

32009D0886

4.12.2009.

SLUŽBENI LIST EUROPSKE UNIJE

L 318/25

**ODLUKA KOMISIJE****od 27. studenoga 2009.****o izmjeni Odluke 2002/364/EZ o zajedničkim tehničkim specifikacijama za in vitro dijagnostičke medicinske proizvode***(priopćena pod brojem dokumenta C(2009) 9464)***(Tekst značajan za EGP)****(2009/886/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 <sup>(1)</sup>, a posebno drugi podstavak njezinog članka 5. stavka 3.,

budući da:

(1) Zajedničke tehničke specifikacije za in vitro dijagnostičke medicinske proizvode utvrđene su u Odluci Komisije 2002/364/EZ <sup>(2)</sup>.

(2) U interesu javnog zdravlja i kako bi se reflektirao tehnički napredak uključujući evoluciju u uspješnosti i analitičkoj osjetljivosti proizvoda, prikladno je preispitati zajedničke tehničke specifikacije utvrđene u Odluci 2002/364/EZ.

(3) Definiciju brzog testa potrebno je izmijeniti kako bi bila preciznija. Radi jasnoće treba dodati daljnje definicije.

(4) Kako bi se zajedničke tehničke specifikacije uskladile s tekućom znanstvenom i tehničkom praksom neophodno je ažurirati određeni broj znanstvenih i tehničkih referenci.

(5) Treba pojasniti zahtjeve za probirne testove za HIV. Kako bi se osiguralo da kriteriji uspješnosti koji odgovaraju današnjoj tehnologiji budu odraženi u zajedničkim tehničkim specifikacijama neophodno je dodati zahtjeve za kombinirane testove za HIV antitijela/antigene i daljnje specifikacije za zahtjeve za uzorke za određene testove.

(6) Prilog Odluci 2002/364/EZ stroga treba na odgovarajući način izmijeniti i, s ciljem jasnoće, zamijeniti.

(7) Zbog administrativne greške, Odluka Komisije 2009/108/EZ od 3. ožujka 2009. o izmjeni Odluke 2002/364/EZ o zajedničkim tehničkim specifikacijama za in vitro dijagnostičke medicinske proizvode <sup>(3)</sup> donesena je a da Europski parlament nije dobio mogućnost izvršavanja svog prava kontrole u skladu s člankom 8. Odluke Vijeća 1999/468/EZ od 28. lipnja 1999. o utvrđivanju postupaka za izvršavanje provedbenih ovlasti dodijeljenih Komisiji <sup>(4)</sup>. Stoga Odluku 2009/108/EZ treba zamijeniti ovom Odlukom.

(8) Proizvođačima čiji proizvodi su već na tržištu treba dati prijelazno razdoblje da se prilagode novim zajedničkim tehničkim specifikacijama. S druge strane, u interesu javnog zdravlja, proizvođači koji to žele, trebaju moći primjenjivati nove zajedničke tehničke specifikacije prije isteka prijelaznog razdoblja.

(9) Mjere predviđene ovom Odlukom su u skladu s mišljenjem odbora uspostavljenog člankom 6. stavkom 2. Direktive Vijeća 90/385/EEZ <sup>(5)</sup>,<sup>(1)</sup> SL L 331, 7.12.1998., str. 1.<sup>(2)</sup> SL L 131, 16.5.2002., str. 17.<sup>(3)</sup> SL L 39, 10.2.2009., str. 34.<sup>(4)</sup> SL L 184, 17.7.1999., str. 23.<sup>(5)</sup> SL L 189, 20.7.1990., str. 17.

DONIJELA JE OVU ODLUKU:

*Članak 1.*

Prilog Odluci 2002/364/EZ zamjenjuje se tekстом u Prilogu ovoj Odluci.

*Članak 2.*

Odluka 2009/108/EZ stavlja se izvan snage.

*Članak 3.*

Ova se Odluka primjenjuje od 1. prosinca 2010. za proizvode prvi put stavljene na tržište prije 1. prosinca 2009.

Primjenjuje se od 1. prosinca 2009. za sve druge proizvode.

Međutim, države članice odobravaju proizvođačima da primjenjuju zahtjeve iz Priloga prije ovih datuma iz prvog i drugog stavka.

*Članak 4.*

Ova je odluka upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 27. studenoga 2009.

