

32002D0364

L 131/17

DZIENNIK URZĘDOWY WSPÓLNOT EUROPEJSKICH

16.5.2002

**DECYZJA KOMISJI**  
**z dnia 7 maja 2002 r.**  
**w sprawie wspólnych specyfikacji technicznych dla wyrobów medycznych używanych do diagnozy**  
***in vitro***

(Notyfikowana jako dokument nr C(2002) 1344)

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

(2002/364/WE)

KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 1998 r. w sprawie wyrobów medycznych używanych do diagnozy *in vitro* <sup>(1)</sup>, w szczególności art. 5 ust. 3 akapit drugi,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Dyrektywa 98/79/WE określa zasadnicze wymagania, które muszą być spełnione przez wyroby medyczne do diagnozy *in vitro* wprowadzane do obrotu, a zgodność ze zharmonizowanymi normami pozwala domniemywać zgodność z odpowiednimi wymogami zasadniczymi.
- (2) W drodze wyjątku od tych zasad ogólnych, przy sporządzaniu wspólnych specyfikacji technicznych uwzględnia się zwyczaje panujące w niektórych Państwach Członkowskich, według których w przypadku pewnych wybranych wyrobów używanych głównie do oceny bezpieczeństwa krwiodawstwa i ofiarowania organów, specyfikacje takie są przyjmowane przez władze publiczne. Te wspólne specyfikacje techniczne mogą być użyte do oceny funkcjonowania oraz ponownej oceny funkcjonowania.
- (3) Eksperti naukowcy różnych zainteresowanych stron są włączani w opracowywanie wspólnych specyfikacji technicznych.
- (4) Dyrektywa 98/79/WE przewiduje, że Państwa Członkowskie mają domniemywać zgodność z zasadniczymi wymogami w odniesieniu do wyrobów zaprojektowanych i wyprodukowanych zgodnie ze wspólnymi specyfikacjami technicznymi sporządzonymi dla pewnych wyrobów w kategorii najwyższego ryzyka. Specyfikacje te mają ustanawiać właściwe kryteria oceny funkcjonowania i ponownej oceny funkcjonowania, kryteria wprowadzania na rynek partii wyrobów, metody odniesienia i materiały odniesienia.

- (5) Od producentów wymaga się z zasady, aby spełniali wymagania zgodności ze wspólnymi specyfikacjami technicznymi. Jeśli z należycie uzasadnionych przyczyn producenci nie zapewniają zgodności z tymi specyfikacjami, muszą oni zastosować rozwiązania na poziomie co najmniej do nich równoważnym.
- (6) Środki przewidziane w niniejszej decyzji są zgodne z opinią komitetu utworzonego na podstawie art. 6 ust. 2 dyrektywy Rady 90/385/EWG <sup>(2)</sup>,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DECYZJĘ:

*Artykuł 1*

Specyfikacje techniczne wymienione w Załączniku do niniejszej decyzji zostają przyjęte jako wspólne specyfikacje techniczne dla wyrobów medycznych do diagnozy *in vitro*, określonych w wykazie A załącznika II do dyrektywy 98/79/WE.

*Artykuł 2*

Niniejsza decyzja skierowana jest do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 7 maja 2002 r.

*W imieniu Komisji*

Erkki LIIKANEN

Członek Komisji

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 331 z 7.12.1998, str. 1.

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 189 z 20.7.1990, str. 17.

## ZAŁĄCZNIK

**WST — WSPÓLNE SPECYFIKACJE TECHNICZNE DLA WYROBÓW MEDYCZNYCH DO DIAGNOZY  
IN VITRO**

## 1. ZAKRES

Niniejsze wspólne specyfikacje techniczne dotyczą wykazu wyrobów, określonych w załączniku II wykaz A:

- odczynniki i produkty odczynników, w tym kalibratory i materiały kontrolne przeznaczone do określania następujących grup krwi: system AB0, Rhesus (C, c, D, E, e) anty Kell,
- odczynniki i produkty odczynników, w tym kalibratory i materiały kontrolne przeznaczone do wykrywania, potwierdzania i kwantyfikacji w ludzkich próbkach markerów zakażenia HIV (HIV 1 i 2), HTLV I i II i zapalenia wątroby typu B, C i D.

## 2. DEFINICJE

**Czułość (diagnostyczna)**

Prawdopodobieństwo, że wyrób daje wynik pozytywny w obecności diagnozowanego markera.

