

COMISIÓN

DECISIÓN DE LA COMISIÓN

de 7 de mayo de 2002

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

[notificada con el número C(2002) 1344]

(Texto pertinente a efectos del EEE)

(2002/364/CE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de octubre de 1998, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* ⁽¹⁾, y, en particular, el párrafo segundo del apartado 3 de su artículo 5,

Considerando lo siguiente:

- (1) La Directiva 98/79/CE establece los requisitos esenciales que deberán cumplir los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* en el momento de su comercialización y la conformidad con las normas armonizada presupondrá la conformidad con los requisitos esenciales correspondientes.
- (2) Como excepción a estos principios generales, la redacción de especificaciones técnicas comunes tiene en cuenta una práctica habitual en algunos Estados miembros según la cual, para productos seleccionados empleados principalmente con fines de evaluación de la seguridad de abastecimiento de sangre y de las donaciones de órganos, tales especificaciones son adoptadas por las autoridades públicas. Estas especificaciones técnicas comunes se podrán utilizar para la evaluación y reevaluación de funcionamiento.
- (3) Expertos científicos de diversas partes interesadas han participado en la elaboración de especificaciones técnicas comunes.
- (4) La Directiva 98/79/CE establece que los Estados miembros presumirán la conformidad con los requisitos básicos de los productos diseñados y fabricados con arreglo a las especificaciones técnicas comunes elaboradas para determinados productos en la categoría de alto riesgo. Las especificaciones citadas deberán esta-

blecer, de manera adecuada, los criterios de evaluación y reevaluación de funcionamiento, los criterios de aprobación de lotes, los métodos de referencia y los materiales de referencia.

- (5) Los fabricantes deberán, como norma general, respetar las especificaciones técnicas comunes. Si, por razones debidamente justificadas, los fabricantes no cumplieran dichas especificaciones, deberán adoptar soluciones de un nivel al menos equivalente a éstas.
- (6) Las disposiciones de la presente Decisión se ajustan al dictamen del Comité establecido por el apartado 2 del artículo 6 de la Directiva 90/385/CEE del Consejo ⁽²⁾.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DECISIÓN:

Artículo 1

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

Artículo 2

Los destinatarios de la presente Decisión serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 7 de mayo de 2002.

Por la Comisión

Erkki LIKANEN

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO L 331 de 7.12.1998, p. 1.

⁽²⁾ DO L 189 de 20.7.1990, p. 17.

ANEXO

**ETC — ESPECIFICACIONES TÉCNICAS COMUNES PARA PRODUCTOS SANITARIOS PARA DIAGNÓSTICO
IN VITRO**

1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las presentes especificaciones técnicas comunes son aplicables a los productos recogidos en la lista A del anexo II:

- reactivos y productos reactivos, incluidos los materiales asociados de calibrado y control, para la determinación de los grupos sanguíneos siguientes: sistema ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) y anti-Kell,
- reactivos y productos reactivos, incluidos los materiales asociados de calibrado y control, para la detección, confirmación y cuantificación en muestras humanas de marcadores de infección por VIH (VIH 1 y VIH 2), HTLV I y II, y de hepatitis B, C y D.

2. DEFINICIONES

Sensibilidad (diagnóstica)

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

Verdadero positivo

Una muestra conocida como positiva para el marcador diana y correctamente clasificada por el producto.

Falso negativo

Una muestra conocida como positiva para el marcador diana e incorrectamente clasificada por el producto.

Especificidad (diagnóstica)

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

Falso positivo

Una muestra conocida como negativa para el marcador diana e incorrectamente clasificada por el producto.

Verdadero negativo

Una muestra conocida como negativa para el marcador diana y correctamente clasificada por el producto.

Sensibilidad analítica

En el contexto de las ETC puede expresarse como el límite de detección la cantidad más pequeña del marcador diana que puede ser detectada con precisión.

Especificidad analítica

La capacidad del método para determinar solamente el marcador diana.

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT)

En el contexto de este documento el término «NAT» es utilizado para las pruebas de detección y/o cuantificación de ácidos nucleicos ya sea por amplificación de una secuencia objetivo, por amplificación de una señal o por hibridación.

Prueba rápida

En este contexto el término «prueba rápida» se entiende como aquellas pruebas que sólo pueden ser utilizadas individualmente o en una serie corta y que han sido diseñadas para proporcionar un resultado inmediato a la cabecera del paciente.

