

KOMISSIO

KOMISSION PÄÄTÖS,

tehty 7 päivänä toukokuuta 2002,

in vitro -diagnostiikkaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden yhteisistä teknisistä eritelmistä

(tiedoksiannettu numerolla K(2002) 1344)

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

(2002/364/EY)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

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

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Direktiivissä 98/79/EY säädetään ne olennaiset vaatimukset, jotka *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden on markkinoille saatettaessa täytettävä, ja laitteiden ollessa yhdenmukaistettujen standardien mukaiset niiden voidaan olettaa olevan direktiivissä säädettyjen olennaisten vaatimusten mukaiset.
- (2) Poikkeuksena näihin yleisiin periaatteisiin yhteisissä teknisissä eritelmissä otetaan huomioon eräissä jäsenvaltioissa nykyisin noudatettava käytäntö, jonka mukaan viranomaiset hyväksyvät eräiden, pääasiassa verituotteiden ja elinsiirtojen turvallisuuden arviointiin tarkoitettujen laitteiden teknisiä eritelmiä. Näitä yhteisiä teknisiä eritelmiä voidaan käyttää laitteiden suorituskyvyn arviointiin ja uudelleenarviointiin.
- (3) Yhteisten teknisten eritelmien laadinnassa on ollut mukana eri osapuolten tieteellisiä asiantuntijoita.
- (4) Direktiivissä 98/79/EY säädetään, että jäsenvaltioiden on pidettävä olennaisten vaatimusten mukaisina laitteita, jotka on suunniteltu ja valmistettu korkeimpaan riskiluokkaan tietyille laitteille vahvistettujen yhteisten teknisten eritelmien mukaisesti. Näissä eritelmissä on soveltuvalla tavalla asetettava suorituskyvyn arviointi- ja

uudelleenarviointiperusteet, perusteet toimituserien markkinoille päästämiseksi, vertailumenetelmät ja -aineet sekä niiden käytettävyyksensä eri laitetyypeissä.

- (5) Valmistajilta yleensä vaaditaan yhteisten teknisten eritelmien noudattamista. Jos valmistajat eivät kuitenkaan asianmukaisesti perustelluista syistä noudata niitä, valittujen teknisten ratkaisujen on oltava vastaavantasoiset.
- (6) Tässä päätöksessä säädetty toimenpiteet ovat neuvoston direktiivin 90/385/ETY⁽²⁾ 6 artiklan 2 kohdalla perustetun komitean lausunnon mukaiset,

ON TEHNYT TÄMÄN PÄÄTÖKSEN:

1 artikla

Vahvistetaan tämän päätöksen liitteessä esitetyt tekniset eritelmät direktiivin 98/79/EY liitteessä II olevassa A luettelossa mainittujen *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden yhteisiksi teknisiksi eritelmiiksi.

2 artikla

Tämä päätös on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 7 päivänä toukokuuta 2002.

Komission puolesta

Erkki LIKANEN

Komission jäsen

⁽¹⁾ EYVL L 331, 7.12.1998, s. 1.⁽²⁾ EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17.

LIITE

YTE — YHTEISET TEKNISET ERITELMÄT IN VITRO -DIAGNOSTIIKKAAN TARKOITETUILLE LAITTEILLE

1. SOVELTAMISALA

Näitä yhteisiä teknisiä eritelmiä sovelletaan liitteessä II olevassa A luettelossa mainittuihin laitteisiin, joita ovat

- reagenssit ja reagenssituotteet, mukaan lukien kalibraattorit ja kontrollimateriaalit seuraavien veriryhmien määrittämiseksi: ABO-järjestelmä, Rhesus (C, c, D, E, e) ja anti-Kell,
- reagenssit ja reagenssituotteet, mukaan lukien kalibraattorit ja kontrollimateriaalit HIV-infektion (HIV 1 ja 2), HTLV I:n ja II:n sekä hepatiitti B:n, C:n ja D:n merkkiaineiden osoittamiseen, varmistamiseen ja kvantifointiin ihmisestä otetuista näytteistä.

2. MÄÄRITELMÄT

(Diagnostinen) herkkyys

Todennäköisyys, että laite antaa positiivisen tuloksen kohteena olevan merkkiaineen läsnäollessa.