**Prawdziwie pozytywna**

Próbka, o której wiadomo, że jest pozytywna dla diagnozowanego markera i prawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

**Fałszywie negatywna**

Próbka, o której wiadomo, że jest pozytywna dla diagnozowanego markera i nieprawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

**Specyficzność (diagnostyczna)**

Prawdopodobieństwo, że wyrób daje wynik negatywny przy braku diagnozowanego markera.

**Fałszywie pozytywna**

Próbka, o której wiadomo, że jest negatywna dla diagnozowanego markera i nieprawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

**Prawdziwie negatywna**

Próbka, o której wiadomo, że jest negatywna dla diagnozowanego markera i prawidłowo klasyfikowana przez wyrób.

**Czułość analityczna**

W kontekście WST może być wyrażona jako granica wykrywalności: tj. najmniejsza ilość diagnozowanego markera, jaka może zostać precyzyjnie wykryta.

**Specyficzność analityczna**

Zdolność metody do ustalenia wyłącznie diagnozowanego markera.

**Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego (NAT)**

W kontekście niniejszego dokumentu termin „NAT” stosowany jest dla testów na wykrywanie i/lub kwantyfikację kwasów nukleinowych poprzez wzmacnianie diagnozowanych sekwencji, wzmacnianie sygnału lub hybrydyzację.

**Szybki test**

W tym kontekście termin „szybki test” oznacza te testy, które mogą być stosowane jedynie pojedynczo lub w małych seriach i które były zaprojektowane do uzyskania szybkich wyników dla pacjentów będących na miejscu.

**Trwałość**

Trwałość procedury analitycznej jest miarą jej zdolności nieulegania wpływom niewielkich, ale zamierzonych zmian parametrów metody i określa jej niezawodność podczas normalnego stosowania.

**Wskaźnik awaryjności całego systemu**

Wskaźnikiem awaryjności całego systemu jest częstotliwość awarii podczas wykonywania całego procesu zgodnie z zaleceniami producenta.

**3. WSPÓLNE SPECYFIKACJE TECHNICZNE (WST) DLA PRODUKTÓW OKREŚLONYCH W WYKAZIE A ZAŁĄCZNIKA II DO DYREKTYWY 98/79/WE.****3.1. WST dla oceny funkcjonowania odczynników i ich produktów dla wykrywania, potwierdzenia i kwantyfikacji w ludzkich próbkach markerów zakażenia HIV (HIV 1 i 2), HTLV I i II i żółtaczki typu B, C, D:****ZASADY OGÓLNE**

