COMISSÃO

DECISÃO DA COMISSÃO

de 7 de Maio de 2002

relativa a especificações técnicas comuns para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*

[notificada com o número C(2002) 1344]

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(2002/364/CE)

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Outubro de 1998, relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* ⁽¹⁾ e, nomeadamente, o n.º 3, segundo parágrafo, do seu artigo 5.º,

Considerando o seguinte:

- (1) A Directiva 98/79/CE estabelece os requisitos essenciais que os dispositivos de diagnóstico *in vitro* devem respeitar quando são colocados no mercado, e a conformidade com as normas harmonizadas confere uma presunção de conformidade com os requisitos essenciais pertinentes.
- (2) Excepção aos princípios gerais, a criação de especificações técnicas comuns toma em consideração uma prática corrente em alguns Estados-Membros, pela qual, no que se refere a determinados dispositivos principalmente utilizados na avaliação da segurança do aprovisionamento de sangue e da doação de órgãos, tais especificações são adoptadas pelos poderes públicos. As referidas especificações técnicas comuns podem servir para efeitos de avaliação e de reavaliação do comportamento funcional.
- (3) À elaboração de especificações técnicas comuns foram associados peritos científicos de diversos interessados directos.
- (4) A Directiva 98/79/CE dispõe que os Estados-Membros devem estatuir a presunção de que os dispositivos concebidos e fabricados de acordo com as especificações técnicas comuns estabelecidas para determinados dispositivos na categoria de mais alto risco, se encontram em conformidade com os requisitos essenciais. As referidas

especificações estabelecerão adequadamente os critérios de avaliação e de reavaliação do comportamento funcional, os critérios de aprovação dos lotes e os métodos e materiais de referência.

- (5) Regra geral, os fabricantes ficarão obrigados a respeitar as especificações técnicas comuns. Se, por razões devidamente justificadas, os fabricantes não derem cumprimento a tais especificações, devem adoptar soluções que, pelo menos, lhes equivalham.
- (6) As medidas previstas na presente decisão estão em conformidade com o parecer emitido pelo comité criado pelo n.º 2 do artigo 6.º da Directiva 90/385/CEE do Conselho ⁽²⁾,

ADOPTOU A PRESENTE DECISÃO:

Artigo 1.º

As especificações técnicas fixadas no anexo da presente decisão são adoptadas como especificações técnicas comuns para os dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* constantes da lista A do anexo II da Directiva 98/79/CE.

Artigo 2.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente decisão.

Feito em Bruxelas, em 7 de Maio de 2002.

Pela Comissão

Erkki LIIKANEN

Membro da Comissão

⁽¹⁾ JO L 331 de 7.12.1998, p. 1.

⁽²⁾ JO L 189 de 20.7.1990, p. 17.

ANEXO

ETC — ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS COMUNS PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS DE DIAGNÓSTICO
IN VITRO

1. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

As presentes especificações técnicas comuns aplicam-se aos dispositivos referidos na lista A do anexo II:

- reagentes e produtos reagentes, incluindo materiais associados de controlo e de calibração, para determinação dos seguintes grupos sanguíneos: sistema ABO, Rhesus (C, c, D, E, e), anti-Kell,
- reagentes e produtos reagentes, incluindo materiais associados de controlo e de calibração, para detecção, confirmação e quantificação, em amostras humanas, de marcadores da infecção por HIV (HIV 1 e 2), HTLV I e II, hepatite B, C e D.

2. DEFINIÇÕES

Sensibilidade (de diagnóstico)

A probabilidade de o dispositivo dar um resultado positivo em presença do marcador-alvo.

Verdadeiro positivo

Uma amostra que se saiba ser positiva para o marcador-alvo e que seja classificada correctamente pelo dispositivo.

Falso negativo

Uma amostra que se saiba ser positiva para o marcador-alvo e que seja classificada incorrectamente pelo dispositivo.

Especificidade (de diagnóstico)

A probabilidade de o dispositivo dar um resultado negativo na ausência do marcador-alvo.

Falso positivo

Uma amostra que se saiba ser negativa para o marcador-alvo e seja classificada incorrectamente pelo dispositivo.