Consistencia

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

Tasa de fallo del sistema completo

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

3. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS COMUNES (ETC) PARA PRODUCTOS DEFINIDOS EN LA LISTA A DEL ANEXO II DE LA DIRECTIVA 98/79/CE
- 3.1. **ETC para la evaluación de funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la detección, confirmación y cuantificación en muestras humanas de marcadores de infección por VIH (VIH 1 y VIH 2), HTLV I y II, y hepatitis B, C y D**

Principios generales

- 3.1.1. Los productos para la detección de infecciones virales deberán cumplir los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad tanto si son comercializados para el cribado de muestras como si lo son para diagnóstico (véase el cuadro 1).
- 3.1.2. Los productos que los fabricantes destinen para utilizar en fluidos corporales que no sean suero o plasma, como por ejemplo, orina, saliva, etc., cumplirán los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad de las ETC que los ensayos para suero y plasma. En la evaluación de funcionamiento se analizarán muestras de los mismos individuos tanto en el ensayo que deberá ser aprobado como en un ensayo análogo para suero o plasma.
- 3.1.3. Los productos que los fabricantes destinen para autodiagnóstico, es decir, para uso doméstico, cumplirán los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad de las ETC que sus productos análogos para uso profesional. Las fases relevantes de la evaluación de funcionamiento se realizarán (o repetirán) por usuarios legos con el fin de validar el funcionamiento del producto y las instrucciones de uso.
- 3.1.4. Todas las evaluaciones de funcionamiento se realizarán en comparación directa con un producto establecido cuyo funcionamiento sea aceptable. El producto de comparación utilizado deberá tener el marcado CE, si está comercializado en el momento de realizar la evaluación de funcionamiento.
- 3.1.5. Si se identifican resultados discrepantes de un ensayo durante una evaluación, deberán resolverse hasta donde sea posible, por ejemplo:
 - evaluando la muestra discrepante por sistemas de ensayo adicionales,
 - utilizando métodos o marcadores alternativos,
 - revisando el estado clínico y el diagnóstico del paciente, y
 - analizando muestras de seguimiento.
- 3.1.6. Las evaluaciones de funcionamiento se realizarán sobre una población equivalente a la población europea.
- 3.1.7. Las muestras positivas utilizadas en la evaluación de funcionamiento se seleccionarán para reflejar las diferentes etapas de la enfermedad o enfermedades de que se trate, diferentes patrones de anticuerpos, diferentes genotipos, diferentes subtipos, etc.
- 3.1.8. En el caso de productos para el cribado de sangre (a excepción de los ensayos para la determinación del HBsAg), todas las muestras verdaderas positivas serán identificadas como positivas por el producto que deba recibir el marcado CE (cuadro 1). En el caso de los ensayos para HBsAg, el nuevo producto tendrá unos resultados globales al menos equivalentes a los del producto establecido (véase el principio 3.1.4). La sensibilidad diagnóstica del ensayo durante la fase de infección temprana (seroconversión) debe estar al nivel del estado actual de la técnica. El reanálisis de los mismos paneles o paneles adicionales de seroconversión, ya sea realizado por el organismo notificado o por el fabricante, confirmará los resultados iniciales de la evaluación de funcionamiento (véase el cuadro 1).
- 3.1.9. Las muestras negativas utilizadas en la evaluación de funcionamiento reflejarán la población diana del ensayo, por ejemplo, donantes de sangre, pacientes hospitalizados, mujeres embarazadas, etc.
- 3.1.10. Para la evaluación de funcionamiento de ensayos de cribado (cuadro 1), las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.
- 3.1.11. Los productos tendrán una especificidad de al menos el 99,5 % en donantes de sangre, si no se indica lo contrario en los cuadros adjuntos. La especificidad se calculará mediante la frecuencia de resultados repetidamente reactivos (esto es, falsos positivos) en donantes de sangre negativos para el marcador diana.
- 3.1.12. Durante la evaluación de funcionamiento, los productos se evaluarán para establecer el efecto de sustancias potencialmente interferentes. Estas sustancias potencialmente interferentes dependerán en cierto modo de la composición del reactivo y la configuración del ensayo. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto pero podrán incluir, por ejemplo:
 - muestras que representan infecciones «relacionadas»,

- muestras procedentes de mujeres embarazadas multíparas, esto es, que han tenido más de un embarazo, o pacientes positivos para el factor reumatoide,
- en el caso de antígenos recombinantes, muestras con anticuerpos humanos a componentes del sistema de expresión utilizado para los antígenos recombinantes, por ejemplo anti E. coli o anti levadura.