- 3.1.1. Wyroby wykrywające infekcje wirusowe, wprowadzane do obrotu do stosowania jako analiz przesiewowych i/lub diagnostycznych, spełniają te same wymagania odnośnie do czułości i specyficzności (patrz tabela 1).
- 3.1.2. Wyroby przeznaczone przez producenta do testowania płynów ustrojowych, z wyjątkiem surowicy lub osocza, np. moczu, śliny itp., odpowiadają tym samym wymaganiom WST na czułość i specyficzność co testy dla surowicy lub na osocza. Przy ocenie funkcjonowania testuje się próbki pochodzące od tych samych osób, zarówno w zatwierdzonych testach, jak i odpowiednich analizach surowicy lub osocza.
- 3.1.3. Wyroby przeznaczone przez producenta do testów wykonywanych samodzielnie, np. do domowego użytku, spełniają te same wymagania WST na czułość i specyficzność co odpowiednie wyroby do profesjonalnego stosowania. Odpowiednie elementy oceny funkcjonowania są przeprowadzane (lub powtarzane) przez nieprofesjonalistów w celu sprawdzenia funkcjonowania wyrobu i instrukcji użytkowania.
- 3.1.4. Wszystkie oceny funkcjonowania są prowadzone w połączeniu z bezpośrednim porównywaniem z wyrobem o sprawdzonym funkcjonowaniu. Z chwilą, kiedy ustalone zostaje znakowanie CE wyrobów do diagnozy *in vitro*, wyrób służący do porównania jest oznakowany symbolem CE, jeśli znajduje się ono w sprzedaży w trakcie oceny funkcjonowania.
- 3.1.5. Jeśli wyniki testu okażą się niespójne na pewnym etapie oceny, wówczas wyniki te są wyjaśniane w możliwie najszerszym zakresie, na przykład:
  - poprzez ocenę niespójnej próbki w dalszych testach systemu,
  - poprzez zastosowanie alternatywnej metody lub markera,
  - poprzez sprawdzenie stanu klinicznego i diagnozy pacjenta, oraz
  - poprzez testowanie dalszych próbek.
- 3.1.6. Ocena funkcjonowania wykonywana jest na populacji równoważnej do populacji europejskiej.
- 3.1.7. Pozytywne próbki używane do oceny funkcjonowania wybierane są w ten sposób, aby odzwierciedlić różne stadia badanych chorób, różne wzorce przeciwciał, różne genotypy, różne podtypy itp.
- 3.1.8. W przypadku wyrobów do analizy krwi (z wyjątkiem testów na HBsAg), wszystkie prawdziwie pozytywne próbki są uznawane jako pozytywne w przypadku kiedy wyrób oznaczony jest jako CE (tabela 1). W przypadku testów HBsAg nowe wyroby posiada ogólne własności użytkowe co najmniej równoważne własnościom wyrobu o sprawdzonym działaniu (patrz zasada 3.1.4). Czułość testów diagnostycznych wykonywanych w trakcie wczesnej fazy zakażenia (zmiany w surowicy) musi reprezentować aktualny stan rozwoju wiedzy i technologii. Jeśli dalsze testowanie tych samych lub dodatkowych obrazów zmian w surowicy jest prowadzone przez jednostkę notyfikowaną lub przez producenta, wówczas wyniki potwierdzają początkowe dane dotyczące oceny funkcjonowania (patrz tabela 1).
- 3.1.9. Negatywne próbki użyte do oceny funkcjonowania są określane tak, aby odzwierciedlać diagnozowaną populację, dla której przeznaczony jest test, np. dawcy krwi, pacjenci hospitalizowani, kobiety w ciąży itp.
- 3.1.10. W przypadku oceny funkcjonowania dla analiz przesiewowych (tabela 1) badane są populacje dawców krwi z co najmniej dwóch ośrodków krwiodawstwa i składają się one z kolejnych pobrań krwi, które nie zostały wybrane z wyłączeniem osób oddających krew po raz pierwszy.
- 3.1.11. Wyroby posiadają specyficzność równą co najmniej 99,5 % w odniesieniu do pobrań krwi, chyba że zostało to inaczej określone w towarzyszących tabelach. Specyficzność wyliczana jest przy użyciu częstotliwości powtarzania się reaktywnych (tzn. fałszywie pozytywnych) wyników wśród dawców krwi, którzy mają wynik negatywny w odniesieniu do diagnozowanego markera.
- 3.1.12. Wyroby są oceniane w celu ustalenia wpływu potencjalnie zakłócających substancji, jako część oceny funkcjonowania. Potencjalnie zakłócające substancje, które mają być oceniane, będą do pewnego stopnia zależne od składu odczynnika i konfiguracji analizy. Potencjalnie zakłócające substancje są określane jako część analizy ryzyka wymaganej zgodnie z zasadniczymi wymogami ustalonymi dla każdego nowego wyrobu, ale mogą zawierać na przykład:
  - próbki reprezentujące „powiązane” infekcje;

