

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2022/1107 DA COMISSÃO
de 4 de julho de 2022

que estabelece especificações comuns para determinados dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* da classe D, em conformidade com o Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* e que revoga a Diretiva 98/79/CE e a Decisão 2010/227/UE da Comissão ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 9.º, n.º 1,

Considerando o seguinte:

- (1) Para determinados dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* da classe D abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento (UE) 2017/746 não existem normas harmonizadas no que diz respeito a alguns requisitos do anexo I desse regulamento, e é necessário dar resposta às preocupações de saúde pública, uma vez que o risco associado à utilização desses dispositivos é significativo para a saúde pública e a segurança dos doentes. É, por conseguinte, oportuno adotar especificações comuns para esses dispositivos no que diz respeito aos requisitos em causa.
- (2) O Regulamento (UE) 2017/746 substitui a Diretiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾. As especificações técnicas comuns estabelecidas na Decisão 2002/364/CE da Comissão ⁽³⁾ para determinados dispositivos abrangidos pela Diretiva 98/79/CE continuam a ser pertinentes. Por conseguinte, essas especificações técnicas comuns foram tidas em conta e, quando necessário, atualizadas para refletir o progresso técnico.
- (3) Para permitir que os fabricantes, outros operadores económicos, os organismos notificados e outros intervenientes se adaptem ao presente regulamento, e para assegurar a sua correta aplicação, é conveniente diferir a sua aplicação. No entanto, no interesse da saúde pública e da segurança dos doentes, os fabricantes devem ser autorizados a cumprir voluntariamente as especificações comuns estabelecidas no presente regulamento antes da sua data de aplicação.
- (4) A fim de assegurar um elevado nível contínuo de segurança e de desempenho dos dispositivos, deve estabelecer-se, como medida transitória, que os dispositivos que estão em conformidade com a Decisão 2002/364/CE devem ser considerados conformes com os requisitos relativos a determinadas características de desempenho estabelecidos no anexo I do Regulamento (UE) 2017/746 até à data de aplicação do presente regulamento.
- (5) O Grupo de Coordenação dos Dispositivos Médicos foi consultado.
- (6) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité dos Dispositivos Médicos,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Especificações comuns

O presente regulamento estabelece especificações comuns para determinados dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* da classe D no que diz respeito aos requisitos relativos às características de desempenho estabelecidos no anexo I, secção 9.1, alíneas a) e b), secção 9.3 e secção 9.4, alínea a), do Regulamento (UE) 2017/746.

⁽¹⁾ JO L 117 de 5.5.2017, p. 176.

⁽²⁾ Diretiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de outubro de 1998, relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (JO L 331 de 7.12.1998, p. 1).

⁽³⁾ Decisão da Comissão 2002/364/CE, de 7 de maio de 2002, relativa a especificações técnicas comuns para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (JO L 131 de 16.5.2002, p. 17).

O anexo I estabelece especificações comuns para os dispositivos abrangidos pelos anexos II a XIII, conforme especificado nesse anexo.

O anexo II estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção de antígenos de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy e Kidd.

O anexo III estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

O anexo IV estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV).

O anexo V estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC).

O anexo VI estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB).

O anexo VII estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da hepatite D (VHD).

O anexo VIII estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção de marcadores da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ).

O anexo IX estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção por citomegalovírus (CMV).

O anexo X estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus de Epstein-Barr (VEB).

O anexo XI estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção de marcadores da infeção por *Treponema pallidum*.

O anexo XII estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção por *Trypanosoma cruzi*.

O anexo XIII estabelece especificações comuns para os dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- 1) «Verdadeiro positivo», uma amostra que se saiba ser positiva para o marcador-alvo e que seja classificada corretamente pelo dispositivo;
- 2) «Falso negativo», uma amostra que se saiba ser positiva para o marcador-alvo e que seja classificada incorretamente pelo dispositivo;
- 3) «Falso positivo», uma amostra que se saiba ser negativa para o marcador-alvo e que seja classificada incorretamente pelo dispositivo;
- 4) «Limite de deteção» («LD»), a quantidade mais pequena do marcador-alvo que pode ser detetada;
- 5) «Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos» («TAAN»), métodos de deteção e/ou quantificação dos ácidos nucleicos por amplificação de uma sequência-alvo, por amplificação de um sinal ou por hibridação;
- 6) «Sistema TAAN», a combinação de dispositivos utilizados para extração, a amplificação e a deteção de ácidos nucleicos;
- 7) «Teste rápido», um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* qualitativo ou semiquantitativo, usado isoladamente ou numa pequena série, mediante procedimentos não automatizados (exceto a leitura dos resultados), que foi concebido para dar um resultado rápido;

- 8) «Robustez», a capacidade de um procedimento analítico permanecer inalterado por variações pequenas mas deliberadas dos parâmetros do método, fornecendo uma indicação da sua fiabilidade em condições normais de utilização;
- 9) «Reatividade cruzada», a capacidade de os analitos ou marcadores não-alvo causarem resultados falsos positivos num teste devido a semelhanças, por exemplo, a capacidade de anticorpos não específicos se ligarem a um antígeno a testar num teste de anticorpos ou a capacidade de os ácidos nucleicos não-alvo serem reativos num teste TAAN;
- 10) «Interferência», a capacidade de substâncias não relacionadas afetarem os resultados de um teste;
- 11) «Taxa de erro global do sistema», a frequência de insucessos quando todo o processo é realizado tal como indicado pelo fabricante;
- 12) «Teste de primeira linha», um dispositivo utilizado para detetar um marcador ou analito, e cuja utilização pode ser seguida pela utilização de um teste de confirmação; os dispositivos destinados exclusivamente a ser utilizados para monitorizar um marcador ou analito determinado anteriormente não são considerados testes de primeira linha;
- 13) «Teste de confirmação», um dispositivo utilizado para efeitos de confirmação de um resultado reativo obtido num teste de primeira linha;
- 14) «Teste suplementar», um dispositivo utilizado para fornecer informações complementares para a interpretação do resultado de outro teste;
- 15) «Dispositivo de tipagem de vírus», um dispositivo utilizado para a tipagem com amostras positivas já conhecidas e não para um diagnóstico primário da infeção ou um rastreio;
- 16) «Valor limiar (*cut-off*) de 95 % de positividade», 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.

Artigo 3.º

Disposições transitórias

1. De 25 de julho de 2022 até 25 de julho de 2024, presume-se que os dispositivos que estão em conformidade com as especificações técnicas comuns estabelecidas na Decisão 2002/364/CE cumprem os requisitos relativos às características de desempenho estabelecidos no anexo I, secção 9.1, alíneas a) e b), secção 9.3 e secção 9.4, alínea a), do Regulamento (UE) 2017/746.

Durante esse período, os fabricantes de dispositivos que não estejam em conformidade com as especificações técnicas comuns estabelecidas na Decisão 2002/364/CE devem justificar devidamente que adotaram soluções capazes de garantir um nível de segurança e desempenho pelo menos equivalente ao dessas especificações.

2. De 25 de julho de 2022 até 25 de julho de 2024, presume-se que os dispositivos que estão em conformidade com as especificações comuns estabelecidas no presente regulamento cumprem os requisitos relativos às características de desempenho estabelecidos no anexo I, secção 9.1, alíneas a) e b), secção 9.3 e secção 9.4, alínea a), do Regulamento (UE) 2017/746.

Artigo 4.º

Entrada em vigor e data de aplicação

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é aplicável a partir de 25 de julho de 2024.

No entanto, o artigo 3.º é aplicável a partir de 25 de julho de 2022.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 4 de julho de 2022.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN

ESPECIFICAÇÕES COMUNS GERAIS

Parte I — Requisitos em matéria de características de desempenho dos dispositivos abrangidos pelos anexos II a XIII

Características de desempenho	Requisito
Todas as características de desempenho estabelecidas no anexo I, secção 9.1, alíneas a) e b), secção 9.3 e secção 9.4, alínea a), do Regulamento (UE) 2017/746	<ol style="list-style-type: none"> 1. A determinação das características de desempenho deve ser realizada em comparação direta com um dispositivo de tecnologia de ponta. O dispositivo utilizado para comparação deve ostentar a marcação CE, se estiver comercializado na altura da avaliação do desempenho. 2. Os dispositivos utilizados para determinar o perfil das amostras utilizadas na determinação das características de desempenho devem ser dispositivos de tecnologia de ponta que ostentem a marcação CE. 3. Se se identificarem resultados discrepantes durante a determinação das características de desempenho, estes resultados devem ser resolvidos, na medida do possível, através de um ou mais dos seguintes métodos: <ul style="list-style-type: none"> — avaliando a amostra discrepante através de outros dispositivos, — usando um método ou um marcador alternativo, — reexaminando a situação clínica e o diagnóstico do doente, — testando novas amostras. 4. A determinação das características de desempenho deve ser realizada numa população equivalente à população europeia.
Taxa de erro global do sistema	<ol style="list-style-type: none"> 5. No âmbito da análise de risco exigida, a taxa de erro global do sistema que origina resultados falsos negativos deve ser determinada através da repetição de testes em amostras fracamente positivas.
Sensibilidade analítica e especificidade analítica, interferência	<ol style="list-style-type: none"> 6. No caso de dispositivos destinados a serem utilizados com plasma, o fabricante deve verificar o desempenho do dispositivo, utilizando todos os anticoagulantes que indicou para serem usados com o dispositivo, em, pelo menos, 50 amostras de plasma (para dispositivos destinados à deteção e/ou quantificação de agentes infecciosos, 25 positivas e 25 negativas).
Especificidade analítica e diagnóstica, interferência e reatividade cruzada	<ol style="list-style-type: none"> 7. O fabricante deve selecionar as substâncias potencialmente interferentes a avaliar tomando em conta a composição dos reagentes e a configuração do dispositivo.
Uniformidade dos lotes	<ol style="list-style-type: none"> 8. No caso de dispositivos destinados a detetar antígenos e anticorpos, os critérios de ensaio de lotes pelo fabricante devem assegurar que cada lote identifique sistematicamente os antígenos, epitopos e anticorpos pertinentes e seja adequado para os tipos de amostras reivindicados. 9. Os ensaios de libertação de lotes pelo fabricante para os testes de primeira linha devem incluir, pelo menos, 100 amostras negativas relativamente ao analito pertinente ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Este requisito não se aplica aos dispositivos abrangidos pelos quadros 1 e 2 do anexo XIII.