Oikea positiivinen

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

Väärä negatiivinen

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

(Diagnostinen) spesifisyys

Todennäköisyys, että laite antaa negatiivisen tuloksen kohteena olevan merkkiaineen poissaollessa.

Väärä positiivinen

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

Oikea negatiivinen

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

Analyttinen herkkyys

Yhteisissä teknisissä eritelmissä analyttinen herkkyys voidaan ilmaista toteamisrajana (detektorajana) eli kohteena olevan merkkiaineen pienimpänä määränä, joka voidaan osoittaa tarkasti.

Analyttinen spesifisyys

Menetelmän kyky määrittää ainoastaan kohteena oleva merkkiaine.

Nukleiinihappojen amplifointitekniikat (NAT)

Tässä asiakirjassa ilmauksella "NAT" tarkoitetaan menetelmiä, joilla osoitetaan ja/tai kvantifoidaan nukleiinihappoja joko amplifioimalla kohdesekvenssiä tai signaalia tai hybridisaatiolla.

Pikatesti

Tässä yhteydessä ilmauksella "pikatesti" tarkoitetaan testejä, joita voidaan käyttää ainoastaan yksittäisiin määrittämissiin tai pieniin sarjoihin ja jotka on suunniteltu antamaan nopea vastaus potilaan läsnäollessa.

