

32002D0364

16.5.2002.

SLUŽBENI LIST EUROPSKIH ZAJEDNICA

L 131/17

ODLUKA KOMISIJE**od 7. svibnja 2002.****o zajedničkim tehničkim specifikacijama za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode***(priopćena pod brojem dokumenta C(2002) 1344)***(Tekst značajan za EGP)**

(2002/364/EZ)

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice,

uzimajući u obzir Direktivu 98/79/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. listopada 1998. o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima ⁽¹⁾, a posebno njezin članak 5. stavak 3. drugi podstavak,

budući da:

- (1) Direktiva 98/79/EZ utvrđuje bitne zahtjeve koje *in vitro* medicinski proizvodi moraju zadovoljiti prilikom stavljanja u promet, a njihova usklađenost s usklađenim normama omogućuje pretpostavku da zadovoljavaju odgovarajuće bitne zahtjeve.
- (2) Izuzimanjem iz ovih općih načela, nacrt zajedničkih tehničkih specifikacija uzima u obzir trenutačnu praksu nekih država članica da njihove javne službe primjenjuju ovakve specifikacije za određene medicinske proizvode, koji se najčešće koriste za procjenu sigurnosti krvnih pripravaka i doniranih organa. Ove zajedničke tehničke specifikacije mogu se koristiti za (ponovnu) procjenu medicinskog proizvoda.
- (3) U izradu nacrta zajedničkih tehničkih specifikacija uključeni su upućeni znanstvenici različitih zainteresiranih strana.
- (4) Direktiva 98/79/EZ omogućuje državama članicama da pretpostave sukladnost s bitnim zahtjevima za medicinske proizvode projektirane i proizvedene u skladu sa zajedničkim tehničkim specifikacijama utvrđenim za određene proizvode u kategoriji s najvećim rizikom.

Ove bi specifikacije trebale definirati odgovarajuće kriterije (ponovne) procjene proizvoda, kriterije puštanja proizvodnih serija u promet, referentne metode i referentne materijale.

- (5) Od proizvođača u pravilu valja zahtijevati da se pridržavaju zajedničkih tehničkih specifikacija. Ne budu li se proizvođači pridržavali specifikacija zbog opravdanih razloga, moraju primijeniti rješenja čija je razina barem jednaka onoj u specifikacijama.
- (6) Mjere propisane ovom Odlukom u skladu su s mišljenjem odbora koji je osnovan na temelju članka 6. stavka 2. Direktive Vijeća 90/385/EEZ ⁽²⁾,

DONIJELA JE OVU ODLUKU:

Članak 1.

Tehničke specifikacije iz Priloga ovoj Odluci donesene su kao zajedničke tehničke specifikacije za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode u listi A, Priloga II. Direktivi 98/79/EZ.

Članak 2.

Ova je odluka upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 7. svibnja 2002.

Za Komisiju
Erkki LIIKANEN
Član Komisije⁽¹⁾ SL L 331, 7.12.1998., str. 1.⁽²⁾ SL L 189, 20.7.1999., str. 17.

PRILOG

ZTS – ZAJEDNIČKE TEHNIČKE SPECIFIKACIJE ZA IN VITRO DIJAGNOSTIČKE MEDICINSKE PROIZVODE

1. PODRUČJE PRIMJENE

Ove Zajedničke tehničke specifikacije namijenjene su medicinskim proizvodima navedenim u Prilogu II. lista A:

— reagensi i njihovi proizvodi, uključujući odgovarajuće kalibratore i kontrolne materijale, za utvrđivanje sljedećih krvnih grupa: ABO sustav, rezus (C, c, D, E, e) i anti-Kell,

— reagensi i njihovi proizvodi, uključujući odgovarajuće kalibratore i kontrolne materijale, za otkrivanje, potvrđivanje i mjerenje količine (kvantifikaciju) markera HIV infekcije (HIV 1 i 2), HTLV I i II te hepatitisa B, C i D u ljudskim uzorcima.

2. DEFINICIJE

(Dijagnostička) osjetljivost

Vjerojatnost da će medicinski proizvod dati pozitivan nalaz u prisutnosti ciljnoga markera.