*Za Komisiju*  
Günter VERHEUGEN  
*Potpredsjednik*

## PRILOG

## „PRILOG

**ZAJEDNIČKE TEHNIČKE SPECIFIKACIJE (CTS) ZA IN VITRO DIJAGNOSTIČKE MEDICINSKE PROIZVODE**

## 1. PODRUČJE PRIMJENE

Zajedničke tehničke specifikacije utvrđene u ovom Prilogu primjenjuju se za potrebe Priloga II. popisa A Direktivi 98/79/EZ.

## 2. DEFINICIJE I POJMOVI

**(Dijagnostička) osjetljivost**

Vjerojatnost da će proizvod dati pozitivan rezultat u prisutnosti ciljnog 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 i da ga je proizvod nepravilno kategorizirao.

**(Dijagnostička) specifičnost**

Vjerojatnost da proizvod daje negativan rezultat u nedostatku ciljnog markera.

**Lažno pozitivan**

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

**Stvarno negativan**

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

**Analitička osjetljivost**

Analitička osjetljivost može se izraziti kao granica detekcije, t.j. najmanja količina ciljnog markera koja se može precizno otkriti.

**Analitička specifičnost**

Analitička specifičnost znači sposobnost metode da utvrdi prisutnost samo ciljnog markera.

**Tehnike umnožavanja nukleinske kiseline (NAT)**

Pojam „NAT“ koristi se za otkrivanje i/ili mjerenje količine nukleinskih kiselina umnožavanjem ciljne sekvence, pojačavanjem signala ili hibridizacijom.

**Brzi test**

„Brzi test“ znači kvalitativni ili polukvantitativni in vitro dijagnostički medicinski proizvodi, koji se koriste pojedinačno ili u malim serijama, koji uključuju neautomatizirane postupke i namijenjeni su da daju brzi rezultat.

**Robusnost**

Robusnost analitičkog postupka znači sposobnost analitičkog postupka da na njega ne utječu male ali namjerne varijacije parametara metode i ukazuje na njegovu pouzdanost tijekom normalne upotrebe.

**Stopa greške cijelog sustava**

Stopa greške cijelog sustava znači učestalost grešaka kada se cijeli proces provodi kako je propisao proizvođač.

**Potvrđni test**

Potvrđni test znači test koji se koristi za potvrdu reaktivnog rezultata iz probirnog testa.

**Test tipizacije virusa**

Test tipizacije virusa znači test koji se koristi za tipizaciju već poznatih pozitivnih uzoraka, a ne koristi se za primarnu dijagnozu infekcije ili za probir.

**Serokonverzija HIV uzoraka**

Serokonverzija HIV uzoraka znači:

- antigen p 24 i/ili HIV RNA pozitivno, i
- prepoznato u svim probirnim testovima na antitijela, i
- pozitivni ili neodređeni potvrđni testovi.

**Rana serokonverzija HIV uzoraka**

Rana serokonverzija HIV uzoraka znači:

- antigen p24 i/ili HIV RNA pozitivno, i
- nije prepoznato u svim probirnim testovima na antitijela, i
- neodređeni ili negativni potvrđni testovi.

3. ZAJEDNIČKE TEHNIČKE SPECIFIKACIJE (CTS) ZA PROIZVODE IZ PRILOGA II., S POPISA A DIREKTIVE 98/79/EZ

3.1. **CTS za ocjenjivanje uspješnosti reagensa ili proizvoda reagensa za otkrivanje, potvrđivanje i kvantifikaciju markera HIV infekcije (HIV 1 i 2), HTLV I i II, i hepatitisa B, C, D u ljudskim uzorcima**

