Este texto constitui um instrumento de documentação e não tem qualquer efeito jurídico. As Instituições da União não assumem qualquer responsabilidade pelo respetivo conteúdo. As versões dos atos relevantes que fazem fé, incluindo os respetivos preâmbulos, são as publicadas no Jornal Oficial da União Europeia e encontram-se disponíveis no EUR-Lex. É possível aceder diretamente a esses textos oficiais através das ligações incluídas no presente documento

►B

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)

(JO L 131 de 16.5.2002, p. 17)

Alterada por:

		Jornal Oficial		
		n.º	página	data
►M1	Decisão 2009/108/CE da Comissão de 3 de Fevereiro de 2009	L 39	34	10.2.2009
►M2	Decisão 2009/886/CE da Comissão de 27 de Novembro de 2009	L 318	25	4.12.2009
►M3	Decisão 2011/869/UE da Comissão de 20 de Dezembro de 2011	L 341	63	22.12.2011
►M4	Decisão de Execução (UE) 2019/1244 da Comissão de 1 de julho de 2019	L 193	1	19.7.2019

▼B

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)

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.

▼M2

ANEXO

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS COMUNS (ETC) PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS DE DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

1. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

As especificações técnicas comuns estabelecidas no presente anexo são aplicáveis para efeitos da lista A do anexo II da Directiva 98/79/CE.

2. DEFINIÇÕES E TERMOS

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

A sensibilidade analítica 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 especificidade analítica constitui a capacidade do método para determinar apenas o marcador-alvo.

Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos (NAT)

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

Entende-se por «teste rápido» os dispositivos médicos de diagnóstico in vitro qualitativos ou semiquantitativos, usados isoladamente ou numa pequena série, mediante procedimentos não automatizados, que foram concebidos para dar um resultado rápido.

Robustez

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

▼M2

Taxa de erro global do sistema

A taxa de erro global do sistema é a frequência de insucessos quando todo o processo é realizado tal como indicado pelo fabricante.

Teste de confirmação

Trata-se de um teste utilizado para efeitos de confirmação de um resultado reactivo obtido num teste de rastreio.

Teste de tipagem de vírus

Este teste é utilizado para a tipagem com amostras positivas já conhecidas e não para um diagnóstico primário da infecção ou um rastreio.

Amostras de seroconversão para HIV

As amostras de seroconversão para o HIV apresentam as seguintes características:

— resposta positiva ao antigénio p24 e/ou ao ARN do HIV, e

— reconhecimento por todos os testes de rastreio de anticorpos, e

— testes de confirmação positivos ou indeterminados.

Amostras de seroconversão precoce para HIV

As amostras de seroconversão precoce para o HIV apresentam as seguintes características:

— resposta positiva ao antigénio p24 e/ou ao ARN do HIV, e

— não reconhecimento por todos os testes de rastreio de anticorpos, e

— testes de confirmação indeterminados ou negativos.

3. ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS COMUNS (ETC) PARA OS PRODUTOS REFERIDOS 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, e hepatite B, C e D**

Princípios gerais:

▼M4

3.1.1. Os dispositivos para deteção de infeções por vírus devem cumprir os requisitos de sensibilidade e de especificidade estabelecidos nos quadros 1 e 5, de acordo com o tipo de vírus e de entidades detetados (antigénio e/ou anticorpo). Ver também o ponto 3.1.11 relativo aos testes de rastreio.

▼M2

3.1.2. Os dispositivos destinados pelo fabricante a testar os fluidos 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 à especificidade. A avaliação do comportamento funcional testará amostras dos mesmos indivíduos em ambos os testes a aprovar 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 à 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.

▼M2

3.1.4. Todas as avaliações do comportamento funcional serão realizadas em comparação directa com um dispositivo reconhecidamente de tecnologia de ponta. O dispositivo utilizado para comparação ostentará a marcação CE, se estiver comercializado 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 doente, e

— testando novas amostras.

3.1.6. A avaliação do comportamento funcional será realizada 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, mutações, etc.

3.1.8. A sensibilidade com verdadeiros positivos e amostras de seroconversão será avaliada do seguinte modo:

3.1.8.1. A sensibilidade dos testes de diagnóstico durante a seroconversão tem de reflectir o progresso técnico. Os resultados dos novos testes dos mesmos painéis ou de painéis de seroconversão suplementares, quer sejam realizados pelo organismo notificado, quer pelo fabricante, confirmarão os dados iniciais da avaliação do comportamento funcional (ver quadro 1). Os painéis de seroconversão devem iniciar-se com amostras negativas e caracterizar-se por curtos intervalos de colheita.

