Este texto es exclusivamente un instrumento de documentación y no surte efecto jurídico. Las instituciones de la UE no asumen responsabilidad alguna por su contenido. Las versiones auténticas de los actos pertinentes, incluidos sus preámbulos, son las publicadas en el Diario Oficial de la Unión Europea, que pueden consultarse a través de EUR-Lex. Los textos oficiales son accesibles directamente mediante los enlaces integrados en este documento

►**B**

DECISIÓN DE LA COMISIÓN

de 7 de mayo de 2002

sobre especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*

[notificada con el número C(2002) 1344]

(Texto pertinente a efectos del EEE)

(2002/364/CE)

(DO L 131 de 16.5.2002, p. 17)

Modificada por:

		Diario Oficial		
		nº	página	fecha
►**M1**	Decisión 2009/108/CE de la Comisión de 3 de febrero de 2009	L 39	34	10.2.2009
►**M2**	Decisión 2009/886/CE de la Comisión de 27 de noviembre de 2009	L 318	25	4.12.2009
►**M3**	Decisión 2011/869/UE de la Comisión de 20 de diciembre de 2011	L 341	63	22.12.2011
►**M4**	Decisión de Ejecución (UE) 2019/1244 de la Comisión de 1 de julio de 2019	L 193	1	19.7.2019

Rectificada por:

►**C1** Rectificación, DO L 348 de 29.12.2009, p. 94 (2009/886/CE)

▼B

DECISIÓN DE LA COMISIÓN

de 7 de mayo de 2002

sobre especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*

[notificada con el número C(2002) 1344]

(Texto pertinente a efectos del EEE)

(2002/364/CE)

Artículo 1

Las especificaciones técnicas establecidas en el anexo de la presente Decisión se adoptan como especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* de la lista A del anexo II de la Directiva 98/79/CE.

Artículo 2

Los destinatarios de la presente Decisión serán los Estados miembros.

▼M2

ANEXO

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS COMUNES (ETC) PARA PRODUCTOS SANITARIOS DE DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las especificaciones técnicas comunes establecidas en este anexo son aplicables a los productos enumerados en la lista A del anexo II de la Directiva 98/79/CE.

2. DEFINICIONES Y TÉRMINOS

Sensibilidad (diagnóstica)

La probabilidad de que el producto dé un resultado positivo en presencia de un marcador diana.

Verdadero positivo

Muestra de la que se sabe que es positiva para el marcador diana y que el producto clasifica correctamente.

Falso negativo

Muestra de la que se sabe que es positiva para el marcador diana y que el producto clasifica incorrectamente.

Especificidad (diagnóstica)

La probabilidad de que el producto dé un resultado negativo en ausencia de un marcador diana.

Falso positivo

Muestra de la que se sabe que es negativa para el marcador diana y que el producto clasifica incorrectamente.

Verdadero negativo

Muestra de la que se sabe que es negativa para el marcador diana y que el producto clasifica correctamente.

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica puede expresarse como el límite de detección, es decir, la cantidad más pequeña del marcador diana que puede ser detectada con precisión.

Especificidad analítica

La capacidad del método para determinar solamente el marcador diana.

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT)

El término «NAT» es utilizado para las pruebas de detección o cuantificación de ácidos nucleicos ya sea por amplificación de una secuencia objetivo, por amplificación de una señal o por hibridación.

Prueba rápida

Por «prueba rápida» se entiende productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*, cualitativo o semicuantitativo, utilizados individualmente o en una serie corta, mediante procedimientos no automatizados, que han sido diseñados para proporcionar un resultado inmediato.

Consistencia

La consistencia de un procedimiento de análisis es una medida de su capacidad para no ser afectado por las variaciones pequeñas pero deliberadas de los parámetros del método, y proporciona una indicación de su fiabilidad durante el uso normal.

▼M2

Tasa de fallo del sistema

La tasa de fallo del sistema es la frecuencia de fallos cuando el proceso completo se realiza según las indicaciones del fabricante.

Análisis de confirmación

Por análisis de confirmación se entiende el utilizado para confirmar un resultado reactivo de una prueba de cribado.

