

32002D0364

L 131/17

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

16.5.2002

**ODLOČBA KOMISIJE**  
**z dne 7. maja 2002**  
**o skupnih tehničnih specifikacijah za *in vitro* diagnostične medicinske pripomočke**

(notificirana pod dokumentarno številko K(2002) 1344)

(Besedilo velja za EGP)

(2002/364/ES)

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive 98/79/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. oktobra 1998 o *in vitro* diagnostičnih medicinskih pripomočkih<sup>(1)</sup> in zlasti drugega pododstavka člena 5(3) Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Direktiva 98/79/ES določa bistvene zahteve, ki jih morajo izpolnjevati *in vitro* diagnostični medicinski pripomočki, ko so dani na trg, ter skladnost z usklajenimi standardi, ki zagotavlja domnevo o skladnosti z ustreznimi bistvenimi zahtevami.
- (2) Z izjemo glede na ta splošna načela se pri oblikovanju skupnih tehničnih specifikacij upošteva trenutna praksa v nekaterih državah članicah, da takšne specifikacije za nekatere pripomočke, ki se uporabljajo predvsem za ocenjevanje varnosti zalog krvi in darovanja organov, sprejmejo organi oblasti. Te skupne tehnične specifikacije se lahko uporabijo za vrednotenje ali ponovno vrednotenje delovanja.
- (3) Znanstveniki različnih zainteresiranih strani so bili udeleženi pri oblikovanju osnutkov skupnih tehničnih specifikacij.
- (4) Direktiva 98/79/ES določa, da države članice predvidijo skladnost z bistvenimi zahtevami v zvezi s pripomočki, načrtovanimi in izdelanimi v skladu s skupnimi tehničnimi specifikacijami za nekatere pripomočke iz najvišje kategorije tveganja. Te specifikacije vzpostavijo primerna merila

za vrednotenje in ponovno vrednotenje delovanja, merila za sprostitev serij, referenčne metode in referenčne materiale.

- (5) Proizvajalci so praviloma dolžni zadostiti skupnim tehničnim specifikacijam. Če iz utemeljenih razlogov proizvajalci tem specifikacijam ne zadostijo, morajo sprejeti rešitve, ki so jim vsaj enakovredne.
- (6) Ukrepi, predvideni s to odločbo, so v skladu z mnenjem odbora, ustanovljenega s členom 6(2) Direktive Sveta 90/385/EGS<sup>(2)</sup> –

SPREJELA NASLEDNJO ODLOČBO:

Člen 1

Tehnične specifikacije iz Priloge k tej odločbi se sprejmejo kot skupne tehnične specifikacije za *in vitro* diagnostične medicinske pripomočke s seznama A Priloge II k Direktivi 98/79/ES.

Člen 2

Ta odločba je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 7. maja 2002

Za Komisijo

Erkki LIIKANEN

Član Komisije

<sup>(1)</sup> UL L 331, 7.12.1998, str. 1.

<sup>(2)</sup> UL L 189, 20.7.1990, str. 17.

## PRILOGA

STS — SKUPNE TEHNIČNE SPECIFIKACIJE ZA *IN VITRO* DIAGNOSTIČNE MEDICINSKE PRIPOMOČKE

## 1. PODROČJE UPORABE

Te skupne tehnične specifikacije veljajo za seznam pripomočkov iz seznama A Priloge II:

- reagenti in reagenčni izdelki, vključno z njimi povezanimi umerjevalci in kontrolnimi materiali za določanje naslednjih krvnih skupin: sistem ABO, rezus (C, c, D, E, e) proti-Kell,
- reagenti in reagenčni izdelki, vključno z njimi povezanimi umerjevalci in kontrolnimi materiali za odkrivanje, potrjevanje in količinsko določitev označevalcev okužbe s HIV (HIV 1 in 2), HTLV I in II ter hepatitisom B, C in D v človeških vzorcih.

## 2. OPREDELITEV POJMOV

**(Diagnostična) občutljivost**

Verjetnost, da pripomoček prikaže pozitiven rezultat v prisotnosti ciljnega označevalca.

**Resnično pozitiven**

Vzorec, za katerega vemo, da je pozitiven na ciljni označevalec, kar pripomoček pravilno prikaže.