*Opća načela*

- 3.1.1. Proizvodi koji otkrivaju virusne infekcije stavljeni na tržište kao probirni ili dijagnostički testovi trebaju ispunjavati zahtjeve za osjetljivost i specifičnost iz tablice 1. Vidjeti i načelo 3.1.11 za probirne testove.
- 3.1.2. Proizvodi koje je proizvođač namijenio za testiranje tjelesnih tekućina koje nisu serum ili plazma, npr. urin, slina itd., trebaju ispunjavati iste zahtjeve CTS za osjetljivost i specifičnost kao testovi seruma ili plazme. Ocjenjivanje uspješnosti treba testirati uzorke istih pojedinaca u oba testa da bi bili odobreno te u odgovarajućem testu seruma ili plazme.
- 3.1.3. Proizvodi koje je proizvođač namijenio za samotest, t.j. kućnu upotrebu, trebaju ispunjavati iste zahtjeve CTS za osjetljivost i specifičnost kao odgovarajući proizvodi za profesionalnu upotrebu. Relevantne dijelove ocjenjivanja uspješnosti provode (ili ponavljaju) odgovarajući nestručnjaci kako bi potvrdili djelovanje proizvoda i uputa za upotrebu.
- 3.1.4. Sve ocjene uspješnosti treba provoditi u izravnoj usporedbi s potvrđenim najsuvremenijim proizvodom. Proizvod koji se koristi za usporedbu treba imati oznaku CE ako je na tržištu u vrijeme ocjenjivanja uspješnosti.
- 3.1.5. Ako se kao dio ocjenjivanja utvrdi međusobno različiti rezultati testova, te rezultate treba koliko je moguće pojasniti, na primjer:
- ocjenjivanjem uzorka koji se razlikuje od drugih u daljnjim sistemskim testiranjima,
  - korištenjem alternativne metode ili markera,
  - ponovnim pregledom kliničkog statusa i dijagnoze pacijenta, i
  - testiranjem daljnjih uzoraka.
- 3.1.6. Ocjenjivanja uspješnosti treba provoditi na populaciji jednakovrijednoj europskoj populaciji.
- 3.1.7. Pozitivni uzorci korišteni u ocjenjivanju uspješnosti odabiru se tako da odražavaju različite faze odgovarajuće(ih) bolesti, različite uzorke antitijela, različite genotipe, različite podtipove, mutante itd.
- 3.1.8. Osjetljivost stvarno pozitivnih i serokonverzijskih uzroaka ocjenjuje se kako slijedi:
- 3.1.8.1. Osjetljivost dijagnostičkog testa tijekom serokonverzije treba odgovoriti najnovijem tehničkom razvoju. Bez obzira provodi li daljnje testiranje istih ili dodatnih serokonverzijskih panela provodi prijavljeno tijelo ili proizvođač, rezultati trebaju potvrditi početne podatke ocjenjivanja uspješnosti (vidjeti tablicu 1). Serokonverzijski paneli trebaju početi s negativnim uzrocima krvi, a intervali između trebaju biti kratki.