- próbki od wieloródek, tj. kobiet będących w ciąży więcej niż jeden raz, lub pacjentów z pozytywnym wskaźnikiem reumatoidalnym,
  - dla rekombinowanych antygenów, ludzkich przeciwciał na składniki układu ekspresji, na przykład anty E. coli lub antydrożdże.
- 3.1.13. W przypadku wyrobów przeznaczonych przez producenta do badania surowicy i osocza, ocena funkcjonowania musi wykazywać równoważność pomiędzy surowicą i osoczem. Równoważność ta musi być wykazana dla co najmniej 50 pobrań.
- 3.1.14. W przypadku wyrobów przeznaczonych do użycia z osoczem, ocena funkcjonowania weryfikuje działanie wyrobu przy użyciu antykoagulantów wskazanych przez producenta do użycia z tym wyrobem. Musi to być wykazane dla co najmniej 50 pobrań.
- 3.1.15. Jako część wymaganej analizy ryzyka, stopień awaryjności całego systemu dający fałszywie negatywne wyniki jest ustalany w powtórnych analizach niskopozytywnych próbek.
- 3.2. **Dodatkowe wymagania w odniesieniu do technik amplifikacji kwasu nukleinowego (NAT)**
- Kryteria oceny funkcjonowania dla analizy NAT można znaleźć w tabeli 2.
- 3.2.1. W przypadku analizy sekwencyjnej amplifikacji kontrola funkcjonalności każdej próbki testowej (kontrola wewnętrzna) jest dokonywana zgodnie z najnowszą technologią. Kontrola ta stosowana jest w największym możliwie zakresie w czasie trwania całego procesu, tzn. ekstrakcji, amplifikacji/hybrydyzacji, wykrywania.
- 3.2.2. Czulość analityczna lub granica wykrywalności dla analizy NAT wyrażana jest poprzez 95 % pozytywną wartość odcięcia. Jest to stężenie analitu, przy którym 95 % wykonanych testów daje pozytywne wyniki następujące po kolejnych rozcieńczeniach międzynarodowego materiału odniesienia, na przykład norma WHO lub kalibrowane materiały odniesienia.
- 3.2.3. Wykrycie genotypu jest demonstrowane przez właściwe zatwierdzenie konstrukcji warstwy podkładowej lub próbnika i również jest sprawdzane przez testowanie próbek o znanych genotypach.
- 3.2.4. Wyniki ilościowej analizy NAT są sprawdzalne z międzynarodowymi normami lub kalibrowanymi materiałami odniesienia, jeśli są one dostępne i są wyrażone w międzynarodowych jednostkach używanych w szczególnym obszarze zastosowania.
- 3.2.5. Analiza NAT może być używana do wykrywania wirusa w próbkach negatywnych na przeciwciała, tzn. w próbkach przed zmianami w surowicy. Wirusy znajdujące się w układach odpornościowych mogą zachowywać się inaczej niż wolne wirusy, np. na etapie odwirowywania. Dlatego ważne jest, aby do badania trwałości włączyć próbki negatywne na przeciwciała (przed zmianami w surowicy).
- 3.2.6. Do wyeliminowania potencjalnych przeniesień, w czasie badań trwałości należy wykonać co najmniej pięć testów na przemian z wysokopozytywnymi i negatywnymi próbkami. Wysokopozytywne próbki są to próbki z występującym naturalnie wysokim mianem wirusów.
- 3.2.7. Stopień awaryjności całego systemu prowadzący do wyników fałszywie negatywnych jest określany poprzez testowanie próbek niskopozytywnych. Niskopozytywne próbki zawierają koncentrację wirusów równoważną 3 x 95 % pozytywnej wartości odcięcia koncentracji wirusa.
- 3.3. **WST dla testowania odczynników i ich produktów wprowadzanych przez producenta i przeznaczonych do wykrywania, potwierdzania i kwantyfikacji markerów zakażenia HIV (HIV 1 i 2), HTLV I i II oraz zapalenia wątroby typu B, C, D (jedynie analizy immunologiczne)**
- 3.3.1. Kryteria testowań wprowadzane przez producenta zapewniają, że każda partia konsekwentnie określa właściwe antygeny, determinanty antygenowe i przeciwciała.
- 3.3.2. Testowanie wprowadzane przez producenta w partiach zawiera co najmniej 100 próbek negatywnych dla danego analitu.
- 3.4. **WST dla oceny funkcjonowania odczynników i produktów przeznaczonych do określania antygenów grup krwi: w systemie AB0 (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) i Kell (K)**
- Kryteria dla oceny funkcjonowania odczynników i ich produktów przeznaczonych do określania antygenów grupy krwi: w systemie AB0 (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) i Kell (K) można znaleźć w tabeli 9.
- 3.4.1. Wszystkie oceny funkcjonowania prowadzone są jednocześnie z bezpośrednim porównaniem ze sprawdzonym wyrobem o właściwym działaniu. Z chwilą, gdy znakowanie CE wyrobów do diagnozy *in vitro* zostaje ustalone, wyrób stosowany do porównania uzyskuje znak CE, jeśli znajduje się w obrocie w czasie wykonywania oceny.
- 3.4.2. Jeśli sprzeczne wyniki testu są zidentyfikowane jako część oceny, to wyniki te są analizowane w najszerszym możliwie zakresie, na przykład:
- poprzez ocenę sprzecznej próbki w dalszych układach testowych,
  - poprzez użycie alternatywnej metody.
- 3.4.3. Ocena funkcjonowania jest przeprowadzana na populacji równoważnej populacji europejskiej.

