

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2022/1107 DE LA COMISIÓN**de 4 de julio de 2022****por el que se establecen especificaciones comunes para determinados productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* de la clase D de conformidad con el Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión ⁽¹⁾, y en particular su artículo 9, apartado 1,

Considerando lo siguiente:

- (1) En el caso de determinados productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* de la clase D que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) 2017/746, no existen normas armonizadas en lo que respecta a ciertos requisitos del anexo I de dicho Reglamento, y es necesario abordar las preocupaciones de salud pública, ya que el riesgo asociado al uso de dichos productos es significativo para la salud pública y la seguridad de los pacientes. Procede, por tanto, adoptar especificaciones comunes para esos productos en relación con esos requisitos.
- (2) El Reglamento (UE) 2017/746 sustituye a la Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾. Las especificaciones técnicas comunes establecidas en la Decisión 2002/364/CE de la Comisión ⁽³⁾ para determinados productos contemplados en la Directiva 98/79/CE siguen siendo pertinentes. Por lo tanto, esas especificaciones técnicas comunes se han tenido en cuenta y, en caso necesario, se han actualizado para reflejar el estado de la técnica.
- (3) Para permitir que los fabricantes, otros agentes económicos, los organismos notificados y otros agentes se adapten al presente Reglamento y garantizar su correcta aplicación, procede aplazar su aplicación. No obstante, en interés de la salud pública y de la seguridad de los pacientes, debe permitirse que los fabricantes cumplan de manera voluntaria las especificaciones comunes establecidas en el presente Reglamento antes de su fecha de aplicación.
- (4) A fin de garantizar un alto nivel continuo de seguridad y funcionamiento de los productos, como medida transitoria debe establecerse la presunción de que los productos que sean conformes con la Decisión 2002/364/CE son conformes también con los requisitos relativos a determinadas características de funcionamiento establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/746 hasta la fecha de aplicación del presente Reglamento.
- (5) Se ha consultado al Grupo de Coordinación de Productos Sanitarios.
- (6) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité de Productos Sanitarios.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

*Artículo 1***Especificaciones comunes**El presente Reglamento establece especificaciones comunes para determinados productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* de la clase D en relación con los requisitos relativos a las características de funcionamiento establecidos en la sección 9.1, letras a) y b), la sección 9.3 y la sección 9.4, letra a), del anexo I del Reglamento (UE) 2017/746.⁽¹⁾ DO L 117 de 5.5.2017, p. 176.⁽²⁾ Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de octubre de 1998, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (DO L 331 de 7.12.1998, p. 1).⁽³⁾ Decisión 2002/364/CE de la Comisión, de 7 de mayo de 2002, sobre especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (DO L 131 de 16.5.2002, p. 17).

El anexo I establece especificaciones comunes para los productos contemplados en los anexos II a XIII, tal como se especifica en dicho anexo.

El anexo II establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección de antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy y Kidd.

El anexo III establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El anexo IV establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus linfotrópico humano de células T (HTLV).

El anexo V establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

El anexo VI establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B (VHB).

El anexo VII establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la hepatitis D (VHD).

El anexo VIII establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección de marcadores de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (v-ECJ).

El anexo IX establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el citomegalovirus (CMV).

El anexo X establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

El anexo XI establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección de marcadores de infección por *Treponema pallidum*.

El anexo XII establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por *Trypanosoma cruzi*.

El anexo XIII establece especificaciones comunes para los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

Artículo 2

Definiciones

A los efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

- 1) «verdadero positivo»: muestra de la que se sabe que es positiva al marcador diana y que el producto clasifica correctamente;
- 2) «falso negativo»: muestra de la que se sabe que es positiva al marcador diana y que el producto clasifica incorrectamente;
- 3) «falso positivo»: muestra de la que se sabe que es negativa al marcador diana y que el producto clasifica incorrectamente;
- 4) «límite de detección» («LOD»): la cantidad más pequeña del marcador diana que puede ser detectada;
- 5) «técnicas de amplificación de ácidos nucleicos» («NAT»): métodos de detección o cuantificación de ácidos nucleicos ya sea por amplificación de una secuencia objetivo, por amplificación de una señal o por hibridación;
- 6) «sistema NAT»: combinación de productos utilizados para la extracción, la amplificación y la detección de ácidos nucleicos;
- 7) «prueba rápida»: producto sanitario de diagnóstico *in vitro*, cualitativo o semicuantitativo, utilizado individualmente o en una serie corta, mediante procedimientos no automatizados (excepto la lectura de los resultados), que ha sido diseñado para proporcionar un resultado inmediato;