**Lažno negativen**

Vzorec, za katerega vemo, da je pozitiven na ciljni označevalec, pripomoček pa tega ne prikaže.

**(Diagnostična) specifičnost**

Verjetnost, da pripomoček prikaže negativen rezultat v odsotnosti ciljnega označevalca.

**Lažno pozitiven**

Vzorec, za katerega vemo, da je negativen na ciljni označevalec, pripomoček pa tega ne prikaže.

**Resnično negativen**

Vzorec, za katerega vemo, da je negativen na ciljni označevalec, kar pripomoček pravilno prikaže.

**Analitična občutljivost**

V kontekstu STS jo lahko izrazimo kot mejo odkrivanja, t. j. najmanjšo količino ciljnega označevalca, ki jo lahko natančno zaznamo.

**Analitična specifičnost**

Sposobnost metode, da odkrije le ciljni označevalec.

**Tehnike pomnoževanja nukleinske kisline (NAT)**

V kontekstu tega dokumenta se izraz „NAT“ uporablja za teste za odkrivanje in/ali količinsko določitev nukleinskih kislin s pomnoževanjem ciljnega zaporedja, pomnoževanjem signala ali s hibridizacijo.

**Hitri test**

V tem kontekstu izraz „hitri test“ pomeni vse teste, ki se lahko uporabljajo le posamezno ali v majhnih nizih in so načrtovani tako, da dajejo hitre rezultate pri testiranju pacienta na kraju samem.

**Stabilnost**

Stabilnost analitičnega postopka je lastnost postopka, da nanj ne vplivajo majhna, a namerna odstopanja pri parametrih metode, ter podaja oceno njegove zanesljivosti pri normalni uporabi.

### Stopnja neustreznosti odzivanja celotnega sistema

Stopnja neustreznosti odzivanja celotnega sistema je pogostost neustreznosti odzivanja, ko celoten proces poteka tako, kot predpisuje proizvajalec.

#### 3. SKUPNE TEHNIČNE SPECIFIKACIJE (STS) ZA PROIZVODE, OPREDELJENE V SEZNAMU A PRILOGE II DIREKTIVE 98/79/ES.

##### 3.1 STS za vrednotenje delovanja reagentov in reagenčnih izdelkov za odkrivanje, potrjevanje in količinsko določitev označevalcev okužbe s HIV (HIV 1 in 2), HTLV I in II ter hepatitisa B, C in D v človeških vzorcih:

