiviset testit							

HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Hyväksymiskriteerit
NAT	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	Kvantitatiiviset testit	Kvalitatiiviset testit	
				Ks. HIV:n kvantitatiiviset testit		Ks. HIV:n kvantitatiiviset testit		
Ristikontaminaatio	Vähintään 5 määrittystä, joissa käytetään vuorotellen korkeita positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiintyvän) ja negatiivisia näytteitä		Vähintään 5 määrittystä, joissa käytetään vuorotellen korkeita positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiintyvän) ja negatiivisia näytteitä		Vähintään 5 määrittystä, joissa käytetään vuorotellen korkeita positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiintyvän) ja negatiivisia näytteitä		Vähintään 5 määrittystä, joissa käytetään vuorotellen korkeita positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiintyvän) ja negatiivisia näytteitä	
Inhibitio	Sisäistä kontrollia suositellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn		Sisäistä kontrollia suositellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn		Sisäistä kontrollia suositellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn		Sisäistä kontrollia suositellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn	
Vääriin negatiivisiin tuloksiin johtava koko järjestelmän virhetaajuus	Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoisuus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo		Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoisuus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo		Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoisuus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo		Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoisuus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo	99 määrittystä sadasta positiivisia

(¹) Euroopan farmakopean validointiohjeistus.

Huom. Hyväksymiskriteerinä "koko järjestelmän virhetaajuuden" osalta on, että 99 määrittämissä sadasta järjestelmä toimii.

Kvantitatiivisten NAT-määrittysten osalta tutkimus on suoritettava vähintään 100 positiivisella näytteellä, jotka kuvaavat käyttäjien tavanomaista tilaa (eli näytteille ei tehdä esivalintaa). Samanaikaisesti on tuotettava vertailukelpoiset tulokset toisella NAT-testijärjestelmällä.

Kvalitatiivisten NAT-määrittysten osalta on suoritettava diagnostista herkkyyttä koskeva tutkimus vähintään 10 serokonversioäytesarjalla. Samanaikaisesti on tuotettava vertailukelpoiset tulokset toisella NAT-testijärjestelmällä.

Taulukko 3

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

		Anti-HIV1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Hyväksymiskriteerit
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille
	Serokonversionäytesarjat	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille	Samat kriteerit kuin seulontamäärityksille
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	1 000 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	> 99 % (anti-HBc: > 96 %)

Taulukko 4

Varmistavat ja/tai täydentävät määritykset anti-HIV 1:lle ja 2:lle, anti-HTLV I:lle ja II:lle, anti-HCV:lle, HBsAg:lle

		Anti-HIV:n varmistustesti	Anti-HTLV:n varmistustesti	HCV:n täydentävä määrittäminen	HbsAg:n varmistustesti	Hyväksymiskriteerit
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	200 HIV-1 ja 100 HIV-2 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista ja jotka kuvaavat erilaista vasta-ainekoostumusta	200 HTLV-I ja 100 HTLV-II	300 HCV (positiiviset näytteet) Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista ja jotka kuvaavat erilaista vasta-ainekoostumusta. Genotyypit 1-4: > 20 näytettä (sisältäen genotyypin 4 non-a alatyypit); 5: > 5 näytettä; 6: jos saatavana	300 HBsAg Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista 20 "korkeata positiivista" näytettä (> 26 IU/ml); 20 näytettä raja-arvoalueelta	Pystytään tunnistamaan oikein positiiviseksi (tai epävarmaksi), ei-negatiiviseksi
	Serokonversionäyte-sarjat	15 serokonversiopanelia ja/tai alhaista tiitteriä		15 serokonversiopanelia ja/tai alhaista tiitteriä	15 serokonversiopanelia ja/tai alhaista tiitteriä	
Analyttinen herkkyys	Standardit				Toinen kansainvälinen HBsAg-standardi, alatyypin adw2, genotyyppi A, NIBSC-koodi: 00/588	
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä, myös raskaana olevilta naisilta 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä, myös näytteet, joista muissa varmistustesteissä on saatu epävarma tulos	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä, myös raskaana olevilta naisilta 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä, myös näytteet, joista muissa varmistustesteissä on saatu epävarma tulos	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä, myös raskaana olevilta naisilta 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä, myös näytteet, joista muissa varmistustesteissä on saatu epävarma tulos	10 väärää positiivista, kuten saatavana seulontamäärityksen suorituskyvyn arvioinnista. (1) 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	Ei saa olla vääriä positiivisia tuloksia ja/tai (1) neutralisaatiota

(1) Hyväksymiskriteerinä ei neutralisaatiota HBsAg:n varmistustesteissä.