- 8) «consistencia»: capacidad de un procedimiento de análisis para no ser afectado por las variaciones pequeñas pero deliberadas de los parámetros del método, que proporciona una indicación de su fiabilidad durante el uso normal;
- 9) «reactividad cruzada»: la capacidad de los analitos o marcadores no diana para causar resultados falsos positivos en un análisis por similitud, por ejemplo, la capacidad de anticuerpos no específicos que se unen a un antígeno en una prueba de detección de antígenos en un análisis de anticuerpos, o la capacidad de ácidos nucleicos no diana de dar resultados reactivos en un análisis NAT;
- 10) «interferencia»: la capacidad de sustancias no relacionadas para influir en los resultados de un análisis;
- 11) «tasa de fallo del sistema»: frecuencia de fallos cuando el proceso completo se realiza según las indicaciones del fabricante;
- 12) «análisis de primera línea»: producto utilizado para detectar un marcador o un analito, y cuyo uso puede ir seguido del uso de un análisis confirmatorio; los productos destinados exclusivamente a su uso para el seguimiento de un marcador o un analito determinado previamente no se consideran análisis de primera línea;
- 13) «análisis confirmatorio»: producto utilizado para confirmar un resultado reactivo de un análisis de primera línea;
- 14) «análisis suplementario»: producto que se utiliza a fin de proporcionar más información para la interpretación del resultado de la prueba de otro análisis;
- 15) «producto de tipado del virus»: producto que se utiliza para el tipado con muestras positivas ya conocidas, y no para el diagnóstico primario de la infección ni para el cribado;
- 16) «95 % del valor de corte positivo»: concentración del analito en la que el 95 % de las series analíticas dan resultados positivos tras diluciones seriadas de un material de referencia internacional, si está disponible, que puede consistir en un patrón internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o material de referencia calibrado respecto a un patrón internacional de la OMS.

Artículo 3

Disposiciones transitorias

1. Desde el 25 de julio de 2022 hasta el 25 de julio de 2024, se presumirá que los productos que sean conformes con las especificaciones técnicas comunes establecidas en la Decisión 2002/364/CE son conformes también con los requisitos relativos a las características de funcionamiento establecidos en la sección 9.1, letras a) y b), la sección 9.3 y la sección 9.4, letra a), del anexo I del Reglamento (UE) 2017/746.

Durante ese período, los fabricantes de productos que no sean conformes con las especificaciones técnicas comunes establecidas en la Decisión 2002/364/CE justificarán debidamente que han adoptado soluciones que garanticen un nivel de seguridad y funcionamiento al menos equivalente a ellas.

2. Desde el 25 de julio de 2022 hasta el 25 de julio de 2024, se presumirá que los productos que sean conformes con las especificaciones comunes establecidas en el presente Reglamento son conformes también con los requisitos relativos a las características de funcionamiento establecidos en la sección 9.1, letras a) y b), la sección 9.3 y la sección 9.4, letra a), del anexo I del Reglamento (UE) 2017/746.

Artículo 4

Entrada en vigor y fecha de aplicación

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 25 de julio de 2024.

No obstante, el artículo 3 será aplicable a partir del 25 de julio de 2022.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 4 de julio de 2022.

Por la Comisión
La Presidenta
Ursula VON DER LEYEN

ESPECIFICACIONES COMUNES GENERALES

Parte I. Requisitos relativos a las características de funcionamiento de los productos contemplados en los anexos II a XIII