###### SPLOŠNA NAČELA

- 3.1.1 Pripomočki, ki odkrivajo virusne okužbe, dani na trg za uporabo kot presejalni in/ali diagnostični testi, morajo izpolnjevati enake zahteve v zvezi z občutljivostjo in specifičnostjo (glej preglednico 1).
- 3.1.2 Pripomočki, ki jih je proizvajalec namenil testiranju telesnih tekočin z izjemo seruma in plazme, npr. urina, sline, itn., morajo izpolnjevati enake zahteve STS v zvezi z občutljivostjo in specifičnostjo kot testi za serum ali plazmo. Vrednotenje delovanja mora preskusiti vzorce istih posameznikov pri obeh testih v procesu odobritve in pri zadevnem testu seruma ali plazme.
- 3.1.3 Pripomočki, ki jih je proizvajalec namenil za samotestiranje, t. j. za domačo uporabo, morajo izpolnjevati iste zahteve STS v zvezi z občutljivostjo in specifičnostjo kot zadevni pripomočki za profesionalno uporabo. Ustrezne dele vrednotenja delovanja izvedejo (ali ponovijo) ustrezni nestrokovnjaki z namenom potrditve delovanja pripomočka in navodil za uporabo.
- 3.1.4 Vsa vrednotenja delovanja se izvedejo v neposredni primerjavi z že uveljavljenim pripomočkom, katerega delovanje je sprejemljivo. Ko se uveljavi označevanje *in vitro* diagnostičnih medicinskih pripomočkov z oznako CE, se pripomoček, uporabljen za primerjavo, označi z oznako CE, če je zadevni pripomoček na trgu ob času vrednotenja delovanja.
- 3.1.5 Če se med seboj različni rezultati testov prepoznajo kot del vrednotenja, se ti rezultati, kolikor je to mogoče, pojasnijo, na primer z:
- vrednotenjem vzorca, ki se razlikuje od drugih, v nadaljnjih sistemih testiranja,
  - uporabo alternativne metode ali označevalca,
  - ponovnim pregledom pacientovega kliničnega stanja in diagnoze ter
  - testiranjem nadaljnjih vzorcev.
- 3.1.6 Vrednotenje delovanja se izvede na populaciji, enakovredni evropski populaciji.
- 3.1.7 Pozitivni vzorci, uporabljeni pri vrednotenju delovanja, se izberejo tako, da odražajo različne stadije določene(-ih) bolezni, različne vzorce protiteles, različne genotipe, podtipe, itn.
- 3.1.8 Za pripomočke za presejalno testiranje krvi (razen testov HBsAg), se vsi resnično pozitivni vzorci prepoznajo kot pozitivni s pripomočkom, ki se ga označi z oznako CE (preglednica 1). Pri testih HBsAg mora biti splošno delovanje novega pripomočka vsaj enakovredno delovanju uveljavljenega pripomočka (glej načelo 3.1.4). Diagnostična občutljivost testa v zgodnji fazi okužbe (serokonverzija) mora biti prilagojena tehničnemu razvoju. Ne glede na to, ali nadaljnje testiranje istih ali dodatnih serokonverzijskih vzorcev izvede priglašeni organ ali proizvajalec, morajo rezultati potrditi prvotne podatke o vrednotenju delovanja (glej preglednico 1).
- 3.1.9 Negativni vzorci, ki se uporabijo pri vrednotenju delovanja, se določijo tako, da predstavljajo ciljno populacijo, ki ji je test namenjen, na primer krvodajalce, hospitalizirane paciente, nosečnice, itn.
- 3.1.10 Za vrednotenje delovanja za presejalne teste (preglednica 1) se krvodajalske populacije preiščejo v vsaj dveh krvodajalskih centrih in se izvedejo pri dveh zaporednih darovanjih krvi, pri čimer izbira ne izključuje krvodajalcev, ki kri dajejo prvič.
- 3.1.11 Pripomočki morajo imeti pri darovani krvi vsaj 99,5 % specifičnost, če ni drugače navedeno v spremnih preglednicah. Specifičnost je potrebno izračunati s pomočjo pogostosti reakcij pri ponovljenem testiranju (t. j. lažno pozitivnih rezultatov) pri krvodajalcih, negativnih na ciljni označevalec.
- 3.1.12 Pripomočke je med vrednotenjem delovanja potrebno oceniti tudi glede na vpliv morebitnih motečih snovi. Morebitne moteče snovi, ki se ocenijo, so do neke mere odvisne tudi od sestave reagenta in konfiguracije testa. Morebitne moteče snovi je potrebno identificirati v sklopu analize tveganja, predpisane z bistvenimi zahtevami za vsak nov pripomoček, vendar lahko vključujejo na primer:
- vzorce, ki predstavljajo „sorodne“ okužbe,