Verdadeiro negativo

Uma amostra que se saiba ser negativa para o marcador-alvo e que seja classificada correctamente pelo dispositivo.

Sensibilidade analítica

No contexto das ETC, pode ser expressa como o limite de detecção, ou seja, a quantidade mais pequena do marcador-alvo que pode ser detectada com precisão.

Especificidade analítica

A capacidade do método para determinar apenas o marcador-alvo.

Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos (NAT)

No contexto do presente documento, o termo «NAT» é utilizado para os testes de detecção e/ou quantificação dos ácidos nucleicos por amplificação de uma sequência-alvo, por amplificação de um sinal ou por hibridação.

Teste rápido

Neste contexto, «teste rápido» refere-se aos testes que só podem ser usados separadamente ou numa pequena série e que foram concebidos para dar um resultado rápido no caso de testes efectuados próximo dos pacientes.

Robustez

A robustez de um procedimento analítico é uma medida da sua capacidade de permanecer inalterado por variações pequenas mas deliberadas dos parâmetros do método, fornecendo uma indicação da sua fiabilidade em condições normais de utilização.

Taxa total de insucesso do sistema

A taxa total de insucesso do sistema é a frequência de insucessos quando a totalidade do processo é realizado tal como indicado pelo fabricante.

3. ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS COMUNS (ETC) PARA OS PRODUTOS DEFINIDOS NA LISTA A DO ANEXO II DA DIRECTIVA 98/79/CE**3.1. ETC para a avaliação do comportamento funcional de reagentes e produtos reagentes para detecção, confirmação e quantificação, em amostras humanas, de marcadores da infecção por HIV (HIV 1 e 2), HTLV I e II, hepatite B, C e D:***Princípios gerais*

- 3.1.1. Os dispositivos de detecção de infecções virais colocados no mercado para realizarem testes de rastreio ou de diagnóstico, cumprirão os mesmos requisitos quanto à sensibilidade e à especificidade (ver quadro 1).
- 3.1.2. Os dispositivos destinados pelo fabricante a testar os fluídos corporais além do soro ou do plasma, por exemplo, urina, saliva, etc., cumprirão os mesmos requisitos das ETC para os testes de soro ou plasma, quanto à sensibilidade e especificidade. A avaliação do comportamento funcional testará amostras dos mesmos indivíduos em ambos os testes a serem aprovados e em testes correspondentes de soro ou plasma.
- 3.1.3. Os dispositivos destinados pelo fabricante ao autodiagnóstico, ou seja, a poderem ser utilizados no domicílio, cumprirão os mesmos requisitos das ETC quanto à sensibilidade e especificidade que os dispositivos correspondentes para uso profissional. Certas partes da avaliação do comportamento funcional serão realizadas (ou repetidas) por utilizadores leigos para validar o funcionamento do dispositivo e as instruções de utilização.
- 3.1.4. Todas as avaliações do comportamento funcional devem ser realizadas em comparação directa com um dispositivo reconhecido que tenha um comportamento funcional aceitável. O dispositivo utilizado para comparação comportará a marcação CE, se estiver no mercado na altura da avaliação do comportamento funcional.
- 3.1.5. Se se identificarem resultados discrepantes durante uma avaliação, a situação será resolvida na medida do possível, por exemplo:
  - avaliando a amostra discrepante através de outros sistemas de teste,
  - usando um método ou um marcador alternativo,
  - analisando novamente a situação clínica e o diagnóstico do paciente, e
  - testando novas amostras.
- 3.1.6. As avaliações do comportamento funcional serão realizadas numa população equivalente à população europeia.
- 3.1.7. Serão seleccionadas amostras positivas utilizadas na avaliação do comportamento funcional por forma a reflectir as diferentes fases da(s) doenças(s) correspondentes, diferentes padrões de anticorpos, diferentes genótipos, diferentes subtipos, etc.
- 3.1.8. No caso dos dispositivos para testes de rastreio do sangue (à excepção dos testes de HBsAg), todas as amostras verdadeiras positivas serão identificadas como positivas pelo dispositivo a comportar a marcação CE (quadro 1). No caso dos testes HBsAg, o novo dispositivo terá um comportamento funcional global pelo menos equivalente ao do dispositivo reconhecido (ver princípio 3.1.4). A sensibilidade dos testes de diagnóstico durante a fase inicial da infecção (seroconversão) tem de representar o progresso técnico. Quer os novos testes dos mesmos ou outros painéis de seroconversão sejam realizados pelo organismo notificado ou pelo fabricante, os resultados confirmarão os dados iniciais da avaliação do comportamento funcional (ver quadro 1).
- 3.1.9. As amostras negativas utilizadas numa avaliação do comportamento funcional devem ser definidas por forma a reflectir a população-alvo à qual se destina o teste, por exemplo, dadores de sangue, pacientes hospitalizados, grávidas, etc.
- 3.1.10. No caso de avaliações do comportamento funcional para testes de rastreio (quadro 1), serão investigadas populações de dadores de sangue de, pelo menos, dois centros de doação de sangue e consistirão em doações de sangue consecutivas que não tenham sido seleccionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.
- 3.1.11. Os dispositivos terão uma especificidade de, pelo menos, 99,5 % relativamente às doações de sangue, salvo indicação em contrário nos quadros anexos. A especificidade será calculada utilizando a frequência de resultados repetidamente reactivos (ou seja, falsos positivos) em dadores de sangue negativos para o marcador-alvo.
- 3.1.12. Os dispositivos serão avaliados para estabelecer o efeito de substâncias potencialmente interferentes no âmbito da avaliação do comportamento funcional. As substâncias potencialmente interferentes a avaliar dependerão, em certa medida, da composição do reagente e do tipo do teste. As substâncias potencialmente interferentes serão identificadas no âmbito da análise de risco exigida pelos requisitos essenciais para cada novo dispositivo, mas podem incluir, por exemplo:
  - amostras que representem infecções «afins»,