Análisis de tipado del virus

El que se utiliza para el tipado con muestras positivas ya conocidas, y no para el diagnóstico primario de la infección ni para el cribado.

Muestras de seroconversión al VIH

Se consideran muestras de seroconversión al VIH:

— captación del antígeno p. 24 y/o positividad del ARN del VIH,

— reconocimiento por todas las pruebas de cribado de anticuerpos,

— análisis confirmatorios positivos o indeterminados.

Muestras de seroconversión temprana al VIH

Se consideran muestras de seroconversión temprana al VIH:

— captación del antígeno p. 24 y/o positividad del ARN del VIH,

— no reconocimiento por todas las pruebas de cribado de anticuerpos,

— análisis confirmatorios negativos o indeterminados.

3. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS COMUNES (ETC) PARA PRODUCTOS DEFINIDOS EN LA LISTA A DEL ANEXO II DE LA DIRECTIVA 98/79/CE

3.1. **ETC para la evaluación del funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la detección, confirmación y cuantificación en muestras humanas de marcadores de infección por VIH (VIH 1 y VIH 2), HTLV I y II, y de hepatitis B, C y D**

Principios generales:

▼M4

3.1.1. Los productos para la detección de infecciones víricas cumplirán los requisitos de sensibilidad y especificidad establecidos en los cuadros 1 y 5 en función del tipo de virus y las entidades detectadas (antígeno y/o anticuerpo). Véase también el punto 3.1.11 a propósito de las pruebas de cribado.

▼M2

3.1.2. Los productos que los fabricantes destinen al análisis de líquidos orgánicos distintos de suero o plasma, como por ejemplo, orina, saliva, etc., cumplirán los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad de las ETC que los destinados al suero y el plasma. En la evaluación del funcionamiento se analizarán muestras de los mismos individuos tanto en el ensayo que deberá ser aprobado como en un ensayo análogo para suero o plasma.

3.1.3. Los productos que los fabricantes destinen al autodiagnóstico, es decir, al uso doméstico, cumplirán los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad de las ETC que los productos análogos para uso profesional. Las fases relevantes de la evaluación del funcionamiento se realizarán (o repetirán) por usuarios legos con el fin de validar el funcionamiento del producto y las instrucciones de uso.

▼M2

3.1.4. Todas las evaluaciones de funcionamiento se realizarán en comparación directa con un producto que responda a los últimos adelantos. El producto de comparación utilizado deberá tener el marcado CE, si está comercializado en el momento de realizar la evaluación del funcionamiento.

3.1.5. Si se identifican resultados discrepantes de un ensayo durante una evaluación, deberán resolverse hasta donde sea posible, por ejemplo:

— evaluando la muestra discrepante mediante otros sistemas de análisis,

— utilizando métodos o marcadores alternativos,

— revisando el estado clínico y el diagnóstico del paciente, y

— analizando muestras de seguimiento.

3.1.6. Las evaluaciones de funcionamiento se realizarán sobre una población equivalente a la población europea.

3.1.7. Las muestras positivas utilizadas en la evaluación del funcionamiento se seleccionarán de modo que reflejen las diferentes fases de la enfermedad de que se trate, diferentes patrones de anticuerpos, diferentes genotipos, diferentes subtipos, mutantes, etc.

3.1.8. La sensibilidad con verdaderos positivos y muestras de seroconversión se evaluará del siguiente modo:

3.1.8.1. La sensibilidad diagnóstica del ensayo durante la fase de seroconversión debe corresponder al estado actual de la técnica. El reanálisis de los mismos paneles o de paneles adicionales de seroconversión, ya sea realizado por el organismo notificado o por el fabricante, confirmará los resultados iniciales de la evaluación del funcionamiento (véase el cuadro 1). Los paneles de seroconversión se inician con un primer resultado negativo de la muestra de sangre, tras lo cual deben analizarse muestras sucesivas en intervalos cortos hasta un primer resultado positivo.