- vzorce, ki izhajajo od multipare, t. j. žensk, ki so bile večkrat noseče, ali pacientov, pozitivnih na revmatoidni faktor,
  - za rekombinantne antigene, človeška protitelesa proti komponentam sistema za izražanje, na primer proti-E. coli ali proti kvasovkam.
- 3.1.13 Za pripomočke, ki jih je proizvajalec namenil za uporabo s serumom ali plazmo, je pri vrednotenju delovanja treba dokazati enakovrednost seruma in plazme. To se dokaže za vsaj 50 darovanih krvi.
- 3.1.14 Za pripomočke, ki so namenjeni uporabi s plazmo, vrednotenje delovanja preveri delovanje pripomočka z uporabo vseh antikoagulantov, ki jih proizvajalec navede za uporabo s pripomočkom. To se dokaže za vsaj 50 darovanih krvi.
- 3.1.15 Kot del predpisane analize tveganja se stopnja neustreznosti odzivanja celotnega sistema, kar povzroča lažno negativne rezultate, določi s ponovljenimi testi na vzorcih z nizko pozitivno vsebnostjo.
- 3.2 Dodatne zahteve za tehnike pomnoževanja nukleinske kisline (NAT)**
- Merila za vrednotenje delovanja testov NAT so v preglednici 2.
- 3.2.1 Za teste s pomnoževanjem ciljnega zaporedja kontrola funkcionalnosti za vsak testni vzorec (notranja kontrola) ustreza stanju tehničnega razvoja. Ta kontrola se, če je le mogoče, uporablja skozi ves proces, t. j. ekstrakcijo, pomnoževanje/hibridizacijo, odkrivanje.
- 3.2.2 Analitična občutljivost ali meja odkrivanja za teste NAT se izrazi z 95 % pozitivno mejno vrednostjo. To je koncentracija analita, pri kateri 95 % testnih serij da pozitivne rezultate po zaporednih razredčitvah mednarodnega referenčnega materiala, na primer standarda WHO ali umerjenih referenčnih materialov.
- 3.2.3 Odkritje genotipa se prikaže s primerno potrditvijo sestave primerja ali sonde in se potrdi tudi s testiranjem opredeljenih genotipiziranih vzorcev.
- 3.2.4 Rezultati količinskih testov NAT se lahko izsledijo nazaj do mednarodnih standardov ali umerjenih referenčnih materialov, če so ti na voljo, ter se izrazijo v mednarodnih enotah, uporabljenih na določenem področju uporabe.
- 3.2.5 Testi NAT se lahko uporabijo za odkrivanje virusov v vzorcih, negativnih na protitelesa, t. j. v predserokonverzijskih vzorcih. Virusi v imunskih kompleksih se lahko obnašajo drugače kot prosti virusi, na primer v fazi centrifugiranja. Zato je pomembno, da med študijami stabilnosti vključimo vzorce, negativne na protitelesa (predserokonverzijske).
- 3.2.6 Za raziskovanje morebitnega prenosa se med študijami stabilnosti izvede vsaj pet serij testov, izmenično z vzorci v visoko pozitivno vsebnostjo ter negativnimi vzorci. Vzorce z visoko pozitivno vsebnostjo predstavljajo vzorci z naravno visokimi virusnimi titri.
- 3.2.7 Neustreznosti odzivanja celotnega sistema, ki vodi k lažno negativnim rezultatom, se določi s testiranjem vzorcev z nizko pozitivno vsebnostjo. Vzorci z nizko pozitivno vsebnostjo vsebujejo koncentracijo virusa, enakovredno trikratni 95-odstotni pozitivni mejni vrednosti koncentracije virusa.
- 3.3 STS za proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi reagentov in reagenčnih izdelkov za odkrivanje, potrditev in količinsko določitev markerjev okužbe s HIV (HIV 1 in 2), s HTLV I in II ter hepatitisom B, C, D v človeških vzorcih (samo imunološki testi)**
- 3.3.1 Proizvajalčeva merila za testiranje ob sprostitvi zagotovijo, da vsaka serija dosledno opredeli ustrezne antigene, epitope in protitelesa.
- 3.3.2 Proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi serij zajema vsaj 100 vzorcev, negativnih na zadevni analit.
- 3.4 STS za vrednotenje delovanja reagentov in reagenčnih izdelkov za določanje antigenov krvnih skupin: sistem ABO (A, B), rezus (C, c, D, E, e) in Kell (K)**
- Merila za vrednotenje reagentov in reagenčnih izdelkov za določanje krvnih skupin: sistem ABO (A, B), rezus (C, c, D, E, e) in Kell (K) so v preglednici 9.
- 3.4.1 Vsa vrednotenja delovanja se izvedejo v neposredni primerjavi z že uveljavljenim pripomočkom, katerega delovanje je sprejemljivo. Ko se uveljavi označevanje *in vitro* pripomočkov z oznakami CE, se pripomoček, uporabljen za primerjavo, označi z oznako CE, če je zadevni pripomoček na trgu ob času vrednotenja delovanja.
- 3.4.2 Če se med seboj različni rezultati testov prepoznajo kot del ocene, se ti rezultati, kolikor je to mogoče, pojasnijo, na primer z:
- vrednotenjem vzorca, ki se razlikuje od drugih, v nadaljnjih sistemih testiranja,
  - uporabo alternativne metode.
- 3.4.3 Vrednotenja delovanja se izvedejo na populaciji, enakovredni evropski populaciji.