- amostras de múltiparas, ou seja, mulheres que tenham tido mais de uma gravidez, ou de pacientes com factor reumatóide positivo,
- para os antigénios recombinantes, anticorpos humanos a componentes do sistema de expressão, por exemplo, anti-E. coli ou anti-levedura.

- 3.1.13. No caso de dispositivos destinados pelo fabricante a serem utilizados com soro ou plasma, a avaliação do comportamento funcional tem de demonstrar uma equivalência entre o soro e o plasma. Isto será demonstrado em, pelo menos, 50 doações.
- 3.1.14. No caso de dispositivos destinados a serem utilizados com plasma, a avaliação do comportamento funcional verificará o comportamento funcional do dispositivo utilizando todos os anticoagulantes que o fabricante indicou para serem usados com o dispositivo. Isto será demonstrado em, pelo menos, 50 doações.
- 3.1.15. No âmbito da análise de risco exigida, a taxa total de insucesso do sistema que origina resultados falsos negativos será determinada através da repetição de testes em amostras fracamente positivas.

3.2. Requisitos adicionais para as técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos (NAT)

Os critérios de avaliação do comportamento funcional para os testes NAT encontram-se no quadro 2.

- 3.2.1. Para os testes de amplificação de sequências-alvo, será aplicado um controlo de funcionalidade para cada amostra (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo será utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extracção, amplificação/hibridação, detecção.
- 3.2.2. A sensibilidade analítica ou o limite de detecção para os testes NAT serão expressos pelo valor limiar positivo de 95 %. Esta é a concentração do analito em que 95 % dos testes dão resultados positivos no seguimento de uma série de diluições de um material de referência internacional, por exemplo, um material padronizado da OMS ou materiais de referência calibrados.
- 3.2.3. A detecção dos genótipos será demonstrada por validação da concepção de iniciadores e de sondas apropriados e será também validada através de testes a amostras com determinação do genótipo.
- 3.2.4. Os resultados de testes NAT quantitativos remeterão para os materiais padronizados internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e serão expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.
- 3.2.5. Os testes NAT podem ser utilizados para detectar vírus em amostras negativas para anticorpos, ou seja, amostras de pré-seroconversão. Os vírus contidos em complexos imunes podem ter comportamentos diferentes dos vírus em liberdade, por exemplo, durante uma determinada fase de centrifugação. Assim, é importante que durante os estudos de robustez sejam incluídas amostras negativas para anticorpos (pré-seroconversão).
- 3.2.6. Para a investigação de potenciais transferências, serão realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes, alternadamente, com amostras fortemente positivas e negativas. As amostras fortemente positivas consistirão em amostras com títulos elevados de vírus no estado natural.
- 3.2.7. A taxa total de insucesso do sistema que conduz a resultados falsos negativos será determinada através de testes a amostras fracamente positivas. As amostras fracamente positivas conterão uma concentração de vírus equivalente a 3×95 % da concentração limiar positiva de vírus.