3.1.8.2. En el caso de productos para el cribado de sangre (a excepción de los ensayos para la determinación del HBsAg y de los anti-HBc), todas las muestras verdaderas positivas serán identificadas como positivas por el producto que deba recibir el marcado CE (cuadro 1). En el caso de los ensayos para el HBsAg y los anti-HBc, el nuevo producto tendrá unos resultados globales al menos equivalentes a los del producto establecido (véase 3.1.4).

3.1.8.3. Por lo que respecta a las pruebas de VIH:

— se identificarán como positivas todas las muestras de seroconversión al VIH, y

— se someterán a prueba, como mínimo, 40 muestras de seroconversión temprana al VIH. Los resultados estarán de acuerdo con el estado actual de la técnica.

3.1.9. Para la evaluación del funcionamiento de las pruebas de cribado se tomarán 25 muestras positivas (si se dispone de ellas, en el caso de infecciones raras) de suero o plasma «del mismo día» (≤ 1 día después del muestreo).

3.1.10. Las muestras negativas utilizadas en la evaluación del funcionamiento reflejarán la población destinataria del ensayo, por ejemplo, donantes de sangre, pacientes hospitalizados, embarazadas, etc.

3.1.11. Para la evaluación del funcionamiento de las pruebas de cribado (cuadro 1), las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y las muestras deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.

▼M2

3.1.12. Los productos tendrán una especificidad de al menos el 99,5 % en donaciones de sangre, salvo indicación contraria en los cuadros adjuntos. La especificidad se calculará mediante la frecuencia de resultados repetidamente reactivos (esto es, falsos positivos) en donantes de sangre negativos para el marcador diana.

3.1.13. Como parte de la evaluación del funcionamiento, se evaluarán los productos para establecer el efecto de sustancias que puedan interferir con ellos. Estas sustancias que pueden interferir dependerán hasta cierto punto de la composición del reactivo y la configuración del ensayo. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto y podrán incluir, por ejemplo:

— muestras que representan infecciones «relacionadas»,

— muestras procedentes de embarazadas multíparas, esto es, que han tenido más de un embarazo, o pacientes positivos para el factor reumatoide,

— en el caso de antígenos recombinantes, muestras con anticuerpos humanos a componentes del sistema de expresión utilizado, por ejemplo anti-E. coli o anti-levadura.

3.1.14. Para productos destinados por el fabricante a su uso en suero y plasma, la evaluación del funcionamiento debe demostrar la equivalencia entre suero y plasma. Esto se demostrará, como mínimo, para 50 donaciones (25 positivas y 25 negativas).

3.1.15. Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación del funcionamiento se verificará utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará, como mínimo, para 50 donaciones (25 positivas y 25 negativas).

3.1.16. Como parte del análisis de riesgos exigido, la tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos se determinará mediante ensayos repetidos en muestras débilmente positivas.

3.1.17. Si un nuevo producto sanitario de diagnóstico *in vitro* de la lista A del anexo II no está cubierto específicamente por las ETC, se tendrán en cuenta las ETC de un producto afín. Un producto podrá considerarse afín por diversas razones, por ejemplo, por tener el mismo uso previsto o uno similar, o por presentar riesgos similares.

▼M4

3.2. **Requisitos adicionales para las pruebas combinadas de detección del antígeno y el anticuerpo del VIH y el VHC**

3.2.1. Las pruebas combinadas de detección del antígeno p24 del VIH-1 y del anticuerpo del VIH-1/2 cumplirán los requisitos de sensibilidad y especificidad establecidos en los cuadros 1 y 5.

3.2.2. Las pruebas combinadas de detección del antígeno y el anticuerpo del virus de la hepatitis C (VHC) cumplirán los requisitos de sensibilidad y especificidad establecidos en los cuadros 1 y 5. Los paneles de seroconversión para la evaluación de las pruebas combinadas de detección del antígeno y el anticuerpo del VHC comenzarán con una o varias pruebas sanguíneas negativas e incluirán otras procedentes de paneles de una infección temprana por el VHC (positividad del antígeno del core del VHC y/o del ARN del VHC, pero negatividad del anti-VHC). Las pruebas combinadas de detección del antígeno y el anticuerpo del VHC deberán demostrar una mayor sensibilidad en la infección temprana por el VHC en comparación con las pruebas de detección solo del anticuerpo del VHC.