Stvarno pozitivan

Uzorak za koji se zna da je pozitivan na ciljni marker i da ga je proizvod pravilno kategorizirao.

Lažno negativan

Uzorak za koji se zna da je pozitivan na ciljni marker, ali ga je proizvod pogrešno kategorizirao.

(Dijagnostička) specifičnost

Vjerojatnost da će medicinski proizvod dati negativan nalaz u odsutnosti ciljnoga markera.

Lažno pozitivan

Uzorak za koji se zna da je negativan na ciljni marker, ali ga je proizvod pogrešno kategorizirao.

Stvarno negativan

Uzorak za koji se zna da je negativan na ciljni marker i da ga je proizvod pravilno kategorizirao.

Analitička osjetljivost

U smislu ZTS, može ju se objasniti kao granicu detekcije: tj. najmanju količinu ciljnoga markera kojega je moguće precizno otkriti.

Analitička specifičnost

Sposobnost metode da utvrdi prisutnost isključivo ciljnoga markera.

Tehnike umnožavanja nukleinske kiseline (NAT)

U kontekstu ovog dokumenta, kratica „NAT” znači in vitro dijagnostičke medicinske proizvode za otkrivanje i/ili mjerenje količine nukleinske kiseline bilo umnožavanjem ciljne sekvence, pojačanjem signala ili hibridizacijom.

Brzi in vitro dijagnostički medicinski proizvod

U kontekstu ovog dokumenta, „brzi in vitro dijagnostički medicinski proizvod” označava one in vitro dijagnostičke medicinske proizvode koji se mogu rabiti pojedinačno ili u malim nizovima, a koji su namijenjeni brzome dobivanju nalaza izvan laboratorija (tzv. *near-patient testing*).

Robusnost

Robusnost analitičkoga postupka je mjera njegove sposobnosti da na njega ne utječu sitne, ali namjerne izmjene mjernih parametara te kao takva ukazuje na njegovu pouzdanost u uobičajenoj primjeni.

Učestalost zatajenja sustava u cjelini

Učestalost zatajenja sustava u cjelini jest učestalost pogrešaka kada se cijeli postupak izvodi prema uputama proizvođača.