- 3.4.4 Pozitivni vzorci, uporabljeni pri vrednotenju delovanja, se izberejo tako, da odsevajo raznoliko in šibko izražanje antigenov.
- 3.4.5 Pripomočki se med vrednotenjem delovanja ocenijo tudi glede na vpliv morebitnih motečih snovi. Morebitne moteče snovi, ki se ocenijo, so do neke mere odvisne tudi od sestave reagenta in zgradbe testa. Morebitne moteče snovi se identificirajo v sklopu analize tveganja, predpisane z bistvenimi zahtevami za vsak nov pripomoček.
- 3.4.6 Za pripomočke, namenjene uporabi s plazmo, vrednotenje delovanja preveri delovanje pripomočka z uporabo vseh antikoagulantov, ki jih proizvajalec navede za uporabo s pripomočkom. To se dokaže za vsaj 50 darovanj krvi.
- 3.5 **STS za proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi reagentov in reagenčnih proizvodov za določanje antigenov krvnih skupin: sistem ABO (A, B), rezus (C, c, D, E, e) in Kell (K)**
- 3.5.1 Proizvajalčeva merila za testiranje ob sprostitvi zagotovijo, da vsaka serija dosledno opredeli ustrezne antigene, epitope in protitelesa.
- 3.5.2 Zahteve za proizvajalčevo testiranje ob sprostitvi serij so navedene v preglednici 10.

Preglednica 1: „Presejalni“ testi: protitelesa proti HIV 1 in 2, proti HTLV I in II, proti HCV, HbsAg, proti HBc

	Protitelesa proti HIV 1 in 2	Protitelesa proti HTLV I/II	Protitelesa proti HCV	HbsAg	Protitelesa proti HBc
Diagnostična občutljivost	<p>400 HIV 1 100 HIV 2 vključno s 40 podtipi razen B, vsi podtipi HIV 1, ki so na voljo, naj bodo zastopani vsaj s tremi vzorci za vsak podtip</p> <p>20 vzorcev 10 nadaljnjih vzorcev (pri priglašnem organu ali proizvajalcu)</p>	<p>300 HTLV I 100 HTLV II</p> <p>Opredelijo se, ko so na voljo</p>	<p>400 vključno z genotipi 1a-4a: vsaj 20 vzorcev/genotip, genotipi 4 razen a in 5: vsaj 10 vzorcev/genotip</p> <p>20 vzorcev 10 nadaljnjih vzorcev (pri priglašnem organu ali proizvajalcu)</p>	<p>400 vključno z ozirom na podtip</p> <p>20 vzorcev 10 nadaljnjih vzorcev (pri priglašnem organu ali proizvajalcu)</p>	<p>400 vključno z vrednotenjem drugih HBV-markerjev</p> <p>Opredelijo se, ko so na voljo</p>
Analična občutljivost	Standardi			0,5 ng/ml (francoski/britanski standard, dokler standard WHO ni na voljo)	
Specifičnost	<p>Neselecionirani darovalci (vključno z novimi darovalci)</p> <p>Hospitalizirani pacienti</p> <p>Vzorci, pri katerih je mogoča navzkrižna reakcija (RF+, sorodni virusi, nosečnice, im.)</p>	<p>5 000</p> <p>200</p> <p>100</p>	<p>5 000</p> <p>200</p> <p>100</p>	<p>5 000</p> <p>200</p> <p>100</p>	<p>5 000</p> <p>200</p> <p>100</p>

Preglednica 2: Testi NAT za HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (kakovostni in količinski; razen molekularne tipizacije)