Características de funcionamiento	Requisito
Todas las características de funcionamiento establecidas en la sección 9.1, letras a) y b), la sección 9.3 y la sección 9.4, letra a), del anexo I del Reglamento (UE) 2017/746	<ol style="list-style-type: none"> 1. La determinación de las características de funcionamiento se realizará en comparación directa con un producto que responda al estado actual de la técnica. El producto de comparación utilizado deberá tener el marcado CE, si está comercializado en el momento de realizar la evaluación del funcionamiento. 2. Los productos utilizados para establecer el estado de las muestras empleadas para determinar las características de funcionamiento responderán al estado actual de la técnica y deberán tener el marcado CE. 3. Si se obtienen resultados discrepantes durante la determinación de las características de funcionamiento, deberán resolverse hasta donde sea posible, mediante uno o varios de los métodos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> — evaluando la muestra discrepante en otros productos, — utilizando métodos o marcadores alternativos, — revisando el estado clínico y el diagnóstico del paciente, — analizando muestras de seguimiento. 4. La determinación de las características de funcionamiento se realizará sobre una población equivalente a la población europea.
Tasa de fallo del sistema	5. Como parte del análisis de riesgos exigido, la tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos se determinará mediante análisis repetidos en muestras débilmente positivas.
Sensibilidad analítica y especificidad analítica, interferencia	6. Para los productos destinados a su uso en plasma, el fabricante verificará el funcionamiento del producto utilizando todos los anticoagulantes que indique aptos para emplearse con el producto, para al menos 50 muestras de plasma (para productos destinados a la detección y/o cuantificación de agentes infecciosos, 25 positivas y 25 negativas).
Especificidad analítica y diagnóstica, interferencia y reactividad cruzada	7. El fabricante seleccionará las sustancias potencialmente interferentes que deban evaluarse teniendo en cuenta la composición de los reactivos y la configuración del producto.
Constancia entre lotes	<ol style="list-style-type: none"> 8. Para los productos destinados a la detección de antígenos y anticuerpos, los criterios de ensayo de lotes del fabricante garantizarán que cada lote identifica de manera constante los antígenos, epítomos y anticuerpos correspondientes y es adecuado para los tipos de muestras declarados. 9. En los ensayos de liberación de lotes del fabricante para análisis de primera línea se incluirán al menos 100 muestras negativas al analito en cuestión ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Este requisito no se aplicará a los productos contemplados en los cuadros 1 y 2 del anexo XIII.

Parte II. Requisitos relativos a las características de funcionamiento de los productos mencionados en los anexos III a XIII

Características de funcionamiento	Requisito
Sensibilidad analítica y diagnóstica	<p>10. Los productos que el fabricante destine al análisis de líquidos orgánicos distintos de suero o plasma, como orina, saliva, etc., cumplirán los mismos requisitos que los productos destinados al suero o el plasma. El fabricante analizará muestras de los mismos individuos tanto en los productos que deberán ser aprobados como en un producto análogo para suero o plasma . (1)</p> <p>11. Los productos para autodiagnóstico deberán cumplir los mismos requisitos que los productos análogos para uso profesional.</p> <p>12. Las muestras positivas utilizadas en la evaluación del funcionamiento se seleccionarán de modo que reflejen las diferentes fases de la enfermedad de que se trate, diferentes patrones de anticuerpos, diferentes genotipos, diferentes subtipos, mutantes, etc.</p> <p>13. Las series de seroconversión comenzarán con una o varias pruebas sanguíneas negativas e incluirán, en la medida de lo posible, muestras sucesivas en intervalos cortos. Cuando esto no sea posible, los fabricantes lo justificarán en el informe de evaluación del funcionamiento.</p> <p>14. Para productos destinados por el fabricante a su uso en suero y plasma, la evaluación del funcionamiento debe demostrar la equivalencia entre suero y plasma. Esto se demostrará para 25 donaciones positivas, como mínimo.</p> <p>15. Para productos que detecten o cuantifiquen antígenos o ácidos nucleicos, el antígeno diana o la región de ácido nucleico diana, según corresponda, se especificará en las instrucciones de uso.</p> <p>16. Para productos que detecten o cuantifiquen anticuerpos contra un agente infeccioso, los antígenos diana de esos anticuerpos se especificarán en las instrucciones de uso.</p>
Especificidad analítica y diagnóstica	<p>17. Los productos que el fabricante destine al análisis de líquidos orgánicos distintos de suero o plasma, como orina, saliva, etc., cumplirán los mismos requisitos que los productos destinados al suero o el plasma. En la evaluación del funcionamiento se analizarán muestras de los mismos individuos tanto en los productos que deberán ser aprobados como en un producto análogo para suero o plasma (1).</p> <p>18. Los productos para autodiagnóstico deberán cumplir los mismos requisitos que los productos análogos para uso profesional.</p> <p>19. Las muestras negativas utilizadas en la evaluación del funcionamiento reflejarán la población destinataria del producto, como donantes de sangre, pacientes hospitalizados, embarazadas, etc.</p> <p>20. La especificidad se basará en resultados falsos positivos repetidamente reactivos en muestras negativas al marcador diana.</p> <p>21. Para productos destinados por el fabricante a su uso en suero y plasma, la evaluación del funcionamiento debe demostrar la equivalencia entre suero y plasma. Esto se demostrará para 25 donaciones negativas, como mínimo.</p>