Häiriönsieto

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

Koko järjestelmän virhetaajuus

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

3. YHTEISET TEKNISET ERITELMÄT (YTE) DIREKTIIVIN 98/79/EY LIITTEEN II A -LUETTELOSSA MÄÄRITELLYILLE LAITTEILLE

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

Pääperiaatteet

- 3.1.1 Virusinfektioiden osoittamiseen tarkoitettujen seulonta- ja/tai diagnostisissa testeissä käytettävien markkinoille saatettujen laitteiden on täytettävä samat herkkyyttä ja spesifisyyttä koskevat vaatimukset (ks. taulukko 1).
- 3.1.2 Laitteiden, jotka valmistaja on tarkoittanut muiden ruumiin nesteiden kuin seerumi- ja plasmanäytteiden, esimerkiksi virtsan, syljen jne. testaamiseen, on täytettävä herkkyyden ja spesifisyyden osalta samat YTE:ien vaatimukset kuin seerumin ja plasman määrittämiseen tarkoitettujen laitteiden. Suoritusarvojen testauksessa testataan näytteet samoilta henkilöiltä sekä hyväksyttävissä testeissä että vastaavassa seerumi- ja plasmamäärittäyksessä.
- 3.1.3 Laitteiden, jotka valmistaja on tarkoittanut itse suoritettavaan testaukseen eli kotitestaukseen, on täytettävä herkkyyden ja spesifisyyden osalta samat YTE:ien vaatimukset kuin vastaavien ammattikäyttöön tarkoitettujen laitteiden. Tietyt osat suorituskyvyn arvioinnista on annettava sopivien maallikkokäyttäjien testattavaksi (tai uudelleentestattavaksi), jotta laitteen toiminta käyttöohjeiden perusteella tulee validoiduksi.
- 3.1.4 Suorituskyky arvioidaan siten, että tuloksia verrataan suoraan jo vakiintuneen laitteen hyväksytyihin suoritusarvoihin. Vertailuun on käytettävä laitetta, jolla on CE-merkki, jos sellainen on suoritusarvoja testattaessa saatavana markkinoilla.
- 3.1.5 Jos suoritusarvojen testauksessa todetaan poikkeavia testituloksia, syy niihin on ratkaistava mahdollisuuksien mukaan esimerkiksi:
- arvioimalla poikkeava näyte muilla testijärjestelmillä,
 - käyttämällä vaihtoehtoisia menetelmiä tai merkkiainetta,
 - tarkistamalla potilaan kliininen status ja diagnoosi, ja
 - testaamalla seurantanäytteitä.
- 3.1.6 Suoritusarvot on testattava eurooppalaisia vastaavalla populaatiolla.
- 3.1.7 Suoritusarvojen testaamisessa käytetyt positiiviset näytteet on valittava siten, että ne edustavat kyseisen sairauden (sairauksien) eri vaiheita, erilaisia vasta-aineita, eri genotyyppiä ja alatyyppejä jne.
- 3.1.8 Veriseulontalaitteen (HBsAg-testejä lukuun ottamatta), jolle haetaan CE-merkkiä, on tunnistettava positiivisiksi kaikki näytteet, jotka ovat oikeita positiivisia (taulukko 1). Uuden HbsAg-testilaitteen yleisten suoritusarvojen on oltava vähintään vastaavat kuin vakiintuneen laitteen (ks. periaate 3.1.4). Infektion varhaisvaiheen (serokonversiovaiheen) testien diagnostisen herkkyyden on edustettava parasta nykytasoa (state of the art). Jos ilmoitettu laitos tai valmistaja tekee samoille serokonversiovaiheen seerumeille tai lisäseerumeille muita testejä, molempien tulosten on varmistettava ensimmäisen arvioinnin tulokset (ks. taulukko 1).
- 3.1.9 Suorituskyvyn arvioinnissa käytetyt negatiiviset näytteet on määriteltävä siten, että ne kuvastavat kohdepopulaatiota, jolle testi on suunnattu, esimerkiksi verenluovuttajia, sairaalapotilaita, raskaana olevia naisia jne.
- 3.1.10 Seulontamäärittysten suoritusarvojen testaamisessa (taulukko 1) on tutkittava verenluovuttajia vähintään kahdesta verenluovutuskeskuksesta. Testejä tehdään useista peräkkäisistä verenluovutuksista, joita ei ole valittu niin, että ensimmäistä kertaa verta luovuttavat henkilöt suljettaisiin pois.
- 3.1.11 Laitteiden spesifisyyden on oltava vähintään 99,5 prosenttia verenluovutuksien osalta, jollei liitteenä olevissa taulukoissa toisin määrätä. Spesifisyys lasketaan käyttämällä kohteena olevien merkkiaineiden suhteen negatiivisilta verenluovuttajilta saatujen toistuvasti reagoivien (väärä positiivinen) tulosten esiintymistiheyttä.
- 3.1.12 Osana suorituskyvyn arviointia laitteet on testattava mahdollisten häiritsevien tekijöiden vaikutusten määrittämiseksi. Mahdolliset häiritsevät tekijät riippuvat jossain määrin reagenssin koostumuksesta ja itse määrittämisestä, ja ne on selvitettävä osana riskianalyysiä, joka olennaisissa vaatimuksissa vaaditaan jokaiselta uudelta laitteelta. Häiritsevät tekijät voivat olla esimerkiksi:
- näytteitä, jotka edustavat samantapaisia infektioita,