Característica de desempenho	Requisito
Sensibilidade analítica e diagnóstica	<p>10. Os dispositivos destinados pelo fabricante a testar fluidos corporais que não o soro ou o plasma, por exemplo, urina, saliva, etc., devem cumprir os mesmos requisitos que os dispositivos para soro ou plasma. O fabricante deve testar amostras dos mesmos indivíduos nos dispositivos a aprovar e num dispositivo correspondente de soro ou plasma. ⁽¹⁾</p> <p>11. Os dispositivos de autodiagnóstico devem cumprir os mesmos requisitos que os dispositivos correspondentes para uso profissional.</p> <p>12. As amostras positivas utilizadas na avaliação do desempenho devem ser selecionadas por forma a refletir as diferentes fases da(s) doença(s) correspondente(s), diferentes padrões de anticorpos, diferentes genótipos, diferentes subtipos, mutações, etc.</p> <p>13. Os painéis de seroconversão devem iniciar-se com amostras negativas e caracterizar-se, tanto quanto possível, por intervalos de colheita curtos. Se tal não for possível, os fabricantes devem apresentar uma justificação no relatório de avaliação do desempenho.</p> <p>14. No caso de dispositivos destinados pelo fabricante a serem utilizados com soro e plasma, a avaliação do desempenho tem de demonstrar uma equivalência entre o soro e o plasma. Tal deve ser demonstrado em, pelo menos, 25 dádivas positivas.</p> <p>15. No caso de dispositivos de deteção ou quantificação de antigénios ou ácidos nucleicos, o antigénio (ou antigénios) alvo ou a região (ou regiões) de ácidos nucleicos alvo, respetivamente, devem ser especificados nas instruções de utilização.</p> <p>16. No caso de dispositivos de deteção ou quantificação de anticorpos contra um agente infeccioso, os antigénios alvo desses anticorpos devem ser especificados nas instruções de utilização.</p>
Especificidade analítica e diagnóstica	<p>17. Os dispositivos destinados pelo fabricante a testar fluidos corporais que não o soro ou o plasma, por exemplo, urina, saliva, etc., devem cumprir os mesmos requisitos que os dispositivos para soro ou plasma. A avaliação do desempenho deve testar amostras dos mesmos indivíduos nos dispositivos a aprovar e num dispositivo correspondente de soro ou plasma. ⁽¹⁾</p> <p>18. Os dispositivos de autodiagnóstico devem cumprir os mesmos requisitos que os dispositivos correspondentes para uso profissional.</p> <p>19. As amostras negativas utilizadas numa avaliação do desempenho devem ser definidas por forma a refletir a população alvo à qual se destina o dispositivo, por exemplo dadores de sangue, doentes hospitalizados, grávidas, etc.</p> <p>20. A especificidade deve basear-se em resultados falsos positivos repetidamente reativos em amostras negativas para o marcador alvo.</p> <p>21. No caso de dispositivos destinados pelo fabricante a serem utilizados com soro e plasma, a avaliação do desempenho tem de demonstrar uma equivalência entre o soro e o plasma. Tal deve ser demonstrado em, pelo menos, 25 dádivas negativas.</p>

Especificidade analítica e diagnóstica, interferência e reatividade cruzada	<p>22. O fabricante deve incluir amostras tais como, quando aplicável:</p> <ul style="list-style-type: none"> — amostras que representem infeções afins, — amostras de multigrávidas, ou seja, mulheres que tenham tido mais de uma gravidez, ou de doentes com fator reumatoide (FR) positivo, — amostras que contenham anticorpos humanos a componentes do sistema de expressão, por exemplo, anti-<i>E. coli</i> ou antilevedura.
Desempenho obtido por leigos	<p>23. As partes relevantes da avaliação do desempenho devem ser realizadas (ou repetidas) por leigos para validar o funcionamento do dispositivo e as instruções de utilização. Os leigos selecionados para a avaliação do desempenho devem ser representativos dos grupos de utilizadores previstos.</p>
<p>(¹) Este requisito não se aplica aos dispositivos referidos nos quadros 4, 5 e 6 do anexo XIII.</p>	

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETEÇÃO DE ANTIGÉNIOS DE GRUPOS SANGUÍNEOS NOS SISTEMAS ABO, RH, KELL, DUFFY E KIDD

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção de antigénios de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy e Kidd.

O quadro 1 aplica-se à avaliação do desempenho de dispositivos de deteção de antigénios de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy e Kidd.

O quadro 2 aplica-se ao controlo pelo fabricante da uniformidade dos lotes de reagentes e produtos reagentes para determinação de antigénios de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy e Kidd (reagentes de ensaio, materiais de controlo).

Quadro 1. Avaliação do desempenho de dispositivos de deteção de antigénios de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy e Kidd

Especificidade do reagente	N.º de testes por método reivindicado pelo fabricante	N.º total de amostras a analisar para um dispositivo em lançamento	N.º total de amostras a analisar para uma nova formulação ou utilização de reagentes bem caracterizados	Critérios de qualificação gerais	Critérios de qualificação específicos	Critérios de aceitação
Anti-ABO1 (Anti-A), Anti-ABO2 (Anti-B), Anti-ABO3 (Anti-A, B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Amostras clínicas: 10 % da população a testar Amostras de recém-nascidos: > 2 % da população a testar	As amostras ABO devem incluir > 40 % de amostras positivas para os antigénios A e B, que podem incluir amostras do grupo A, do grupo B e do grupo AB	Todos os reagentes devem demonstrar um desempenho comparável ao dos dispositivos de tecnologia de ponta com a marcação CE no que respeita à alegada reatividade do dispositivo. No caso de dispositivos com a marcação CE cuja aplicação ou utilização tenha sido alterada ou alargada, devem ser realizados outros testes de acordo com os requisitos definidos na coluna 2 («N.º de testes por método reivindicado pelo fabricante»).
Anti-RH1 (Anti-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		A avaliação do desempenho dos reagentes Anti-D deve incluir testes com base numa gama de amostras RH1 (D) fracas e RH1 (D) parciais, dependendo da utilização prevista do produto. As células D fracas e/ou parciais devem representar > 2 % das amostras RH1 (D) positivas.	
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			
Anti-JK1 (Jk ^a), Anti-JK2 (Jk ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			
Anti-FY1 (Fy ^a), Anti-FY2 (Fy ^b)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

Nota: as amostras positivas utilizadas na avaliação do desempenho devem ser selecionadas para refletir uma expressão antigénica variante e fraca.

Quadro 2. Controlo pelo fabricante da uniformidade dos lotes de reagentes e produtos reagentes para determinação de antígenos de grupos sanguíneos nos sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy e Kidd

1. Reagentes de ensaio

Reagentes de grupo sanguíneo	Número mínimo de células de controlo a testar no âmbito dos testes da especificidade					Critérios de aceitação		
	Reações positivas					Reações negativas		
	A1	A2B	Ax			B	O	
Anti-ABO1 (Anti-A)	2	2	2 (1)		2	2		
	B	A1B			A1	O		
Anti-ABO2 (Anti-B)	2	2			2	2		
	A1	A2	Ax	B	O			
Anti-ABO3 (Anti-A,B)	2	2	2 (1)	2	4			
	R1r	R2r	D Fraco		r'r	r''r	rr	
Anti-RH1 (Anti-D)	2	2	2 (1)		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-RH3 (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		
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)		
Anti-JK1 (Anti-Jk ^a)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)		
Anti-JK2 (Anti-Jk ^b)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)		
Anti-FY1 (Anti-Fy ^a)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)		
Anti-FY2 (Anti-Fy ^b)	4					3		

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

(¹) Apenas nos casos em que se alega reatividade contra estes antígenos.

2. Materiais de controlo (glóbulos vermelhos)

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

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH)

Âmbito de aplicação

1. O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para anticorpos do VIH-1/2 (anti-VIH-1/2) e aos testes de primeira linha combinados de antígenos/anticorpos para o VIH-1/2 (VIH-1/2 Ag/Ac) que não são testes rápidos.

O quadro 2 aplica-se aos testes de primeira linha para anti-VIH-1/2 e VIH-1/2 Ag/Ac que são testes rápidos.

O quadro 3 aplica-se aos testes de confirmação para anti-VIH-1/2.

O quadro 4 aplica-se aos testes de antígeno do VIH-1 e aos testes VIH Ag/Ac.

O quadro 5 aplica-se aos dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ácido ribonucleico (ARN) do VIH.

O quadro 6 aplica-se aos autotestes de VIH-1/2.

Definições

2. Para efeitos do presente anexo:

1) As «amostras de seroconversão para o VIH» apresentam as seguintes características:

- resposta positiva ao antígeno p24 e/ou ao ARN do VIH, e
- reconhecimento pelos testes de primeira linha de anticorpos, e
- testes de confirmação positivos ou indeterminados.

2) As «amostras de seroconversão precoce para o VIH» apresentam as seguintes características:

- resposta positiva ao antígeno p24 e/ou ao ARN do VIH, e
- não reconhecimento pelos testes de primeira linha de anticorpos, e
- testes de confirmação indeterminados ou negativos.

Quadro 1. Testes de primeira linha: anti-VIH-1/2, VIH-1/2 Ag/Ac (requisitos para a deteção de anticorpos)

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	<p>≥ 400 VIH-1 ≥ 100 VIH-2 incluindo 40 subtipos não-B incluindo 25 amostras positivas de soro «do dia» (≤ 1 dia após a colheita da amostra)</p>	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas.

		Todos os subtipos do VIH/1 disponíveis devem estar representados por, pelo menos, 3 amostras por subtipo	
	Painéis de seroconversão	≥ 30 painéis devem ser submetidas a teste pelo menos 40 amostras de seroconversão precoce para o VIH	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico. Todas as amostras de seroconversão para o VIH devem ser identificadas como positivas.
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total (por exemplo, FR+, de infeções virais afins, de grávidas, de indivíduos recentemente vacinados contra qualquer agente infeccioso)	

⁽¹⁾ Devem ser investigadas populações de dadores de sangue de, pelo menos, dois centros de doação de sangue e devem consistir em dádivas de sangue consecutivas que não tenham sido selecionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.

Quadro 2. Testes rápidos: anti-VIH-1/2, VIH-1/2 Ag/Ac (requisitos para a deteção de anticorpos)

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 400 VIH-1 ≥ 100 VIH-2 incluindo 40 subtipos não-B Todos os subtipos do VIH/1 disponíveis devem estar representados por, pelo menos, 3 amostras por subtipo	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas.
	Painéis de seroconversão	≥ 30 painéis devem ser submetidas a teste pelo menos 40 amostras de seroconversão precoce para o VIH	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico. Todas as amostras de seroconversão para o VIH devem ser identificadas como positivas.
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 200 amostras de grávidas ≥ 100 outras amostras passíveis de reação cruzada no total (por exemplo, FR+, de infeções afins)	

Quadro 3. Testes de confirmação: anti-VIH-1/2

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 200 VIH-1 ≥ 100 VIH-2 Incluindo fases diferentes de infeção e refletindo diferentes padrões de anticorpos	Identificação como «positiva confirmada» ou «indeterminada», não como «negativa»
	Painéis de seroconversão	≥ 15 painéis de seroconversão/painéis de baixo título ≥ 40 amostras de seroconversão precoce para o VIH	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico. Todas as amostras de seroconversão para o VIH devem ser identificadas como positivas
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue	≥ 200	Nenhum resultado falso positivo/sem neutralização
	Doentes hospitalizados	≥ 200	
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50 no total (incluindo amostras de grávidas, amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação)	

Quadro 4. Testes de antígenos: VIH-1, VIH Ag/Ac (requisitos para a deteção de antígenos)

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 50 com antígeno do VIH-1 positivo ≥ 50 sobrenadantes de culturas celulares, incluindo diferentes subtipos de VIH-1 e o VIH-2	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas (após neutralização, se aplicável).
	Painéis de seroconversão	≥ 20 painéis de seroconversão/painéis de baixo título ≥ 40 amostras de seroconversão precoce para o VIH	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico. Todas as amostras de seroconversão para o VIH devem ser identificadas como positivas.