- 3.4.4. Pozytywne próbki użyte w ocenie funkcjonowania wybierane są tak, aby odzwierciedlać zmienną i słabą ekspresję antygenową.
- 3.4.5. Wyroby są oceniane tak, aby ustalić wpływ potencjalnie zakłócających substancji, w ramach części oceny funkcjonowania. Poddawane ocenie potencjalnie zakłócające substancje zależą do pewnego stopnia od składu odczynnika i konfiguracji analizy. Potencjalnie zakłócające substancje identyfikowane są w ramach części analizy ryzyka wymaganej dla każdego nowego wyrobu.
- 3.4.6. Dla wyrobu przeznaczonego do użytku z osoczem, ocena funkcjonowania służy zweryfikowaniu działania wyrobu z użyciem wszystkich antykoagulantów, wskazanych przez producenta do stosowania z wyrobem. Ma to być pokazane dla co najmniej 50 pobrań.
- 3.5. **WST dla oceny działania odczynników i produktów wprowadzonych przez producenta i przeznaczonych do określania antygenów grupy krwi: w systemie ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) i Kell (K)**
- 3.5.1. Kryteria testowań wprowadzanych przez producenta zapewniają, że każda partia konsekwentnie określa właściwe antygeny, determinanty antygenowe i przeciwciała.
- 3.5.2. Wymagania dotyczące testowań wprowadzanych przez producenta w partiach podane są w tabeli 10.

Tabela 1: Analizy przesiewowe: anty — HIV 1 i 2, anty — HTLV I i II, anty — HCV, HBsAg, anty — HBe

	Anty HIV 1/2	Anty HTLV I/II	Anty HCV	HBsAg	Anty HBe
Czułość diagnostyczna	Pozytywne próbki	300 HTLV I 100 HTLV II	400 włączając genotypy 1a-4a: co najmniej 20 próbek/genotyp genotypy 4 bez a i 5: co najmniej 10 próbek/genotyp	400 włączając rozważenie podtypu	400 włączając ocenę innych markerów HBV
	Obrazy zmian surowicy	Do określenia, gdy dostępne	20 obrazów 10 dalszych obrazów (w notyfikowanej jednostce lub u producenta)	20 obrazów 10 dalszych obrazów (w notyfikowanej jednostce lub u producenta)	Do określenia, gdy są dostępne
Czułość analityczna	Normy			0,5 ng/ml (norma francuska/UK dostępna dla WHO)	
Specyficzność	Dawcy bez selekcji (włączając nowych dawców)	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pacjenci hospitalizowani	200	200	200	200
	Próbki krwi potencjalnie konfliktowe (Rh+, wirusy spokrewnione, kobiety ciężarne itp.)	100	100	100	100

Tabela 2: Analizy NAT dla HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II (jakościowe i ilościowe; bez typowania molekularnego)

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Kryteria akceptacji
	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	
Wykrywanie czułości Granica wykrywalności Czułość analityczna (IU/ml); określona na podstawie normy WHO lub kalibrowanych materiałów odniesienia	Zgodnie z wytycznymi weryfikacji EP (1); kilka serii rozcieńczeń do granicy koncentracji; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na podstawie co najmniej 24 replik; obliczenie wartości 95 % odcięcia	Granica wykrywalności: tak jak dla testów jakościowych; Granica kwantyfikacji: rozcieńczenia (połowa log 10 lub mniej) kalibrowanych preparatów odniesienia, definicja granicy niższej i wyższej kwantyfikacji, precyzja, dokładność, „liniowość”, „zakres pomiaru”, „zakres” dynamiczny Powinno być wykazana powtarzalność przy różnych poziomach koncentracji	Zgodnie z wytycznymi weryfikacji EP (1); kilka serii rozcieńczeń do granicy koncentracji; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na podstawie co najmniej 24 replik; obliczenie wartości 95 % odcięcia	ilościowa Tak jak dla HIV ilościowa	Zgodnie z wytycznymi weryfikacji EP (1); kilka serii rozcieńczeń do granicy koncentracji; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na podstawie co najmniej 24 replik; obliczenie wartości 95 % odcięcia	ilościowa Tak jak dla HIV ilościowa	Zgodnie z wytycznymi weryfikacji EP (1); kilka serii rozcieńczeń do granicy koncentracji; analiza statystyczna (np. analiza Probit) na podstawie co najmniej 24 replik; obliczenie wartości 95 % odcięcia	ilościowa Tak jak dla HIV ilościowa	
Genotyp/podtyp wykrywanie/ kwantyfikacja wydajność	Co najmniej 10 próbek na podtyp (na tyle na ile dostępne) Hodowla komórek pochodzących z cieczy składowanej nad osadem (mogłoby być substytutem dla rzadkiego podtypu HIV 1)	Serie rozcieńczeń wszystkich odpowiedających genotypów / podtypów, preferuje się materiały odniesienia, na tyle na ile dostępne. Mogą być użyte transkrypcje lub plazmidy określone ilościowo właściwymi metodami	Co najmniej 10 próbek na genotyp (na tyle na ile dostępne)		Na tyle na ile kalibrowane genotypowe materiały odniesienia są dostępne		Na tyle na ile kalibrowane genotypowe materiały odniesienia są dostępne		Zgodnie z wytycznymi weryfikacji EP, na tyle na ile (1) materiały odniesienia dotyczące kalibrowanych podtypów są dostępne; transkrypcje in vitro mogą być stosowane jako opcja