- näytteitä monisyntyäjiltä eli naisilta, joilla on tai on ollut useampi kuin yksi raskaus, tai potilailta, joilla reumatekijä on positiivinen,
 - yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettujen antigeenien osalta ihmisen vasta-aineita, jotka muodostavat tuotto-organismien, esimerkiksi *E. Coli* -bakteerin tai hiivan, komponentteja vastaan.
- 3.1.13 Laitteiden, jotka valmistaja on tarkoittanut seerumi- ja plasmanäytteiden testaukseen, on suoritusarvojen testauksessa toimittava yhtä hyvin sekä seerumin että plasman määrittämisessä. Tämä on osoitettava tutkimalla vähintään 50 verenluovutusnäytettä.
- 3.1.14 Plasmanäytteiden testaamiseen tarkoitettujen laitteiden suoritusarvojen testaamisessa on todennettava laitteen suorituskyky käyttämällä kaikkia veren hyytymistä estäviä aineita, joita valmistaja suosittelee laitteen käytössä. Tämä on osoitettava tutkimalla vähintään 50 verenluovutusnäytettä.
- 3.1.15 Osana vaadittua riskianalyysiä on määritettävä vääriin negatiivisiin tuloksiin johtava koko järjestelmän virhetaajuus tekemällä toistuvia määrittämiä heikosti positiivisille näytteille.
- 3.2 Nukleiinihappojen amplifointitekniikkoja (NAT) koskevat lisävaatimukset**
- NAT-määrittysten suoritusarvojen arviointikriteerit esitetään taulukossa 2.
- 3.2.1 Kohdesekvenssien amplifointimäärittämissä kunkin testinäytteen toimivuuskontrollin (sisäinen kontrolli) on oltava parasta nykytasoa (state of the art). Kontrollia on mahdollisuuksien mukaan käytettävä läpi koko prosessin eli uuttamisen, amplifoinnin ja/tai hybridisaation sekä detektion aikana.
- 3.2.2 Analyttinen herkkyys tai detektoraja nukleiinihappotesteille on ilmaistava 95 %:n positiivisuuden raja-arvona (cut-off value). Tällä tarkoitetaan sitä analyttikonsentraatiota, jossa 95 % testeistä antaa positiivisen tuloksen käytettäessä kansainvälisten viitemateriaalien (esim. WHO:n standardi tai kalibroitu vertailumateriaali) laimennussarjoja.
- 3.2.3 Genotyypin detektio menetelmän laatu on osoitettava validoimalla asianmukaiset alukkeet tai koettimet sekä testaamalla näytteitä, joiden genotyypin ominaisuudet on määritelty.
- 3.2.4 Kvantitatiivisten NAT-määrittysten tuloksista on voitava nähdä, että määrittäminen on tehty kansainvälisillä standardeilla tai kalibroiduilla vertailumateriaaleilla, jos niitä on saatavilla. Tulokset on esitettävä kyseisellä alalla käytetyin kansainvälisin mittayksiköin.
- 3.2.5 NAT-määrittämiä voidaan käyttää virusten osoittamiseen näytteissä, joissa ei ole vasta-aineita eli jotka eivät vielä ole serokonversiovaiheessa. Immuunikomplekseissa olevat virukset saattavat käyttäytyä toisin kuin vapaat virukset, esimerkiksi sentrifugointivaiheessa. Siksi on tärkeää, että vasta-ainenegatiiviset näytteet (eli näytteet, jotka eivät vielä ole serokonversiovaiheessa) ovat mukana häiriönsietokokeissa.
- 3.2.6 Häiriönsietokokeiden aikana on suoritettava vähintään viisi määrittämiä, joissa erittäin positiiviset ja negatiiviset näytteet vuorottelevat, jotta saadaan selville siirtykö määrittämiä aineita määrittämiä aikana toisiin näytteisiin. Erittäin positiivisten näytteiden on koostuttava näytteistä, joissa on luonnollisesti korkeat virustititit.
- 3.2.7 Vääriin negatiivisiin tuloksiin johtava koko järjestelmän virhetaajuus on määritettävä testaamalla heikosti positiivisia näytteitä. Heikosti positiivisissa näytteissä on oltava viruskonsentraatio, joka vastaa 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvon viruskonsentraatiota.
- 3.3 Yhteiset tekniset eritelmät valmistajien suorittamille erän kaupanvapauttamistesteille, jotka koskevat HIV-infektion (HIV 1 ja 2), HTLV I:n ja II:n sekä hepatiitti B, C ja D:n merkkiaineiden osoittamiseen, varmistamiseen ja kvantifointiin ihmisestä otetuista näytteistä tarkoitettuja reagensseja ja reagenssituotteita (vain immunologiset määrittämit)**
- 3.3.1 Valmistajan kaupanvapauttamiskriteereillä on varmistettava, että jokainen reagenssiera tunnistaa aina kyseessä olevat antigeenit, epitoopit ja vasta-aineet.
- 3.3.2 Valmistajan tekemissä erien kaupanvapauttamistesteissä on testattava vähintään 100 kyseisen analyysin suhteen negatiivista näytettä.
- 3.4 Yhteiset tekniset eritelmät seuraaviin ryhmiin kuuluvien veriryhmäantigeenien määrittämiseen tarkoitettujen reagenssien ja reagenssituotteiden suorituskyvyn arviointia varten: ABO-järjestelmä (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) ja Kell (K)**
- Suorituskyvyn arviointikriteerit seuraavien veriryhmien määrittämiin tarkoitettuja reagensseja ja reagenssituotteita varten esitetään taulukossa 9: ABO-järjestelmä (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) ja Kell (K).
- 3.4.1 Kaikki suoritusarvot testataan siten, että tuloksia verrataan suoraan jo vakiintuneen laitteen hyväksytyihin suoritusarvoihin. Vertailuun on käytettävä laitetta, jolla on CE-merkki, jos sellainen on suoritusarvoja testattaessa saatavana markkinoilla.
- 3.4.2 Jos arvioinnin yhteydessä saadaan poikkeavia testituloksia, syy niihin on selvitettävä tarkasti, esimerkiksi:
- arvioimalla poikkeava näyte muissa testijärjestelmissä,
 - käyttämällä jotain muuta menetelmää.
- 3.4.3 Suoritusarvot on testattava eurooppalaisia vastaavalla populaatiolla.