- 3.1.8.2. Za proizvode za testiranje krvi (osim testova na HBsAg i antitijela protiv HBc), svi stvarno pozitivni uzorci utvrđuju se kao pozitivni od proizvoda koji ima oznaku CE (tablica 1). Za testove na HBsAg i antitijela protiv HBc novi proizvod treba imati ukupnu uspješnost brem jednakovrijednu onoj od potvrđenog proizvoda (vidjeti 3.1.4.).
- 3.1.8.3. Što se tiče testova na HIV:
- svi serokonverzijski HIV uzroci utvrđuju se kao pozitivni i
  - barem 40 ranih serokonverzijskih HIV uzoraka se testira. Rezultati trebaju odgovarati najnovijem tehničkom razvoju.
- 3.1.9. Ocjenjivanje uspješnosti probirnih testova uključuje 25 pozitivnih (ako su dostupni u slučaju rijetkih infekcija) uzoraka svježeg seruma i/ili plazme uzetih na dan testiranja ( $\leq$  1 dan nakon uzorkovanja).
- 3.1.10. Negativni uzorci korišteni u ocjeni uspješnosti definiraju se tako da odražavaju ciljnu populaciju za koju je test namijenjen, na primjer davatelje krvi, hospitalizirane pacijente, trudnice itd.
- 3.1.11. Za ocjenjivanja uspješnosti probirnih testova (tablica 1) populacije darivatelja krvi istražuju se barem u dva centra za darivanje krvi i sastoje se od uzastopnih darivanja krvi, koja nisu odabrama za isključivanje osoba koje daruju krv prvi put.
- 3.1.12. Proizvodi trebaju imati specifičnost od najmanje 99,5 % za darivanja krvi, osim ako je drukčije navedeno u popratnim tablicama. Specifičnost se izračunava koristeći učestalost ponovljeno reaktivnih (tj. lažno pozitivnih) rezultata kod darivatelja krvi negativnih na ciljni marker.
- 3.1.13. U sklopu ocjenjivanja uspješnosti proizvode treba ocjenjivati kako bi se utvrdio učinak potencijalno interferirajućih tvari. Potencijalno interferirajuće tvari koje treba ocijeniti ovisit će do neke mjere o sastavu reagensa i strukturi testa. Potencijalno interferirajuće tvari utvrđuju se kao dio analize rizika koju zahtijevaju bitni zahtjevi za svaki novi proizvod, ali mogu na primjer uključivati:
- uzorke koji predstavljaju ‚srodne‘ infekcije,
  - uzorke od višerotkinja, tj. žena koje su imale više od jedne trudnoće, ili pacijenata s pozitivnim reumatoidnim faktorom,
  - kod rekombinantnih antigena, ljudska antitijela na dijelove ekspresijskog sustava, na primjer na E. coli ili gljivice.
- 3.1.14. Za proizvode koje je proizvođač namijenio da se koriste sa serumom i plazmom, ocjenjivanje uspješnosti mora pokazati jednaku uspješnost u serumu i u plazmi. To treba pokazati u najmanje 50 darivanja krvi (25 pozitivnih i 25 negativnih).
- 3.1.15. Za proizvode koji su namijenjeni za korištenje s plazmom, ocjenjivanje uspješnosti treba potvrditi uspješnost proizvoda koristeći sve antikoagulate koje proizvođač navodi za korištenje s proizvodom. To treba pokazati u najmanje 50 darivanja krvi (25 pozitivnih i 25 negativnih).
- 3.1.16. Kao dio zahtijevane analize rizika stopa greške cijelog sustava koja dovodi do lažno negativnih rezultata određuje se u ponovljenim testovima slabo pozitivnih uzoraka.
- 3.1.17. Ako novi in vitro dijagnostički medicinski proizvod s popisa A Priloga II. nije izričito obuhvaćen zahedničkim tehničkim specifikacijama, treba uzeti u obzir zajedničku tehničku specifikaciju za srodni proizvod. Srodni proizvodi mogu se utvrditi na različitim temeljima, npr. istim ili sličnim namijenjenim upotrebama ili sličnim rizicima.
- 3.2. Dodatni zahtjevi za kombinirane testove na HIV antitijela/antigene**
- 3.2.1. Kombinirani testovi na HIV antitijela/antigene namijenjeni za otkrivanje antitijela na HIV i antigena p24 antigen koji uključuju zahtjeve za pojedinačno otkrivanje antigena p24 trebaju slijediti tablicu 1 i tablicu 5, uključujući kriterije za analitičku osjetljivost na antigen p24.
- 3.2.2. Kombinirani testovi na HIV antitijela/antigene namijenjeni za otkrivanje antitijela na HIV i antigena p24 antigen koji uključuju zahtjeve za pojedinačno otkrivanje antigena p24 trebaju slijediti tablicu 1 i tablicu 5, isključujući kriterije za analitičku osjetljivost na antigen p24.
- 3.3. Dodatni zahtjevi za tehnike umnožavanja nukleinske kiseline (NAT)**
- Kriteriji ocjenjivanja uspješnosti NAT testova mogu se naći u tablici 2.
- 3.3.1. Za testove umnožavanja ciljne sekvence, kontrola funkcionalnosti za svaki uzorak testa (unutarnja kontrola) treba odražavati najnovija tehnička dostignuća. Ova se kontrola koristi što je više moguće tijekom cijelog procesa, tj. ekstrakcije, amplifikacije/hibridizacije, otkrivanja.