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Merila sprejemljivosti
	kakovostni	količinski	kakovostni	količinski	kakovostni	količinski	kakovostni	količinski	
Občutljivost Meja odkrivanja Odkrivanje analitične občutljivosti (IU/ml; opredeljena z WHO-standardi ali umerjenimi referenčnimi materiali)	V skladu z EP-smernicami za validacijo (1); več serij razredčitev do mejne koncentracije; statistična analiza (npr. analiza Probit) na osnovi vsaj 24 dvojnikov; izračun 95-odstotne mejne vrednosti Dokaže se ponovljivost pri različnih ravneh koncentracije	Meja odkrivanja: kot pri kakovostnih testih; Meja količinske določitve: razredčitve (pol-log 10 ali manj) umerjenih referenčnih pripravkov; opredelitev nižje in višje meje količinske določitve, natančnost, točnost, „linearno“, „meritveno območje“, „dinamično območje“	V skladu z EP-smernicami za validacijo (1); več serij razredčitev do mejne koncentracije; statistična analiza (npr. analiza Probit) na osnovi vsaj 24 dvojnikov; izračun 95-odstotne mejne vrednosti	kakovostni	količinski	V skladu z EP-smernicami za validacijo (1); več serij razredčitev do mejne koncentracije; statistična analiza (npr. analiza Probit) na osnovi vsaj 24 dvojnikov; izračun 95-odstotne mejne vrednosti	kakovostni	količinski	Kot pri HIV količinski
Učinkovitost odkrivanja/ Količinske določitve pri genotipu/ podtipu	Vsaj 10 vzorcev na podtip (če so na voljo) Supernatanti celične kulture (lahko nadomestijo redke podtype HIV 1)	Serie razredčitev vseh pomembnih genotipov/podtipov, zlasti referenčnih materialov, če so na voljo Uporabljajo se lahko ali transkripcije ali plazmidi, količinsko opredeljeni z ustreznimi metodami	Vsaj 10 vzorcev na genotip (če so na voljo)	V skladu z EP-smernicami za validacijo (1), če so na voljo umerjeni referenčni materiali; ena od možnosti so <i>in vitro</i> transkripcije	V skladu z EP-smernicami za validacijo (1), če so na voljo umerjeni referenčni materiali; ena od možnosti so <i>in vitro</i> transkripcije	Če so na voljo umerjeni referenčni materiali za genotip	Če so na voljo umerjeni referenčni materiali za genotip	V skladu z EP-smernicami za validacijo (1), če so na voljo umerjeni referenčni materiali; ena od možnosti so <i>in vitro</i> transkripcije	Če so na voljo umerjeni referenčni materiali za genotip

(1) EP-smernice (EP: Evropska farmakopeja).

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Merila sprejemljivosti
	kakovostni	količinski	kakovostni	količinski	kakovostni	količinski	kakovostni	količinski	
Diagnostična specifičnost Negativni vzorci	500 krvodajalcev	100 krvodajalcev	500 krvodajalcev		500 krvodajalcev		500 individualnih darovanj krvi		
Markerji, pri katerih je mogoča navzkrižna reakcija	Z ustreznimi dokazi zasnovane testa (npr. primerjavo zaporedij) in/ali testiranjem vsaj 10 človeških vzorcev, pozitivnih na retrovirus (npr. HTLV)	Kot pri kakovostnih testih	Z ustreznimi dokazi zasnovane testa in/ali testiranjem vsaj 10 človeških vzorcev, pozitivnih na flavivirus (npr. HCV, YFV)		Z ustreznimi dokazi zasnovane testa in/ali testiranjem vsaj 10 drugih vzorcev, pozitivnih na DNA-virus (npr. HBV)		Z ustrezno zasnovano testa in/ali testiranjem vsaj 10 človeških vzorcev, pozitivnih na retrovirus (npr. HIV)		
Stabilnost		Kot pri kakovostnih testih							
Navzkrižna kontaminacija	Vsaj pet serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		Vsaj pet serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		Vsaj pet serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		Vsaj pet serij testov, pri katerih se izmenično uporabijo vzorci z visoko vsebnostjo (za katero je znano, da je naravna) in negativni vzorci		
Inhibicija	Notranja kontrola, najbolje skozi celoten NAT-postopek		Notranja kontrola, najbolje skozi celoten NAT-postopek		Notranja kontrola, najbolje skozi celoten NAT-postopek		Notranja kontrola, najbolje skozi celoten NAT-postopek		
Stopnja neustreznega odzivanja celotnega sistema, ki vodi v lažno negativne rezultate	Vsaj 100 vzorcev s trikratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		Vsaj 100 vzorcev s trikratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		Vsaj 100 vzorcev s trikratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		Vsaj 100 vzorcev s trikratno koncentracijo virusa 95-odstotne pozitivne mejne koncentracije		99/100 testov pozitivnih

Opomba: Merilo sprejemljivosti za „neustreznost odzivanja celotnega sistema, ki povzroča lažno negativne rezultate“, je 99/100 testov pozitivnih.