▼M2

3.3. **Requisitos adicionales para técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT)**

Los criterios de evaluación del funcionamiento de los ensayos NAT pueden verse en el cuadro 2.

3.3.1. En el caso de los ensayos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra ensayada (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.

▼M4

3.3.2. La sensibilidad analítica o límite de detección en los ensayos NAT se expresará como el 95 % del valor de corte positivo. Esta es la concentración del analito en la que el 95 % de las series de ensayo dan resultados positivos tras diluciones seriadas de un material de referencia internacional, si está disponible, que puede consistir en un estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o material de referencia calibrado respecto a un estándar internacional de la OMS.

3.3.2. *bis* Los ensayos NAT cualitativos para el VIH destinados a detectar la presencia del VIH en la sangre, los componentes sanguíneos, las células, los tejidos o los órganos, o en cualquiera de sus derivados, para determinar si son adecuados para transfusiones, trasplantes o suministros de células, estarán diseñados para detectar tanto el VIH-1 como el VIH-2.

3.3.2. *ter* Los ensayos NAT cualitativos para el VIH, distintos de los análisis de tipado del virus, estarán diseñados para compensar el posible fallo de una región diana de NAT para el VIH-1, por ejemplo utilizando dos regiones diana independientes.

▼M2

3.3.3. La detección del genotipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.

3.3.4. Los resultados de los ensayos NAT cuantitativos serán trazables a estándares internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

3.3.5. Los ensayos NAT pueden utilizarse para detectar virus en muestras negativas, sin anticuerpos, esto es, muestras previas a la seroconversión. Los virus incluidos en inmunocomplejos pueden comportarse de forma diferente a los virus libres, por ejemplo durante la centrifugación. Por tanto, es importante que en las evaluaciones de consistencia se incluyan muestras negativas, sin anticuerpos (muestras previas a la seroconversión).

3.3.6. Para el estudio de la contaminación por arrastre, en los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Las muestras fuertemente positivas serán muestras con títulos altos que se produzcan de forma natural.

3.3.7. La tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos se determinará analizando muestras débilmente positivas. Las muestras débilmente positivas deberán contener una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.

▼M2

3.4. **ETC para la liberación por el fabricante de reactivos y productos reactivos para la detección, confirmación y cuantificación en muestras humanas de marcadores de infección por VIH (VIH 1 y VIH 2), HTLV I y II, y hepatitis B, C y D (ensayos inmunológicos solamente)**

3.4.1. El criterio de liberación por el fabricante garantizará que cada lote identifica de manera constante los antígenos, epítopos y anticuerpos correspondientes.

3.4.2. En los ensayos de liberación de lotes de los fabricantes para pruebas de cribado se incluirán al menos 100 muestras negativas para el análito en cuestión.

3.5. **ETC para la evaluación del funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de los siguientes grupos sanguíneos: sistema AB0: AB01 (A), AB02 (B), AB03 (AB); sistema Rhesus: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e); sistema Kell: KEL1 (K)**

Los criterios para la evaluación del funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de los grupos sanguíneos sistema AB0: AB01 (A), AB02 (B), AB03 (AB); sistema Rhesus: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e); sistema Kell: KEL1 (K) se indican en el cuadro 9.

3.5.1. Todas las evaluaciones del funcionamiento se realizarán en comparación directa con un producto que responda al estado actual de la técnica. El producto de comparación utilizado deberá tener el marcado CE, si está comercializado en el momento de realizar la evaluación del funcionamiento.

3.5.2. Si se identifican resultados discrepantes de un ensayo durante una evaluación, deberán resolverse hasta donde sea posible, por ejemplo:

— evaluando la muestra discrepante mediante otros sistemas de análisis,

— utilizando un método alternativo.

3.5.3. Las evaluaciones de funcionamiento se realizarán sobre una población equivalente a la población europea.

3.5.4. Las muestras positivas utilizadas para la evaluación del funcionamiento se seleccionarán para reflejar la expresión de antígenos variantes y débiles.