3. ZAJEDNIČKE TEHNIČKE SPECIFIKACIJE (ZTS) ZA PROIZVODE NAVEDENE U LISTI A PRILOGA II. DIREKTIVI 98/79/EZ.
- 3.1. **ZTS za procjenu reagenasa i njihovih proizvoda namijenjenih otkrivanju, potvrđivanju i mjerenju količine (kvantifikaciji) markera HIV infekcije (HIV 1 i 2), HTLV I i II te hepatitisa B, C i D u ljudskim uzorcima:**
 - OPĆA NAČELA
 - 3.1.1. Proizvodi za otkrivanje virusne infekcije koji su pušteni u promet bilo kao probirni i/ili dijagnostički in vitro dijagnostički medicinski proizvodi moraju zadovoljiti jednakim zahtjevima za osjetljivosti i specifičnosti (vidjeti tablicu 1.).
 - 3.1.2. Proizvodi koje je proizvođač namijenio ispitivanju drugih tjelesnih tekućina, izuzev seruma odnosno plazme, poput mokraće, sline itd., moraju zadovoljiti jednake zahtjeve ZTS-a za osjetljivost i specifičnost kao i serumski i plazmatski in vitro dijagnostički medicinski proizvodi. Procjena proizvoda podrazumijeva ispitivanje uzoraka uzetih od istih osoba bilo in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima koje treba odobriti, bilo odgovarajućim serumskim odnosno plazmatskim in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima.
 - 3.1.3. Proizvodi koje je proizvođač namijenio samotestiranju poput onih za kućnu primjenu, moraju zadovoljiti iste zahtjeve ZTS-a za osjetljivost i specifičnost kao i odgovarajući proizvodi za profesionalnu primjenu. Odgovarajuće dijelove postupka procjene provest će (ili ponoviti) nestručnjaci radi provjere rukovanja proizvodom i uputa za uporabu.
 - 3.1.4. Sve procjene proizvoda valja napraviti tako da su izravno usporedive s odobrenim proizvodima čija je učinkovitost već potvrđena. Jednom kada se za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode utvrde CE oznake sukladnosti, proizvod za usporedbu morat će nositi CE oznaku sukladnosti, bude li u vrijeme procjene dostupan na tržištu.
 - 3.1.5. Ustanove li se u postupku procjene odstupanja u rezultatima, njih će se pokušati što više ukloniti, npr.:
 - primjenom dodatnih ispitnih sustava na uzorku kod kojeg je odstupanje utvrđeno,
 - primjenom druge metode odnosno markera,
 - revizijom kliničkoga stanja bolesnika i dijagnoze, te
 - ispitivanjem naknadnih uzoraka.
 - 3.1.6. Procjene proizvoda provode se na populaciji koja odgovara europskoj populaciji.
 - 3.1.7. U postupku procjene izdvajati će se uzorci s pozitivnim nalazima koji odražavaju različite faze odgovarajućih bolesti, različite obrasce reakcije protutijela, različite genotipove, različite podtipove itd.
 - 3.1.8. Kod proizvoda za probirno ispitivanje krvi (izuzev HBsAg testova) svi uzorci koje proizvod s CE oznakom sukladnosti prepoznata kao pozitivne smatrat će se stvarno pozitivnima (tablica 1.). Kod HBsAg testova, ukupna uspješnost novih proizvoda mora biti barem jednaka onoj potvrđenoga proizvoda (vidjeti načelo 3.1.4.). U ranoj fazi infekcije (serokonverziji) dijagnostička osjetljivost in vitro dijagnostičkog medicinskog proizvoda mora odražavati najnovija tehnička dostignuća. Bez obzira provodi li obaviješteno nadležno tijelo ili proizvođač naknadno ispitivanje na istim ili dodatnim serokonverzijskim serijama reagenasa (tzv. panelima), naknadni rezultati moraju potvrditi početnu ocjenu učinkovitosti (vidjeti tablicu 1.).
 - 3.1.9. Negativni uzorci koji se rabe u procjeni proizvoda trebaju odražavati populaciju kojoj je in vitro dijagnostički medicinski proizvod namijenjen, poput darivatelja krvi, hospitaliziranih pacijenata, trudnica itd.
 - 3.1.10. Kod procjene učinkovitosti probirnih in vitro dijagnostičkih medicinskih proizvoda (tablica 1.), populacijska skupina darivatelja krvi ispituje se u najmanje dvije ustanove za darivanje krvi te obuhvaća više darivanja za redom, a da se pritom ne isključuju osobe koje krv daruju prvi put.
 - 3.1.11. Kod darivanja krvi, najmanja specifičnost proizvoda mora biti 99,5 %, osim ako nije drukčije naznačeno u pratećim tablicama. Specifičnost se izračunava s pomoću učestalosti ponovljenih reaktivnih (tj. lažno pozitivnih) nalaza u darivatelja krvi koji su negativni na ciljani marker.
 - 3.1.12. U sklopu procjene proizvoda gleda se i na utjecaj tvari koje mogu omesti ispitivanje (tzv. interferirajućih tvari). Koje su to interferirajuće tvari donekle će ovisiti o sastavu reagensa i strukturi in vitro dijagnostičkog medicinskog proizvoda. Interferirajuće tvari utvrđuju se u sklopu analize rizika koja je predviđena bitnim zahtjevima za svaki novi proizvod, s time da može obuhvatiti npr.:
 - uzorke koji predstavljaju „srodne” infekcije,