- 3.4.4 Suorituskyvyn arvioinnissa käytetyt positiiviset näytteet on valittava siten, että ne kuvastavat varianttia ja heikkoa antigeeniekspressiota.
- 3.4.5 Suorituskyvyn arvioinnissa on määritettävä myös mahdollisten häiritsevien tekijöiden vaikutus. Häiritsevien tekijöiden olemassaolo riippuu jossain määrin reagenssin koostumuksesta ja määrittämisestä. Mahdolliset häiritsevät tekijät on selvitettävä osana riskianalyysiä, joka olennaisissa vaatimuksissa vaaditaan jokaiselta uudelta laitteelta.
- 3.4.6 Plasmanäytteiden testaamiseen tarkoitettujen laitteiden suoritusarvojen testaamisessa on todennettava laitteen suorituskyky testaamalla kaikki veren hyytymisen estoaineet, joita valmistaja suosittelee laitteen käytössä. Tämä on osoitettava tutkimalla vähintään 50 verenluovutusnäytettä.
- 3.5 **Yhteiset tekniset eritelvät valmistajien suorittamille erien kaupanvapauttamistesteille, jotka koskevat seuraaviin ryhmiin kuuluvien veriryhmäantigeenien määritykseen tarkoitettuja reagensseja ja reagenssi-tuotteita: ABO-järjestelmä (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) ja Kell (K)**
- 3.5.1 Valmistajan kaupanvapauttamiskriteereillä on varmistettava, että jokainen reagenssierä tunnistaa aina kyseessä olevat antigeenit, epitootit ja vasta-aineet.
- 3.5.2 Vaatimukset valmistajan suorittamille erien kaupanvapauttamistesteille esitetään taulukossa 10.

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

		Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	400 HIV 1 100 HIV 2 sisältäen 40 kappaletta non-B-alytyyppejä, kaikista saatavana olevista HIV 1 alatyypeistä olisi oltava edustettuna ainakin 3 näytettä/alatyyppejä	300 HTLV I 100 HTLV II	400 sisältäen genotyypit 1a–4a: vähintään 20 näytettä/genotyyppi genotyypit 4 non-a ja 5: vähintään 10 näytettä/genotyyppi	400 sisältäen alatyypin tarkastelun	400 sisältäen muiden HBV-merkinaineiden arvioinnin
	Serokonversiopanelit	20 panelia, 10 lisäpanelia (kun testin tekee ilmoitettu laitos tai valmistaja)	Määriteltävä, kun saatavana	20 panelia, 10 lisäpanelia (kun testin tekee ilmoitettu laitos tai valmistaja)	20 panelia, 10 lisäpanelia (kun testin tekee ilmoitettu laitos tai valmistaja)	Määritellään, kun saatavana
Analyttinen herkkyys	Standardit				0,5 ng/ml (Ranska/Yhdistynyt kuningaskunta -standardi, kunnes WHO:n standardi saatavana)	
Spesifisyys	Valikoimattomat verenluovuttajat (mukaan lukien ensikertalaiset)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Sairaalapotilaat	200	200	200	200	200
	Mahdolliset ristiinreagoivat verinäytteet (RF+, samansuuiset virukset, raskaana olevat naiset jne.)	100	100	100	100	100

Taulukko 2: Nukleiinihappojen amplifointitekniikat HIV1:n ja HCV:n määrittämistä varten (kvalitatiiviset ja kvantitatiiviset testit, ei molekyyliyytystä)