3.5.5. Como parte de la evaluación del funcionamiento, se evaluarán los productos para establecer el efecto de sustancias que puedan interferir con ellos. Estas sustancias que pueden interferir dependerán hasta cierto punto de la composición del reactivo y la configuración del ensayo. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto.

3.5.6. Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación del funcionamiento se verificará utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará para 50 donaciones, como mínimo.

3.6. **ETC para la liberación por el fabricante de reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de los siguientes grupos sanguíneos: sistema AB0: AB01 (A), AB02 (B), AB03 (AB); sistema Rhesus: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e); sistema Kell: KEL1 (K)**

▼M2

3.6.1. El criterio de liberación por el fabricante garantizará que cada lote identifica de manera constante los antígenos, epítopos y anticuerpos correspondientes.

3.6.2. Los requisitos de liberación de lotes por el fabricante se presentan en el cuadro 10.

▼M3

3.7. **ETC para la liberación por el fabricante de reactivos y productos reactivos para la detección sanguínea de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (v-ECJ)**

Las ETC de los reactivos para la detección sanguínea de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (v-ECJ) se establecen en el cuadro 11.

▼M4

Cuadro 1

Pruebas de cribado: anti-VIH 1/2, Ag/Ac del VIH 1/2, anti-HTLV I/II, anti-VHC, Ag/Ac del VHC, HBsAg, anti-HBc

		anti-VIH 1/2, Ag/Ac del VIH 1/2	anti-HTLV I/II	anti-VHC, Ag/Ac del VHC	HBsAg	Anti-HBc
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	400 VIH-1 100 VIH-2 Incluidos 40 subtipos distintos del B, todos los subtipos disponibles del VIH-1 deben estar representados por un mínimo de 3 muestras por subtipo	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (muestras positivas) Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos Genotipos 1 a 4: > 20 muestras por genotipo (incluidos subtipos distintos del a del genotipo 4); 5: > 5 muestras; 6: si están disponibles	400 Incluida la consideración del subtipo	400 Incluida la evaluación de otros marcadores del VHB
	Paneles de seroconversión	20 paneles 10 paneles adicionales (en el organismo notificado o en el fabricante)	Deben definirse cuando estén disponibles	20 paneles 10 paneles adicionales (en el organismo notificado o en el fabricante)	20 paneles 10 paneles adicionales (en el organismo notificado o en el fabricante)	Deben definirse cuando estén disponibles
Sensibilidad analítica	Estándares				0,130 IU/ml (estándar internacional de la OMS: tercer estándar internacional para el HBsAg, subtipos ayw1/adw2, genotipo B4 del VHB, código NIBSC: 12/226)	
Especificidad	Donantes no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pacientes hospitalizados	200	200	200	200	200
	Muestras de sangre con posibles reacciones cruzadas (RF+, virus relacionados, embarazadas, etc.)	100	100	100	100	100

▼M2

Cuadro 2

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) para VIH 1, VHC, VHB, HTLV I/II (ensayos cualitativos y cuantitativos; sin tipificación molecular)

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
NAT	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	
Sensibilidad Límite de detección Detección de la sensibilidad analítica (IU/ml; definido según los estándares de la OMS o materiales de referencia calibrados)	De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]): varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte	Límite de detección: como en los ensayos cualitativos. Límite de cuantificación: diluciones (semilogarítmicas de base 10 o inferior) de preparados de referencia calibrados, definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Se mostrará la reproducibilidad a diferentes niveles de concentración	De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]): varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte		De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]): varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte		De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]): varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte		

▼M2

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
NAT	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	
Eficacia de la detección o cuantificación del genotipo o el subtipo	Al menos 10 muestras por subtipo (según disponibilidad)	Diluciones seriadas de todos los genotipos o subtipos importantes, preferentemente de materiales de referencia, según disponibilidad	Al menos 10 muestras por subtipo (según disponibilidad)		Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo		Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo		
	Sobrenadante de cultivo celular (sustituto posible para subtipos de VIH-1 atípicos)	Pueden utilizarse transcritos o plásmidos cuantificados mediante métodos apropiados							
	De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos *in vitro* son una posible opción		De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos *in vitro* son una posible opción		De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos *in vitro* son una posible opción		De acuerdo con la directriz de validación de la FE ([1]) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos *in vitro* son una posible opción		