3.1.8.2. No caso dos dispositivos para testes de rastreio do sangue (à excepção dos testes de HBsAg e anti-HBc), todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas pelo dispositivo que ostentará a marcação CE (quadro 1). No caso dos testes HBsAg e anti-HBc, o novo dispositivo terá um comportamento funcional global pelo menos equivalente ao do dispositivo reconhecido (ver ponto 3.1.4).

3.1.8.3. No que diz respeito aos testes de HIV:

— todas as amostras de seroconversão para HIV serão identificadas como positivas, e

— serão submetidas a teste pelo menos 40 amostras de seroconversão precoce para o HIV. Os resultados devem reflectir o progresso técnico.

3.1.9. A avaliação do comportamento funcional dos testes de rastreio deve incluir 25 amostras positivas (se disponíveis, em caso de infecções raras) de soro ou plasma «do dia» (≤ 1 dia após a colheita).

3.1.10. As amostra 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.

3.1.11. 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 dádivas de sangue consecutivas que não tenham sido seleccionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.

▼M2

3.1.12. Os dispositivos terão uma especificidade de, pelo menos, 99,5 % relativamente às dádivas 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.

3.1.13. 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 multíparas, 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 antilevedura.

3.1.14. 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 dádivas (25 positivas e 25 negativas).

3.1.15. 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 dádivas (25 positivas e 25 negativas).

3.1.16. No âmbito da análise de risco exigida, a taxa de erro global do sistema que origina resultados falsos negativos será determinada através da repetição de testes em amostras fracamente positivas.

3.1.17. Se um novo dispositivo médico de diagnóstico in vitro constante da lista A do anexo II não for especificamente abrangido pela especificação técnica comum, tomar-se-á em consideração a especificação técnica comum de um dispositivo afim. Os dispositivos podem considerar-se afins por diversas razões, por exemplo, por terem a mesma utilização prevista ou uma utilização similar, ou por apresentarem riscos semelhantes.

▼M4

3.2. **Requisitos suplementares para os testes combinados de antigénios e anticorpos para o VIH e o VHC**

3.2.1. Os testes combinados de antigénios e anticorpos do VIH destinados à deteção do antigénio p24 do VIH-1 e dos anticorpos do VIH-1 e VIH-2 devem satisfazer os requisitos de sensibilidade e de especificidade estabelecidos nos quadros 1 e 5.

3.2.2. Os testes combinados de antigénios e anticorpos para o vírus da hepatite C (VHC) destinados à deteção do antigénio do VHC e dos anticorpos do VHC devem cumprir os requisitos de sensibilidade e especificidade estabelecidos no quadro 1 e no quadro 5. Os painéis de seroconversão do VHC para a avaliação dos testes combinados de antigénios e anticorpos devem começar com um ou mais testes sanguíneos negativos e, em seguida, incluir outros testes do painel de infeção precoce pelo VHC (antigénio core do VHC e/ou VHC ARN positivo mas anti-HCV negativo). Os testes combinados de antigénios e anticorpos devem demonstrar maior sensibilidade relativamente à deteção da infeção precoce pelo VHC em comparação com os testes destinados a detetar apenas os anticorpos do VHC.

▼M2

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

Os critérios de avaliação do comportamento funcional para os testes NAT constam do quadro 2.

3.3.1. Nos testes de amplificação de sequências-alvo, para cada amostra efectuar-se-á um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo será utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extracção, amplificação/hibridação, detecção.

▼M4

3.3.2. A sensibilidade analítica ou o limite de deteção para os testes NAT serão expressos pelo valor de corte associado a 95 % de positividade. Este valor é a concentração do analito em que 95 % dos testes dão resultados positivos após a diluição em série de um material de referência internacional, se estiver disponível, como seja um padrão internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou um material de referência calibrado com um padrão internacional da OMS.

3.3.2-A. Os testes NAT qualitativos para o VIH destinados a ser utilizados para detetar a presença do VIH no sangue, componentes sanguíneos, células, tecidos ou órgãos, ou em qualquer dos seus derivados, a fim de determinar se são adequados para transfusão, transplante, ou administração de células, devem ser concebidos para poder detetar o VIH-1 e o VIH-2.