Taulukko 5

HIV 1 Antigeenit

		HIV-1 Antigeenimääritys	Hyväksymiskriteerit
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	50 HIV-1 antigeeniposiitivista 50 soluviljelysupernatanttia, joissa on erilaisia HIV-1 alatyyppejä ja HIV-2:ta	Oikea tunnistaminen (neutralisaation jälkeen)
	Serokonversionäytesarjat	20 serokonversiopanelia ja/tai alhaista tiitteriä	
Analyttinen herkkyys	Standardit	HIV-1 p24-antigeeni, ensimmäinen kansainvälinen vertailureagenssi, NIBSC-koodi: 90/636	≤ 2 IU/ml
Diagnostinen spesifisyys		200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	> 99,5 % neutralisaation jälkeen

Taulukko 6

HCV-serotyyppi- ja genotyypimääritys

		HCV-serotyyppi- ja genotyypimääritys	Hyväksymiskriteerit
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	200 (positiivista näytettä) Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista ja kuvaavat erilaista vasta-ainekoostumusta. Genotyypit 1-4: > 20 näytettä (sisältäen genotyypin 4 non-a alatyypit); 5: > 5 näytettä; 6: jos saatavana	> 95 % yhtenevyys serotyyppityksen ja genotyypityksen välillä > 95 % yhtenevyys genotyypityksen ja sekvensoinnin välillä
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	100	

Taulukko 7

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

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Hyväksymiskriteerit
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	100 rokotetulta henkilöltä 100:lta luonnollisesti infektoituneelta henkilöltä	200 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista (akuutti ja/tai krooninen jne.) Hyväksymiskriteerejä olisi sovellettava ainoastaan infektion akuutista vaiheesta otettuihin näytteisiin.	200 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista (akuutti ja/tai krooninen jne.)	200 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista (akuutti ja/tai krooninen jne.)	≥ 98 %
	Serokonversionäytesarjat	10 seurantanäytettä tai serokonversiovaiheen anti- HBs:ää	Jos saatavana			
Analyttinen herkkyys	Standardit	WHO 1st International Reference Preparation 1977; NIBSC, Yhdistynyt kuningaskunta			HBe – Referenzantigen 82; PEI Saksa	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	500 verenluovutusnäytettä sisältäen kliiniset näytteet 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	≥ 98 %

Taulukko 8

HDV merkkiaineet: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigen

		Anti-HDV	Anti HDV IgM	Delta Antigen	Hyväksymiskriteerit
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	100 spesifioivat HBV-merkkiaineet	50 spesifioivat HBV-merkkiaineet	10 spesifioivat HBV-merkkiaineet	≥ 98 %
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	200 sisältäen kliiniset näytteet 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 sisältäen kliiniset näytteet 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 sisältäen kliiniset näytteet 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	≥ 98 %

Taulukko 9

Verityhmäantigeenit ABO-, Rh- ja Kell-veriryhmäjärjestelmissä

	1	2	3
Spesifisyys	Testien määrä yhtä suositettua menetelmää kohti	Testattavien näytteiden kokonaismäärä uudelle markkinoille saatettavalle tuotteelle	Testattavien näytteiden kokonaismäärä uudelle formulaatiolle tai käytettäessä hyvin karakterisoituja reagensseja
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A,B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

Hyväksymiskriteerit:

Kaikista edellä mainituista reagensseista on saatava hyväksyttävästi toimivien vakiintuneiden reagenssien kanssa vertailukelpoiset tulokset tuotteen väitettyjen reaktiivisten ominaisuuksien osalta. Vakiintuneille reagensseille on tehtävä lisätestauksia edellä 1 sarakkeessa esitettyjen vaatimusten mukaisesti, jos niiden käyttöä tai soveltamista on muutettu tai laajennettu.

Anti-D-reagenssien suorituskyvyn testaukseen on sisällytettävä näytteitä, joissa on heikko tai osittainen Rh1 (D) -antigeeni riippuen tuotteen käyttötarkoituksesta.

Ominaisuudet:

Kliiniset näytteet: 10 % testattavasta populaatiosta
 Vastasyntyneistä otetut näytteet: > 2 % testattavasta populaatiosta
 ABO-näytteet: > 40 % A, B positiivisista
 'Heikot D-antigeenit': > 2 % RH1 (D) positiivisista

Taulukko 10

Erien kaupanvapauttamiskriteerit reagensseille ja reagenssituohteille verityhmäantigeenien määrittämiseksi ABO-, Rh- ja Kell-veriryhmäjärjestelmissä

Kunkin reagenssin spesifisyyden testausvaatimukset

1. Testireagenssit

Veriryhmien määritysreagenssit	Testattavien kontrollisolujen vähimmäismäärä					
	Positiiviset reaktiot				Negatiiviset reaktiot	
	A1	A2B	Ax		B	0
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)		2	2
	B	A1B			A1	0
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2			2	2
	A1	A2	Ax	B	0	
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2	4	
	R1r	R2r	Heikko D		r'r	r'r
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r
Anti-RH 3 (anti-E)	2	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	

(*) Ainoastaan suositelluin tekniikoin väitettäessä, että reagenssit reagoivat näitä antigeenejä vastaan.

Huom. Polyklonaaliset reagenssit on testattava laajemmalla solunäytesarjalla spesifisyyden varmistamiseksi ja ei-toivottujen kontaminoivien vasta-aineiden poissulkemiseksi.

Hyväksymiskriteerit:

Kaikkien suositeltujen tekniikoiden on annettava jokaisesta reagenssierästä täysin varma positiivinen tai negatiivinen tulos suorituskyvyn arviointitulosten mukaisesti.

2. Kontrollimateriaalit (punasolut)

Edellä lueteltujen veriryhmien määritysreagenssien valvonnassa käytettyjen punasolujen fenotyyppi on varmistettava vakiintuneen laitteen avulla."