- 3.3.2. Analitička osjetljivost ili granica otkrivanja za NAT testove izražava s 95 % pozitivnom graničnom vrijednosti. Ovo je koncentracija analita u kojoj 95 % testiranja daje pozitivne rezultate nakon uzastopnih razrjeđivanja međunarodnog referentnog materijala, na primjer standardnog materijala Svjetske zdravstvene organizacije ili kalibriranog referentnog materijala.
- 3.3.3. Otkrivanje genotipa prikazuje se odgovarajućim potvrđivanjem sastava primera ili sonde i također se potvrđuje testiranjem karakterističnih genotipiziranih uzoraka.
- 3.3.4. Rezultati kvantitativnih NAT mogu se slijediti do međunarodnih standarda ili kalibriranih referentnih materijala, ako su dostupni, te se izražavaju u međunarodnim jedinicama korištenim u određenom području primjene.
- 3.3.5. NAT testovi mogu se koristiti za otkrivanje virusa u uzrocima negativnim na antitijela tj. u predserokonverzijskim uzorcima. Virus u imunokompleksima mogu se ponašati drukčije od slobodnih virusa, na primjer tijekom faze centrifugiranja. Stoga je važno da tijekom studija robusnosti budu uključeni uzorci negativni na antitijela (predserokonverzijski).
- 3.3.6. Za istraživanje potencijalnog prijenosa, tijekom studija robusnosti treba provesti barem pet testiranja s naizmjence visoko pozitivnim i negativnim uzorcima. Visoko pozitivni uzroci obuhvaćaju uzorke s prirodno visokim titrom virusa.
- 3.3.7. Stopa greške cijelog sustava koja dovodi do lažno negativnih rezultata određuje se testiranje nisko pozitivnih uzoraka. Nisko pozitivni uzorci sadrže koncentraciju virusa ekvivalentnu tri puta 95 % pozitivne granične vrijednosti koncentracije virusa.
- 3.4. **CTS za testiranje reagensa i njihovih proizvoda za otkrivanje, potvrđivanje i kvantifikaciju markera HIV infekcije (HIV 1 i 2), HTLV I i II, i hepatitisa B, C, D (samo imunološki testovi) u ljudskim uzorcima, koje proizvođač provodi prije puštanja proizvoda u promet**
- 3.4.1. Proizvođačevi kriteriji za testiranje prije puštanja proizvoda u promet osiguravaju da svaka serija dosljedno utvrđuje relevantne antigene, epitope i antitijela.
- 3.4.2. Testiranje proizvodnih serija prije puštanja u promet uključuje barem 100 uzoraka negativnih na odgovarajući analit.
- 3.5. **CTS za ocjenu uspješnosti reagensa i njihovih proizvoda za utvrđivanje sljedećih antigena krvnih grupa: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sustava krvnih grupa ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sustava krvnih grupa Rh; KEL1 (K) sustava krvnih grupa Kell**
- Kriteriji za ocjenu uspješnosti reagensa i njihovih proizvoda za utvrđivanje antigena krvnih grupa: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sustava krvnih grupa ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sustava krvnih grupa Rh; KEL1 (K) sustava krvnih grupa Kell nalaze se u tablici 9.
- 3.5.1. Sve ocjene uspješnosti provode se u izravnoj usporedbi s potvrđenim proizvodom najnovije tehnologije. Proizvod za usporedbu jest onaj s oznakom CE, ako je na tržištu u vrijeme ocjenjivanja uspješnosti.
- 3.5.2. Ako se utvrde međusobno različiti rezultati testa utvrde kao dio ocjene, ti se rezultati što je više moguće pojašnjavaju, na primjer:
- ocjenjivanjem različitog uzorka u daljnjim sustavima testiranja,
  - korištenjem alternativne metode.
- 3.5.3. Ocjenjivanja uspješnosti treba provoditi na populaciji jednakovrijednoj europskoj populaciji.
- 3.5.4. Pozitivni uzorci korišteni u ocjeni uspješnosti odabiru se da odražavaju raznoliko i slabo izražavanje antigena.
- 3.5.5. U sklopu ocjenjivanja uspješnosti proizvode treba ocjenjivati kako bi se utvrdio učinak potencijalno interferirajućih tvari. Potencijalno interferirajuće tvari koje treba ocijeniti ovisit će do neke mjere o sastavu reagensa i strukturi testa. Potencijalno interferirajuće tvari utvrđuju se kao dio analize rizika koju zahtijevaju bitni zahtjevi za svaki novi proizvod.
- 3.5.6. Za uređaje namijenjene za korištenje s plazmom ocjenjivanje uspješnosti provjerava uspješnost proizvoda koristeći sve antikoagulanse koje proizvođač navodi za korištenje s proizvodom. To se dokazuje na najmanje 50 darivanja uzoraka.
- 3.6. **CTS za testiranje reagensa i njihovih proizvoda za utvrđivanje sljedećih antigena krvnih grupa: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B) sustava krvnih grupa ABO; RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) sustava krvnih grupa Rh; KEL1 (K) sustava krvnih grupa Kell, koje proizvođač provodi prije puštanja proizvoda u promet**
- 3.6.1. Proizvođačevi kriteriji za testiranje prije puštanja u promet osiguravaju da svaka serija dosljedno utvrđuje relevantne antigene, epitope i antitijela.
- 3.6.2. Zahtjevi za proizvođačevo testiranje serija prije puštanja u promet navedeni su u tablici 10.