3.3. ETC para os testes de aprovação, por parte dos fabricantes, de reagentes e produtos reagentes para detecção, confirmação e quantificação, em amostras humanas, de marcadores da infecção por HIV (HIV 1 e 2), HTLV I e II e hepatite B, C e D (apenas testes imunológicos)

- 3.3.1. Os critérios dos testes de aprovação por parte do fabricante assegurarão que cada lote identifique sistematicamente os antigénios, epitopos e anticorpos pertinentes.
- 3.3.2. Os testes de aprovação dos lotes por parte do fabricante incluirão, pelo menos, 100 amostras negativas relativamente ao analito pertinente.

3.4. ETC para a avaliação do comportamento funcional de reagentes e produtos reagentes para determinação dos antigénios dos grupos sanguíneos: ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) e Kell (K)

Os critérios para a avaliação do comportamento funcional de reagentes e produtos reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) e Kell (K) encontram-se no quadro 9.

- 3.4.1. Todas as avaliações do comportamento funcional serão realizadas em comparação directa com um dispositivo reconhecido que tenha um comportamento funcional aceitável. O dispositivo utilizado para comparação comportará a marcação CE, se estiver no mercado na altura da avaliação do comportamento funcional.
- 3.4.2. Se se identificarem resultados discrepantes durante uma avaliação, a situação será resolvida na medida do possível, por exemplo:
- avaliando a amostra discrepante através de outros sistemas de teste,
  - usando um método alternativo.
- 3.4.3. A avaliação do comportamento funcional será realizada numa população equivalente à população europeia.

- 3.4.4. Serão seleccionadas amostras positivas utilizadas na avaliação do comportamento funcional para reflectir a expressão antigénica variante e fraca.
- 3.4.5. Os dispositivos serão avaliados para estabelecer o efeito de substâncias potencialmente interferentes, no âmbito da avaliação do comportamento funcional. As substâncias potencialmente interferentes a avaliar dependerão, em certa medida, da composição do reagente e do tipo do teste. As substâncias potencialmente interferentes serão identificadas no âmbito da análise de risco exigida pelos requisitos essenciais para cada novo dispositivo.
- 3.4.6. No caso de dispositivos destinados a serem utilizados com plasma, a avaliação do comportamento funcional verificará o comportamento funcional do dispositivo utilizando todos os anticoagulantes que o fabricante indicou para serem usados com o dispositivo. Isto será demonstrado em, pelo menos, 50 doações.
- 3.5. **ETC para os testes de aprovação, por parte dos fabricantes, de reagentes e produtos reagentes para determinação dos antígenos dos grupos sanguíneos: ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) e Kell (K)**
- 3.5.1. Os critérios dos testes de aprovação por parte do fabricante assegurarão que cada lote identifique sistematicamente os antígenos, epitopos e anticorpos pertinentes.
- 3.5.2. Os requisitos para os testes de aprovação dos lotes a efectuar pelos fabricantes são indicados no quadro 10.