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Hyväksymiskriteeri
NAT	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	
				Ks. HIV:iin kvantitatiiviset testit		Ks. HIV:iin kvantitatiivinen testi			
Herkkyyden Detektoraja. Analyttisen herkkyyden määrittäminen (IU/ml; määriteltynä WHO:n standardilla tai kalibroidulla vertailumateriaalilla)	EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!); useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella, 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen	Detektoraja: ks. kvalitatiiviset testit; Kvantifiointiraja: kalibroituja vertailu-preparaattien laimennukset (vähintään puoli log 10 välein), kvantifioinnin ylä- ja alarajan määrittäminen, toistettavuus, tarkkuus, "lineaarinen" mitta-alue, "dynyyminen alue". Osoitettava uusittavuus eri pitoisuustasoilla.	EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!); useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella, 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen		EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!); useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella, 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen		EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!); useita laimennussarjoja rajakonsentraatioon; tilastoanalyysi (esim. Probit-analyysi) vähintään 24 rinnakkaismäärityksen perusteella, 95 % positiivisuuden raja-arvon laskeminen		
Genotyypin/alatyypin detektio ja/tai kvantifoinnin teho	Vähintään 10 näytettä/alatyypin (sikäli kuin saatavana) Soluviljelysupernatantit voivat korvata harvinaiset HIV-1 alatyypit) EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!) sikäli kuin kalibroituja alatyypin vertailumateriaaleja on saatavana <i>in vitro</i> -transkriptien käyttö on mahdollista	Kaikkien asianomaisten genotyyppien ja/tai alatyypin, mieluiten vertailumateriaalien laimennussarjat, sikäli kuin saatavana. Voidaan käyttää sopivilla menetelmillä kvantifioituja transkriptejä tai plasmideja.	Vähintään 10 näytettä/genotyyppi (sikäli kuin saatavana) EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!) sikäli kuin kalibroituja alatyypin vertailumateriaaleja on saatavana, <i>in vitro</i> -transkriptien käyttö on mahdollista		Sikäli kuin kalibroituja genotyyppien vertailumateriaaleja on saatavana EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!) sikäli kuin kalibroituja alatyypin vertailumateriaaleja on saatavana, <i>in vitro</i> -transkriptien käyttö on mahdollista		Sikäli kuin kalibroituja genotyyppien vertailumateriaaleja on saatavana EP:n validointiohjituksen mukaisesti (!) sikäli kuin kalibroituja alatyypin vertailumateriaaleja on saatavana, <i>in vitro</i> -transkriptien käyttö on mahdollista		

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Hyväksymiskriteeri
NAT	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	
				Ks. HIV:in kvantitatiiviset testit		Ks. HIV:in kvantitatiivinen testi		Ks. HIV:n kvantitatiivinen testi	
Diagnostinen spesifisyys, negatiiviset näytteet	500 verenluovuttajaa	100 verenluovuttajaa	500 verenluovuttajaa		500 verenluovuttajaa		500 yksittäistä verenluovutusta		
Mahdolliset ristiinreagoivat merkkiaineet	Soveltuvan suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla (esim. sekvenssivertailu) ja/tai testaamalla vähintään 10 kpl näytteitä, joissa on ihmisen retroviruksia (esim. HTVL)	Ks. kvalitatiiviset testit	Suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla ja/tai testaamalla vähintään 10 kpl näytteitä, joissa on ihmisen flavi-viruksia (esim. HGV, YFV)		Suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla ja/tai testaamalla vähintään 10 muuta näytettä, joissa on DNA-viruksia		Suunnittelujärjestelmän dokumentaation avulla ja/tai testaamalla vähintään 10 näytettä joissa on ihmisen retrovirusta (esim. HIV)		
Häiriösieto		Ks. kvalitatiiviset testit							
Ristikontaminaatio	Vähintään 5 määritystä, joissa käytetään vuoro-tellen erittäin positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiin-tyvän) ja negatiivisia näytteitä		Vähintään 5 määritystä, joissa käytetään vuoro-tellen erittäin positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiin-tyvän) ja negatiivisia näytteitä		Vähintään 5 määritystä, joissa käytetään vuoro-tellen erittäin positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiin-tyvän) ja negatiivisia näytteitä		Vähintään 5 määritystä, joissa käytetään vuoro-tellen erittäin positiivisia näytteitä (joita tiedetään luonnollisesti esiin-tyvän) ja negatiivisia näytteitä		
Inhibitio	Sisäistä kontrollia suosi-tellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn		Sisäistä kontrollia suosi-tellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn		Sisäistä kontrollia suosi-tellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn		Sisäistä kontrollia suosi-tellaan käytettäväksi läpi koko NAT-menettelyn		
Vääriin negatiivisiin tuloksiin johtava koko järjestelmän virhetaajuus	Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoi-suus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo		Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoi-suus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo		Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoi-suus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo		Ainakin 100 näytettä, joihin on lisätty ao. virusta siten, että pitoi-suus on 3 kertaa 95 % positiivisuuden raja-arvo		99 % positiivi-sista testeistä