Tablica 1

**„Probirni” testovi: 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 (pozitivni uzorci) Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije i koji odražavaju različite uzorke antitijela. Genotip 1-4: > 20 uzoraka po genotipu (uključujući podtipove koji nisu a genotipa 4); 5: > 5 uzoraka; 6: ako je dostupno	400 uključujući podtipove	400 uključujući ocjenu ostalih HBV markera
	Serokonverzijski paneli	20 panela 10 daljnjih panela (kod prijavljeog tijela ili proizvođača)	Definirat će se kad budu dostupni	20 panela 10 daljnjih panela (kod prijavljeog tijela ili proizvođača)	20 panela 10 daljnjih panela (kod prijavljeog tijela ili proizvođača)	Definirat će se kad budu dostupni
Analička osjetljivost	Standardi				0,130 IU/ml (drugi međunarodni standard za HBsAg, podtip adw2, genotip A, NIBSC šifra: 00/588)	
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 kod kojih je moguća unakrižna reakcija (RF+, srodni virusi, trudnice itd.)	100	100	100	100	100

Tablica 2

NAT testovi za HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (kvalitativni i kvantitativni; bez molekularne tipizacije)

HIV1			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	
Osjetljivost Granica otkrivanja Otkrivanje analitičke osjetljivosti (IU/ml; definirani standardima WHO-a ili kalibriranim referentnim materijalima)	Sukladno validacijskoj smjernici EP (!): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti	Otkrivanje granice: kao za kvalitativne testove; Granica kvantifikacije: razrjeđivanja (half-log10 ili manje) kalibriranih referentnih pripravaka, definicija donje i gornje granice kvantifikacije, preciznost, točnost, 'linearni' mjerni raspon, 'dinamički raspon'. Treba pokazati ponovljivost pri različitim razinama koncentracije	Sukladno validacijskoj smjernici EP (!): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti		Sukladno validacijskoj smjernici EP (!): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti; izračun 95 % granične vrijednosti		Sukladno validacijskoj smjernici EP (!): više serija razrjeđivanja do granične koncentracije; statističke analize (npr. Probit analiza) na temelju najmanje 24 kopije; izračun 95 % granične vrijednosti		
Učinkovitost otkrivanja/kvantifikacije genotipa/podtipa	Najmanje 10 uzoraka po podtipu (ako su dostupni)	Serije razrjeđivanja svih važnih genotipova/podtipova, po mogućnosti referentnih materijala, tamo gdje su dostupni	Najmanje 10 uzoraka po genotipu (ako su dostupni)		Ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za genotipove		Ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za genotipove		



HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Kriteriji prihvatljivosti
NAT	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	kvantitativni	kvalitativni	
				Kao kvantitativni za HIV		Kao kvantitativni za HIV		
	Supernatanti stanične kulture (mogu biti zamjena za rijetke podtipove HIV 1)	Mogu se rabiti transkripcije odnosno plazmidi kvantificirani odgovarajućom metodom.						
	Sukladno validacijskoj smjernici EP (1) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir		Sukladno validacijskoj smjernici EP (1) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir		Sukladno validacijskoj smjernici EP (1) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir		Sukladno validacijskoj smjernici EP (1) ako su dostupni kalibrirani referentni materijali za podtipove; in vitro transkripcije ulaze u obzir	
Dijagnostička specifičnost Negativni uzorci	500 davatelja krvi	100 davatelja krvi	500 davatelja krvi		500 davatelja krvi		500 individualnih darivanja krvi	
Markeri kod kojih je moguća unakrižna reakcija	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						

HIV1			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	
Križna kontaminacija	Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		Najmanje 5 pokušaja izmjenjujući visoko pozitivne (prirodno nastale) i negativne uzorke		
Inhibicija	Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		Unutarnja kontrola, najbolje kroz cijeli postupak NAT		
Stopa greške cijelog sustava koja dovodi do lažno negativnih rezultata	Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		Najmanje 100 virusom obogaćenih uzoraka s koncentracijom 3 puta većom od 95 % pozitivne granične vrijednosti		99/100 testova su pozitivni

(<sup>1</sup>) Smjernica Europske farmakopeje.