Sensibilidade analítica	Primeiro reagente de referência internacional para o antígeno p24 do VIH-1, código NIBSC: 90/636		≤ 2 UI/ml
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue	≥ 200	≥ 99,5 % após neutralização ou, se não se dispuser de teste de neutralização, após resolução do perfil da amostra
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50	

Quadro 5. Dispositivos TAAAN qualitativos e quantitativos para o ARN do VIH

1. Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
2. A deteção dos génotipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com génotipo caracterizado.
3. A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras seleccionadas.
4. Os resultados dos dispositivos TAAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.
5. Os dispositivos TAAAN 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.
6. Os dispositivos TAAAN qualitativos para o VIH, que não sejam dispositivos de tipagem de vírus, devem ser concebidos de modo a compensar o potencial insucesso do TAAAN de uma região alvo do VIH-1 utilizando duas regiões-alvo independentes.

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade analítica	Padrão internacional da OMS para o ARN do VIH-1, Padrão internacional da OMS para o ARN do VIH-2, ou materiais de referência calibrados	A sensibilidade e o LD dos testes TAAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAAN.	De acordo com o progresso técnico

		O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) ⁽¹⁾ . TAAN quantitativos: definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Reproduzibilidade em diferentes níveis de concentração	
Sensibilidade ao genótipo/ subtipo de VIH	Todos os genótipos/subtipos pertinentes, de preferência de materiais de referência internacionais Potenciais substitutos dos subtipos raros de VIH (a quantificar por métodos apropriados): sobrenadantes de culturas celulares; transcritos <i>in vitro</i> ; plasmídeos	TAAN qualitativos: pelo menos 10 amostras/genótipo ou subtipo TAAN quantitativos: diluições em série para demonstração da eficácia da quantificação	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas, refletindo as condições habituais dos utilizadores (por exemplo, sem seleção prévia das amostras)	TAAN quantitativos: ≥ 100 Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema TAAN	De acordo com o progresso técnico
	Painéis de seroconversão	TAAN qualitativos: ≥ 10 painéis Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema TAAN	De acordo com o progresso técnico
Especificidade diagnóstica	Amostras de sangue de dadores	TAAN qualitativos: ≥ 500 TAAN quantitativos: ≥ 100	De acordo com o progresso técnico
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 10 amostras positivas para retrovírus humanos (por exemplo, HTLV)	De acordo com o progresso técnico
Transferência	Fortemente positivas para o ARN do VIH; negativas para o ARN do VIH	Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Deteção relativa ao estatuto dos anticorpos	Positivas para o ARN do VIH: anti-VIH negativas, anti-VIH positivas	Amostras pré-seroconversão (anti-VIH negativas) e pós-seroconversão (anti-VIH positivas)	De acordo com o progresso técnico

Taxa de erro global do sistema	Fracamente positivas para o ARN do VIH	Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ARN do VIH. Estas amostras devem conter uma concentração de vírus equivalente a três vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas
--------------------------------	--	--	-----------------------

(¹) Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

Quadro 6. Requisitos adicionais para os autotestes de VIH-1/2

Característica de desempenho	Amostras (¹)	Número de utilizadores leigos
Interpretação dos resultados (²)	Interpretação dos resultados (³) por leigos, refletindo o seguinte intervalo de níveis de reatividade: — não reativos — reativos — fracamente reativos (⁴) — inválidos	≥ 100
Sensibilidade diagnóstica	Leigos que se sabe serem positivos	≥ 200
Especificidade diagnóstica	Leigos que desconhecem o seu estatuto	≥ 400
	Leigos que estão em risco elevado de contrair a infeção	≥ 200

(¹) Para cada fluido corporal passível, segundo indicado, de ser utilizado no dispositivo, por exemplo, sangue total, urina, saliva, etc., a sensibilidade e a especificidade do dispositivo de autodiagnóstico utilizado pelos utilizadores leigos devem ser definidas em função do estatuto confirmado do doente relativamente à infeção.

(²) O estudo de interpretação dos resultados deve incluir a leitura e a interpretação dos resultados de testes por, pelo menos, 100 leigos, sendo cada leigo sujeito à leitura de resultados que abranjam o intervalo especificado de níveis de reatividade dos resultados. O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

(³) Os testes devem ser realizados antes do estudo de interpretação dos resultados, utilizando, sempre que possível, o tipo de amostra pretendido pelo fabricante. Os testes podem ser realizados com amostras artificiais baseadas na matriz natural do respetivo tipo de amostra.

(⁴) Uma proporção mais elevada das amostras deve situar-se no intervalo fracamente positivo próximo do valor limiar (*cut-off*) ou do LD do teste.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para anticorpos contra o HTLV I ou II (anti-HTLV I/II) que não são testes rápidos.

O quadro 2 aplica-se aos testes de primeira linha para anti-HTLV I/II que são testes rápidos.

O quadro 3 aplica-se aos testes de confirmação para anti-HTLV I/II.

O quadro 4 aplica-se aos dispositivos TAAAN para HTLV I/II.

Quadro 1. Testes de primeira linha: anti-HTLV I/II

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II incluindo 25 amostras positivas de soro «do dia» (≤ 1 dia após a colheita da amostra)	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas.
	Painéis de seroconversão	A definir quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico, se aplicável.
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total (por exemplo, FR+, de infeções virais afins, de grávidas)	

⁽¹⁾ Devem ser investigadas populações de dadores de sangue de, pelo menos, dois centros de doação de sangue e devem consistir em dádivas de sangue consecutivas que não tenham sido selecionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.

Quadro 2. Testes rápidos: anti-HTLV I/II

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas.
	Painéis de seroconversão	A definir quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico, se aplicável.
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez)	≥ 1 000	≥ 99 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 200 amostras de grávidas ≥ 100 outras amostras passíveis de reação cruzada no total (por exemplo, FR+, de infeções afins)	

Quadro 3. Testes de confirmação: anti-HTLV I/II

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 200 HTLV I ≥ 100 HTLV II	Identificação como «positiva confirmada» ou «indeterminada», não como «negativa»
	Painéis de seroconversão	A definir quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico, se aplicável.
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue	≥ 200	Nenhum resultado falso positivo
	Doentes hospitalizados	≥ 200	
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50 no total (incluindo amostras de grávidas, amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação)	

Quadro 4. Dispositivos TAAN para o HTLV I/II

1. Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
2. A deteção dos genótipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com genótipo caracterizado.
3. A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras selecionadas.
4. Os resultados dos dispositivos TAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade analítica	Preparações de referência internacional	A sensibilidade e o LD dos testes TAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAN. O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) ⁽¹⁾ . TAAN quantitativos: definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Reproduzibilidade em diferentes níveis de concentração	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade aos genótipos de HTLV I e HTLV II	Todos os genótipos pertinentes, de preferência de materiais de referência internacionais Potenciais substitutos dos genótipos raros de HTLV (a quantificar por métodos apropriados): sobrenadantes de culturas celulares; transcritos <i>in vitro</i> ; plasmídeos	TAAN qualitativos: pelo menos 10 amostras/genótipo ou subtipo TAAN quantitativos: diluições em série para demonstração da eficácia da quantificação	De acordo com o progresso técnico
Especificidade diagnóstica	Amostras de sangue de dadores	TAAN qualitativos: ≥ 500 TAAN quantitativos: ≥ 100	De acordo com o progresso técnico

Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 10 amostras positivas para retrovírus humanos (por exemplo, VIH-1, VIH-2)	De acordo com o progresso técnico
Transferência	Fortemente positivas para o ARN do HTLV; negativas para o ARN do HTLV	Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Deteção relativa ao estatuto dos anticorpos	Positivas para o ARN do HTLV: anti-HTLV negativas, anti-HTLV positivas	Amostras pré-seroconversão (anti-HTLV negativas) e pós-seroconversão (anti-HTLV positivas)	De acordo com o progresso técnico
Taxa de erro global do sistema	Fracamente positivas para o ARN do HTLV	Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ARN do HTLV. Estas amostras devem conter uma concentração de vírus equivalente a três vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas

(¹) Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para anticorpos anti-VHC (anti-VHC) e aos testes combinados de antígenos/anticorpos para o VHC (VHC Ag/Ac) que não são testes rápidos.

O quadro 2 aplica-se aos testes de primeira linha para anti-VHC e VHC Ag/Ac que são testes rápidos.

O quadro 3 aplica-se aos testes de confirmação e suplementares para anti-VHC.

O quadro 4 aplica-se aos testes de antígenos do VHC e aos testes VHC Ag/Ac.

O quadro 5 aplica-se aos dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ARN do VHC.

O quadro 6 aplica-se aos autotestes de VHC.

Quadro 1. Testes de primeira linha: anti-VHC, VHC Ag/Ac (requisitos para a deteção de anticorpos)

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	<p>≥ 400</p> <p>Incluindo amostras de fases diferentes de infeção e refletindo diferentes padrões de anticorpos</p> <p>Genótipos 1-4 do VHC: > 20 amostras por genótipo (incluindo subtipos não-a do genótipo 4); genótipos 5 e 6 do VHC: > 5 amostras cada;</p> <p>incluindo 25 amostras positivas de soro «do dia» (≤ 1 dia após a colheita da amostra)</p>	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas.
	Painéis de seroconversão	<p>≥ 30 painéis</p> <p>Os painéis de seroconversão do VHC para a avaliação dos testes combinados de antígenos e anticorpos (VHC Ag/Ac) devem começar com um ou mais testes sanguíneos negativos e incluir outros testes do painel de infeção precoce pelo VHC (antígeno central do VHC e/ou ARN do VHC positivo mas anti-VHC negativo).</p>	<p>A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico.</p> <p>Os testes VHC Ag/Ac 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.</p>

Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total (por exemplo, FR+, de infeções virais afins, de grávidas)	

⁽¹⁾ Devem ser investigadas populações de dadores de sangue de, pelo menos, dois centros de doação de sangue e devem consistir em dádivas de sangue consecutivas que não tenham sido selecionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.

Quadro 2. Testes rápidos: anti-VHC, VHC Ag/Ac (requisitos para a deteção de anticorpos)

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 400 Incluindo amostras de fases diferentes de infeção e refletindo diferentes padrões de anticorpos. Genótipos 1-4 do VHC: > 20 amostras por genótipo (incluindo subtipos não-a do genótipo 4); genótipos 5 e 6 do VHC: > 5 amostras cada;	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas.
	Painéis de seroconversão	≥ 30 painéis Os painéis de seroconversão do VHC para a avaliação dos testes combinados de antígenos e anticorpos (VHC Ag/Ac) devem começar com um ou mais testes sanguíneos negativos e incluir outros testes do painel de infeção precoce pelo VHC (antígeno central do VHC e/ou ARN do VHC positivo mas anti-VHC negativo).	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico. Os testes VHC Ag/Ac 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.
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez) ¹	≥ 1 000	≥ 99 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 200 amostras de grávidas ≥ 100 outras amostras passíveis de reação cruzada no total (por exemplo, FR+, de infeções afins)	

Quadro 3. Testes de confirmação e suplementares: anti-VHC

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 300 Incluindo amostras de fases diferentes de infeção e refletindo diferentes padrões de anticorpos. Genótipos 1-4 do VHC: > 20 amostras (incluindo subtipos não-a do genótipo 4); genótipo 5 do VHC: > 5 amostras; genótipo 6 do VHC: segundo disponibilidade	Identificação como «positiva confirmada» ou «indeterminada», não como «negativa»
	Painéis de seroconversão	≥ 15 painéis de seroconversão/painéis de baixo título	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico.
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue	≥ 200	Nenhum resultado falso positivo/sem neutralização
	Doentes hospitalizados	≥ 200	
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50 no total (incluindo amostras de grávidas, amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação)	

Quadro 4. Testes de antígenos: antígeno do VHC, VHC Ag/Ac (requisitos para a deteção de antígenos)

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 25 amostras positivas para o antígeno central do VHC e/ou para o ARN do VHC mas negativas anti-VHC, incluindo os genótipos 1-6 do VHC (se não estiver disponível um genótipo, deve ser fornecida uma justificação)	Todas as amostras verdadeiras positivas devem ser identificadas como positivas.
	Painéis de seroconversão	≥ 20 painéis de seroconversão/painéis de baixo título Os painéis de seroconversão do VHC para a avaliação dos testes combinados de antígenos e anticorpos devem começar com um ou mais testes sanguíneos negativos e incluir outros testes do painel de infeção precoce pelo VHC (antígeno central do VHC e/ou VHC ARN positivo mas anti-VHC negativo).	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico. Os testes combinados de antígenos e anticorpos do VHC 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.