(1) Wytyczne Europejskiej Farmakopei.

	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Kryteria akceptacji
	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	
NAT	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	jakościowa	ilościowa	Kryteria akceptacji
Specyficzność diagnostyczna próbki negatywne	500 dawców krwi	100 dawców krwi	500 dawców krwi	Tak jak dla HIV ilościowa	500 dawców krwi	500 dawców krwi	500 indywidualnych pobrań krwi	Tak jak dla HIV ilościowa	
Markery potencjalnie konfliktowe	Przez pokazanie odpowiedniego projektu analizy (np. porównanie sekwencji) i/lub testowanie co najmniej 10 ludzkich retrovirusów (np. HTLV) pozytywne próbki	Tak jak dla testów jakościowych	Przez projekt analizy i/lub testowanie co najmniej 10 ludzkich flawivirusów (np. HGV, YFV) pozytywne próbki	Tak jak dla HIV ilościowa	Przez projekt analizy i/lub testowanie co najmniej 10 innych wirusów DNA pozytywne próbki	Przez projekt analizy i/lub testowanie co najmniej 10 ludzkich retrovirusów (np. HIV) pozytywne próbki			
Trwałość		Tak jak dla testów jakościowych							
Zanieczyszczenie wzajemne	Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian wysoko pozytywnych (znanych jako występujących naturalnie) i negatywnych próbek		Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian wysoko pozytywnych (znanych jako występujących naturalnie) i negatywnych próbek		Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian wysoko pozytywnych (znanych jako występujących naturalnie) i negatywnych próbek	Co najmniej 5 serii przy użyciu na przemian wysoko pozytywnych (znanych jako występujących naturalnie) i negatywnych próbek			
Hamowanie	Kontrola wewnętrzna zaleca się przejście przez całą procedurę NAT		Kontrola wewnętrzna zaleca się przejście przez całą procedurę NAT		Kontrola wewnętrzna zaleca się przejście przez całą procedurę NAT	Kontrola wewnętrzna zaleca się przejście przez całą procedurę NAT			
Stopień wadliwości całego systemu prowadzący do wyników fałszywie negatywnych	Co najmniej 100 próbek z dużą ilością wirusa o koncentracji 3 x 95 % wartości odcięcia		Co najmniej 100 próbek z dużą ilością wirusa o koncentracji 3 x 95 % wartości odcięcia		Co najmniej 100 próbek z dużą ilością wirusa o koncentracji 3 x 95 % wartości odcięcia	Co najmniej 100 próbek z dużą ilością wirusa o koncentracji 3 x 95 % wartości odcięcia			99/100 pozytywnych analiz

Uwaga: Kryteria akceptacji dla „stopnia awaryjności całego systemu prowadzącego do wyników fałszywie negatywnych” wynosi 99/100 analiz pozytywnych.