(¹) Euroopan farmakopean validointiohjeistus (European Pharmacopeia guideline).

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

Taulukko 3: Pikatestit: anti-HIV 1:lle ja 2:lle, anti-HCV:lle, HBsAg:lle, anti-HBc:lle, anti-HTLV I:lle ja II:lle

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/III	Hyväksymiskriteeri
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	Samat kriteerit kuin seulontamäärittämiselle	Samat kriteerit kuin seulontamäärittämiselle	Samat kriteerit kuin seulontamäärittämiselle	Samat kriteerit kuin seulontamäärittämiselle	Samat kriteerit kuin seulontamäärittämiselle	Samat kriteerit kuin seulontamäärittämiselle
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	1 000 verenuovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenuovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenuovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenuovutusta 200 kliinistä näytettä 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	1 000 verenuovutusta 200 kliinistä näytettä 200 näytettä raskaana olevilta naisilta 100 mahdollisesti häiritsevää näytettä	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Taulukko 4: Varmistavat ja/tai täydentävät määritykset anti-HIV 1:lle ja 2:lle, anti-HTLV I:lle ja II:lle, anti-HCV:lle, HBsAg:lle

		Anti-HIV:n varmistava määrittäminen	Anti-HTLV:n varmistava määrittäminen	HCV:n täydentävä määrittäminen	HBsAg:n varmistava määrittäminen	Hyväksymiskriteerit
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	200 HIV 1 ja 100 HIV 2 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista ja jotka kuvaavat erilaista vasta-ainekoostumusta	200 HTLV 1 ja 100 HTLV -II	300 HCV Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista ja jotka kuvaavat erilaista vasta-ainekoostumusta genotyypit 1–4a: 15 näytettä; genotyypit 4 (non-a), 5: 5 näytettä; 6: jos saatavana	300 HBsAg Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista 20 ”erittäin positiivista” näytettä (> 50 ng HBsAg/ml); 20 näytettä raja-arvoalueelta	Pystytään tunnistamaan oikein positiiviseksi (tai epävarmaksi), ei-negatiiviseksi
	Serokonversio-panelit	15 serokonversiopanelia ja/tai alhaisen titterin panelia		15 serokonversiopanelia ja/tai alhaisen titterin panelia	15 serokonversiopanelia ja/tai alhaisen titterin panelia	
Analyttinen herkkyys	Standardit				HBsAg-standardit (AdM, NIBSC, WHO)	
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä, myös raskaana olevilta naisilta 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä, myös näytteet, joista muissa varmistavissa määrityksissä on saatu epävarmat tulokset	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä, myös raskaana olevilta naisilta 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä, myös näytteet, joista muissa varmistavissa määrityksissä on saatu epävarmat tulokset	200 verenluovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä, myös raskaana olevilta naisilta 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä, myös näytteet, joista muissa varmistavissa määrityksissä on saatu epävarma tulos	20 väärää positiivista vastaavassa seulontamäärityksessä (!) 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	Ei saa olla vääriä positiivisia tuloksia (!) ja/tai neutralisaatiota

(!) Hyväksymiskriteerinä ei neutralisaatiota HBsAg:n varmistavassa määrityksessä.