Quadro 1: Testes de «rastreo»: anti-HIV 1 e 2, anti-HTLV I e II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-VHC	HBsAg	Anti-HBc
Sensibilidade de diagnóstico	Amostras positivas	400 HIV 1 100 HIV 2 incluindo: 40 subtipos não-B, todos os subtipos de HIV/1 devem ser representados por, pelo menos, 3 amostras por subtipo	300 HTLV I 100 HTLV II	400 incluindo genótipos 1a-4a: pelo menos 20 amostras/ /genótipos 4 não-a e 5: pelo menos 10 amostras/ /genótipo	400 incluindo consideração de subtipo	400 incluindo avaliação de outros marcadores HBV
	Painéis de seroconversão	20 painéis 10 painéis suplementares (no organismo notificado ou no fabricante)	A definir quando disponíveis	20 painéis 10 painéis suplementares (no organismo notificado ou no fabricante)	20 painéis 10 painéis suplementares (no organismo notificado ou no fabricante)	A definir quando disponíveis
Sensibilidade analítica	Materiais padronizados				0,5 ng/ml (material padronizado francês ou britânico até que o da OMS esteja disponível)	
Especificidade	Dadores não seleccionados (incluindo primeiros dadores)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pacientes hospitalizados	200	200	200	200	200
	Amostras de sangue passíveis de reacção cruzada (FR+, vírus afins, grávidas, etc.)	100	100	100	100	100

Quadro 2: Testes NAT para HIV 1, HCV, HBV, HTLV I/II (qualitativos e quantitativos; não inclui tipagem molecular)

NAT	HIV 1		HCV		HBV		HTLV I/II		Critérios de aceitação
	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	
				Como para os testes quantitativos HIV		Como para os testes quantitativos HIV		Como para os testes quantitativos HIV	
Limite de detecção da sensibilidade. Detecção da sensibilidade analítica (UI/ml; definida por materiais padronizados da OMS ou por materiais de referência calibrados)	De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , várias séries de diluições na concentração limite; análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) com base em, pelo menos, 24 réplicas; cálculo do valor limiar de 95 %	Limite de detecção: como para os testes qualitativos; Limite de quantificação: diluições (semi-logarítmicas de base 10 ou menos) de preparações de referência calibradas, definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exactidão, intervalo de medida «linear», «intervalo dinâmico». A reprodutibilidade em diferentes níveis de concentração deve ser demonstrada.	De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , várias séries de diluições na concentração limite; análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) com base em, pelo menos, 24 réplicas; cálculo do valor limiar de 95 %		De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , várias séries de diluições na concentração limite; análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) com base em, pelo menos, 24 réplicas; cálculo do valor limiar de 95 %		De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , várias séries de diluições na concentração limite; análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) com base em, pelo menos, 24 réplicas; cálculo do valor limiar de 95 %		
Eficácia da detecção/quantificação do genótipo/subtipo	Pelo menos 10 amostras por subtipo (segundo disponibilidade) Sobrenadantes de culturas celulares (podem substituir os subtipos raros de HIV 1) De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis, transcritos <i>in vitro</i> podem ser uma opção	Séries de diluição de todos os genótipos/subtipos pertinentes, de preferência de materiais de referência segundo disponibilidade Podem ser utilizados plasmidos ou transcritos quantificados pelos métodos apropriados.	Pelo menos 10 amostras por genótipo (segundo disponibilidade) De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis, transcritos <i>in vitro</i> podem ser uma opção		Segundo a disponibilidade de materiais de referência genotípicos calibrados De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis, transcritos <i>in vitro</i> podem ser uma opção		Segundo a disponibilidade de materiais de referência genotípicos calibrados De acordo com o guia de validação da FE ⁽¹⁾ , na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis, transcritos <i>in vitro</i> podem ser uma opção		