Tabela 3: Szybkie testy: anty HIV 1 i 2, anty HCV, HBsAg, anty HBc, anty HTLV 1 i 2

	Anty HIV 1/2	Anty HCV	HBsAg	Anty HBc	Anty HTLV 1/III	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki pozytywne	Te same kryteria co dla analizy przegładowej	Te same kryteria co dla analizy przegładowej	Te same kryteria co dla analizy przegładowej	Te same kryteria co dla analizy przegładowej	Te same kryteria co dla analizy przegładowej
Specyficzność diagnostyczna	Próbki negatywne	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	1 000 pobrań krwi 200 próbek klinicznych 200 próbek od kobiet w ciąży 100 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 99 % (anty HBc: ≥ 96 %)

Tabela 4: Analizy potwierdzające/uzupełniające dla anty HIV 1 i 2, anty HTLV I i II, anty HCV, HbsAg

	Anty HIV analiza potwierdzająca	Anty HTLV analiza potwierdzająca	HCV analiza uzupełniająca	HbsAg analiza potwierdzająca	Kryteria akceptowalności
Czułość diagnostyczna	Próbki pozytywne	200 HIV 1 i 100 HIV 2 Włączając próbki z różnych stadiów infekcji i odzwierciedlające różne wzory przeciwciał	200 HTLV I i 100 HTLV II	300 HCV Włączając próbki z różnych stadiów infekcji i odzwierciedlające różne wzory przeciwciał genotypy 1–4a: 15 próbek; genotypy 4 (bez a), 5: pięć próbek; sześć, jeśli dostępne	Poprawna identyfikacja jako pozytywne (lub nieokreślone), nie negatywne
	Obrazy zmian w surowicy	15 obrazów zmian w surowicy / obrazy o niskim mianie		15 obrazów zmian w surowicy / obrazy o niskim mianie	
Czułość analityczna	Normy			Normy HbsAg (AdM, NIBSC, ŚOZ)	
Specyficzność diagnostyczna	Próbki negatywne	200 pobrań krwi	200 pobrań krwi	200 pobrań krwi	Brak wyników fałszywie pozytywnych/nie ma neutralizacji (!)
		200 próbek klinicznych, włączając kobiety w ciąży	200 próbek klinicznych, włączając kobiety w ciąży	200 próbek klinicznych, włączając kobiety w ciąży	
		50 potencjalnie zakłócających próbek, włączając próbki z niejednoznacznymi wynikami w innych analizach potwierdzających	50 potencjalnie zakłócających próbek, włączając próbki z niejednoznacznymi wynikami w innych analizach potwierdzających	50 potencjalnie zakłócających próbek	

(1) Analiza potwierdzająca kryteria akceptowalności braku neutralizacji dla HbsAg.

Tabela 5: Antygen HIV 1

	Analiza antygeny HIV 1	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki pozytywne	Poprawna identyfikacja (po neutralizacji)
	50 HIV 1 Ag pozytywne 50 hodowli komórek pochodzących z cieczy skladowanej nad osadem, włączając różne podtypy HIV 1 i HIV 2	
	Obrazy zmian w surowicy	20 obrazów zmian w surowicy/obrazy o niskim mianie
Specyficzność diagnostyczna	Normy	< 50 pg/ml
Specyficzność diagnostyczna		≥ 99,5 % po neutralizacji
	50 pobrań krwi 200 próbek kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócające	

Tabela 6: Analiza typowania surowicy: HCV

	Analiza typowania surowicy HCV 1	Kryteria akceptowalności
Czułość diagnostyczna	Próbki pozytywne	≥ 95 % zgodności między typowaniem surowicy i genotypów
	200 wł. genotypy 1-4a: > 20 próbek. 4 (bez a); 5: > 10 próbek, 6: jeśli dostępne	
Specyficzność diagnostyczna	Próbki negatywne	
	100	

Tabela 7: Markery HBV: anty HBs, anty HBc IgM, anty HBc, HBeAg, HBsAg

	Anty HBs	Anty HBe	Anty HBc IgM	Anty HBc	HBsAg	Kryteria akceptacji
Czułość diagnostyczna	Próbki pozytywne	100 osób szczepionych 100 osób zakażonych w naturalny sposób	200 włączających próbki z różnych stadiów choroby (ostre/chroniczne itp.)	200 włączających próbki z różnych stadiów choroby (ostre/chroniczne itp.)	200 włączających próbki z różnych stadiów choroby (ostre/chroniczne itp.)	≥ 98 %
	Obrazy zmian w surowicy	10 powtórzeń lub zmian w surowicy anty/HBs	Jeśli dostępne			
Czułość analityczna	Normy	Norma WHO			Norma PEI	Anty HBs: < 10 mlU/ml
Specyficzność diagnostyczna	Próbki negatywne	500 włączając próbki kliniczne	200 pobrań krwi	200 pobrań krwi	200 pobrań krwi	≥ 98 %
		50 próbek potencjalnie zakłócających	200 próbek potencjalnie zakłócających	50 próbek potencjalnie zakłócających	200 próbek potencjalnie zakłócających	50 próbek potencjalnie zakłócających