▼M2

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
NAT	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	
Especificidad diagnóstica en muestras negativas	500 donantes de sangre	100 donantes de sangre	500 donantes de sangre		500 donantes de sangre		500 donaciones de sangre individuales		
Marcadores con posible reacción cruzada	Según pruebas de un diseño apropiado de ensayo (por ejemplo, comparación de secuencias) o determinación de al menos 10 muestras positivas para retrovirus humanos (por ejemplo, HTVL)	Como en los ensayos cualitativos	Según diseño de los ensayos o análisis de al menos 10 muestras positivas para flavivirus humanos (por ejemplo, HGV, YFV)		Según diseño de los ensayos o análisis de al menos 10 muestras positivas para otros virus ADN		Según diseño de los ensayos o análisis de al menos 10 muestras positivas para retrovirus humanos (por ejemplo, VIH)		
Consistencia		Como en los ensayos cualitativos							
Contaminación cruzada	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas		Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas		Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas		Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas		

▼M2

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
NAT	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	
Inhibición	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		
Tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo		Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo		Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo		Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo		99/100 ensayos positivos

([1]) Directriz de la Farmacopea Europea.

Nota: Los criterios de aceptación para «tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos» es de 99/100 ensayos positivos.En el caso de NAT cuantitativos se realizará un estudio con al menos 100 muestras positivas que refleje la situación habitual de los usuarios (por ejemplo, sin selección previa de las muestras). Se generarán paralelamente resultados comparativos con otra técnica de NAT.En el caso de NAT cualitativos se realizará un estudio de la sensibilidad diagnóstica con al menos 10 paneles de seroconversión. Se generarán paralelamente resultados comparativos con otra técnica de NAT

▼M2

Cuadro 3

Pruebas rápidas: anti-VIH 1 y 2, anti-VHC, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I y II

		anti-VIH 1 y 2	anti-VHC	HBsAg	anti-HBc	anti-HTLV I y II	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección
	Paneles de seroconversión	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

▼M2

Cuadro 4

Ensayos confirmatorios o suplementarios de anti-VIH 1 y 2, anti-HTLV I y II, anti-VHC, HBsAg

		Ensayo confirmatorio anti-VIH	Ensayo confirmatorio anti-HTLV	Ensayo suplementario VHC	Ensayo confirmatorio HBsAg	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	200 VIH 1 y 100 VIH 2 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos	200 HTLV I y 100 HTLV II	300 VHC (muestras positivas) Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos. Genotipos 1 a 4: > 20 muestras (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); 5: > 5 muestras; 6: si están disponibles	300 HBsAg Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección 20 muestras «fuertemente positivas» (> 26 IU/ml); 20 muestras en el intervalo del valor de corte	Identificación correcta como positiva (o indeterminada), no negativa
	Paneles de seroconversión	15 paneles de seroconversión o paneles de bajo título		15 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	15 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	
Sensibilidad analítica	Estándares				Segundo estándar internacional del HBsAg, subtipo adw2, genotipo A, código NIBSC 00/588	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas, también procedentes de embarazadas 50 muestras potencialmente interferentes, incluidas muestras con resultados indeterminados en otros ensayos confirmatorios	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas, también procedentes de embarazadas 50 muestras potencialmente interferentes, incluidas muestras con resultados indeterminados en otros ensayos confirmatorios	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas, también procedentes de embarazadas 50 muestras potencialmente interferentes, incluidas muestras con resultados indeterminados en otros ensayos confirmatorios	10 muestras falsas positivas que estén disponibles de las utilizadas en la evaluación del funcionamiento de la prueba de cribado ([1]) 50 muestras potencialmente interferentes	Ausencia de resultados falsos positivos, o ([1]) ausencia de neutralización

([1]) Criterios de aceptación: ausencia de neutralización para ensayo confirmatorio HBsAg.