Especificidad analítica y diagnóstica, interferencia y reactividad cruzada	<p>22. El fabricante incluirá, cuando proceda:</p> <ul style="list-style-type: none"> — muestras que representan infecciones relacionadas, — muestras procedentes de múltiparas, esto es, mujeres que han tenido más de un embarazo, o pacientes positivos al factor reumatoide (RF), — muestras con anticuerpos humanos a componentes del sistema de expresión utilizado, por ejemplo anti-<i>E. coli</i> o anti-levadura.
Funcionamiento obtenido por personas legas	<p>23. Las fases relevantes de la evaluación del funcionamiento serán realizadas (o repetidas) por personas legas adecuadas con el fin de validar el funcionamiento del producto y las instrucciones de uso. Las personas legas seleccionadas para la evaluación del funcionamiento serán representativas de los grupos de usuarios previstos.</p>
<p>(¹) Este requisito no se aplicará a los productos contemplados en los cuadros 4, 5 y 6 del anexo XIII.</p>	

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DE GRUPOS SANGUÍNEOS EN LOS SISTEMAS AB0, RH, KELL, DUFFY Y KIDD

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección de antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh, Kell, Duffy y Kidd.

El cuadro 1 se aplica a la evaluación del funcionamiento de productos destinados a detectar antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh, Kell, Duffy y Kidd.

El cuadro 2 se aplica a las pruebas del fabricante de constancia entre lotes de reactivos y productos reactivos para detectar antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh, Kell, Duffy y Kidd (reactivos de ensayo, materiales de control).

Cuadro 1. Evaluación del funcionamiento de productos destinados a detectar antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh, Kell, Duffy y Kidd

Especificidad de los reactivos	Número de ensayos por método declarado por el fabricante	Número total de muestras que deben someterse a ensayo para lanzar un producto	Número total de muestras que deben someterse a ensayo en caso de una nueva formulación, o uso de reactivos bien caracterizados	Criterios de cualificación generales	Criterios de cualificación específicos	Criterios de aceptación
Anti-AB01 (anti-A), anti-AB02 (anti-B), anti-AB03 (anti-A,B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Muestras clínicas: 10 % de la población de estudio Muestras neonatales: > 2 % de la población de estudio	Las muestras de AB0 incluirán > 40 % de muestras positivas al antígeno A y B que pueden incluir muestras del grupo A, del grupo B y del grupo AB.	Todos los reactivos mostrarán un funcionamiento comparable al de productos con marcado CE que responden al estado actual de la técnica en relación con la reactividad declarada para el producto. Para los productos con marcado CE, cuando la aplicación o el uso se han cambiado o ampliado, se realizarán otros ensayos de acuerdo con los requisitos descritos en la columna 2 («Número de ensayos por método declarado por el fabricante»).
Anti-RH1 (anti-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		La evaluación del funcionamiento de los reactivos anti-D incluirá pruebas frente a un intervalo de muestras RH1 (D) débiles y RH1 (D) parciales, según el uso previsto del producto. Las células D débiles y/o parciales representarán > 2 % de las muestras 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: Las muestras positivas utilizadas para la evaluación del funcionamiento se seleccionarán para reflejar la expresión de antígenos variantes y débiles.

Cuadro 2. Pruebas del fabricante de constancia entre lotes de reactivos y productos reactivos para detectar antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh, Kell, Duffy y Kidd

1. Reactivos de ensayo

Reactivos de grupo sanguíneo	Número mínimo de celdillas de control que deben someterse a ensayo en la evaluación de especificidad				Criterios de aceptación		
	Reacciones positivas				Reacciones negativas		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-AB01 (anti-A)	2	2	2 (1)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-AB02 (anti-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-AB03 (anti-A,B)	2	2	2 (1)	2	4		
	R1r	R2r	D débil		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

Cada lote de reactivo exhibirá resultados inequívocamente positivos o negativos por todas las técnicas declaradas por el fabricante de acuerdo con los resultados obtenidos de los datos de evaluación del funcionamiento.

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: Los reactivos policlonales deberán someterse a ensayo frente a una serie de células más amplia para confirmar la especificidad y excluir la presencia de anticuerpos contaminantes indeseados.