Taulukko 5: HIV 1 Antigeenit

		HIV-1 Antigeenimääritys	Hyväksymiskriteeri
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	50 HIV-1 Antigeeniposiitivista 50 soluviljelysupernatanttia, joissa on erilaisia HIV 1 -alatyyppejä ja HIV 2:ta	Oikea tunnistaminen (neutralisaation jälkeen)
	Serokonversiopanelit	20 serokonversiopanelia ja/tai alhaisen titterin panelia	
Analyttinen herkkyys	Standardit	AdM tai 1. kansainvälinen vertailumateriaali	< 50 pg/ml
Diagnostinen spesifisyys		200 verenluovutusta 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	≥ 99,5 % neutralisaation jälkeen

Taulukko 6: HCV-serotyypimääritys

		HCV-1 Serotyypimääritys	Hyväksymiskriteeri
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	200 sisältäen genotyypit 1—4: > 20 näytettä. 4 (non-a); 5: > 10 näytettä; 6: jos saatavana	≥ 95 % yhtenevyys serotyypityksen ja genotyypityksen välillä
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	100	

Taulukko 7: **HBV-merkkiaineet: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg**

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBeAg	Hyväksymiskriteeri
Diagnostinen herkkyys	Positiiviset näytteet	100 rokotetulta henkilöltä 100 luonnollisesti infektoituneelta henkilöltä	200 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista (akuutti ja/tai krooninen jne.)	200 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista (akuutti ja/tai krooninen jne.)	200 Sisältäen näytteet, jotka on otettu infektion eri vaiheista (akuutti ja/tai krooninen jne.)	≥ 98 %
	Serokonversiopanelit	10 seurantanäytettä tai serokonversiovaiheen anti-HBs:ää	Jos saatavana			
Analyttinen herkkyys	Standardit	WHO:n standardit			PEI standardit	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostinen spesifisyys	Negatiiviset näytteet	500 sisältäen kliiniset näytteet 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 verenuovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 verenuovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	200 verenuovutusnäytettä 200 kliinistä näytettä 50 mahdollisesti häiritsevää näytettä	≥ 98 %

Taulukko 8: **HDV merkkiaineet: anti-HDV, anti-HDV IgM, Delta Antigen**

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

Taulukko 9: Veriryhmät ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) ja Kell

	1	2	3
Spesifisyys	Testien määrä yhtä suositettua menetelmää kohti	Testattavien näytteiden kokonaismäärä uudelle markkinoille saatettavalle tuotteelle	Testattavien näytteiden kokonaismäärä uudelle formulaatiolle tai käytettäessä hyvin karakterisoituja reagensseja
Anti-A, -B ja -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

Hyväksymiskriteerit:

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

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

Ominaisuudet:

Kliiniset näytteet: 10 % testattavasta populaatiosta
 Vastasyntyneistä otetut näytteet: > 2 % testattavasta populaatiosta
 ABO-näytteet: > 40 % A, B positiivisista
 "Heikot D-antigeenit": > 2 % Rh-positiivisista

Taulukko 10: Erien kaupanvapauttamiskriteerit veriryhmille ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) ja Kell

Kunkin reagenssin spesifisyyden testausvaatimukset

1. Testireagenssit

Veriryhmien määritysreagenssit		Testattavien kontrollisolujen vähimmäismäärä					
		Positiiviset reaktiot			Negatiiviset reaktiot		
		A1	A2B	Ax		B	O
Anti-A		2	2	2 (*)		2	2
		B	A1B			A1	O
Anti-B		2	2			2	2
		A1	A2	Ax	B	O	
Anti-AB		2	2	2	2	4	
		R1r	R2r	HeikkoD		r'r	r'r
Anti-D		2	2	2 (*)		1	1
		R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r
Anti-C		2	1	1		1	1
		R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-c		1	2	1		3	
		R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r
Anti-E		2	1	1		1	1
		R1R2	R2r	r'r		R2R2	
Anti-e		2	1	1		3	
		Kk				kk	
Anti-K		4				3	

(*) Vain suositelluin tekniikoin väitettäessä, että reagenssit reagoivat näitä antigenejä vastaan.

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

Hyväksymiskriteerit:

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

2. Kontrollimateriaalit (punasolut)

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