3.3.2-B. Os testes NAT qualitativos para o VIH, que não sejam testes de tipagem de vírus, devem ser concebidos de modo que compense o potencial insucesso do teste NAT para uma região-alvo do VIH-1, incluindo duas regiões-alvo independentes.

▼M2

3.3.3. 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 genótipo caracterizado.

3.3.4. 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.

3.3.5. Os testes NAT podem ser utilizados para detectar vírus em amostras negativas para anticorpos, ou seja, amostras de seroconversão precoce. Os vírus contidos em complexos imunes podem ter comportamentos diferentes dos vírus em liberdade, por exemplo, durante uma fase de centrifugação. Assim, é importante que durante os estudos de robustez sejam incluídas amostras negativas para anticorpos (seroconversão precoce).

3.3.6. 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.

3.3.7. A taxa de erro global 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 vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar positivo de 95 %.

▼M2

3.4. **ETC para os testes de libertação, 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)**

3.4.1. Os critérios dos testes de libertação por parte do fabricante assegurarão que cada lote identifique sistematicamente os antigénios, epitopos e anticorpos pertinentes.

3.4.2. Os testes de libertação de lote para os testes de rastreio por parte do fabricante incluirão, pelo menos, 100 amostras negativas relativamente ao analito pertinente.

3.5. **ETC para a avaliação do comportamento funcional de reagentes e produtos reagentes para determinação dos antigénios dos seguintes grupos sanguíneos: sistema ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); sistema Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); sistema Kell: KEL1 (K)**

O quadro 9 apresenta os critérios para a avaliação do comportamento funcional de reagentes e produtos reagentes para determinação dos antigénios dos grupos sanguíneos: sistema ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); sistema Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); sistema Kell: KEL1 (K).

3.5.1. Todas as avaliações do comportamento funcional serão realizadas em comparação directa com um dispositivo reconhecidamente de tecnologia de ponta. O dispositivo utilizado para comparação ostentará a marcação CE, se estiver comercializado na altura da avaliação do comportamento funcional.

3.5.2. 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.

3.5.3. A avaliação do comportamento funcional será realizada numa população equivalente à população europeia.

3.5.4. Serão seleccionadas amostras positivas utilizadas na avaliação do comportamento funcional para reflectir uma expressão antigénica variante e fraca.

3.5.5. 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.

3.5.6. 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 dádivas.

3.6. **ETC para os testes de libertação, por parte dos fabricantes, de reagentes e produtos reagentes para determinação dos antigénios dos grupos sanguíneos: sistema ABO: ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A,B); sistema Rh: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e); sistema Kell: KEL1 (K)**

▼M2

3.6.1. Os critérios dos testes de libertação por parte do fabricante assegurarão que cada lote identifique sistematicamente os antigénios, epitopos e anticorpos pertinentes.

3.6.2. Os requisitos para os testes de libertação de lote a efectuar pelos fabricantes são indicados no quadro 10.

▼M3

3.7. **ETC para os testes de rastreio sanguíneo da variante da doença de Creuztfeldt-Jakob (vDCJ)**

As ETC para os testes de rastreio sanguíneo da variante da doença de Creuztfeldt-Jakob (vDCJ) estão definidos no quadro 11.

▼M4

Quadro 1

Testes de rastreio: anti-VIH 1/2/, VIH 1/2 Ag/Ac, anti-HTLV I/II, anti-VHC, VHC Ag/Ac, HBsAg, anti-HBc

		anti-VIH 1/2, VIH 1/2 Ag/Ac	anti-HTLV-I/II	anti-VHC, VHC Ag/Ac	HBsAg	Anti-HBc
Sensibilidade para diagnóstico	Amostras positivas	400 VIH-1 100 VIH-2 Incluindo 40 subtipos não B, todos os subtipos disponíveis do VIH-1 devem estar representados por pelo menos 3 amostras por subtipo	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (amostras positivas) Incluindo amostras provenientes de diferentes fases da evolução da infeção e que reflitam distintos padrões de anticorpos Genótipos 1 – 4: > 20 amostras por genótipo (incluindo subtipos não a do genótipo 4); 5: > 5 amostras; 6: se disponíveis	400 incluindo referência a subtipo	400 incluindo avaliação de outros marcadores do VHB
	Painéis de seroconversão	20 painéis 10 painéis adicionais (no organismo notificado ou no fabricante)	A definir quando disponíveis	20 painéis 10 painéis adicionais (no organismo notificado ou no fabricante)	20 painéis 10 painéis adicionais (no organismo notificado ou no fabricante)	A definir quando disponíveis
Sensibilidade analítica	Calibradores				0,130 UI/ml (calibrador internacional da OMS: calibrador internacional para o HBsAg, subtipos ayw1/adw2, genótipo B4 do VHB, código NIBSC: 12/226	
Especificidade	Dadores não selecionados (incluindo dadores de primeira vez)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Doentes hospitalizados	200	200	200	200	200
	Amostras de sangue passíveis de reação cruzada (FR+, vírus afins, grávidas, etc.)	100	100	100	100	100