Tabela 8: Markery HDV: anty HDV, anty HDV IgM, antygen Delta

	Anty HDV	Anty HDV IgM	Antygen Delta	Kryteria akceptowalności	
Czułość diagnostyczna	Próbki pozytywne	100 określających markerów HBV	50 określających markerów HBV	10 określających markerów HBV	≥ 98 %
	Próbki negatywne	200 włączając próbki kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 włączając próbki kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócających	200 włączając próbki kliniczne 50 próbek potencjalnie zakłócających	≥ 98 %

Tabela 9: Grupy krwi ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) i Kell

Specyficzność	1	2	3
	Ilość testów na zalecaną metodę	Łączna ilość próbek przeznaczonych do testowania na wprowadzany produkt	Łączna ilość próbek przeznaczonych do testowania dla nowego preparatu lub użycie dobrze opisanych odczynników
Anty A, B i AB	500	3 000	1 000
Anty D	500	3 000	1 000
Anty C, c, E	100	1 000	200
Anty e	100	500	200
Anty K	100	500	200

**Kryteria akceptowalności:**

Wszystkie powyższe odczynniki dają porównywalne wyniki testów wykonanych ze sprawdzonymi odczynnikami, wykazującymi akceptowalne funkcjonowanie w odniesieniu do deklarowanej reaktywności wyrobu. Dla sprawdzonych odczynników, w przypadku gdy ich zastosowanie lub użycie zostało zmienione lub rozszerzone, należy przeprowadzić dalsze testy zgodnie z wymaganiami zawartymi w kolumnie 1 (powyżej). Ocena funkcjonowania odczynników anty D zawiera testy na zakres słabego RhD i częściowe próbki Rh, zaleźnie od zamierzonego użycia produktu.

**Kwalifikacje:**

Próbki kliniczne 10 % testów populacji  
 Próbki neonatalne > 2 % testów populacji  
 próbki ABO > 40 % A, B pozytywne  
 „słaby D” > 2 % Rhesus pozytywne

Tabela 10: Kryteria wprowadzenia partii dla grup krwi ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) i Kell

Wymagania testowania specyficzności dla każdego odczynnika

## 1. Odczynniki testu.

Odczynniki grup krwi		Minimalna ilość testowanych komórek kontrolnych do testu						
		Reakcje pozytywne			Reakcje negatywne			
		A1	A2B	Ax		B	0	
Anty A		2	2	2 (*)		2	2	
		B	A1B			A1	0	
Anty B		2	2			2	2	
		A1	A2	Ax	B	0		
Anty AB		2	2	2	2	4		
		R1r	R2r	Słabe D		R'r	r''r	rr
Anty D		2	2	2 (*)		1	1	1
		R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Anty C		2	1	1		1	1	1
		R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anty c		1	2	1		3		
		R1R2	R2r	r''r		R1R1	r''r	rr
Anty E		2	1	1		1	1	1
		R1R2	R2r	r''r		R2R2		
Anty e		2	1	1		3		
		Kk				kk		
Anty K		4				3		

(\*) Tylko za pomocą zalecanych technik, jeżeli zgłaszana jest reaktywność na te odczynniki.

Uwaga: Odczynniki poliklonowe muszą być testowane na szerszym zbiorze komórek, aby potwierdzić specyficzność i wykluczyć obecność niepożądanych, zanieczyszczających przeciwciał.

## Kryteria akceptacji:

Każda partia odczynników musi dawać wyraźnie pozytywne lub wyraźnie negatywne wyniki we wszystkich zalecanych technikach testowania zgodnie z wynikami otrzymanymi na podstawie danych z oceny funkcjonowania.

## 2. Materiały kontrolne (krwinki czerwone)

Fenotyp krwinek czerwonych używanych w kontroli odczynników do typowania krwi wymienione poniżej powinien być potwierdzany z użyciem sprawdzonego wyrobu.