Sensibilidade analítica	Padrão internacional da OMS para o antígeno central do VHC (PEI 129096/12)	Diluições em série	
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue	≥ 200	≥ 99,5 % após neutralização ou, se não se dispuser de teste de neutralização, após resolução do perfil da amostra
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50	

Quadro 5. Dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ARN do VHC

1. Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
2. A deteção dos génotipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com génotipo caracterizado.
3. A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras selecionadas.
4. Os resultados dos dispositivos TAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade analítica	Padrão internacional da OMS para o ARN do VHC (ou materiais de referência calibrados)	A sensibilidade e o LD dos testes TAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAN. O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) ⁽¹⁾ . TAAN quantitativos: definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Reproduzibilidade em diferentes níveis de concentração	De acordo com o progresso técnico

Sensibilidade ao genótipo do VHC	Todos os genótipos/subtipos pertinentes, de preferência de materiais de referência internacionais Potenciais substitutos dos genótipos raros de VHC (a quantificar por métodos apropriados): transcritos <i>in vitro</i> ; plasmídeos	TAAN qualitativos: ≥ 10 amostras/genótipo ou subtipo TAAN quantitativos: diluições em série para demonstração da eficácia da quantificação	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas, refletindo as condições habituais dos utilizadores (por exemplo, sem seleção prévia das amostras)	TAAN quantitativos: ≥ 100 Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema TAAN	De acordo com o progresso técnico
	Painéis de seroconversão	TAAN qualitativos: ≥ 10 painéis Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema TAAN	De acordo com o progresso técnico
Especificidade diagnóstica	Amostras de sangue de dadores	TAAN qualitativos: ≥ 500 TAAN quantitativos: ≥ 100	De acordo com o progresso técnico
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	> 10 amostras positivas para flavivírus humanos (por exemplo, VHG, VFA)	De acordo com o progresso técnico
Transferência	Fortemente positivas para o ARN do VHC; negativas para o ARN do VHC	Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Deteção relativa ao estatuto dos anticorpos	Positivas para o ARN do VHC: anti-VHC negativas, anti-VHC positivas	Amostras pré-seroconversão (anti-VHC negativas) e pós-seroconversão (anti-VHC positivas)	De acordo com o progresso técnico
Taxa de erro global do sistema	Fracamente positivas para o ARN do VHC	Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ARN do VHC. Estas amostras devem conter uma concentração de vírus equivalente a três vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas

(¹) Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

Quadro 6. Requisitos adicionais para os autotestes de VHC

Característica de desempenho	Amostras ⁽¹⁾	Número de utilizadores leigos
Interpretação dos resultados ⁽²⁾	Interpretação dos resultados ⁽³⁾ por leigos, refletindo o seguinte intervalo de níveis de reatividade: — não reativos — reativos — fracamente reativos ⁽⁴⁾ — inválidos	≥ 100
Sensibilidade diagnóstica	Leigos que se sabe serem positivos	≥ 200
Especificidade diagnóstica	Leigos que desconhecem o seu estatuto	≥ 400
	Leigos que estão em risco elevado de contrair a infeção	≥ 200

⁽¹⁾ Para cada fluido corporal passível, segundo indicado, de ser utilizado no dispositivo, por exemplo, sangue total, urina, saliva, etc., a sensibilidade e a especificidade do dispositivo de autodiagnóstico utilizado pelos utilizadores leigos devem ser definidas em função do estatuto confirmado do doente relativamente à infeção.

⁽²⁾ O estudo de interpretação dos resultados deve incluir a leitura e a interpretação dos resultados de testes por, pelo menos, 100 leigos, sendo cada leigo sujeito à leitura de resultados que abrangem o intervalo especificado de níveis de reatividade dos resultados. O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

⁽³⁾ Os testes devem ser realizados antes do estudo de interpretação dos resultados, utilizando, sempre que possível, o tipo de amostra pretendido pelo fabricante. Os testes podem ser realizados com amostras artificiais baseadas na matriz natural do respetivo tipo de amostra.

⁽⁴⁾ Uma proporção mais elevada das amostras deve situar-se no intervalo fracamente positivo próximo do valor limiar (*cut-off*) ou do LD do teste.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B (VHB)

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para deteção do antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) e de anticorpos contra o antígeno central da hepatite B (anti-HBc) que não são testes rápidos.

O quadro 2 aplica-se aos testes de primeira linha para AgHBs e anti-HBc que são testes rápidos.

O quadro 3 aplica-se aos testes de confirmação para AgHBs.

O quadro 4 aplica-se aos testes para marcadores do vírus da hepatite B: anticorpos de superfície da hepatite B (anti-HBs), anticorpo IgM contra o antígeno central da hepatite B (IgM anti-HBc), anticorpos contra o antígeno «e» da hepatite B (anti-HBe) e antígeno «e» da hepatite B (AgHBe).

O quadro 5 aplica-se aos dispositivos TAA-N qualitativos e quantitativos para o ácido desoxirribonucleico (ADN) do VHB.

O quadro 6 aplica-se aos autotestes de VHB.

Quadro 1. Testes de primeira linha: AgHBs, anti-HBc

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	<p>≥ 400</p> <p>Anti-HBc: incluindo avaliação de diferentes marcadores do VHB</p> <p>AgHBs: incluindo diferentes génotipos/subtipos/mutações do VHB</p> <p>Anti-HBc ou AgHBs: incluindo 25 amostras positivas de soro «do dia» (≤ 1 dia após a colheita da amostra)</p>	O desempenho global deve ser pelo menos equivalente ao do dispositivo comparador
	Painéis de seroconversão	<p>Testes AgHBs: ≥ 30 painéis</p> <p>Testes anti-HBc: a definir quando disponíveis</p>	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico (isto é válido para anti-HBc, se aplicável)
Sensibilidade analítica	Terceiro Padrão Internacional da OMS para AgHBs (subtipos ayw1/adw2, génotipo B4 do VHB, código NIBSC: 12/226)		Para os testes AgHBs: < 0,130 UI/ml

Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total (por exemplo, FR+, de infeções virais afins, de grávidas)	

⁽¹⁾ Devem ser investigadas populações de dadores de sangue de, pelo menos, dois centros de doação de sangue e devem consistir em dádivas de sangue consecutivas que não tenham sido selecionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.

Quadro 2. Testes rápidos: AgHBs, anti-HBc

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 400 incluindo avaliação de diferentes marcadores do VHB incluindo diferentes genótipos/subtipos/mutações do VHB	O desempenho global deve ser pelo menos equivalente ao do dispositivo comparador
	Painéis de seroconversão	Testes AgHBs: ≥ 30 painéis Testes anti-HBc: a definir quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico (isto é válido para anti-HBc, se aplicável)
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez)	≥ 1 000	Testes AgHBs: ≥ 99 % Testes anti-HBc: ≥ 99 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 200 amostras de grávidas ≥ 100 outras amostras passíveis de reação cruzada no total (por exemplo, FR+, de infeções afins)	

Quadro 3. Testes de confirmação: AgHBs

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 300 Incluindo amostras de diferentes fases de infeção Incluindo 20 amostras «fortemente positivas» (> 26 UI/ml); 20 amostras no intervalo do valor limiar (<i>cut-off</i>)	Identificação correta como positiva (ou indeterminada), não como negativa
	Painéis de seroconversão	≥ 15 painéis de seroconversão/painéis de baixo título	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico.
Sensibilidade analítica	Terceiro Padrão Internacional da OMS para AgHBs, subtipos ayw1/adw2, genótipo B4 do VHB, código NIBSC: 12/226		
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas	≥ 10 falsos positivos, se disponíveis na sequência da avaliação do desempenho do teste de primeira linha	Nenhum resultado falso positivo/sem neutralização
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50	

Quadro 4. Testes para os marcadores do VHB: anti-HBs, IgM anti-HBc, anti-HBe, AgHBe

Característica de desempenho		anti-HBs	IgM anti-HBc	anti-HBe	AgHBe	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 100 indivíduos vacinados ≥ 100 indivíduos infetados de forma natural	≥ 200 Incluindo amostras de fases diferentes de infeção (aguda/crónica, etc.)	≥ 200 Incluindo amostras de fases diferentes de infeção (aguda/crónica, etc.)	≥ 200 Incluindo amostras de fases diferentes de infeção (aguda/crónica, etc.)	≥ 98 % (para IgM anti-HBc: aplicável apenas a amostras da fase de infeção aguda)
	Painéis de seroconversão	10 painéis de seroconversão ou séries de seguimento anti-HBs	Quando disponíveis	Quando disponíveis	Quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico (isto é válido para IgM anti-HBc, anti-HBe e AgHBe, se aplicável)

Sensibilidade analítica	Padrões	Segundo Padrão Internacional da OMS para a imunoglobulina humana do antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs), código NIBSC: 07/164		Primeiro Padrão Internacional da OMS para anticorpos contra o antígeno «e» do vírus da hepatite B (anti-HBe), código PEI 129095/12	Primeiro Padrão Internacional da OMS para o antígeno «e» do vírus da hepatite B (AgHBe), código PEI 129097/12 HBe	anti-HBs: < 10 mUI/ml
Especificidade diagnóstica	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 5. Dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ADN do VHB

- Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
- A deteção dos genótipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com genótipo caracterizado.
- A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras selecionadas.
- Os resultados dos dispositivos TAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade analítica	Padrão internacional da OMS para o ADN do VHB (ou materiais de referência calibrados)	A sensibilidade e o LD dos testes TAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAN. O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) (1). TAAN quantitativos: definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Reproduzibilidade em diferentes níveis de concentração	De acordo com o progresso técnico