- uzorke dobivene od višerotkinja (multipara), tj. žena koje su imale više od jedne trudnoće, odnosno od bolesnika s pozitivnim reumatoidnim faktorom,
 - kod rekombinantnih antigena, ljudska protutijela na dijelove ekspresijskoga sustava poput onih na *E. coli* ili gljivice.
- 3.1.13. Za proizvode koje je proizvođač namijenio za serum i plazmu, ocjena mora pokazati jednaku uspješnost i u serumu i u plazmi. Izjednačenost valja utvrditi u najmanje 50 doniranih uzoraka.
- 3.1.14. Za proizvode koje je proizvođač namijenio za plazmu, procjena mora potvrditi uspješnost proizvoda sa svim antikoagulansima koje je proizvođač naveo za taj proizvod. Izjednačenost valja utvrditi u najmanje 50 doniranih uzoraka.
- 3.1.15. U sklopu predviđene analize rizika, učestalost zatajenja sustava u cjelini utvrđuje se ponavljanim ispitivanjem slabo pozitivnih uzoraka.
- 3.2. **Dodatni zahtjevi za tehnike umnožavanja nukleinske kiseline (NAT)**
- Kriteriji za ocjenu uspješnosti NAT testova nalaze se u tablici 2.
- 3.2.1. Kod *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda s umnožavanjem ciljne sekvence, funkcijska kontrola (unutrašnja kontrola) mora za svaki ispitivani uzorak odražavati najnovija tehnička dostignuća. Kolikogod je to moguće, ovu kontrolu valja primjenjivati kroz cijeli postupak, npr. ekstrakciju, amplifikaciju/hibridizaciju, detekciju.
- 3.2.2. Analitička osjetljivost odnosno granica detekcije NAT *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda izražavat će se 95 %-tnim pozitivnim pragom. Radi se o onoj koncentraciji analita kod koje je 95 % nalaza pozitivno nakon postupnoga razrjeđivanja međunarodno priznatim referentnim materijalom poput standardnih materijala Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) odnosno kalibriranih referentnih materijala.
- 3.2.3. Otkrivanje genotipa dokazivat će se odgovarajućim postupkom potvrđivanja namjene početnice (*primer*) odnosno sonde, a potvrđivat će se i ispitivanjem genotipiziranih uzoraka.
- 3.2.4. Rezultati kvantitativnoga NAT *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda moraju se pozivati na međunarodne norme odnosno referentne materijale, ako su ovi dostupni, te biti izraženi u međunarodnim jedinicama koje se rabe za specifično područje primjene.
- 3.2.5. NAT *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi se mogu koristiti za otkrivanje virusa u uzorcima s negativnim nalazima protutijela, tj. u uzorcima u kojima još nije došlo do serokonverzije. Virusi se u imunokompleksima mogu ponašati drukčije od slobodnih virusa, npr. u fazi centrifugiranja. Stoga je važno da se u ispitivanje robusnosti uključe i uzorci negativni na protutijela (predserokonverzijski).
- 3.2.6. Ispitivanje robusnosti obuhvaća i ispitivanje prenijetih sastojaka (tzv. *carry-over*) iz najmanje pet pokušaja, izmjenjujući izrazito pozitivne i negativne uzorke. Izrazito pozitivni uzorci obuhvaćaju uzorke s prirodno visokim titrom virusa.
- 3.2.7. Učestalost zatajenja sustava u cjelini u smislu lažno negativnih nalaza utvrđivat će se ispitivanjem slabo pozitivnih uzoraka. Koncentracija virusa u slabo pozitivnim uzorcima mora biti tri puta veća od 95 %-tnoga praga koncentracije virusa.
- 3.3. **ZTS za ispitivanje reagenasa i njihovih proizvoda namijenjenih otkrivanju, potvrđivanju i mjerenju količine (kvantifikaciji) markera HIV infekcije (HIV 1 i 2), HTLV I i II te hepatitisa B, C i D u ljudskim uzorcima, koje provodi proizvođač prije puštanja proizvoda u promet (samo imunološki *in vitro* dijagnostički medicinski proizvodi)**
- 3.3.1. Kriteriji za ispitivanje proizvoda prije puštanja u promet moraju osigurati da svaka serija ujednačeno prepoznaje odgovarajuće antigene, epitope i protutijela.
- 3.3.2. Ispitivanje proizvodnih serija prije puštanja u promet mora obuhvatiti najmanje 100 negativnih uzoraka na odgovarajući analit.
- 3.4. **ZTS za procjenu reagenasa i njihovih proizvoda namijenjenih utvrđivanju antigena krvnih grupa: sustava AB0 (A, B), rezus (C, c, D, E, e) te Kell (K)**
- Kriteriji za procjenu reagenasa i njihovih proizvoda namijenjenih utvrđivanju krvnih grupa: sustava AB0 (A, B), rezus (C, c, D, E, e) te Kell (K) nalaze se u tablici 9.
- 3.4.1. Sve procjene učinkovitosti valja napraviti tako da su izravno usporedive s proizvodima čija je učinkovitost već potvrđena. Jednom kada se za *in vitro* dijagnostičke medicinske proizvode utvrde CE oznake sukladnosti, proizvod za usporedbu morat će nositi CE oznaku sukladnosti, bude li u vrijeme procjene dostupan na tržištu.
- 3.4.2. Ustanove li se u postupku procjene odstupanja u rezultatima, njih će se pokušati što više ukloniti, npr.:
- primjenom dodatnih ispitnih sustava na uzorku kod kojeg je odstupanje utvrđeno,
 - primjenom druge metode.
- 3.4.3. Procjene proizvoda provode se na populaciji koja odgovara europskoj populaciji.