▼M4

Cuadro 5

Antígeno del VIH-1, Ag/Ac del VIH, antígeno del VHC, Ag/Ac del VHC

		Pruebas de detección del antígeno del VIH-1 y del Ag/Ac del VIH	Pruebas de detección del antígeno del VHC y del Ag/Ac del VHC	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	50 muestras positivas al antígeno del VIH-1 50 sobrenadantes de cultivo celular, incluidos diferentes subtipos del VIH-1 y el VIH-2	25 muestras positivas al antígeno del core del VHC y/o al ARN del VHC pero negativas al anti-VHC, que comprenden los genotipos 1 a 6 del VHC (si no está disponible un genotipo, deberá justificarse)	Véase el principio general en el punto 3.1.8.
	Paneles de seroconversión ([1])	20 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	20 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	
Sensibilidad analítica	Estándares	Reactivo de primera referencia internacional para el antígeno p24 del VIH-1, código NIBSC: 90/636	El límite de detección del antígeno del core del VHC se investigará utilizando diluciones del estándar del antígeno del core del VHC de la OMS: (código de producto del Ag del core del VHC: PEI 129096/12)	Para el antígeno p24 del VIH-1: ≤ 2 IU/ml
Especificidad diagnóstica		200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 donaciones de sangre, 200 muestras clínicas, 50 muestras potencialmente interferentes	> 99,5 % tras la neutralización o, si no se dispone de prueba de neutralización, tras la resolución del estado de la muestra con arreglo a los principios generales del punto 3.1.5

([1]) No es necesario que el número total de paneles de seroconversión en pruebas combinadas del Ag/Ac (de los cuadros 1 y 5) sea superior a 30.

▼M2

Cuadro 6

Ensayo de serotipado y genotipado del VHC

		Ensayo de serotipado y genotipado del VHC	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	200 (muestras positivas) Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos. Genotipos 1 a 4: > 20 muestras (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); 5: > 5 muestras; 6: si están disponibles	Concordancia de ≥ 95 % entre serotipo y genotipo ►C1 Concordancia de > 95 % entre genotipo y secuenciación ◄
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	100	

▼M2

Cuadro 7

Marcadores del VHB: anti-HBs, IgM anti-HBc, anti-HBe, HBeAg

		anti-HBs	IgM anti-HBc	anti-HBe	HBeAg	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	100 vacunas 100 personas infectadas de forma natural	200 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección (aguda, crónica, etc.) Los criterios de aceptación deben aplicarse solamente a las muestras procedentes de la fase aguda de la infección.	200 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección (aguda, crónica, etc.)	200 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección (aguda, crónica, etc.)	≥ 98 %
	Paneles de seroconversión	10 seguimientos o seroconversiones anti-HBs	Cuando estén disponibles			
Sensibilidad analítica	Estándares	Primera preparación internacional de referencia de la OMS, 1977; NIBSC, Reino Unido			Antígeno de referencia 82 para HBe; PEI Alemania	Anti HBs: < 10 mIU/ml
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	500 Incluidas muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 donaciones de sangre 200 clinical samples 50 muestras potencialmente interferentes	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 98 %

▼M2

Cuadro 8

Marcadores del VHD: anti-VHD, IgM anti-VHD, antígeno delta

		anti-VHD	IgM anti-VHD	Antígeno delta	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	100 Especificando marcadores VHB	50 Especificando marcadores VHB	10 Especificando marcadores VHB	≥ 98 %
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	200 Incluidas muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 Incluidas muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 Incluidas muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 98 %

Cuadro 9

Antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh y Kell

	1	2	3
Especificidad	Número de ensayos por método recomendado	Número total de muestras que deben analizarse para lanzar un producto	Número total de muestras que deben analizarse en caso de una nueva formulación, o uso de reactivos bien caracterizados
Anti AB01 (anti-A), anti-AB02 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A,B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	100	1 000	200
Anti-RH5 (anti-e)	100	500	200
Anti-KEL1 (anti-K)	100	500	200

Criterios de aceptación:

Todos los reactivos indicados demostrarán resultados analíticos comparables con los reactivos establecidos con funcionamiento aceptable en relación con la reactividad declarada para el producto. Para los reactivos establecidos, cuando la aplicación o el uso se han cambiado o ampliado, se deben realizar otros análisis de acuerdo con los requisitos descritos en la columna 1 (arriba).