Sensibilidade ao genótipo do VHB	Painel de Referência Internacional da OMS para o ADN do VHB (genótipos do VHB) Todos os genótipos/subtipos pertinentes, de preferência de materiais de referência internacionais Potenciais substitutos dos genótipos raros de VHB (a quantificar por métodos apropriados): plasmídeos; ADN sintético	TAAN qualitativos: pelo menos 10 amostras/genótipo ou subtipo TAAN quantitativos: diluições em série para demonstração da eficácia da quantificação	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas, refletindo as condições habituais dos utilizadores (sem seleção prévia das amostras)	TAAN quantitativos: ≥ 100 Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema TAAN	De acordo com o progresso técnico
	Painéis de seroconversão	TAAN qualitativos: ≥ 10 painéis Em paralelo, devem produzir-se resultados comparativos com outro sistema TAAN	De acordo com o progresso técnico
Especificidade diagnóstica	Amostras de sangue de dadores	TAAN qualitativos: ≥ 500 TAAN quantitativos: ≥ 100	De acordo com o progresso técnico
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada		De acordo com o progresso técnico
Transferência	Fortemente positivas para o ADN do VHB; negativas para o ADN do VHB	Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Deteção relativa ao estatuto dos anticorpos	Positivas para o ADN do VHB: anti-VHB negativas, anti-VHB positivas	Amostras pré-seroconversão (anti-VHB negativas) e pós-seroconversão (anti-VHB positivas)	De acordo com o progresso técnico
Taxa de erro global do sistema	Fracamente positivas para o ADN do VHB	Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ADN do VHB. Estas amostras devem conter uma concentração de vírus equivalente a três vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas

(¹) Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

Quadro 6. Requisitos adicionais para os autotestes de VHB

Característica de desempenho	Amostras ⁽¹⁾	Número de utilizadores leigos
Interpretação dos resultados ⁽²⁾	Interpretação dos resultados ⁽³⁾ por leigos, refletindo o seguinte intervalo de níveis de reatividade: — não reativos — reativos — fracamente reativos ⁽⁴⁾ — inválidos	≥ 100
Sensibilidade diagnóstica	Leigos que se sabe serem positivos	≥ 200
Especificidade diagnóstica	Leigos que desconhecem o seu estatuto	≥ 400
	Leigos que estão em risco elevado de contrair a infeção	≥ 200

⁽¹⁾ Para cada fluido corporal passível, segundo indicado, de ser utilizado no dispositivo, por exemplo, sangue total, urina, saliva, etc., a sensibilidade e a especificidade do dispositivo de autodiagnóstico utilizado pelos utilizadores leigos devem ser definidas em função do estatuto confirmado do doente relativamente à infeção.

⁽²⁾ O estudo de interpretação dos resultados deve incluir a leitura e a interpretação dos resultados de testes por, pelo menos, 100 leigos, sendo cada leigo sujeito à leitura de resultados que abrangem o intervalo especificado de níveis de reatividade dos resultados. O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

⁽³⁾ Os testes devem ser realizados antes do estudo de interpretação dos resultados, utilizando, sempre que possível, o tipo de amostra pretendido pelo fabricante. Os testes podem ser realizados com amostras artificiais baseadas na matriz natural do respetivo tipo de amostra.

⁽⁴⁾ Uma proporção mais elevada das amostras deve situar-se no intervalo fracamente positivo próximo do valor limiar (*cut-off*) ou do LD do teste.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE D (VHD)

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus da hepatite D (VHD).

O quadro 1 aplica-se aos dispositivos destinados à deteção (incluindo confirmação) ou quantificação dos seguintes marcadores do vírus da hepatite D: anticorpos contra o vírus da hepatite D (anti-VHD), anticorpos IgM contra o vírus da hepatite D (IgM anti-VHD) e antigénio delta.

O quadro 2 aplica-se aos dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ARN do VHD.

Quadro 1. Testes para os marcadores do VHD: anti-VHD, IgM anti-VHD, antigénio delta

Característica de desempenho		anti-VHD	IgM anti-VHD	Antigénio delta	Crítérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 100 Especificação dos marcadores da coinfeção pelo VHB	≥ 50 Especificação dos marcadores da coinfeção pelo VHB	≥ 10 Especificação dos marcadores da coinfeção pelo VHB	≥ 98 %
Especificidade diagnóstica	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 2. Dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ARN do VHD

1. Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
2. A deteção dos genótipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com genótipo caracterizado.
3. A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras selecionadas.
4. Os resultados dos dispositivos TAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade analítica	Primeiro Padrão Internacional da OMS para o ARN do VHD, código PEI 7657/12	A sensibilidade e o LD dos testes TAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAN. O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) ⁽¹⁾ . TAAN quantitativos: definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Reprodutibilidade em diferentes níveis de concentração	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade ao genótipo do VHD	Todos os genótipos/subtipos pertinentes, de preferência de materiais de referência internacionais Potenciais substitutos dos genótipos raros de VHD (a quantificar por métodos apropriados): plasmídeos; ARN sintético	TAAN quantitativos: diluições em série para demonstração da eficácia da quantificação	De acordo com o progresso técnico
Especificidade diagnóstica	Amostras de sangue de dadores	TAAN qualitativos: ≥ 100 TAAN quantitativos: ≥ 100	De acordo com o progresso técnico
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada		De acordo com o progresso técnico
Transferência	Fortemente positivas para o ARN do VHD; negativas para o ARN do VHD	Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Taxa de erro global do sistema	Fracamente positivas para o ARN do VHD	Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ARN do VHD. Estas amostras devem conter uma concentração de vírus equivalente a três vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas

⁽¹⁾ Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO DE MARCADORES DA VARIANTE DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB (vDCJ)

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção de marcadores da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ).

O quadro 1 aplica-se aos dispositivos destinados à deteção de marcadores da vDCJ.

Quadro 1. Dispositivos de deteção de marcadores da vDCJ

Característica de desempenho	Material	Número de amostras	Critérios de aceitação
Sensibilidade analítica	Plasma humano inoculado com vDCJ do tecido cerebral (número de referência da OMS: NHBYO/0003)	≥ 24 réplicas de cada uma de três diluições do material com o número da OMS: NHBYO/0003 (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	23 das 24 réplicas detetadas a 1×10^4
	Plasma humano inoculado com vDCJ do tecido esplénico (homogenado de baço a 10 % — número de referência do NIBSC: NHSYO/0009)	≥ 24 réplicas de cada uma de três diluições do material com o número do NIBSC: NHSYO/0009 (1×10^1 , 1×10^2 , 1×10^3)	23 das 24 réplicas detetadas a 1×10^1
Sensibilidade diagnóstica	Amostras extraídas de modelos animais adequados	O maior número razoavelmente possível e disponível de amostras e ≥ 10 amostras	90 %
	Amostras extraídas de seres humanos com quadro clínico conhecido de vDCJ	O maior número razoavelmente possível e disponível de amostras e ≥ 10 amostras	90 %
		Apenas nos casos em que não estejam disponíveis 10 amostras: — o número de amostras testadas deve estar compreendido entre 6 e 9 — todas as amostras disponíveis devem ser testadas	No máximo um resultado falso negativo
Especificidade analítica	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100	
Especificidade diagnóstica	Amostras de plasma humano normal provenientes de uma área de exposição reduzida à encefalopatia espongiforme bovina (EEB)	≥ 5 000	≥ 99,5 %

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção por citomegalovírus (CMV).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para os anticorpos totais contra o CMV (anti-CMV total) e os anticorpos IgG contra o CMV (IgG anti-CMV).

O quadro 2 aplica-se aos dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ADN do CMV.

Quadro 1. Testes de primeira linha: anti-CMV total e IgG anti-CMV

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 400 incluindo amostras de infeções por CMV recentes e passadas, amostras com títulos positivos baixos e elevados	≥ 99 % de sensibilidade para infeções passadas comprováveis ⁽¹⁾ ; a sensibilidade global, incluindo a infeção recente ⁽²⁾ , deve ser pelo menos equivalente à do dispositivo comparador
	Painéis de seroconversão	A testar quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico
Sensibilidade analítica	Padrões	Padrão internacional da OMS para IgG anti-CMV (código PEI 136616/17) Em caso de determinações de títulos e de declarações quantitativas	
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas	≥ 400 ⁽³⁾ amostras negativas para o CMV de dadores não selecionados, em comparação com outro teste CMV.	≥ 99 %
	Doentes hospitalizados ⁽⁴⁾	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada ⁽⁵⁾	≥ 100 no total (por exemplo, FR+, vírus afins ou outros agentes infecciosos, grávidas, etc.)	

⁽¹⁾ Incluindo testes de outros parâmetros de CMV (por exemplo, IgM-CMV, avidéz, imunomarcação) ou amostras anteriores/de seguimento para determinar o verdadeiro perfil da amostra.

⁽²⁾ Testes suplementares para confirmar a infeção recente por CMV (primária ou reinfeção): por exemplo, IgM-CMV, avidéz das IgG, análise de imunomarcação.

⁽³⁾ Correspondente a um número inicial de 1 000 dadores com uma prevalência provável do CMV de 60 %.

⁽⁴⁾ Incluindo os que aguardam transplante.

⁽⁵⁾ Incluindo beta-herpesvírus afins (HHV-6, HHV-7).

Quadro 2. Dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ADN do CMV

1. Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
2. A deteção dos genótipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com genótipo caracterizado.
3. A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras selecionadas.
4. Os resultados dos dispositivos TAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade analítica	Primeiro Padrão Internacional da OMS para o ADN do CMV humano (09/162; 5 000 000 UI/frasco) (ou materiais de referência calibrados)	A sensibilidade e o LD dos testes TAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAN. O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) ⁽¹⁾ . TAAN quantitativos: definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Reprodutibilidade em diferentes níveis de concentração	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade diagnóstica Sensibilidade à estirpe do CMV	Amostras de doentes determinadas como positivas para o ADN do CMV por um dispositivo comparador Diluições em série de culturas celulares positivas para o CMV podem servir como potenciais substitutos	TAAN qualitativos: ≥ 100 TAAN quantitativos: ≥ 100 diluições em série para demonstração da eficácia da quantificação	De acordo com o progresso técnico
Especificidade diagnóstica	Amostras de sangue de dadores	TAAN qualitativos: ≥ 500 TAAN quantitativos: ≥ 100	De acordo com o progresso técnico

Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	<p>≥ 20 amostras no total</p> <p>Incluindo amostras humanas positivas para herpesvírus humanos afins, por exemplo, VEB, HHV6, VVZ</p> <p>Culturas celulares positivas para o herpesvírus podem servir como potenciais substitutos</p>	De acordo com o progresso técnico
Transferência	Fortemente positivas para o ADN do CMV; negativas para o ADN do CMV	Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Taxa de erro global do sistema	Fracamente positivas para o ADN do CMV	Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ADN do CMV. Estas amostras devem conter uma concentração de vírus equivalente a três vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas

(¹) Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo vírus de Epstein-Barr (VEB).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para deteção de anticorpos IgG contra o antígeno de cápside viral do VEB (IgG ACV anti-VEB).

O quadro 2 aplica-se aos dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ADN do VEB.

Quadro 1: Testes de primeira linha: IgG ACV anti-VEB

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 400 incluindo amostras de infeções por VEB recentes e passadas, amostras com títulos positivos baixos e elevados	≥ 99 % para infeções passadas comprováveis ⁽¹⁾ ; a sensibilidade global, incluindo a infeção recente ⁽²⁾ , deve ser pelo menos equivalente à do dispositivo comparador
	Painéis de seroconversão	A testar quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico
Sensibilidade analítica	Padrões	Reagentes de referência internacionais, quando disponíveis	
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas	≥ 200 ⁽³⁾ amostras negativas para o VEB de dadores não selecionados, em comparação com outro dispositivo VEB	≥ 99 %
	Doentes hospitalizados ⁽⁴⁾	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total (por exemplo, FR+, vírus afins ou outros agentes infecciosos, grávidas, etc.)	