HIV 1			HCV		HBV		HTLV I/II		Critérios de aceitação
NAT	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	
				Como para os testes quantitativos HIV		Como para os testes quantitativos HIV		Como para os testes quantitativos HIV	
Especificidade de diagnóstico amostras negativas	500 dados de sangue	100 dados de sangue	500 dados de sangue		500 dados de sangue		500 doações de sangue individuais		
Marcadores passíveis de reacção cruzada	Provando que a concepção do teste é adequada (ex. por comparação de sequências) e/ou testando pelo menos 10 amostras positivas para um retrovírus humano (exemplo HTLV)	Como para os testes qualitativos	Segundo a concepção do teste e/ou testando pelo menos 10 amostras positivas para os flavivírus humanos (exemplo HGV, YFV)		Segundo a concepção do teste e/ou testando pelo menos 10 amostras positivas para outros vírus ADN		Segundo a concepção do teste ou testando pelo menos 10 amostras positivas para um retrovírus humano (exemplo HIV)		
Robustez		Como para os testes qualitativos							
Contaminação cruzada	Pelo menos 5 testes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por aparecerem naturalmente) e negativas		Pelo menos 5 testes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por aparecerem naturalmente) e negativas		Pelo menos 5 testes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por aparecerem naturalmente) e negativas		Pelo menos 5 testes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por aparecerem naturalmente) e negativas		
Inibição	Controlo interno seguindo de preferência todo o processo NAT		Controlo interno seguindo de preferência todo o processo NAT		Controlo interno seguindo de preferência todo o processo NAT		Controlo interno seguindo de preferência todo o processo NAT		
Taxa total de insucesso do sistema que conduz a resultados falsos negativos	Pelo menos 100 amostras infectadas pelo vírus com 3 x 95 % da concentração do limiar positivo		Pelo menos 100 amostras infectadas pelo vírus com 3 x 95 % da concentração do limiar positivo		Pelo menos 100 amostras infectadas pelo vírus com 3 x 95 % da concentração do limiar positivo		Pelo menos 100 amostras infectadas pelo vírus com 3 x 95 % da concentração do limiar positivo		99 % de testes positivos

(1) Farmacopeia Europeia

Nota: Critérios de aceitação para a «taxa total de insucesso do sistema que conduz a resultados falsos negativos»: 99 % de testes positivos

Quadro 3: Testes rápidos: anti HIV 1 e 2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I e II

		Anti-HIV 1/2	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HTLV I/II	Critérios de aceitação
Sensibilidade de diagnóstico	Amostras positivas	Mesmos critérios que para os testes de rastreio	Mesmos critérios que para os testes de rastreio	Mesmos critérios que para os testes de rastreio	Mesmos critérios que para os testes de rastreio	Mesmos critérios que para os testes de rastreio	Mesmos critérios que para os testes de rastreio
Especificidade de diagnóstico	Amostras negativas	1 000 doações de sangue 200 amostras clínicas 200 amostras de grávidas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 doações de sangue 200 amostras clínicas 200 amostras de grávidas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 doações de sangue 200 amostras clínicas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 doações de sangue 200 amostras clínicas 200 amostras de grávidas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 doações de sangue 200 amostras clínicas 200 amostras de grávidas 100 amostras potencialmente interferentes	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Quadro 4: Testes de confirmação e suplementares para anti-HIV 1 e 2, anti-HTLV I e II, anti-HCV, HBsAg

		Teste de confirmação anti-HIV	Teste de confirmação anti-HTLV	Teste suplementar HCV	Teste de confirmação HBsAg	Critérios de aceitação
Sensibilidade de diagnóstico	Amostras positivas	200 HIV 1 e 100 HIV 2 Incluindo amostras de fases diferentes de infecção e reflectindo diferentes padrões de anticorpos	200 HTLV I e 100 HTLV II	300 HCV Incluindo amostras de diferentes fases de infecção e reflectindo diferentes padrões de anticorpos genótipos 1 — 4a: 15 amostras; genótipos 4 (não a), 5: 5 amostras; 6: se disponíveis	300 HBsAG Incluindo amostras de diferentes fases de infecção 20 amostras «fortemente positivas» (> 50 ng HBsAg/ml); 20 amostras no intervalo do valor limiar	Identificação correcta como positiva (ou indeterminada), não como negativa
	Painéis de seroconversão	15 painéis de seroconversão/painéis de baixo título		15 painéis de seroconversão/painéis de baixo título	15 painéis de seroconversão/painéis de baixo título	
Sensibilidade de analítica	Materiais padronizado				Materiais padronizados HBsAG (AdM, NIBSC, OMS)	
Especificidade de diagnóstico	Amostras negativas	200 doações de sangue 200 amostras clínicas incluindo grávidas 50 amostras potencialmente interferentes, incluindo amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação	200 doações de sangue 200 amostras clínicas incluindo grávidas 50 amostras potencialmente interferentes, incluindo amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação	200 doações de sangue 200 amostras clínicas incluindo grávidas 50 amostras potencialmente interferentes, incluindo amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação	20 falsos positivos com o teste de rastreio correspondente ⁽¹⁾ 50 amostras potencialmente interferentes	Nenhum resultado falso positivo/ ⁽¹⁾ sem neutralização

⁽¹⁾ Critérios de aceitação: sem neutralização para o teste de confirmação HBsAg.