- 3.1.13. Para productos destinados por el fabricante a su uso en suero y plasma, la evaluación de funcionamiento debe demostrar la equivalencia entre suero y plasma. Esto se demostrará para 50 donaciones, como mínimo.
- 3.1.14. Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación de funcionamiento verificará el funcionamiento del producto utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará para 50 donaciones, como mínimo.
- 3.1.15. Como parte del análisis de riesgos exigido, se determinará la tasa de fallo completo del sistema que genera resultados falsos negativos mediante ensayos repetidos en muestras positivas débiles.

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

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

- 3.2.1. En el caso de los ensayos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra ensayada (control interno) reflejará el estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
- 3.2.2. La sensibilidad analítica o límite de detección de un ensayo NAT se expresará como el 95 % del punto de corte positivo. Esta es la concentración del analito para la que el 95 % de las series de ensayo dan resultados positivos tras diluciones seriadas de un material de referencia internacional, por ejemplo un estándar de la OMS, o materiales de referencia calibrados.
- 3.2.3. La detección del genotipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará ensayando muestras con genotipo caracterizado.
- 3.2.4. Los resultados de los ensayos NAT cuantitativos serán trazables a estándares internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.
- 3.2.5. Los ensayos NAT podrán utilizarse para detectar virus en muestras negativas para anticuerpos, esto es, muestras previas a la seroconversión. Los virus incluidos en los inmunocomplejos pueden comportarse de forma diferente a los virus libres, por ejemplo durante la centrifugación. Por tanto, es importante que en las evaluaciones de consistencia se incluyan muestras negativas para anticuerpos (muestras previas a la seroconversión).
- 3.2.6. Para el estudio de la contaminación por arrastre, en los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras positivas altas y muestras negativas. Las muestras positivas altas serán muestras con títulos altos que se generen de forma natural.
- 3.2.7. La tasa de fallo completo del sistema que genera resultados falsos negativos se determinará analizando muestras positivas débiles. Las muestras positivas débiles deberán contener una concentración de virus equivalente a 3 veces el 95 % del punto de corte positivo de concentración del virus.

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

- 3.3.1. El criterio de aprobación por el fabricante garantizará que cada lote identifica de manera constante los antígenos, epítomos y anticuerpos correspondientes.
- 3.3.2. Se incluirán al menos 100 muestras negativas para el analito en cuestión en los ensayos de aprobación de lotes de los fabricantes.

3.4. ETC para la evaluación del funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos: sistema ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) y Kell (K)

Los criterios para la evaluación de funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la determinación de los grupos sanguíneos: sistema ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) y Kell (K) se indican en el cuadro 9.

- 3.4.1. Todas las evaluaciones de funcionamiento se realizarán en comparación directa con un producto establecido cuyo funcionamiento sea aceptable. El producto de comparación utilizado debe tener el marcado CE, si está comercializado en el momento de realizar la evaluación de conformidad.
- 3.4.2. Si se identifican resultados discrepantes de un ensayo durante una evaluación, deberán resolverse hasta donde sea posible, por ejemplo:
 - evaluando la muestra discrepante por sistemas de ensayo adicionales,
 - utilizando un método alternativo.
- 3.4.3. Las evaluaciones de funcionamiento se realizarán sobre una población equivalente a la población europea.

- 3.4.4. Las muestras positivas utilizadas para la evaluación de funcionamiento se seleccionarán para reflejar la expresión de antígenos variantes y débiles.
- 3.4.5. Durante la evaluación de funcionamiento, los productos se evaluarán para establecer el efecto de sustancias potencialmente interferentes. Estas sustancias potencialmente interferentes dependerán en cierto modo de la composición del reactivo y la configuración del ensayo. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto.
- 3.4.6. Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación de funcionamiento verificará el funcionamiento del producto utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará para 50 donaciones, como mínimo.
- 3.5. **ETC para la aprobación por el fabricante de reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de los grupos sanguíneos: sistema ABO (A, B), Rhesus (C, c, D, E, e) y Kell (K)**
- 3.5.1. El criterio de aprobación por el fabricante garantizará que cada lote identifica de manera constante los antígenos, epítomos y anticuerpos correspondientes.
- 3.5.2. Los requisitos de aprobación por lotes por el fabricante se describen en el cuadro 10.