- 3.4.4. Izabrani pozitivni uzorci obuhvaćeni procjenom uporabiti će se radi prikaza varijanti ekspresije i slabe ekspresije antigena.
- 3.4.5. U sklopu procjene proizvoda gleda se i na utjecaj tvari koje mogu ometi ispitivanje (tzv. interferirajućih tvari). Koje su to interferirajuće tvari donekle će ovisiti o sastavu reagensa i strukturi in vitro dijagnostičkog medicinskog proizvoda. Interferirajuće tvari utvrđuju se u sklopu analize rizika koja je predviđena bitnim zahtjevima za svaki novi proizvod.
- 3.4.6. Za proizvode koje je proizvođač namijenio za plazmu, procjena mora potvrditi uspješnost proizvoda sa svim antikoagulansima koje je proizvođač naveo za taj proizvod. Izjednačenost valja utvrditi u najmanje 50 doniranih uzoraka.
- 3.5. **ZTS za ispitivanje reagensa i njihovih proizvoda namijenjenih utvrđivanju antigena krvnih grupa: sustava ABO (A, B), rezus (C, c, D, E, e) te Kell (K) koje provodi proizvođač prije puštanja proizvoda u promet**
- 3.5.1. Kriteriji za ispitivanje proizvoda prije puštanja u promet moraju osigurati da svaka serija ujednačeno prepoznaje odgovarajuće antigene, epitope i protutijela.
- 3.5.2. Zahtjevi za ispitivanje proizvodnih serija prije puštanja u promet opisani su u tablici 10.

Tablica 1.: „Probirni” in vitro dijagnostički medicinski proizvodi: anti-HIV 1 i 2, anti-HTLV I i II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	400 HIV 1 100 HIV 2 uključujući 40 podtipova koji nisu B, za sve prisutne podtipove HIV-a 1 mora biti najmanje tri uzorka po podtipu	300 HTLV I 100 HTLV II	400 uključujući genotipe 1a-4a: najmanje 20 uzoraka po genotipu; genotipovi 4 izuzev a te genotip 5: najmanje 10 uzoraka po genotipu	400 uključujući podtipove	400 uključujući ocjenu drugih HBV markera
	Serokonverzijski paneli	20 panela Narednih 10 panela (obaviješteno nadležno tijelo odnosno proizvođač)	Utvrđit će se kada budu dostupni	20 panela Narednih 10 panela (obaviješteno nadležno tijelo odnosno proizvođač)	20 panela Narednih 10 panela (obaviješteno nadležno tijelo odnosno proizvođač)	Utvrđit će se kada budu dostupni
Analitička osjetljivost	Norme				0,5 ng/ml (u nedostatku WHO norme vrijedi francusko-britanska norma)	
Specifičnost	Neprobrani darivatelji (uključujući one koji krv daruju prvi put)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalizirani pacijenti	200	200	200	200	200
	Krvni uzorci koji bi mogli križno reagirati (RF+, srodni virusi, trudnice itd.)	100	100	100	100	100

Tablica 2.: NAT in vitro dijagnostički medicinski proizvodi na HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitativni i kvantitativni; bez molekularne tipizacije)

