

II

(Actos aprovados ao abrigo dos Tratados CE/Euratom cuja publicação não é obrigatória)

DECISÕES

COMISSÃO

DECISÃO DA COMISSÃO

de 27 de Novembro de 2009

que altera a Decisão 2002/364/CE relativa a especificações técnicas comuns para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*

[notificada com o número C(2009) 9464]

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(2009/886/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⁾, nomeadamente o segundo parágrafo do n.º 3 do artigo 5.º,

Considerando o seguinte:

- (1) A Decisão 2002/364/CE da Comissão ⁽²⁾ estabelece as especificações técnicas comuns para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*.
- (2) No interesse da saúde pública, e a fim de reflectir o progresso técnico, incluindo a evolução em matéria de comportamento funcional e sensibilidade analítica dos dispositivos, afigura-se adequado rever as especificações técnicas comuns estabelecidas na Decisão 2002/364/CE.
- (3) Há que determinar com mais rigor a definição de «teste rápido», para que seja mais exacta. Por razões de clareza, convém incluir outras definições.
- (4) Para adaptar as especificações técnicas comuns às actuais práticas científicas e técnicas, é necessário actualizar diversas referências científicas e técnicas.
- (5) Há que clarificar os critérios aplicáveis aos testes de rastreio do HIV. A fim de assegurar que os critérios de comportamento funcional conformes à tecnologia actual se repercutam nas especificações técnicas comuns, torna-se necessário acrescentar certos requisitos aos testes com-

binados de anticorpos/antígenos do HIV e pormenorizar os critérios de amostragem de determinados testes.

- (6) Por conseguinte, o anexo da Decisão 2002/364/CE deve ser alterado em conformidade e, por razões de clareza, substituído.
- (7) Devido a um erro administrativo, a Decisão 2009/108/CE da Comissão, de 3 de Fevereiro de 2009, que altera a Decisão 2002/364/CE relativa a especificações técnicas comuns para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* ⁽³⁾, foi adoptada sem que tivesse sido dada ao Parlamento Europeu a possibilidade de exercer o seu direito de controlo, em conformidade com o disposto no artigo 8.º da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão ⁽⁴⁾. Assim sendo, a Decisão 2009/108/CE deve ser substituída pela presente decisão.
- (8) Deve ser concedido um período de transição aos fabricantes cujos dispositivos estejam já comercializados, para que se possam adaptar às novas especificações técnicas comuns. Por outro lado, no interesse da saúde pública, os fabricantes que assim o desejem devem poder aplicar as novas especificações técnicas comuns antes do termo do período de transição.
- (9) As medidas previstas na presente decisão estão em conformidade com o parecer do Comité instituído pelo n.º 2 do artigo 6.º da Directiva 90/385/CEE do Conselho ⁽⁵⁾,

⁽¹⁾ JO L 331 de 7.12.1998, p. 1.

⁽²⁾ JO L 131 de 16.5.2002, p. 17.

⁽³⁾ JO L 39 de 10.2.2009, p. 34.

⁽⁴⁾ JO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

⁽⁵⁾ JO L 189 de 20.7.1990, p. 17.

ADOPTOU A PRESENTE DECISÃO:

Artigo 1.º

O anexo da Decisão 2002/364/CE é substituído pelo texto constante do anexo da presente decisão.

Artigo 2.º

É revogada a Decisão 2009/108/CE.

Artigo 3.º

A presente decisão é aplicável a partir de 1 de Dezembro de 2010 aos dispositivos que tenham sido inicialmente introduzidos no mercado antes de 1 de Dezembro de 2009.

É aplicável a partir de 1 de Dezembro de 2009 a todos os outros dispositivos.

Não obstante, os Estados-Membros autorizam os fabricantes a aplicarem os critérios estabelecidos no anexo antes das datas previstas nos primeiro e segundo parágrafos do presente artigo.

Artigo 4.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente decisão.

Feito em Bruxelas, em 27 de Novembro de 2009.

Pela Comissão
Günter VERHEUGEN
Vice-Presidente

ANEXO

«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.

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 antígeno 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 antígeno 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:

- 3.1.1. Os dispositivos de detecção de infecções virais introduzidos no mercado para a realização de testes de rastreio ou de diagnóstico cumprirão os requisitos relativos à sensibilidade e à especificidade estabelecidos no quadro 1. Ver também o ponto 3.1.11 relativo aos testes de rastreio.
- 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.
- 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) doença(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 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.
- 3.1.11. 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.
- 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 múltiparas, ou seja, mulheres que tenham tido mais de uma gravidez, ou de pacientes com factor reumatóide positivo,
 - para os antígenos 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.
- 3.2. **Requisitos suplementares para os testes combinados de anticorpos/antígenos do HIV**
- 3.2.1. Os testes combinados de anticorpos/antígenos do HIV que se destinam à detecção de anti-HIV e antígeno p24 e que visam também a detecção individual do antígeno p24 devem respeitar o quadro 1 e o quadro 5, incluindo critérios de sensibilidade analítica ao antígeno p24.
- 3.2.2. Os testes combinados de anticorpos/antígenos do HIV que se destinam à detecção de anti-HIV e p24 e que não visam a detecção individual do p24 devem respeitar o quadro 1 e o quadro 5, excluindo critérios de sensibilidade analítica ao p24.
- 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.