⁽¹⁾ Incluindo testes de outros marcadores e parâmetros do VEB (por exemplo, IgM-ACV, IgG EBNA-1, imunomarcação) ou amostras anteriores/de seguimento para determinar o verdadeiro perfil da amostra.

⁽²⁾ Testes suplementares para confirmar a infeção recente por VEB: por exemplo, IgM-ACV, avidéz das IgG, análise de imunomarcação.

⁽³⁾ Com uma prevalência presumida do VEB de 80 %, correspondente a um número inicial de 1 000 dadores.

⁽⁴⁾ Incluindo os que aguardam transplante.

Quadro 2. Dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ADN do VEB

1. Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
2. A deteção dos génotipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com génotipo caracterizado.
3. A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras selecionadas.
4. Os resultados dos dispositivos TAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade analítica	Primeiro Padrão Internacional da OMS para o ADN do VEB humano (09/260; 5 000 000 UI/frasco) (ou materiais de referência calibrados)	A sensibilidade e o LD dos testes TAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAN. O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit ⁽¹⁾). TAAN quantitativos: definição de limite de quantificação inferior e superior, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Reprodutibilidade em diferentes níveis de concentração	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade diagnóstica Sensibilidade à estirpe do VEB	Amostras de doentes determinadas como positivas para o ADN do VEB por um dispositivo comparador Diluições em série de culturas celulares positivas para o VEB podem servir como potenciais substitutos	TAAN qualitativos: ≥ 100 TAAN quantitativos: ≥ 100 diluições em série para demonstração da eficácia da quantificação	
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas	TAAN qualitativos: ≥ 500 TAAN quantitativos: ≥ 100	De acordo com o progresso técnico
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 20 amostras no total Incluindo amostras humanas positivas para herpesvírus humanos afins, por exemplo, CMV, HHV6, VVZ Culturas celulares positivas para o herpesvírus podem servir como potenciais substitutos	De acordo com o progresso técnico

Transferência	Fortemente positivas para o ADN do VEB; negativas para o ADN do VEB	Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Taxa de erro global do sistema	Fracamente positivas para o ADN do VEB	Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ADN do VEB. Estas amostras devem conter uma concentração de vírus equivalente a três vezes a concentração do vírus correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas

(¹) Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO POR *TREPONEMA PALLIDUM*

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção de marcadores de *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para anticorpos contra *T. pallidum* (anti-*T. pallidum*).

O quadro 2 aplica-se aos testes de confirmação e suplementares para anti-*T. pallidum*.

Quadro 1. Testes de primeira linha: anti-*T. pallidum*

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 200 amostras positivas no total, em diferentes fases da infeção, se disponível, incluindo amostras fortemente positivas e fracamente positivas, identificadas como positivas por, pelo menos, dois testes serológicos diferentes (um dos quais é um imunoenensaio enzimático) para deteção de diferentes anticorpos contra <i>T. pallidum</i>	≥ 99,5 % de sensibilidade global
	Painéis de seroconversão	Pelo menos 1 painel de seroconversão, ≥ 1 se possível, incluindo amostras individuais da fase inicial de infeção	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico.
Sensibilidade analítica	Padrões	Padrões internacionais da OMS Código NIBSC 05/132, quando disponível	
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue não selecionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total incluindo as seguintes amostras: positivas para <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> , confirmado por imunomarcção de IgG; anti-VIH positivas; FR+; outros agentes microbianos/infecciosos relacionados; doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES); doentes positivos para anticorpos antifosfolipídicos; grávidas, etc.	

⁽¹⁾ Devem ser investigadas populações de dadores de sangue de, pelo menos, dois centros de doação de sangue e devem consistir em dádivas de sangue consecutivas que não tenham sido selecionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.

Quadro 2. Testes de confirmação e suplementares: anti-*T. pallidum*

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 300 amostras positivas em diferentes fases da infeção (sífilis primária inicial, fase secundária e sífilis tardia), incluindo amostras fortemente positivas, 50 amostras fracamente positivas, identificadas por, pelo menos, dois testes serológicos diferentes (um dos quais é um imunoenensaio enzimático) para deteção de diferentes anticorpos contra <i>T. pallidum</i>	99 % de identificação como «positiva confirmada» ou «indeterminada»
	Painéis de seroconversão	Pelo menos 1 painel de seroconversão, ≥ 1 se possível, incluindo amostras individuais da fase inicial de infeção	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico
Sensibilidade analítica	Padrões	Padrões internacionais da OMS Código NIBSC 05/132	
Especificidade diagnóstica	Dadores de sangue	≥ 200	≥ 99 %;
	Amostras clínicas	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50 no total, incluindo amostras de grávidas e amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação.	

**ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO POR
TRYPANOSOMA CRUZI**

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

O quadro 1 aplica-se aos testes de primeira linha para anticorpos contra *T. cruzi* (anti-*T. cruzi*).

O quadro 2 aplica-se aos testes de confirmação e suplementares para anti-*T. cruzi*.

O quadro 3 aplica-se aos dispositivos TAAN qualitativos e quantitativos para o ADN do *T. cruzi*.

Quadro 1. Testes de primeira linha: anti-*T. cruzi*

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 400 amostras positivas, incluindo amostras fortemente positivas confirmadas por, pelo menos, dois testes serológicos diferentes para deteção de diferentes anticorpos contra <i>T. cruzi</i> . Dessas 400 amostras, ≥ 25 amostras positivas para o parasita, confirmadas por deteção direta.	99,5 % de sensibilidade global
	Painéis de seroconversão	A definir quando disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico
Sensibilidade analítica	Padrões	Padrões internacionais da OMS Código NIBSC: 09/186 Código NIBSC: 09/188	
Especificidade diagnóstica	Dadores não seleccionados (incluindo dadores que deram sangue pela primeira vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Doentes hospitalizados	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total incluindo as seguintes amostras: positivas para anti- <i>Toxoplasma gondii</i> ; pelo menos 5 amostras positivas para anti- <i>Leishmania</i> ; FR+; agentes microbianos relacionados ou outros agentes infecciosos; doentes com LES; doentes positivos para anticorpos antifosfolipídicos; grávidas, etc.	

⁽¹⁾ Devem ser investigadas populações de dadores de sangue de, pelo menos, dois centros de doação de sangue e devem consistir em dádivas de sangue consecutivas que não tenham sido seleccionadas para excluir dadores que deram sangue pela primeira vez.

Quadro 2. Testes de confirmação e suplementares: anti-*T. cruzi*

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 300 amostras positivas, incluindo amostras fortemente positivas confirmadas por, pelo menos, dois testes serológicos diferentes para deteção de diferentes anticorpos contra <i>T. cruzi</i> . Dessas 300 amostras, ≥ 25 amostras positivas para o parasita, confirmadas por deteção direta.	≥ 99 % de identificação como «positiva confirmada» ou «indeterminada»
	Painéis de seroconversão	Se disponíveis	A sensibilidade diagnóstica durante a seroconversão deve refletir o progresso técnico, se aplicável
Sensibilidade analítica	Padrões	Padrões internacionais da OMS Código NIBSC: 09/186 Código NIBSC: 09/188	
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas	≥ 200	≥ 99 %
	Amostras clínicas	≥ 200	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50 no total, incluindo amostras de grávidas e amostras com resultados indeterminados noutros testes de confirmação	

Quadro 3: Dispositivos TAAN para o ADN do *T. cruzi*

1. Nos dispositivos de amplificação de sequências alvo, para cada amostra deve efetuar-se um controlo de funcionalidade (controlo interno) representativo do progresso técnico. Este controlo deve ser utilizado o mais possível em todo o processo, ou seja, extração, amplificação/hibridação, deteção.
2. A deteção dos génotipos e/ou subtipos deve ser demonstrada por validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras com génotipo caracterizado.
3. A potencial reatividade cruzada de sequências de ácidos nucleicos não alvo deve ser analisada através de uma validação da conceção de iniciadores e de sondas apropriados e deve ser também validada através de testes a amostras selecionadas.
4. Os resultados dos dispositivos TAAN quantitativos devem remeter para padrões internacionais ou para materiais de referência calibrados, se disponíveis, e devem ser expressos em unidades internacionais utilizadas no âmbito de aplicação específico.

Característica de desempenho	Amostras	Número de amostras, características, utilização	Crítérios de aceitação
Sensibilidade analítica	Preparação de referência interna caracterizada (enquanto não estiverem disponíveis materiais de referência internacionais)	A sensibilidade e o LD dos testes TAAAN devem ser validados por diluições em série de materiais de referência e testes de réplicas (no mínimo 24) com diferentes concentrações do analito, incluindo aquelas com transição de resultados positivos para resultados negativos com o respetivo dispositivo TAAAN. O LD deve ser expresso como valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (UI/ml) após análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit ⁽¹⁾).	De acordo com o progresso técnico
Sensibilidade diagnóstica: diferentes estirpes/ isolados de <i>T. cruzi</i>	Amostras de doentes de diferentes regiões, determinadas como positivas para o ADN do <i>T. cruzi</i> por um dispositivo comparador; variantes de sequências	≥ 100 Diluições em série de culturas celulares (isolados) positivas para <i>T. cruzi</i> ou materiais positivos para <i>T. cruzi</i> de modelos animais podem servir como potenciais substitutos	De acordo com o progresso técnico
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas	≥ 100	De acordo com o progresso técnico
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 10 amostras humanas positivas para outros parasitas, por exemplo, espécies de <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> . Culturas celulares positivas podem servir como potenciais substitutos	De acordo com o progresso técnico
Transferência		Devem ser realizados durante os estudos de robustez pelo menos cinco testes utilizando alternadamente amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de <i>T. cruzi</i> das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos elevados de <i>T. cruzi</i> que ocorram de forma natural.	De acordo com o progresso técnico
Taxa de erro global do sistema		Devem ser submetidas a teste ≥ 100 amostras fracamente positivas para o ADN do <i>T. cruzi</i> . Estas amostras devem conter uma concentração de <i>T. cruzi</i> equivalente a três vezes a concentração de <i>T. cruzi</i> correspondente ao valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade.	≥ 99 % positivas

⁽¹⁾ Referência: Farmacopeia Europeia 9.0, 2.6.21, Técnicas de amplificação dos ácidos nucleicos, Validação.

ESPECIFICAÇÕES COMUNS PARA OS DISPOSITIVOS DESTINADOS À DETECÇÃO OU QUANTIFICAÇÃO DE MARCADORES DA INFEÇÃO PELO CORONAVÍRUS DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE 2

Âmbito de aplicação

O presente anexo aplica-se aos dispositivos destinados à deteção ou quantificação de marcadores da infeção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).

O quadro 1 aplica-se aos seguintes testes de primeira linha (incluindo testes rápidos) para anticorpos contra o SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2): anticorpos totais, apenas IgG, IgG combinados com IgM e/ou IgA.

O quadro 2 aplica-se aos testes de primeira linha (incluindo testes rápidos) para deteção de IgM e/ou IgA anti-SARS-CoV-2.

O quadro 3 aplica-se aos testes de confirmação ou suplementares para anti-SARS-CoV-2.

O quadro 4 aplica-se aos testes de antígenos para o SARS-CoV-2, incluindo testes rápidos de antígeno.

O quadro 5 aplica-se aos testes TAAN para o ARN do SARS-CoV-2.