Preglednica 3: **Hitri testi: protitelesa proti HIV 1 in 2, proti HCV, HBsAg, proti HBc, proti HTLV I in II**

	Proti HIV 1/2	Proti HCV	HBsAg	Proti HBc	Proti HTLV I/II	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste	Enaka merila kot za presejalne teste
Diagnostična specifičnost	1 000 darovanih krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motenih vzorcev	1 000 darovanih krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motenih vzorcev	1 000 darovanih krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motenih vzorcev	1 000 darovanih krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motenih vzorcev	1 000 darovanih krvi 200 kliničnih vzorcev 200 vzorcev nosečnic 100 potencialno motenih vzorcev	≥ 99 % (proti HbC: ≥ 96 %)

Preglednica 4: **Potrditveni/dopolnilni testi za protitelesa proti HIV 1 in 2, proti HTLV I in II, proti HCV, HbsAg**

	Potrditveni test za protitelesa proti HIV	Potrditveni test za protitelesa proti HTLV	Dopolnilni test za HCV	Potrditveni test za HbsAg	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci	200 HIV 1 in 100 HIV 2 Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe, iz katerih so razvidni različni vzorci protiteles	300 HCV Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe, iz katerih so razvidni različni vzorci protiteles genotipov 1–4a; 15 vzorcev; genotipi 4 (razen a), 5; pet vzorcev; šest: če so na voljo	300 HbsAg Vključno z vzorci z različnih stopenj okužbe, 20 vzorcev z „visoko pozitivno“ vsebnostjo (> 50 ng HbsAg/ml); 20 vzorcev v mejnem območju	Pravilna identifikacija kot pozitivna (ali nedoločena), ne negativna
	serokonverzijski vzorci	15 vzorcev iz serokonverzijskih vzorcev/vzorcev z nizkimi titri	15 vzorcev iz serokonverzijskih vzorcev/vzorcev z nizkimi titri	15 vzorcev iz serokonverzijskih vzorcev/vzorcev z nizkimi titri	
Analična občutljivost	Standardi			Standardi HbsAg (AdM, NIBSC, WHO)	
Diagnostična specifičnost	Negativni vzorci	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev, vključno z nosečnicami	200 darovanj krvi 200 kliničnih vzorcev, vključno z nosečnicami	20 lažno pozitivnih vzorcev pri ustreznem presejalnem testu (1)	Brez lažno pozitivnih rezultatov/ (1) brez nevtralizacije
		50 potencialno motečih vzorcev, vključno z vzorci z nedoločenimi rezultati pri drugih potrditvenih testih	50 potencialno motečih vzorcev, vključno z vzorci z nedoločenimi rezultati pri drugih potrditvenih testih	50 potencialno motečih vzorcev	

(1) Merila sprejemljivosti: nobene nevtralizacije pri potrditvenem testu za HbsAg.

Preglednica 5: **HIV 1 antigen**

	Test za HIV 1 antigen	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci  serokonverzijski vzorci	Pravilna identifikacija (po nevtralizaciji)
Diagnostična specifičnost	Standardi	< 50 pg/ml
Diagnostična specifičnost	200 darovani krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	≥ 99,5 % po nevtralizaciji

Preglednica 6: **Serotipizacijski test: HCV**

	Serotipizacijski test za HCV 1	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	Pozitivni vzorci  200 vklj. z genotipi 1–4a: > 20 vzorcev. 4 (razen a); 5: > 10 vzorcev, 6: če so na voljo	≥ 95 % skladnost serotipizacije in genotipizacije
Diagnostična specifičnost	Negativni vzorci	100

Preglednica 7: HBV-markerja: protitelesa proti HBs, proti HBc IgM, proti HBc IgG, proti HBe, HBeAg