- 3.3.2. 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 após a diluição em série de um material de referência internacional, por exemplo, um padrão da OMS ou materiais de referência calibrados.
- 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 %.
- 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 antígenos, 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 antígenos 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 antígenos 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 antígenos 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)**
- 3.6.1. Os critérios dos testes de libertação por parte do fabricante assegurarão que cada lote identifique sistematicamente os antígenos, 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.

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-HCV	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 disponíveis devem ser representados por, pelo menos, 3 amostras por subtipo	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (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	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	Padrões				0,130 UI/ml (segundo padrão internacional para o HBsAg, subtipo adw2, genótipo A, código NIBSC: 00/588)	
Especificidade	Dadores não seleccionados (incluindo primeiros dadores)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Doentes 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	HIV1		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	
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 %		
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		

HIV1			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	
	<p>Sobrenadantes de culturas celulares (podem substituir os subtipos raros de HIV -1)</p> <p>De acordo com as directrizes 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</p>	<p>Podem ser utilizados plasmídeos ou transcritos quantificados por métodos apropriados</p>	<p>De acordo com as directrizes 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</p>		<p>De acordo com as directrizes 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</p>		<p>De acordo com as directrizes 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</p>		
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	<p>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)</p>	Como para os testes qualitativos	<p>Segundo a concepção do teste e/ou testando pelo menos 10 amostras positivas para os flavivírus humanos (ex. HGV, YFV)</p>		<p>Segundo a concepção do teste e/ou testando pelo menos 10 amostras positivas para outros vírus ADN</p>		<p>Segundo a concepção do teste ou testando pelo menos 10 amostras positivas para um retrovírus humano (p. ex. HIV)</p>		
Robustez		Como para os testes qualitativos							

HIV1		HCV		HBV		HTLV I/II		Critérios de aceitação
NAT	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	Quantitativos	Qualitativos	
				Como para os testes quantitativos HIV				
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	
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 reflecta 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.

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	Crítérios 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 200 amostras clínicas 200 amostras de grávidas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 dádivas de sangue 200 amostras clínicas 200 amostras de grávidas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 dádivas de sangue 200 amostras clínicas 200 amostras de grávidas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 dádivas de sangue 200 amostras clínicas 100 amostras potencialmente interferentes	1 000 dádivas 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 (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 (!) 50 amostras potencialmente interferentes	Nenhum resultado falso positivo (!) sem neutralização

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

Quadro 5
Antígeno do HIV 1

		Teste do antígeno do HIV-1	Crítérios de aceitação
Sensibilidade de diagnóstico	Amostras positivas	50 HIV -1 Ag positivo 50 sobrenadantes de culturas celulares incluindo diferentes subtipos de HIV -1 e HIV -2	Identificação correcta (após neutralização)
	Painéis de seroconversão	20 painéis de seroconversão/painéis de baixo título	
Sensibilidade analítica	Padrões	Antígeno p24 do HIV 1, 1.º reagente de referência internacional, código NIBSC: 90/636	≤ 2 IU/ml
Especificidade de diagnóstico		200 dádivas de sangue 200 amostras clínicas 50 amostras potencialmente interferentes	≥ 99,5 % após neutralização

Quadro 6
Teste de serotipagem e genotipagem: HCV

		Teste de serotipagem e genotipagem do HCV	Crítérios de aceitação
Sensibilidade de diagnóstico	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	

Quadro 7

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

		Anti-HBs	IgM anti-HBc	Anti-HBe	HBeAg	CrITÉrios de aceitaçŁo
Sensibilidade de diagnŁstico	Amostras positivas	100 indivÍduos vacinados 100 indivÍduos infectados de forma natural	200 Incluindo amostras de fases diferentes de infecçŁo (aguda/crŁnica, etc.) Os critÉrios de aceitaçŁo devem aplicar-se apenas a amostras da fase de infecçŁo aguda.	200 Incluindo amostras de fases diferentes de infecçŁo (aguda/crŁnica, etc.)	200 Incluindo amostras de fases diferentes de infecçŁo (aguda/crŁnica, etc.)	≥ 98 %
	PainÉis de seroconversŁo	10 amostras de seguimento ou seroconversŁes anti-HBs	Quando disponÍvel			
Sensibilidade analÍtica	PadrŁes	1.a preparaçŁo internacional de referÉncia da OMS, 1977; NIBSC, Reino Unido			HBe – antÍgÉnio de referÉncia 82; PEI Alemanha	anti HBs: < 10 mUI/ml
Especificidade de diagnŁstico	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 %

Quadro 8

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

		anti-HDV	IgM anti-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

Antígenos 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

Quadro 10

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

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	
	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
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r
Anti-RH 3 (anti-E)	2	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 antígenos.

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.»