(¹) Solo cuando se declara reactividad frente a estos antígenos.

2. Materiales de control (hematíes)

El fenotipo de los hematíes utilizados para el control de reactivos de tipado sanguíneo enumerados arriba se confirmará utilizando uno o varios productos ya establecidos.

—

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Ámbito de aplicación

1. El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
 - El cuadro 1 se aplica a los análisis de primera línea para anticuerpos del VIH-1/2 (anti-VIH-1/2) y a los análisis de primera línea para combinados de antígenos/anticuerpos del VIH-1/2 (VIH-1/2 Ag/Ab) que no son pruebas rápidas.
 - El cuadro 2 se aplica a los análisis de primera línea para anti-VIH-1/2 y VIH-1/2 Ag/Ab que son pruebas rápidas.
 - El cuadro 3 se aplica a los análisis confirmatorios para anti-VIH-1/2.
 - El cuadro 4 se aplica a las pruebas de detección de antígenos para el VIH-1 y los análisis de VIH Ag/Ab.
 - El cuadro 5 se aplica a los productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ácido ribonucleico (ARN) del VIH.
 - El cuadro 6 se aplica a los productos para autodiagnóstico del VIH-1/2.

Definiciones

2. A los efectos del presente anexo, se entenderá por:
 - 1) «muestra de seroconversión al VIH»:
 - captación del antígeno p24 y/o positividad al ARN del VIH, y
 - reconocimiento por los análisis de primera línea de detección de anticuerpos, y
 - resultado positivo o indeterminado en análisis confirmatorios;
 - 2) «muestra de seroconversión temprana al VIH»:
 - captación del antígeno p24 y/o positividad al ARN del VIH, y
 - no reconocimiento por los análisis de primera línea de detección de anticuerpos, y
 - resultado indeterminado o negativo en análisis confirmatorios.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: anti-VIH-1/2, VIH-1/2 Ag/Ab (requisitos para detección de anticuerpos)

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 400 VIH-1 ≥ 100 VIH-2 incluidos 40 subtipos no B incluidas 25 muestras positivas de suero «del mismo día» (≤ 1 día después de la toma de muestras)	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo».

		Todos los subtipos disponibles del VIH-1 estarán representados por un mínimo de 3 muestras por subtipo.	
	Series de seroconversión	≥ 30 series Se someterán a ensayo, como mínimo, 40 muestras de seroconversión temprana al VIH.	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica. Se identificarán como positivas todas las muestras de seroconversión al VIH.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total (por ejemplo, RF+, de infecciones por virus relacionados, de embarazadas, de sujetos vacunados recientemente contra cualquier agente infeccioso)	

⁽¹⁾ Las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y las muestras deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.

Cuadro 2. Pruebas rápidas: anti-VIH-1/2, VIH-1/2 Ag/Ab (requisitos para detección de anticuerpos)

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 400 VIH-1 ≥ 100 VIH-2 incluidos 40 subtipos no B Todos los subtipos disponibles del VIH-1 estarán representados por un mínimo de 3 muestras por subtipo.	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo».
	Series de seroconversión	≥ 30 series Se someterán a ensayo, como mínimo, 40 muestras de seroconversión temprana al VIH.	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica. Se identificarán como positivas todas las muestras de seroconversión al VIH.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 200 muestras procedentes de embarazadas ≥ 100 otras muestras con posibles reacciones cruzadas en total (por ejemplo, RF+, de infecciones relacionadas)	

Cuadro 3. Análisis confirmatorios: anti-VIH-1/2

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 200 VIH-1 ≥ 100 VIH-2 Incluidas de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos	Identificación como «positiva confirmada» o «indeterminada», no como «negativa»
	Series de seroconversión	≥ 15 series de seroconversión o series de bajo título ≥ 40 muestras de seroconversión temprana al VIH	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica. Se identificarán como positivas todas las muestras de seroconversión al VIH.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre	≥ 200	Ausencia de resultados falsos positivos, o ausencia de neutralización
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50 en total (incluidas muestras de embarazadas, muestras con resultados indeterminados en otros análisis confirmatorios)	

Cuadro 4. Pruebas de antígenos: VIH-1, VIH Ag/Ab (requisitos para detección de antígenos)

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 50 muestras positivas al antígeno del VIH-1 ≥ 50 sobrenadantes de cultivo celular, incluidos diferentes subtipos del VIH-1 y el VIH-2	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo» (tras la neutralización, si procede).
	Series de seroconversión	≥ 20 series de seroconversión o series de bajo título ≥ 40 muestras de seroconversión temprana al VIH	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica. Se identificarán como positivas todas las muestras de seroconversión al VIH.