▼M2

Quadro 2

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

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Critérios de aceitação
NAT	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	
Sensibilidade Limite de detecção Detecção da sensibilidade analítica (UI/ml; definida por padrões da OMS ou por materiais de referência calibrados)	De acordo com as directrizes de validação da FE ([1]): várias diluições em série até à 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 (semilogarítmicas 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 as directrizes de validação da FE ([1]): várias diluições em série até à 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 as directrizes de validação da FE ([1]): várias diluições em série até à 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 as directrizes de validação da FE ([1]): várias diluições em série até à concentração limite; análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) com base em, pelo menos, 24 réplicas; cálculo do valor limiar de 95 %		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Critérios de aceitação
NAT	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	
Eficácia da detecção/quantificação do genótipo/subtipo	Pelo menos 10 amostras por subtipo (segundo disponibilidade)	Diluições em série de todos os genótipos/subtipos pertinentes, de preferência de materiais de referência segundo disponibilidade	Pelo menos 10 amostras por genótipo (segundo disponibilidade)		Segundo a disponibilidade de materiais de referência genotípicos calibrados		Segundo a disponibilidade de materiais de referência genotípicos calibrados		
	Sobrenadantes de culturas celulares (podem substituir os subtipos raros de HIV -1)	Podem ser utilizados plasmídeos ou transcritos quantificados por métodos apropriados							
	De acordo com as directrizes de validação da FE [1], na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis; transcritos *in vitro* podem ser uma opção		De acordo com as directrizes de validação da FE [1], na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis; transcritos *in vitro* podem ser uma opção		De acordo com as directrizes de validação da FE [1], na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis; transcritos *in vitro* podem ser uma opção		De acordo com as directrizes de validação da FE [1], na medida em que os materiais de referência calibrados por subtipo estejam disponíveis; transcritos *in vitro* podem ser uma opção		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Critérios de aceitação
NAT	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	
Especificidade de diagnóstico – amostras negativas	500 dadores de sangue	100 dadores de sangue	500 dadores de sangue		500 dadores de sangue		500 dádivas de sangue individuais		
Marcadores passíveis de reacção cruzada	Provando que a concepção do teste é adequada (p. ex. por comparação de sequências) e/ou testando pelo menos 10 amostras positivas para um retrovírus humano (p. ex. HTLV)	Como para os testes qualitativos	Segundo a concepção do teste e/ou testando pelo menos 10 amostras positivas para os flavivírus humanos (ex. 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 (p. ex. HIV)		
Robustez		Como para os testes qualitativos							
Contaminação cruzada	Pelo menos 5 ensaios independentes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por ocorrerem naturalmente) e negativas		Pelo menos 5 ensaios independentes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por ocorrerem naturalmente) e negativas		Pelo menos 5 ensaios independentes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por ocorrerem naturalmente) e negativas		Pelo menos 5 ensaios independentes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por ocorrerem naturalmente) e negativas		

▼M2

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Critérios de aceitação
NAT	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	Qualitativos	Quantitativos Como para os testes quantitativos HIV	
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 de erro global do sistema que conduz a resultados falsos negativos	Pelo menos 100 amostras enriquecidas com o vírus a uma concentração de 3 vezes o valor limiar positivo de 95 %		Pelo menos 100 amostras enriquecidas com o vírus a uma concentração de 3 vezes o valor limiar positivo de 95 %		Pelo menos 100 amostras enriquecidas com o vírus a uma concentração de 3 vezes o valor limiar positivo de 95 %		Pelo menos 100 amostras enriquecidas com o vírus a uma concentração de 3 vezes o valor limiar positivo de 95 %		99/100 de testes positivos

([1]) Farmacopeia Europeia.