Quadro 5: Antígeno do HIV 1

		Teste do antígeno do HIV 1	CrITÉrios de aceitaçŁo
Sensibilidade de diagnŁstico	Amostras positivas	50 HIV 1 Ag positivo 50 sobrenadantes de culturas celulares incluindo diferentes subtipos de HIV 1 e HIV 2	IdentificaçŁo correcta (apŁs neutralizaçŁo)
	PainŁis de seroconversŁo	20 painŁis de seroconversŁo/painŁis de baixo tŁtulo	
Sensibilidade analŁtica	Materiais padronizados	ADM ou 1. ^a referŁncia internacional	< 50 pg/ml
Especificidade de diagnŁstico		200 doaçŁes de sangue 200 amostras clŁnicas 50 amostras potencialmente interferentes	≥ 99,5 % apŁs neutralizaçŁo

Quadro 6: Teste de serotipagem do HCV

		Teste de serotipagem do HCV 1	CrITÉrios de aceitaçŁo
Sensibilidade de diagnŁstico	Amostras positivas	200 incl. genŁtipos 1 — 4a: > 20 amostras. 4 (nŁo a); 5: > 10 amostras; 6: se disponŁveis	≥ 95 % de concordŁncia entre a serotipagem e a genotipagem
Especificidade de diagnŁstico	Amostras negativas	100	

Quadro 7: Marcadores HBV: anti-HBs, anti-IgM HBe, anti-HBe, HBeAg

		Anti-HBs	Anti-HBe IgM	Anti-HBe	HBeAg	Critérios de aceitação
Sensibilidade de diagnóstico	Amostras positivas	100 indivíduos vacinados 100 indivíduos infectados de forma natural	200 incluindo amostras de fases diferentes de infecção (aguda/crónica, etc.)	200 incluindo amostras de fases diferentes de infecção (aguda/crónica, etc.)	200 incluindo amostras de fases diferentes de infecção (aguda/crónica, etc.)	≥ 98 %
	Painéis de seroconversão	10 repetições ou seroconversões anti-HBs	Quando disponível			
Sensibilidade analítica	Material padronizado	Material padronizado da OMS			Material normalizado do PEI	Anti-HBs: < 10 mUI/ml
Especificidade de diagnóstico	Amostras negativas	500 incluindo amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 doações de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 doações de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 doações de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	≥ 98 %

Quadro 8: Marcadores HDV: anti-HDV, anti-IgM HDV, antígeno Delta

		Anti-HDV	Anti-IgM HDV	Antígeno Delta	Critérios de aceitação
Sensibilidade de diagnóstico	Amostras positivas	100 especificando marcadores HBV	50 especificando marcadores HBV	10 especificando marcadores HBV	≥ 98 %
Especificidade de diagnóstico	Amostras negativas	200 incluindo amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 incluindo amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 incluindo amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	≥ 98 %

Quadro 9: Grupos sanguíneos ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) e Kell

	1	2	3
Especificidade	N.º de testes por método recomendado	N.º total de amostras a analisar para um produto em lançamento	N.º total de amostras a analisar para uma nova formulação ou utilização de reagentes bem caracterizados
Anti-A, B e 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

Crítérios de aceitação:

Todos os reagentes atrás indicados devem demonstrar resultados comparáveis com reagentes reconhecidos com um comportamento funcional aceitável no que respeita à alegada reactividade do dispositivo. Para um reagente reconhecido, quando a sua aplicação ou utilização tenha sido alterada ou alargada, devem ser realizados outros testes de acordo com as exigências definidas na coluna 1 (em cima).

A avaliação do comportamento funcional dos reagentes anti-D deve incluir testes contra gama de amostras RhD fracas e Rh parciais, dependendo da utilização prevista do produto.

Qualificação:

Amostras clínicas: 10 % da população a testar

Amostras de recém-nascidos: > 2 % da população a testar

Amostras ABO: > 40 % A, B positivo

«D fraco»: > 2 % de Rhesus positivos