Cuadro 1: Ensayos de cribado: anti VIH 1 y 2, anti HTLV I/II, anti VHC, HBsAg, anti HBc

		Anti-VIH 1/2	Anti-HTLV I/II	Anti-VHC	HBsAg	Anti-HBc
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	400 VIH-1 100 VIH-2 incluyendo: 40 subtipos no B, todos los subtipos VIH-1 disponibles deberían estar representados por al menos 3 muestras por subtipo	300 HTLV- I 100 HTLV- II	400 incluyendo: genotipos 1a-4a: al menos 20 muestras/genotipo genotipos 4 no a y 5: al menos 10 muestras/genotipo	400 incluyendo: consideración al subtipo	400 incluyendo evaluación de otros marcadores VHB
	Paneles de seroconversión	20 paneles 10 paneles adicionales (en el organismo notificado o en el fabricante)	se determinarán cuando estén disponibles	20 paneles 10 paneles adicionales (en el organismo notificado o en el fabricante)	20 paneles 10 paneles adicionales (en el organismo notificado o en el fabricante)	se determinarán cuando estén disponibles
Sensibilidad analítica	Estándares				0,5 ng/ml (estándar francés o británico hasta que el estándar OMS esté disponible)	
Especificidad	Donantes no seleccionados (incluyendo donantes de primera vez)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Pacientes hospitalizados	200	200	200	200	200
	Muestras de sangre con reacción cruzada potencial (RF+, virus relacionados, mujeres embarazadas, etc.)	100	100	100	100	100

Cuadro 2: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) para VIH 1, VHC, VHB, HTLV I/II (ensayos cualitativos y cuantitativos; no tipificación molecular)

VIH 1			VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
NAT	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cualitativo	Cualitativo	Cuantitativo	
				Como en los ensayos cuantitativos para VIH		Como en los ensayos cuantitativos para VIH		Como en los ensayos cuantitativos para VIH	
Sensibilidad Límite de detección Detección de sensibilidad analítica (UI/ml; definido según los estándares OMS o materiales de referencia calibrados)	De acuerdo con la directriz de validación FE (1); varias diluciones seriadas en el rango de la concentración del punto de corte; análisis estadísticos (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del punto de corte	Límite de detección: como en los ensayos cualitativos; Límite de cuantificación: diluciones (semi logarítmicas de base 10 o inferior) de preparados de referencia calibrados, definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo analítico». Reproducibilidad a diferentes concentraciones	De acuerdo con la directriz de validación FE (1); varias diluciones seriadas en el rango de la concentración del punto de corte; análisis estadísticos (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del punto de corte		De acuerdo con la directriz de validación FE (1); varias diluciones seriadas en el rango de la concentración del punto de corte; análisis estadísticos (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del punto de corte		De acuerdo con la directriz de validación FE (1); varias diluciones seriadas en el rango de la concentración del punto de corte; análisis estadísticos (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del punto de corte		
Eficacia en la detección/ cuantificación del genotipo/subtipo	Al menos 10 muestras por subtipo (según disponibilidad) Sobrenadante de cultivo celular (sustituto posible para subtipos de VIH-1 atípicos) De acuerdo con la directriz de validación FE (1) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos <i>in vitro</i> son una posible opción	Diluciones seriadas de todos los genotipos/subtipos importantes, preferentemente de materiales de referencia, según disponibilidad Se pueden utilizar transcritos o plásmidos cuantificados utilizando métodos adecuados	Al menos 10 muestras por subtipo (según disponibilidad) De acuerdo con la directriz de validación FE (1) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos <i>in vitro</i> son una posible opción		Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo De acuerdo con la directriz de validación FE (1) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos <i>in vitro</i> son una posible opción		Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo De acuerdo con la directriz de validación FE (1) según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos <i>in vitro</i> son una posible opción		