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Kriteriji prihvatljivosti
	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	
				Kao kvantitativni za HIV		Kao kvantitativni za HIV		Kao kvantitativni za HIV	
Osjetljivost Granica detekcije Otkrivanje analitičke osjetljivosti (IU/ml; prema WHO normama odnosno kalibriranim referentnim materijalima)	Sukladno validacijskim smjericama EP (1): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statistička analiza (npr. Probit) na temelju najmanje 24 kopije Izračun 95 %-tnog praga	Granica detekcije: kao za kvalitativne testove; Granica kvantifikacije: razrjeđenja (1/2 log ili manje) kalibriranih referentnih pripravaka, definicija donje i gornje granice kvantifikacije, preciznost, točnost, „linearni“, „mjerni raspon“, „dinamički raspon“ Valja pokazati ponovljivost metode pri različitim razinama koncentracije	Sukladno validacijskim smjericama EP (1): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statistička analiza (npr. Probit) na temelju najmanje 24 kopije Izračun 95 %-tnog praga		Sukladno validacijskim smjericama EP (1): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statistička analiza (npr. Probit) na temelju najmanje 24 kopije Izračun 95 %-tnog praga		Sukladno validacijskim smjericama EP (1): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statistička analiza (npr. Probit) na temelju najmanje 24 kopije Izračun 95 %-tnog praga		
Učinkovitost u otkrivanju/kvantifikaciji genotipa/podtipa	Najmanje 10 uzoraka po podtipu (gdjegod su dostupni) Supernatanti stanične kulture (mogu biti zamjena za rijetke podtipove HIV 1) Sukladno validacijskim smjericama EP (1): Tamo gdje su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; u obzir dolaze transkripcije <i>in vitro</i>	Serije razrjeđivanja svih važnih genotipova/podtipova, po mogućnosti referentnih materijala, tamo gdje su dostupni Mogu se rabiti transkripcije odnosno plazmidi kvantificirani odgovarajućom metodom	Najmanje 10 uzoraka po genotipu (gdjegod su dostupni) Sukladno validacijskim smjericama EP (1): Tamo gdje su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; u obzir dolaze transkripcije <i>in vitro</i>		Tamo gdje su dostupni kalibrirani referentni materijali za genotipove Sukladno validacijskim smjericama EP (1): Tamo gdje su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; u obzir dolaze transkripcije <i>in vitro</i>		Tamo gdje su dostupni kalibrirani referentni materijali za genotipove Sukladno validacijskim smjericama EP (1): Tamo gdje su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; u obzir ulaze transkripcije <i>in vitro</i>		

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kriteriji prihvatljivosti
NAT	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	
				Kao kvantitativni za HIV		Kao kvantitativni za HIV		Kao kvantitativni za HIV	
Dijagnostička specifičnost negativni uzorci	500 darivatelja krvi	100 darivatelja krvi	500 darivatelja krvi		500 darivatelja krvi		500 pojedinačnih darovanja krvi		
Markeri koji bi mogli biti križno reaktivni	Dokazom prikladnosti namjene testa (npr. usporedbom sekvenci) i/ili testiranjem najmanje 10 ljudskih uzoraka pozitivnih na retroviruse (npr. HTLV)	Kao za kvalitativne testove	Namjenom testa i/ili testiranjem najmanje 10 ljudskih uzoraka pozitivnih na flaviviruse (npr. HGV, YFV)		Namjenom testa i/ili testiranjem najmanje 10 drugih uzoraka pozitivnih na virusni DNA		Namjenom testa i/ili testiranjem najmanje 10 ljudskih uzoraka pozitivnih na retroviruse (npr. HIV)		
Robusnost		Kao za kvalitativne testove							
Križna kontaminacija	Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući izrazito pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući izrazito pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući izrazito pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući izrazito pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		
Inhibicija	Unutrašnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT in vitro dijagnostički medicinski proizvoda		Unutrašnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT in vitro dijagnostički medicinski proizvoda		Unutrašnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT in vitro dijagnostički medicinski proizvoda		Unutrašnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT in vitro dijagnostički medicinski proizvoda		
Učestalost zatajenja sustava u cjelini u smislu lažno negativnih rezultata	Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 %-tnog pozitivnog praga		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 %-tnog pozitivnog praga		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 %-tnog pozitivnog praga		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 %-tnog pozitivnog praga		99 od 100 pozitivnih nalaza

(¹) smjernice Europske farmakopeje.