O quadro 6 aplica-se aos autotestes de antígenos para o SARS-CoV-2 que já tenham sido submetidos a uma avaliação do desempenho para uso profissional.

O quadro 7 aplica-se aos autotestes de anticorpos para o SARS-CoV-2 que já tenham sido submetidos a uma avaliação do desempenho para uso profissional.

Quadro 1: Testes de primeira linha (incluindo testes rápidos) para anti-SARS-CoV-2: anticorpos totais, apenas IgG, IgG combinados ⁽¹⁾ com IgM e/ou IgA

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	<p>≥ 400 incluindo amostras de infeção precoce e de pós-seroconversão ⁽²⁾ (nos primeiros 21 dias e mais de 21 dias após o início dos sintomas); incluindo amostras de indivíduos assintomáticos ou com sintomas subclínicos e ligeiramente sintomáticos (tratamento ambulatorio); incluindo amostras com títulos baixos e elevados; incluindo amostras de indivíduos vacinados, se for caso disso ⁽³⁾; consideração das variantes genéticas</p>	<p>≥ 90 % de sensibilidade ⁽⁴⁾ para amostras colhidas > 21 dias após o início dos sintomas ⁽⁵⁾; a sensibilidade global, incluindo a fase inicial de infeção, deve ser pelo menos equivalente à do dispositivo comparador ⁽⁶⁾</p>
	Painéis de seroconversão	Segundo disponibilidade	Sensibilidade à seroconversão comparável a outros dispositivos com a marcação CE

Sensibilidade analítica	Preparações de referência	Padrão Internacional (PI) da OMS para anti-SARS-CoV-2 (código NIBSC 20/136); Painel de Referência (PR) Internacional da OMS para anticorpos anti-SARS-CoV-2 (códigos NIBSC 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	PI: para determinações de títulos/ resultados quantitativos (?); PR: todos os testes de anticorpos
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas (8)	≥ 400 amostras de indivíduos não infetados e não vacinados (9)	> 99 % de especificidade (10)
		≥ 200 doentes hospitalizados (sem infeção por SARS-CoV-2)	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total incluindo FR+, grávidas, amostras com anticorpos contra os coronavírus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1 e outros agentes patogénicos de doenças respiratórias, tais como gripe A, B, VSR, etc.	

(1) Desempenho reivindicado para o resultado global combinado; para os dispositivos com reivindicações separadas para IgM e/ou IgA, ver quadro 2.

(2) Devem ser fornecidos pormenores sobre o intervalo de tempo entre a colheita de amostras e o início dos sintomas (ou o momento da infeção, se disponível).

(3) O fabricante deve apresentar uma justificação da adequação e do momento da realização da avaliação da sensibilidade dos anticorpos pertinentes em indivíduos vacinados.

(4) Com base no resultado TAAN positivo confirmado para o SARS-CoV-2.

(5) As reivindicações relativas à sensibilidade devem ser especificadas em relação ao período entre a colheita de amostras após o início dos sintomas ou o diagnóstico inicial por PCR e o teste.

(6) Marcação CE ao abrigo do Regulamento (UE) 2017/746 como classe D, se disponível.

(7) Aplicável aos testes quantitativos, se também forem testes de primeira linha.

(8) As amostras negativas devem provir de indivíduos sem antecedentes de infeção pelo SARS-CoV-2 (se disponíveis, anteriores à pandemia).

(9) Se for caso disso, podem ser incluídos indivíduos vacinados contra um antígeno diferente do utilizado no dispositivo.

(10) 10 As situações de resultados falsos positivos devem ser resolvidas efetuando outros testes serológicos do SARS-CoV-2, se necessário com uma conceção do teste e um revestimento do antígeno diferentes dos do teste inicial, e/ou através de testes de confirmação.

Quadro 2: Testes de primeira linha (incluindo testes rápidos) para anti-SARS-CoV-2: deteção de IgM e/ou IgA

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	Critérios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 200 (1) amostras (2) com uma proporção significativa da fase inicial da infeção (até 21 dias após o início dos sintomas) em comparação com amostras de pós-seroconversão (> 21 dias após o início dos sintomas); incluindo amostras de indivíduos assintomáticos, com sintomas subclínicos, ligeiramente sintomáticos (tratamento ambulatorio); incluindo, se for caso disso, indivíduos recentemente (3) vacinados; consideração das variantes genéticas	≥ 80 % de sensibilidade (4) para amostras colhidas nos primeiros 21 dias após o início dos sintomas (5); a sensibilidade global deve ser pelo menos equivalente à do dispositivo comparador (6) do mesmo tipo (ou seja, IgM e/ou IgA)

Painéis de seroconversão	Segundo disponibilidade	Sensibilidade à seroconversão comparável a outros dispositivos com a marcação CE	
Sensibilidade analítica	Padrões	Não aplicável	Não aplicável
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas ⁽⁷⁾	≥ 200 amostras de indivíduos não infetados e não vacinados ⁽⁸⁾	≥ 98 % de especificidade ⁽⁹⁾
		≥ 100 de doentes hospitalizados (sem infeção por SARS-CoV-2)	Devem ser identificadas as potenciais limitações em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 100 no total incluindo FR+, grávidas, amostras com anticorpos contra os coronavírus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1 e outros agentes patogénicos de doenças respiratórias, tais como gripe A, B, VSR, etc.	

⁽¹⁾ No caso de dispositivos de deteção de IgM e IgA, 200 por marcador IgM e IgA.

⁽²⁾ Devem ser fornecidos pormenores sobre o intervalo de tempo entre a colheita de amostras e o início dos sintomas (ou o momento da infeção, se disponível).

⁽³⁾ O fabricante deve apresentar uma justificação da adequação e do momento da realização da avaliação da sensibilidade dos anticorpos IgM e IgA em indivíduos vacinados.

⁽⁴⁾ Diagnóstico baseado no resultado TAAN positivo confirmado para o SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ As reivindicações relativas à sensibilidade devem ser especificadas em relação ao período entre a colheita de amostras após o início dos sintomas ou o diagnóstico inicial por PCR e o teste.

⁽⁶⁾ Marcação CE ao abrigo do Regulamento (UE) 2017/746 como classe D, se disponível.

⁽⁷⁾ As amostras negativas devem provir de indivíduos sem antecedentes de infeção pelo SARS-CoV-2 (se disponíveis, anteriores à pandemia).

⁽⁸⁾ Se for caso disso, podem ser incluídos indivíduos vacinados contra um antigénio diferente do utilizado no dispositivo.

⁽⁹⁾ As situações de resultados falsos positivos devem ser resolvidas efetuando outros testes serológicos do SARS-CoV-2, se necessário com uma conceção do teste e um revestimento do antigénio diferentes dos do teste inicial, e/ou através de testes de confirmação. A clarificação dos resultados falsos positivos pode ainda incluir a realização de testes para deteção da presença de outros tipos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (IgA, IgG, anticorpos totais).

Quadro 3: Testes de confirmação ou suplementares ⁽¹⁾ para anti-SARS-CoV-2

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitação
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 200 incluindo amostras de pré-seroconversão e de pós-seroconversão (nos primeiros 21 dias e mais de 21 dias após o início dos sintomas)	Determinação correta como «positiva» (ou «indeterminada»)
	Painéis de seroconversão/ painéis de baixo título	segundo disponibilidade	

Sensibilidade analítica	Padrões	Não aplicável	Não aplicável
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas ⁽²⁾	≥ 200 da população não infetada/não vacinada	Nenhum resultado falso positivo; determinação correta como «negativa» (ou «indeterminada»)
		≥ 200 de doentes hospitalizados (sem infeção por SARS-CoV-2)	
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50 no total incluindo amostras com anticorpos contra os coronavírus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1 e outros agentes patogénicos de doenças respiratórias, tais como gripe A, B, VSR, etc.; incluindo amostras com resultados indeterminados ou falsos positivos noutros testes anti-SARS-CoV-2	

⁽¹⁾ Por exemplo, imunomarcacão com antígenos diferentes dos utilizados no teste inicial de anticorpos.

⁽²⁾ As amostras negativas devem provir de indivíduos sem antecedentes de infeção pelo SARS-CoV-2 (se disponíveis, anteriores à pandemia).

Quadro 4: Testes de antígenos (incluindo testes rápidos): SARS-CoV-2

Característica de desempenho	Amostra	Número de amostras, características, utilização	CrITÉrios de aceitaçāo
Sensibilidade diagnóstica	Amostras positivas	≥ 100 ⁽¹⁾ amostras TAAN positivas ⁽²⁾ de infeção inicial nos primeiros 7 dias após o início dos sintomas ⁽³⁾ ; as amostras devem representar cargas virais naturalmente presentes ⁽⁴⁾ ; consideraçāo das variantes genéticas ⁽⁵⁾ ; consideraçāo das variaçōes na colheita e/ou manuseamento das amostras ⁽⁶⁾	Deteçāo de > 80 % (testes rápidos); deteçāo de > 85 % (testes laboratoriais ⁽⁷⁾); relativamente ao TAAN para o SARS-CoV-2 ⁽⁸⁾ , ⁽⁹⁾
Sensibilidade analítica	Padrões	Logo que estejam disponíveis	Estabelecimento de um LD ⁽¹⁰⁾
Especificidade diagnóstica	Amostras negativas	≥ 300 de indivíduos não infetados	Especificidade > 98 % (testes rápidos) Especificidade > 99 % (testes laboratoriais ⁽⁷⁾)
		≥ 100 de doentes hospitalizados	Devem ser identificadas as potenciais limitaçōes em matéria de especificidade, se existirem
Reatividade cruzada	Amostras passíveis de reação cruzada	≥ 50 no total incluindo amostras positivas para os coronavírus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1; gripe A, B, VSR e outros agentes patogénicos de doenças respiratórias, elegíveis para diagnóstico diferencial; incluindo bactérias ⁽¹¹⁾ presentes na área de colheita das amostras	

- (¹) Se o dispositivo se destinar a ser utilizado para mais do que um tipo de amostra, são necessárias 100 amostras para cada tipo de amostra. Se tal não for possível em circunstâncias excecionais (por exemplo, se a colheita de amostras for muito invasiva), o fabricante deve apresentar uma justificação e provas da equivalência da matriz.
- (²) A colheita de amostras deve ser emparelhada para os testes de antígenos e TAAN, por exemplo, duas amostras simultâneas de cada indivíduo ou, idealmente, testes TAAN e de antígenos da mesma amostra (por exemplo, a partir do eluato de um esfregaço); o tampão/meio de transporte deve ser compatível com os testes de antígenos; qualquer variação do volume do tampão/meio para absorção da amostra entre o teste de antígeno e o dispositivo TAAN deve ser claramente comunicada.
- (³) Ou o momento da infeção, se conhecido, tendo em conta o tempo de incubação.
- (⁴) Ou seja, sem pré-seleção; as cargas virais e a sua distribuição devem ser indicadas, por exemplo, caracterizadas pelos valores de Ct no teste RT-PCR; ou transformadas em carga viral por ml de amostra, se aplicável.
- (⁵) Dependendo da conceção do dispositivo e da natureza da variante genética. Para efeitos de avaliação, devem ser representadas, pelo menos, 3 amostras para cada variante genética relevante.
- (⁶) Os materiais de colheita e extração de amostras, tais como esfregaços, tampões de extração, etc., devem fazer parte da avaliação. Se o dispositivo não incluir uma amostragem/preparação de amostras patenteada, o desempenho do dispositivo deve ser investigado para uma gama aplicável de dispositivos de amostragem. Se a amostra não for testada imediatamente, por exemplo, após um determinado tempo de transporte, deve ser investigada a estabilidade do antígeno.
- (⁷) Que não testes rápidos, ou seja, dispositivos formais de laboratório, por exemplo, imunoensaio enzimático, testes automatizados, etc.
- (⁸) A sensibilidade de $\geq 80\%$ e $\geq 85\%$, respetivamente, é aplicável a todos os tipos de amostras reivindicados. Todos os tipos de amostras reivindicados devem ser comparados com os resultados TAAN emparelhados de amostras nasofaríngeas.
- (⁹) Deve ser demonstrada a relação entre a sensibilidade do teste de antígeno e do TAAN; a sensibilidade pode ser demonstrada em função de diversas gamas de cargas virais e do limiar de infecciosidade. Deve ser descrito o método TAAN e de extração utilizado.
- (¹⁰) A menos que exista um padrão internacional disponível, a sensibilidade analítica pode ser testada por diluições em série de preparações de vírus internas, em comparação com outros testes de antígenos e TAAN; se for utilizado um vírus inativado, deve ser investigado o efeito da inativação e do congelamento/descongelamento no antígeno.
- (¹¹) Por exemplo, estafilococos e estreptococos que expressem a proteína A ou G.