NAT	VIH 1		VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cualitativo	Cualitativo	Cuantitativo	
				Como en los ensayos cuantitativos para VIH		Como en los ensayos cuantitativos para VIH		Como en los ensayos cuantitativos para VIH	
Especificidad diagnóstica en muestras negativas	500 donantes de sangre	100 donantes de sangre	500 donantes de sangre		500 donantes de sangre		500 donaciones de sangre individuales		
Marcadores con reacción cruzada potencial	Según evidencia de un diseño apropiado de ensayo (por ejemplo, comparación de secuencias) y/o determinación de al menos 10 muestras positivas para retrovirus humano (por ejemplo, HTLV)	Como en los ensayos cualitativos	Según diseño de los ensayos y/o análisis de al menos 10 muestras positivas para flavivirus humano (por ejemplo, HGV, YFV)		Según diseño de los ensayos y/o análisis de al menos 10 muestras positivas para otros virus DNA		Según diseño de los ensayos y/o análisis de al menos 10 muestras positivas para retrovirus humano (por ejemplo, VIH)		
Consistencia		Como en los ensayos cualitativos							
Contaminación por arrastre	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras positivas altas (que se produzcan naturalmente) y muestras negativas		Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras positivas altas (que se produzcan naturalmente) y muestras negativas		Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras positivas altas (que se produzcan naturalmente) y muestras negativas		Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras positivas altas (que se produzcan naturalmente) y muestras negativas		
Inhibición	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT		
Tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del punto de corte positivo		Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del punto de corte positivo		Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del punto de corte positivo		Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del punto de corte positivo		99 % de ensayos positivos

(¹) Directriz de la Farmacopea Europea.

Nota: Los criterios de aceptación para «tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos» es de 99 % ensayos positivos.

Cuadro 3. Pruebas rápidas: anti-VIH 1 y 2, anti-VHC, HBsAg, anti-HBc, anti-HTLV I y II

		Anti VIH 1/2	Anti VHC	HBsAg	Anti HBc	Anti HTLV I/II	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	Los mismos criterios que para los ensayos de cribado	Los mismos criterios que para los ensayos de cribado	Los mismos criterios que para los ensayos de cribado	Los mismos criterios que para los ensayos de cribado	Los mismos criterios que para los ensayos de cribado	Los mismos criterios que para los ensayos de cribado
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de mujeres embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de mujeres embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de mujeres embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de mujeres embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 200 muestras procedentes de mujeres embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)

Cuadro 4: Ensayos confirmatorios/suplementarios para anti-VIH 1 y 2, anti-HTLV I/II, anti VHC, HBsAg

		Ensayo confirmatorio anti-VIH	Ensayo confirmatorio anti-HTLV	Ensayo suplementario VHC	Ensayo confirmatorio HBsAg	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	200 VIH 1 y 100 VIH 2 Incluyendo muestras procedentes de diferentes etapas de la infección que reflejen patrones diferentes de anticuerpos	200 HTLV I y 100 HTLV II	300 VHC Incluyendo muestras procedentes de diferentes etapas de la infección que reflejen patrones diferentes de anticuerpos genotipos 1 - 4a: 15 muestras; genotipos 4 (no a), 5: 5 muestras; 6: si están disponibles	300 HBsAg Incluyendo muestras procedentes de diferentes etapas de la infección 20 muestras «pos altas» (> 50 ng HBsAg/ml); 20 muestras en el intervalo de punto de corte	Identificación correcta como positiva (o indeterminada), no negativa
	Paneles de seroconversión	15 paneles de seroconversión/ paneles de bajo título		15 paneles de seroconversión/ paneles de bajo título	15 paneles de seroconversión/ paneles de bajo título	
Sensibilidad analítica	Estándares			Estándares HBsAg (AdM, NIBSC, OMS)		
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas incluyendo mujeres embarazadas 50 muestras potencialmente interferentes, incluyendo muestras con resultados indeterminados con otros ensayos confirmatorios	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas incluyendo mujeres embarazadas 50 muestras potencialmente interferentes, incluyendo muestras con resultados indeterminados con otros ensayos confirmatorios	200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas incluyendo mujeres embarazadas 50 muestras potencialmente interferentes, incluyendo muestras con resultados indeterminados con otros ensayos confirmatorios	20 muestras falso positivas en el ensayo de cribado correspondiente ⁽¹⁾ 50 muestras potencialmente interferentes	No hay resultados falsos positivos/ ⁽¹⁾ no neutralización

⁽¹⁾ Criterios de aceptación no neutralización para ensayo confirmatorio HBsAg.