Napomena: Kriterij prihvatljivosti za „učestalost zatajenja sustava u cjelini u smislu lažno negativnih rezultata” jest da 99 nalaza od njih 100 bude pozitivno.

Tablica 3.: Brzi in vitro dijagnostički medicinski proizvodi: anti HIV 1 i 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I i II

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/III	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	Kriteriji isti kao i za probirne testove	Kriteriji isti kao i za probirne testove	Kriteriji isti kao i za probirne testove	Kriteriji isti kao i za probirne testove	Kriteriji isti kao i za probirne testove	Kriteriji isti kao i za probirne testove
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	1 000 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka dobivenih od trudnica 100 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	1 000 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka dobivenih od trudnica 100 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	1 000 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka dobivenih od trudnica 100 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	1 000 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 100 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	1 000 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 200 uzoraka dobivenih od trudnica 100 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Tablica 4.: Potvrдно/dopunsko ispitivanje na anti-HIV 1 i 2, anti-HTLV I i II, anti-HCV, HBsAg

		Potvrдно ispitivanje na anti-HIV	Potvrдно ispitivanje na anti-HTLV	Dopunsko ispitivanje na HCV	Potvrдно ispitivanje na HBsAg	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	200 HIV 1 i 100 HIV 2 Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite obrasce reakcije protutijela	200 HTLV I i 100 HTLV II	300 HCV Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite obrasce reakcije protutijela genotipovi 1 - 4a: 15 uzoraka; genotipovi 4 (izuzev a) te genotip 5: pet uzoraka; šest: ovisno o dostupnosti	300 HbsAG Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije 20 izrazito pozitivnih uzoraka (> 50 ng HBsAg/ml); 20 uzoraka na razini praga	Ispravni pozitivan (odnosno neodređen) nalaz, nikako negativan
	Serokonverzijski paneli	15 sekonderzijskih panela odnosno s niskim titrom		15 sekonderzijskih panela odnosno s niskim titrom	15 sekonderzijskih panela odnosno s niskim titrom	
Analitička osjetljivost	Norme				HBsAg norme (AdM, NIBSC, WHO)	
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	200 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima, uključujući one s neodređenim nalazima u drugim potvrđnim in vitro dijagnostičkim medicinski proizvodima	200 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima, uključujući one s neodređenim nalazima u drugim potvrđnim in vitro dijagnostički medicinski proizvodima	200 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima, uključujući one s neodređenim nalazima u drugim dopunskim in vitro dijagnostičkim medicinski proizvodima	20 lažno pozitivnih uzoraka u odgovarajućem probirnom testu ⁽¹⁾ 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	Nema lažno-pozitivnih nalaza ⁽¹⁾ niti neutralizacije

⁽¹⁾ Kriteriji prihvatljivosti su da kod potvrđnog testa na HBsAg nije došlo do neutralizacije.

Tablica 5.: Antigen HIV-a 1

		Test na HIV 1 antigen	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	50 HIV 1 Ag-pozitivnih uzoraka 50 supernatanata staničnih kultura, uključujući različite podtipove HIV-a 1 i 2	Ispravno prepoznavanje (nakon neutralizacije)
	Serokonverzijski paneli	20 sekonderijskih panela odnosno panela s niskim titrom	
Dijagnostička specifičnost	Norme	ADM ili 1. međunarodna referenca (WHO)	< 50 pg/ml
Dijagnostička specifičnost		200 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	≥ 99,5 % nakon neutralizacije

Tablica 6.: In vitro dijagnostički medicinski proizvod za određivanje serotipa: HCV

		Test za određivanje serotipa HCV 1	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	200 uključujući genotipove 1-4a: > 20 uzoraka. 4 (izuzev a); 5: > 10 uzoraka, 6: ovisno o dostupnosti	≥ 95 %-tna podudarnost između serotipa i genotipa
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	100	

Tablica 7.: **HBV markeri: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg**