*Napomene:* Kriterij prihvatljivosti za "stopu greške cijelog sustava koja dovodi do lažnih negativnih rezultata" je 99/100 pozitivnih testova.

Za kvantitativne NAT-e provest će se studija na najmanje 100 pozitivnih uzoraka koji odražavaju rutinske uvjete korisnika (npr. bez predodabira uzoraka). Komparativni rezultati s drugim sustavom testiranja NAT generirat će se usporedo.

Za kvalitativne NAT-e provest će se studija o dijagnostičkoj osjetljivosti koristeći najmanje 10 serokonverzijskih panela. Komparativni rezultati s drugim sustavom testiranja NAT generirat će se usporedo.

Tablica 3

**Brzi testovi: anti-HIV 1 and 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I i II**

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove
	Serokonverzijski paneli	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove	Isti kriteriji kao za probirne testove
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	1 000 darivanja krvi	1 000 darivanja krvi	1 000 darivanja krvi	1 000 darivanja krvi	1 000 darivanja krvi	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)
		200 kliničkih uzoraka	200 kliničkih uzoraka	200 kliničkih uzoraka	200 kliničkih uzoraka	200 kliničkih uzoraka	
		200 uzoraka od trudnica	200 uzoraka od trudnica	200 uzoraka od trudnica		200 uzoraka od trudnica	
		100 potencijalno interferirajućih uzoraka	100 potencijalno interferirajućih uzoraka	100 potencijalno interferirajućih uzoraka	100 potencijalno interferirajućih uzoraka	100 potencijalno interferirajućih uzoraka	

Tablica 4

**Potvrđni/dopunski testovi na anti-HIV 1 i 2, anti-HTLV I i II, anti-HCV, HBsAg**

		Potvrđni test na anti-HIV	Potvrđni test na anti-HTLV	Dopunski test na HCV	Potvrđni test na HBsAg	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	200 HIV-1 i 100 HIV-2	200 HTLV-I i 100 HTLV-II	300 HCV (pozitivni uzorci)	300 HBsAg	Ispravno prepoznavanje kao pozitivno (ili neodređeno), ne kao negativno
		Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite obrasce antitijela		Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite obrasce antitijela. Genotipovi 1 – 4: > 20 uzoraka (uključujući podtipove koji nisu a genotipa 4); 5: > 5 uzoraka; 6: ako je dostupno	Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije 20 'visoko pozitivnih' uzoraka (> 26 IU/ml); 20 uzoraka u graničnom rasponu	
	Serokonverzijski paneli	15 serokonverzijskih panela/panela niskog titra		15 serokonverzijskih panela/panela niskog titra	15 serokonverzijskih panela/panela niskog titra	
Analička osjetljivost	Standardi				Drugi međunarodni standard za HBsAg, podtip adw2, genotip A, NIBSC šifra: 00/588	
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	200 darivanja krvi	200 darivanja krvi	200 darivanja krvi	10 lažno pozitivnih dostupnih iz ocjene uspješnosti probirnog testa <sup>(1)</sup> .	Bez lažno pozitivnih rezultata/ <sup>(1)</sup> bez neutralizacije
		200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice  50 potencijalno interferirajućih uzoraka, uključujući uzorke s neodređenim rezultatima u drugim potvrđnim testovima	200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice  50 potencijalno interferirajućih uzoraka, uključujući uzorke s neodređenim rezultatima u drugim potvrđnim testovima	200 kliničkih uzoraka uključujući trudnice  50 potencijalno interferirajućih uzoraka, uključujući uzorke s neodređenim rezultatima u drugim potvrđnim testovima	50 potencijalno interferirajućih uzoraka	

<sup>(1)</sup> Kriteriji prihvatljivosti: bez neutralizacije kod potvrđnog testa HBsAg.