La evaluación del funcionamiento de los reactivos anti-D incluirá pruebas frente a un rango de muestras Rh1 (D) débiles y Rh1 (D) parciales, según el uso previsto del producto.

Cualificaciones:

Muestras clínicas: 10 % de la población de estudio
Muestras neonatales: > 2 % de la población de estudio
Muestras AB0: > 40 % A, B positivos
«D débil»: > 2 % of Rh1 (D) positivos

▼M2

Cuadro 10

Criterios de aprobación de lotes para reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh y Kell

Requisitos de evaluación de la especificidad para cada reactivo

1. **Reactivos de ensayo**

Reactivos de grupo sanguíneo	Número mínimo de celdillas de control que se deben evaluar							
	Reacciones positivas					Reacciones negativas		
	A1	A2B	Ax			B	0	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)			2	2	
	B	A1B				A1	0	
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2				2	2	
	A1	A2	Ax	B		0		
Anti-ABO3 (anti-A,B)	2	2	2	2		4		
	R1r	R2r	D débil			r'r	r'r	rr
Anti-Rh1 (anti-D)	2	2	2 (*)			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R2R2	r'r	rr
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R1r	r'r			R1R1		
Anti-Rh4 (anti-c)	1	2	1			3		
	R1R2	R2r	r'r			R1R1	r'r	rr
Anti-RH 3 (anti-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r'r			R2R2		
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anti-KEL1 (anti-K)	4					3		

(*) Solo para técnicas recomendadas en las que se declara reactividad frente a estos antígenos.

Nota: Los reactivos policlonales deben probarse frente a un panel de celdillas más amplio para confirmar la especificidad y excluir la presencia de anticuerpos contaminantes indeseados.

Criterios de aceptación:

Cada lote de reactivo debe exhibir resultados inequívocamente positivos o negativos por todas las técnicas recomendadas de acuerdo con los resultados obtenidos en los datos de evaluación del funcionamiento.

2. **Materiales de control (hematíes)**

El fenotipo de los hematíes utilizados para el control de reactivos de tipado sanguíneo enumerados arriba debe confirmarse utilizando productos ya establecidos.

▼M3

Cuadro 11

Reactivos para la detección sanguínea de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (v-ECJ)

	Material	Número de muestras	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Inóculos cerebrales de v-ECJ en plasma humano (nº de referencia de la OMS NHBY0/0003)	24 muestras paralelas de cada una de tres diluciones del material nº NHBY0/0003 de la OMS ($1x10^4$, $1x10^5$, $1x10^6$)	Detección en 23 de las 24 muestras a 1×10^4
	Inóculos esplénicos de v-ECJ en plasma humano (homogeneizado de bazo al 10 %-nº de referencia NIBSC NHSY0/0009)	24 muestras paralelas de cada una de tres diluciones del material nº NIBSC NHSY0/0009 ($1x10$, $1x10^2$, $1x10^3$)	Detección en 23 de las 24 muestras a 1×10
Sensibilidad diagnóstica	A) Muestras de modelos animales apropiados	Las disponibles; tantas como sea razonablemente posible, con un mínimo de 10 muestras	90 %
	B) Muestras humanas con v-ECJ clínica conocida	Las disponibles; tantas como sea razonablemente posible, con un mínimo de 10 muestras	90 %
		Solamente si no se dispone de 10 muestras: — se someterán a ensayo entre 6 y 9 muestras — se someterán a ensayo todas las muestras disponibles	No más de un resultado falso negativo
Especificidad analítica	Muestras de sangre con posibles reacciones cruzadas	100	
Especificidad diagnóstica	Muestras normales de plasma humano procedentes de zonas con baja exposición a la EEB	5 000	Como mínimo el 99,5 %