	Proti HBs	Proti HBc IgM	Proti HBe	HBeAg	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	100 cepljenih 100 po naravni poti okuženih oseb	200 vključno z vzorci iz različnih faz okužbe (akutne/kronične itn.)	200 vključno z vzorci iz različnih faz okužbe (akutne/kronične itn.)	200 vključno z vzorci iz različnih faz okužbe (akutne/kronične itn.)	≥ 98 %
Analična občutljivost	10 nadaljnjih ali proti/HBs serokonverzijski vzorci	Ko so na voljo			
Diagnostična specifičnost	Standard WHO 500 vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	200 darovani krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	200 darovani krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	Standard PEI 200 darovani krvi 200 kliničnih vzorcev 50 potencialno motečih vzorcev	Proti HBs: < 10 mIU/ml ≥ 98 %

Preglednica 8: HDV-markerja: proti HDV, proti HDV IgM, Delta antigen

	Proti HDV	Proti HDV IgM	Delta antigen	Merila sprejemljivosti
Diagnostična občutljivost	100 določevalnih HBV-markerjev	50 določevalnih HBV-markerjev	10 določevalnih HBV-markerjev	≥ 98 %
Diagnostična specifičnost	200 vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	200 vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	200 vključno s kliničnimi vzorci 50 potencialno motečih vzorcev	≥ 98 %

Preglednica 9: Krvne skupine ABO, rezus (C, c, D, E, e) in Kell

Specifičnost	1	2	3
	Število testov na priporočeno metodo	Skupno število vzorcev, ki se testirajo, preden je proizvod dan na trg	Skupno število vzorcev, ki se testirajo za nov preparat ali uporabo jasno opredeljenih reagentov
Proti A, B in AB	500	3 000	1 000
Proti D	500	3 000	1 000
Proti C, c, E	100	1 000	200
Proti e	100	500	200
Proti K	100	500	200

**Merila sprejemljivosti:**

Vsi zgoraj navedeni reagenti dajejo testne rezultate, primerljive z že uveljavljenimi reagenti s sprejemljivim delovanjem glede na navedeno reaktivnost pripomočka. Za že uveljavljene reagente, katerih področje ali način uporabe je spremenjeno ali dopolnjeno, se izvedejo nadaljnji testi v skladu z zahtevami iz stolpca 1 (zgoraj).

Vrednotenje delovanja proti-D reagentov vključuje teste za različne šibke RhD in delne Rh-vzorce, odvisno od predvidene uporabe proizvoda.

**Omejitve:**

Klinični vzorci 10 % testne populacije  
 Vzorci novorojenčkov > 2 % testne populacije  
 Vzorci ABO > 40 % A, B pozitivnih  
 „šibek D“ > 2 % rezus pozitivnih

## Preglednica 10: Merila za sprostitve serij za krvne skupine ABO, rezus (C, c, D, E, e) in Kell

Testne zahteve za specifičnost vsakega reagenta

## 1. Testni reagenti

Reagenti za določanje krvnih skupin			Najmanjše število testiranih kontrolnih celic				
	Pozitivne reakcije				Negativne reakcije		
	A1	A2B	Ax		B	0	
Proti-A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Proti-B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	0		
Proti-AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	ŠibkiD		R'r	r''r	rr
Proti-D	2	2	2 (*)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Proti-C	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Proti-c	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr
Proti-E	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r''r		R2R2		
Proti-e	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Proti-K	4				3		

(\*) Samo s priporočenimi tehnikami, za katere velja, da reagirajo na te antigene.

Opomba: Poliklonalne reagentne je treba testirati glede na širši nabor celic, da se potrdi specifičnost ter izključi prisotnost nezaželenih kontaminirajočih protiteles.

## Merila sprejemljivosti:

Vsaka serija reagenta mora izkazati nedvoumne pozitivne ali negativne rezultate z vsemi priporočenimi tehnikami v skladu z rezultati, pridobljenimi iz podatkov o vrednotenju delovanja.

## 2. Kontrolni materiali (rdeče krvničke)

Fenotip rdečih krvničk, uporabljenih za kontrolo zgoraj navedenih reagentov za določanje krvnih skupin, se potrdi z uporabo uveljavljenega pripomočka.