Notas: Critérios de aceitação para a «taxa de erro global do sistema que conduz a resultados falsos negativos»: 99/100 de testes positivos.No que diz respeito aos NAT quantitativos, realizar-se-á um estudo com, pelo menos, 100 amostras positivas, que reflicta as condições habituais dos utilizadores (por exemplo, sem selecção prévia das amostras). Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema de teste NAT.No que diz respeito aos NAT qualitativos, realizar-se-á um estudo sobre a sensibilidade de diagnóstico, recorrendo a, pelo menos, 10 painéis de seroconversão. Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema de teste NAT.

▼M2

Quadro 3

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

		anti-HIV1/2	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
	Painéis de seroconversão	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 dádivas de sangue	1 000 dádivas de sangue	1 000 dádivas de sangue	1 000 dádivas de sangue	1 000 dádivas de sangue	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)
		200 amostras clínicas	200 amostras clínicas	200 amostras clínicas	200 amostras clínicas	200 amostras clínicas	
		200 amostras de grávidas	200 amostras de grávidas	200 amostras de grávidas		200 amostras de grávidas	
		100 amostras potencialmente interferentes	100 amostras potencialmente interferentes	100 amostras potencialmente interferentes	100 amostras potencialmente interferentes	100 amostras potencialmente interferentes	

▼M2

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 (amostras positivas) Incluindo amostras de fases diferentes de infecção e reflectindo diferentes padrões de anticorpos. Genótipos 1 – 4: > 20 amostras por genótipo (incluindo subtipos não-a do genótipo 4); 5: > 5 amostras; 6: se disponíveis.	300 HBsAg Incluindo amostras de diferentes fases de infecção 20 amostras «fortemente positivas» (> 26 UI/ml); 20 amostras na gama 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 analítica	Padrões				Segundo padrão internacional para o HBsAg, subtipo adw2, genótipo A, código NIBSC: 00/588	
Especificidade de diagnóstico	Amostras negativas	200 dádivas de sangue 200 amostras clínicas incluindo grávidas 50 amostras potencialmente interferentes, incluindo amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação	200 dádivas de sangue 200 amostras clínicas incluindo grávidas 50 amostras potencialmente interferentes, incluindo amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação	200 dádivas de sangue 200 amostras clínicas incluindo grávidas 50 amostras potencialmente interferentes, incluindo amostras com resultados indeterminados noutros testes suplementares	10 falsos positivos, se disponíveis na sequência da avaliação do comportamento funcional dos testes de rastreio ([1]) 50 amostras potencialmente interferentes	Nenhum resultado falso positivo ([1]) sem neutralização

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

▼M4

Quadro 5

Antigénio do VIH 1, VIH Ag/Ac, antigénio do VHC, VHC Ag/Ac

		Antigénio do VIH e testes VIH Ag/Ac	Antigénio do VHC e testes VIH Ag/Ac	Critérios de aceitação
Sensibilidade para diagnóstico	Amostras positivas	50 VIH-1 com antigénio positivo 50 sobrenadantes de culturas celulares incluindo diferentes subtipos de VIH-1 e VIH-2	25 amostras positivas para o antigénio do core do VHC e/ou VHC ARN positivo, mas amostras negativas anti-VHC, incluindo os genótipos VHC 1-6 (na ausência de um genótipo, será fornecida uma justificação)	Ver princípio geral no ponto 3.1.8.
	Painéis de seroconversão (1)	20 painéis de seroconversão/painéis de baixo título	20 painéis de seroconversão/painéis de baixo título	
Sensibilidade analítica	Calibradores	Antigénio p24 do VIH-1, 1.º reagente de referência internacional, código NIBSC: 90/636	O limite de deteção do antigénio do core do VHC deve ser investigado mediante a utilização das diluições previstas na norma do antigénio do core do VHC da OMS: (código de produto do Ag core do HCV: PEI 129096/12)	Para o antigénio p24 do VIH-1: ≤ 2 IU/ml
Especificidade de diagnóstico		200 amostras de dadores de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 amostras de dadores de sangue, 200 amostras clínicas, 50 amostras potencialmente interferentes	> 99,5 % após neutralização ou, se não se dispuser de teste de neutralização, após resolução do perfil da amostra de acordo com os princípios gerais do ponto 3.1.5

(1) O número total de painéis de seroconversão para os ensaios combinados Ag/Ac (dos quadros 1 e 5) não tem de ser superior a 30.