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	100 cijepljenih osoba 100 prirodno inficiranih osoba	200 uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)	200 uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)	200 uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)	≥ 98 %
	Serokonverzijski paneli	10 u naknadnih uzoraka odnosno anti-HBs serokonverzija	Ovisno o dostupnosti			
Analitička osjetljivost	Norme	WHO norma			PEI norma	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	500 uključujući kliničke uzorke 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	200 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	200 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	200 darovanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	≥ 98 %

Tablica 8.: **HDV markeri: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta antigen**

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antigen	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	100 traže HBV markere	50 traže HBV markere	10 traže HBV markere	≥ 98 %
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	200 uključujući kliničke uzorke 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	200 uključujući kliničke uzorke 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	200 uključujući kliničke uzorke 50 uzoraka s mogućim interferirajućim tvarima	≥ 98 %

Tablica 9.: Krvne grupe AB0, rezus (C, c, D, E, e) i Kell

	1.	2.	3.
Specifičnost	Broj pokušaja (testova) po preporučenoj metodi	Ukupan broj uzoraka za testiranje za proizvoda na tržištu	Ukupan broj uzoraka za testiranje za novu formulaciju odnosno za primjenu jasno definiranih reagenasa
Anti-A, B i AB	500	3 000	1 000
Anti-D	500	3 000	1 000
Anti-C, c, E	100	1 000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Kriteriji prihvatljivosti:

svi gore navedeni reagensi na ispitivanjima moraju pokazati rezultate koji su podjednaki prihvatljivim rezultatima koje postižu potvrđeni reagensi s obzirom na deklariranu reaktivnost proizvoda. Radi li se o potvrđenim reagensima kod kojih je došlo do promjene ili proširenja primjene, valja provesti daljnja ispitivanja u skladu sa zahtjevima navedenim u stupcu 1. (gore).

Ocjena uspješnosti anti-D reagensa treba obuhvatiti i ispitivanja na uzorke sa slabim RhD i djelomičnim Rh, ovisno o namijeni proizvoda.

Ograničenja:

klinički uzorci: 10 % testne populacije
 Uzorci uzeti od novorođenčadi: > 2 % testne populacije
 ABO uzorci: > 40 % A, B pozitivnih
 „slabi D”: > 2 % rezus pozitivnih

Tablica 10.: Kriteriji za proizvodne serije za krvne grupe ABO, rezus (C, c, D, E, e) i Kell

Zahtjevi vezani uz ispitivanje specifičnosti za svaki reagens

1. Reagens koji se ispituje

Reagensi po krvnim grupama		Minimalni broj kontrolnih stanica za ispitivanje						
		Pozitivne reakcije			Negativne reakcije			
		A1	A2B	Ax		B	0	
Anti-A	2	2	2	2 (*)		2	2	
		B	A1B			A1	0	
Anti-B	2	2				2	2	
		A1	A2	Ax	B	0		
Anti-AB	2	2	2	2	2	4		
		R1r	R2r	Slabi D		R'r	r''r	rr
Anti-D	2	2	2 (*)			1	1	1
		R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Anti-C	2	1	1			1	1	1
		R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti-c	1	2	1			3		
		R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr
Anti-E	2	1	1			1	1	1
		R1R2	R2r	r''r		R2R2		
Anti-e	2	1	1			3		
		Kk				kk		
Anti-K	4					3		

(*) Isključivo s pomoću preporučenih tehnika tamo gdje je deklarirana reaktivnost na ove antigene.

Napomena: Radi potvrđivanja specifičnosti i isključenja neželjenih kontaminirajućih protutijela, poliklonalne antigene valja ispitivati na širem uzorku stanica.

Kriteriji prihvatljivosti:

Za svaku seriju reagenasa moraju se dobiti nedvojbene pozitivni odnosno negativni rezultati primjenom preporučenih metoda, a u skladu s rezultatima dobivenim procjenom.

2. Kontrolni materijali (crvena krvna zrnca)

Fenotip crvenih krvnih zrnaca rabljenih prilikom kontrole gore navedenih reagenasa za tipizaciju krvi valja potvrditi primjenom provjerenih proizvoda.