Quadro 5: Dispositivos TAAN para o ARN do SARS-CoV-2

Característica de desempenho	Amostra	Qualitativos para o ARN do SARS-CoV-2	Quantitativos para o ARN do SARS-CoV-2
Sensibilidade			
Sensibilidade analítica: LD	Primeiro Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC 20/146; 7,70 log ₁₀ UI/ml) Padrões secundários calibrados com um PI da OMS	De acordo com as diretrizes de validação de TAAN da FE: 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 (<i>cut-off</i>) de 95 %	De acordo com as diretrizes de validação de TAAN da FE: várias diluições em série de preparações de referência calibradas até à concentração limite; análises estatísticas (por exemplo, análises pelo método de Probit) com base em, pelo menos, 24 réplicas; cálculo do valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % como LD
Limite de quantificação; características da quantificação	Primeiro Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC 20/146; 7,70 log ₁₀ UI/ml) Padrões secundários calibrados com um PI da OMS		Diluições (semilogarítmicas de base 10 ou menos) de preparações de referência calibradas; determinação do limite de quantificação inferior e superior, LD, precisão, exatidão, intervalo de medição «linear», «intervalo dinâmico». Pode ser utilizado um ácido nucleico alvo sintético como padrão secundário para alcançar níveis de concentração mais elevados. A reprodutibilidade em diferentes níveis de concentração deve ser demonstrada

Sensibilidade diagnóstica: ARN de diferentes estirpes do SARS-CoV-2	Amostras de doentes de diferentes regiões e focos de infeção, determinadas como positivas para o ARN do SARS-CoV-2 por um dispositivo comparador; variantes de sequências Diluições em série de culturas celulares (isolados) positivas para o SARS-CoV-2 podem servir como potenciais substitutos	≥ 100 ⁽¹⁾	
Eficácia da quantificação	Amostras de doentes de diferentes regiões e focos de infeção, determinadas como positivas para o ARN do SARS-CoV-2; variantes de sequências com valores quantitativos obtidos por um dispositivo comparador Diluições em série de culturas celulares positivas para o ARN do SARS-CoV-2 podem servir como potenciais substitutos		≥ 100
Inclusividade	Análise <i>in silico</i> ⁽²⁾ ; pelo menos duas regiões do gene alvo independentes num teste (conceção de alvo duplo)	Provas da conceção adequada do dispositivo: alinhamento das sequências de iniciadores/sondas com as sequências de SARS-CoV-2 publicadas	Provas da conceção adequada do dispositivo: alinhamento das sequências de iniciadores/sondas com as sequências de SARS-CoV-2 publicadas

Especificidade

Especificidade diagnóstica	Amostras humanas negativas para o ARN do SARS-CoV-2	≥ 500	≥ 100
Análise <i>in silico</i> ⁽²⁾		Provas da conceção adequada do dispositivo (alinhamento de sequências); controlo regular das sequências de iniciadores/sondas por confronto com entradas do banco de dados de sequências	Provas da conceção adequada do dispositivo (alinhamento de sequências); controlo regular das sequências de iniciadores/sondas por confronto com entradas do banco de dados de sequências
Reatividade cruzada	Amostras positivas (várias concentrações) para coronavírus humanos afins, como 229E, HKU1, OC43, NL63, coronavírus MERS; SARS-CoV-1, se disponível; vírus da gripe A, B; VSR; <i>Legionella pneumophila</i> ; culturas celulares positivas podem servir como potenciais substitutos	≥ 20 no total	≥ 20 no total

Robustez

Transferência		Pelo menos 5 testes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas e negativas. Os títulos de vírus das amostras fortemente positivas devem ser representativos de títulos virais elevados que ocorram de forma natural.	Pelo menos 5 testes utilizando, em alternância, amostras fortemente positivas (conhecidas por ocorrerem naturalmente) e negativas
---------------	--	---	---

Inibição		Controlo interno seguindo de preferência todo o processo TAAN	Controlo interno seguindo de preferência todo o processo TAAN
Taxa de erro global do sistema que conduz a resultados falsos negativos: 99/100 testes positivos		≥ 100 amostras enriquecidas com o vírus a uma concentração de três vezes o valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (3 x LD)	≥ 100 amostras enriquecidas com o vírus a uma concentração de três vezes o valor limiar (<i>cut-off</i>) de 95 % de positividade (3 x LD)

- (¹) Se o dispositivo se destinar a ser utilizado para mais do que um tipo de amostra, são necessárias 100 amostras para cada tipo. Se tal não for possível em circunstâncias excecionais (por exemplo, se a colheita de amostras for muito invasiva), o fabricante deve apresentar uma justificação e provas da equivalência da matriz.
- (²) O fabricante deve documentar as provas dos controlos de monitorização regulares proativos por confronto com entradas atualizadas de bancos de dados no relatório de acompanhamento do desempenho pós-comercialização.

Quadro 6: Requisitos adicionais para os autotestes de antígenos do SARS-CoV-2 (¹)

Característica de desempenho	Amostras (²)	Número de utilizadores leigos
Interpretação dos resultados (³)	Interpretação dos resultados (⁴) por leigos, refletindo o seguinte intervalo de níveis de reatividade: — não reativos — reativos — fracamente reativos (⁵) — inválidos	≥ 100
Sensibilidade diagnóstica (⁶)	Leigos que se sabe serem positivos para o antígeno (⁷): (⁸)	≥ 30
Especificidade diagnóstica (⁹)	Leigos que desconhecem o seu estatuto (⁹)	≥ 60

(¹) Pressupõe-se que o desempenho subjacente do autoteste já foi previamente demonstrado através da avaliação/apreciação de um teste profissional com a mesma conceção que o respetivo autoteste em avaliação. Caso não exista uma variante de teste profissional correspondente para as amostras de autodiagnóstico, deve ser efetuada uma comparação com o tipo de amostra padrão (por exemplo, esfregaços nasofaríngeos para o teste de antígenos, soro ou plasma para o teste de anticorpos) do teste profissional correspondente.

(²) Para cada tipo de amostra de autodiagnóstico reivindicada para o dispositivo (por exemplo, amostra nasal, expetoração, saliva, sangue total, etc.).

(³) O estudo de interpretação dos resultados deve incluir a leitura e a interpretação dos resultados de testes por, pelo menos, 100 leigos, sendo cada leigo sujeito à leitura de resultados que abranjam o intervalo especificado de níveis de reatividade dos resultados. O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

(⁴) Os testes devem ser realizados antes do estudo de interpretação dos resultados, utilizando, sempre que possível, o tipo de amostra pretendido pelo fabricante. Os ensaios podem ser realizados com amostras artificiais baseadas na matriz natural do respetivo tipo de amostra.

(⁵) Uma proporção mais elevada das amostras deve situar-se no intervalo fracamente positivo próximo do valor limiar (*cut-off*) ou do LD do teste.

(⁶) Em comparação com RT-PCR. O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

(⁷) Pessoas que desconhecem o resultado do diagnóstico profissional antes do autodiagnóstico e que realizam todo o procedimento de teste, desde a colheita e pré-tratamento da amostra (esfregaço, tampão de extração, etc.) até à leitura.

(⁸) Até cerca de 7 dias após o início dos sintomas.

(⁹) O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

Quadro 7: Requisitos adicionais para os autotestes de anticorpos do SARS-CoV-2 ⁽¹⁾

Característica de desempenho	Amostras ⁽²⁾	Número de utilizadores leigos
Interpretação dos resultados ⁽³⁾	Interpretação dos resultados ⁽⁴⁾ por leigos, refletindo o seguinte intervalo de níveis de reatividade: — não reativos — reativos — fracamente reativos ⁽⁵⁾ — inválidos	≥ 100
Sensibilidade diagnóstica ⁽⁶⁾	Leigos que se sabe serem positivos para os anticorpos ⁽⁷⁾	≥ 100
Especificidade diagnóstica ⁽⁸⁾	Leigos que desconhecem o seu estatuto ⁽⁸⁾	≥ 100

⁽¹⁾ Pressupõe-se que o desempenho subjacente do autoteste já foi previamente demonstrado através da avaliação/apreciação de um teste profissional com a mesma conceção que o respetivo autoteste em avaliação. Caso não exista uma variante de teste profissional correspondente para as amostras de autodiagnóstico, deve ser efetuada uma comparação com o tipo de amostra padrão (por exemplo, esfregaços nasofaríngeos para o teste de antigénios, soro ou plasma para o teste de anticorpos) do teste profissional correspondente.

⁽²⁾ Para cada tipo de amostra de autodiagnóstico reivindicada para o dispositivo (por exemplo, amostra nasal, expetoração, saliva, sangue total, etc.).

⁽³⁾ O estudo de interpretação dos resultados deve incluir a leitura e a interpretação dos resultados de testes por, pelo menos, 100 leigos, sendo cada leigo sujeito à leitura de resultados que abranjam o intervalo especificado de níveis de reatividade dos resultados. O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

⁽⁴⁾ Os testes devem ser realizados antes do estudo de interpretação dos resultados, utilizando, sempre que possível, o tipo de amostra pretendido pelo fabricante. Os ensaios podem ser realizados com amostras artificiais baseadas na matriz natural do respetivo tipo de amostra.

⁽⁵⁾ Uma proporção mais elevada das amostras deve situar-se no intervalo fracamente positivo próximo do valor limiar (*cut-off*) ou do LD do teste.

⁽⁶⁾ Com antecedentes de infeção inicial por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR; em comparação com um resultado de anticorpos anterior confirmado. O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.

⁽⁷⁾ Pessoas que desconhecem o resultado do diagnóstico profissional antes do autodiagnóstico e que realizam todo o procedimento de teste, desde a colheita e pré-tratamento da amostra (esfregaço, tampão de extração, etc.) até à leitura.

⁽⁸⁾ O fabricante deve determinar a concordância entre a leitura realizada por leigos e a leitura realizada pelos utilizadores profissionais.