Cuadro 5: Ensayo del antígeno del VIH 1

		Antígeno del VIH 1	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	50 VIH 1 Ag positivo 50 sobrenadantes de cultivo celular incluyendo diferentes subtipos de VIH 1 y VIH 2	Identificación correcta (después de la neutralización)
	Paneles de seroconversión	20 paneles de seroconversión/ paneles de título bajo	
Sensibilidad analítica	Estándares	ADM o 1ª referencia internacional	< 50 pg/ml
Especificidad diagnóstica		200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 99,5 % después de la neutralización

Cuadro 6: Ensayos de serotipo del VHC

		Ensayo de serotipo del VHC	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	200 incl. genotipos 1-4a: > 20 muestras; 4 (no a), 5: > 10 muestras; 6: si están disponibles	≥ acuerdo del 95 % entre serotipo y genotipo
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	100	

Cuadro 7: Marcadores del VHB: anti HBs, anti HBc IgM, anti HBe, HBeAg

		Anti HBs	Anti HBc IgM	Anti HBe	HBeAg	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	100 vacunas 100 personas infectadas de forma natural	200 incluyendo muestras procedentes de diferentes etapas de la infección (aguda/crónica, etc.)	200 incluyendo muestras procedentes de diferentes etapas de la infección (aguda/crónica, etc.)	200 incluyendo muestras procedentes de diferentes etapas de la infección (aguda/crónica, etc.)	≥ 98 %
	Paneles de seroconversión	10 seguimientos o seroconversiones anti HBs	Cuando estén disponibles			
Sensibilidad analítica	Estándares	Estándar OMS			Estándar PEI	Anti-HBs: < 10 mIU/ml
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	500 incluyendo muestras clínicas	200 donaciones de sangre	200 donaciones de sangre	200 donaciones de sangre	≥ 98 %
		50 muestras potencialmente interferentes	200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	

Cuadro 8: Marcadores del VHD: anti VHD, anti VHD IgM, Antígeno Delta

		Anti VHD	Anti VHD IgM	Antígeno Delta	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	100 especificando marcadores VHB	50 especificando marcadores VHB	10 especificando marcadores VHB	≥ 98 %
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	200 incluyendo muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 incluyendo muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	200 incluyendo muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 98 %

Cuadro 9: Reactivos para tipaje de sangre ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) y Kell

	1	2	3
Especificidad	Nº de ensayos por método recomendado	Nº total de muestras a analizar para el lanzamiento de un producto	Nº total de muestras a analizar en caso de una nueva formulación o uso de reactivos bien caracterizados
Anti A, B y AB	500	3 000	1 000
Anti-D	500	3 000	1 000
Anti-C, c, E	100	1 000	200
Anti-e	100	500	200
Anti-K	100	500	200

Criterios de aceptación

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

La evaluación de la conformidad de los reactivos anti-D incluirá pruebas frente un rango de muestras RhD débiles y RhD parciales, dependiendo del uso previsto del producto.

Cualificaciones:

Muestras clínicas: 10 % de la población de estudio
Muestras de neonatos: > 2 % de la población de estudio
Muestras ABO: > 40 % A,B pos
«D débil»: > 2 % de Rhesus positivo

Cuadro 10: Criterios de aprobación de lotes para los grupos sanguíneos ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) y Kell

Requisitos de evaluación de la especificidad para cada reactivo

1. Reactivos de ensayo

Reactivos de grupo sanguíneo		Número mínimo de celdillas control que se deben evaluar					
	Reacciones positivas				Reacciones negativas		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-A	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-B	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-AB	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	D débil		r'r	r''r	rr
Anti-D	2	2	2 (*)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r	rr
Anti-C	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti-c	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r	rr
Anti-E	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r''r		R2R2		
Anti-e	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Anti-K	4				3		

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

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

Criterios de aceptación:

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

2. Materiales de control (glóbulos rojos)

El fenotipo de los glóbulos rojos utilizado para el control de reactivos de tipaje sanguíneo enumerados arriba debe confirmarse utilizando productos ya establecidos.