Tablica 5  
HIV 1 antigen

		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 serokonverzijskih panela/panela niskog titra	
Analitička osjetljivost	Standards	HIV-1 p24 Antigen, prvi međunarodni referentni reagens, NIBSC šifra: 90/636	≤ 2 IU/ml
Dijagnostička specifičnost		200 darivanja krvi 200 kliničkih uzoraka 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	≥ 99,5 % nakon neutralizacije

Tablica 6  
Test za određivanje serotipa i genotipa: HCV

		Test za određivanje serotipa i genotipa HCV	Kriteriji prihvatljivosti
Dijagnostička osjetljivost	Pozitivni uzorci	200 (pozitivnih uzoraka) Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije koji odražavaju različite uzorke antitijela. Genotipovi 1 – 4: > 20 uzoraka (uključujući podtipove koji nisu a genotipa 4) 5: > 5 uzoraka; 6: ako je raspoloživo	> 95 % podudarnosti između serotipa i genotipa ≥ 95 % podudarnosti između genotipa i sekvenciranja
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 zaraženih osoba	200  Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)  Kriteriji prihvatljivosti primjenjuju se na uzorke iz faze akutne infekcije	200  Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)	200  Uključujući uzorke iz različitih faza infekcije (akutne/kronične itd.)	≥ 98 %
	Serokonverzijski paneli	10 naknadnih ili anti-HBs serokonverzija	Ako je dostupno			
Analitička osjetljivost	Standardi	WHO prvi međunarodni referentni pripravak 1977; NIBSC, Ujedinjena Kraljevina			HBe — Referenzantigen 82; PEI Njemačka	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	500  Uključujući kliničke uzorke  50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 darivanja krvi  200 kliničkih uzoraka  50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 darivanja krvi  200 kliničkih uzoraka  50 potencijalno interferirajućih uzoraka	200 darivanja krvi  200 kliničkih uzoraka  50 potencijalno interferirajućih uzoraka	≥ 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	50	10	≥ 98 %
		Specifikacija HBV markera	Specifikacija HBV markera	Specifikacija HBV markera	
Dijagnostička specifičnost	Negativni uzorci	200	200	200	≥ 98 %
		Uključujući kliničke uzorke 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	Uključujući kliničke uzorke 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	Uključujući kliničke uzorke 50 potencijalno interferirajućih uzoraka	

Tablica 9

## Antigeni krvnih grupa u sustavima krvnih grupa ABO, Rh i Kell

	1	2	3
Specifičnost	Broj testova po preporučenoj metodi	Ukupni broj uzoraka za testiranje za stavljanje proizvoda na tržište	Ukupni broj uzoraka za testiranje za novu formulaciju ili za korištenje jasno definiranih reagensa
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

## Kriteriji prihvatljivosti:

Svi gore navedeni reagensi trebaju pokazati rezultate testa s potvrđenim reagensima s prihvatljivom uspješnosti s obzirom na deklariranu reaktivnost proizvoda. Za potvrđene reagense kod kojih je došlo do promjene ili proširenja korištenja, treba provesti daljnje testiranje u skladu sa zahtjevima iz stupca 1 (iznad).

Ocjena uspješnosti anti-D reagensa treba obuhvatiti testove na raspon uzoraka sa slabim RH1 (D) i djelomičnim RH1 (D), ovisno o namijenjenom korištenju proizvoda.

## Kvalifikacije:

Klinički uzorci: 10 % testne populacije  
 Neonatalni uzorci: > 2 % testne populacije  
 ABO uzorci: > 40 % A, B pozitivnih  
 weak D: > 2 % of RH1 (D) positives

Tablica 10

**Kriteriji za proizvodne serije za stavljanje u promet za reagense i njihove proizvode za određivanje antigena krvnih grupa u skupinama krvnih grupa ABO, Rh i Kell**

Zahtjevi za testiranje specifičnosti za svaki reagens

**1. Testni reagensi**

Reagensi krvnih grupa	Minimalni broj kontrolnih stanica za testiranje					
	Pozitivne reakcije				Negativne reakcije	
	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	slabo 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	

(\*) Samo pomoću preporučenih tehnika gdje je deklarirana reaktivnost na ove antigene.

Napomena: Poliklonalne reagense treba testirati na širem panelu stanica da se potvrdi specifičnost i isključi prisutnost neželjene kontaminacije antitijela.

**Kriteriji prihvatljivosti:**

Svaka serija reagensa mora davati nedvojbene pozitivne ili negativne rezultate u preporučenim tehnikama u skladu s rezultatima dobivenim iz podataka iz ocjene uspješnosti.

**2. Kontrolni materijali (crvena krvna zrnca)**

Fenotip crvenih krvnih zrnaca korištenih u kontroli gore navedenih reagensa za tipizaciju krvi treba potvrditi koristeći potvrđeni proizvod."