▼M2

Quadro 6

Teste de serotipagem e genotipagem: HCV

		Teste de serotipagem e genotipagem do HCV	Critérios de aceitação
Sensibilidade de diagnóstic	Amostras positivas	200 (amostras positivas) incluindo amostras de fases diferentes de infecção e reflectindo diferentes padrões de anticorpos. Genótipos 1 – 4: > 20 amostras (incluindo subtipos não-a do genótipo 4); 5: > 5 amostras; 6: se disponíveis	≥ 95 % de concordância entre a serotipagem e a genotipagem > 95 % de concordância entre a genotipagem e a sequenciação
Especificidade de diagnóstico	Amostras negativas	100	

▼M2

Quadro 7

Marcadores HBV: anti-HBs, IgM anti-HBc, anti-HBe, HBeAg

		Anti-HBs	IgM anti-HBc	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.) Os critérios de aceitação devem aplicar-se apenas a amostras da fase de infecção aguda.	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 amostras de seguimento ou seroconversões anti-HBs	Quando disponível			
Sensibilidade analítica	Padrões	1.a preparação internacional de referência da OMS, 1977; NIBSC, Reino Unido			HBe – antigénio de referência 82; PEI Alemanha	anti HBs: < 10 mUI/ml
Especificidade de diagnóstico	Amostras negativas	500 Incluindo amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 dádivas de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 dádivas de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	200 dádivas de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	≥ 98 %

▼M2

Quadro 8

Marcadores HDV: anti-HDV, IgM anti-HDV, antigénio Delta

		anti-HDV	IgM anti-HDV	Antigénio 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

Antigénios de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh e Kel1

	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-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (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

Critérios 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 uma gama de amostras RH1 (D) fracas e RH1 (D) 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 positivos
«D fraco»: > 2 % de RH1 (D) positivos

▼M2

Quadro 10

Critérios de aprovação de lotes para reagentes e produtos reagentes para determinação de antigénios de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh e Kel1

Requisitos de especificidade dos testes para cada reagente

1. **Reagentes de ensaio**

Reagentes de grupo sanguíneo	Número mínimo de células de controlo a testar							
	Reacções positivas					Reacções 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 Fraco			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		

(*) Apenas através de técnicas recomendadas em que se alega a reacção contra estes antigénios.

Nota: Os reagentes policlonais têm de ser testados com um painel mais amplo de células para confirmar a especificidade e excluir a presença de anticorpos contaminadores indesejáveis.

Critérios de aceitação:

Cada lote de reagente deve exibir resultados positivos ou negativos inequívocos através de todas as técnicas recomendadas em conformidade com os resultados extraídos dos dados da avaliação do comportamento funcional.

2. **Materiais de controlo (glóbulos vermelhos)**

O fenótipo dos glóbulos vermelhos utilizados no controlo dos reagentes atrás enumerados deve ser confirmado utilizando um dispositivo reconhecido.

▼M3

Quadro 11

Testes de rastreio sanguíneo da variante da doença de Creuztfeldt-Jakob (vDCJ)

	Material	Número de amostras	Critérios de aceitação
Sensibilidade analítica	Amostras de cérebro com vDCJ em plasma humano (número de referência da OMS: NHBY0/0003)	24 réplicas de cada uma de três diluições do material com o número da OMS: NHBY0/ /0003 (1×10^4, 1×10^5, 1×10^6)	23 das 24 réplicas detectadas a 1×10^4
	Amostras de baço com vDCJ em plasma humano (homogenado de baço a 10 % - número de referência do NIBSC: NHSY0/0009)	24 réplicas de cada uma de três diluições do material com o número do NIBSC: NHSY0/ /0009 (1×10, 1×10^2, 1×10^3)	23 das 24 réplicas detectadas a 1×10
Sensibilidade de diagnóstico	A) Amostra extraída de modelos animais adequados	O maior número razoavelmente possível e disponível de amostras e, pelo menos, 10 amostras	90 %
	B) Amostra extraída de seres humanos com quadro clínico conhecido de vDCJ	O maior número razoavelmente possível e disponível de amostras e, pelo menos, 10 amostras	90 %
		Apenas no caso de não estarem disponíveis 10 amostras: — o número de amostras testadas deve estar compreendido entre 6 e 9 — todas as amostras disponíveis devem ser testadas	não mais do que um resultado falso negativo
Especificidade analítica	Amostras de sangue passíveis de reacção cruzada	100	
Especificidade de diagnóstico	Amostras de plasma humano normal provenientes de uma área de exposição reduzida à EEB	5 000	99,5 %, no mínimo