Sensibilidad analítica	Reactivo de la primera referencia internacional para el antígeno p24 del VIH-1, código NIBSC: 90/636		≤ 2 UI/ml
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre	≥ 200	≥ 99,5 % tras la neutralización o, si no se dispone de prueba de neutralización, tras la resolución del estado de la muestra.
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50	

Cuadro 5. Productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ARN del VIH

- En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
- La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
- La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
- Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.
- Los productos NAT cualitativos para el VIH destinados a detectar la presencia del VIH en la sangre, los componentes sanguíneos, las células, los tejidos o los órganos, o en cualquiera de sus derivados, para determinar si son adecuados para transfusiones, trasplantes o suministros de células, estarán diseñados para detectar tanto el VIH-1 como el VIH-2.
- Los productos NAT cualitativos para el VIH, distintos de los productos de tipado del virus, estarán diseñados para compensar el posible fallo de una región diana de NAT para el VIH-1 utilizando dos regiones diana independientes.

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Patrón internacional de la OMS para el ARN del VIH-1; Patrón internacional de la OMS para el ARN del VIH-2; o materiales de referencia calibrados	La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente.	De acuerdo con el estado actual de la técnica

		<p>El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit) (1).</p> <p>NAT cuantitativos: definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Reproducibilidad a diferentes niveles de concentración</p>	
Sensibilidad al genotipo/subtipo del VIH	Todos los genotipos/subtipos pertinentes, preferiblemente de materiales de referencia internacional Sustitutos posibles para subtipos del VIH atípicos (que se cuantificarán mediante métodos adecuados): sobrenadantes de cultivo celular; transcritos <i>in vitro</i> ; plásmidos	<p>NAT cualitativos: al menos 10 muestras por genotipo o subtipo</p> <p>NAT cuantitativos: diluciones seriadas para la demostración de la eficacia de la cuantificación</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas que reflejen la situación habitual de los usuarios (por ejemplo, sin selección previa de las muestras)	<p>NAT cuantitativos: ≥ 100</p> <p>Se generarán paralelamente resultados comparativos con otro sistema NAT.</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica
	Series de seroconversión	<p>NAT cualitativos: ≥ 10 series</p> <p>Se generarán paralelamente resultados comparativos con otro sistema NAT.</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Especificidad diagnóstica	Muestras de donantes de sangre	<p>NAT cualitativos: ≥ 500</p> <p>NAT cuantitativos: ≥ 100</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 10 muestras positivas para retrovirus humanos (por ejemplo, HTLV)	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Contaminación por arrastre	Fuerte positividad al ARN del VIH; negatividad al ARN del VIH	En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Detección en relación con el estado de anticuerpos	Positividad al ARN del VIH; negatividad a anti-VIH, positividad a anti-VIH	Muestras previas a la seroconversión (negativas a anti-VIH) y posteriores a la seroconversión (positivas a anti-VIH)	De acuerdo con el estado actual de la técnica

Tasa de fallo del sistema	Positividad débil al ARN del VIH	Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ARN del VIH. Las muestras contendrán una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.	≥ 99 % positivo
---------------------------	----------------------------------	--	----------------------

(¹) Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos*, validación.

Cuadro 6. Requisitos adicionales de productos para autodiagnóstico del VIH-1/2

Características de funcionamiento	Muestras (¹)	Número de personas legas
Interpretación de resultados (²)	Interpretación de resultados (³) por personas legas que reflejen el siguiente intervalo de niveles de reactividad: — no reactivo — reactivo — débilmente reactivo (⁴) — no válido	≥ 100
Sensibilidad diagnóstica	Personas legas con resultado positivo conocido	≥ 200
Especificidad diagnóstica	Personas legas que no conocen su estado	≥ 400
	Personas legas en alto riesgo de contraer la infección	≥ 200

(¹) Para cada líquido orgánico declarado para su uso con el producto, por ejemplo sangre completa, orina, saliva, etc., la sensibilidad y la especificidad del producto para autodiagnóstico en manos de personas legas se definirán en función del estado confirmado de infección del paciente.

(²) El estudio de interpretación de resultados incluirá la lectura y la interpretación de los resultados de pruebas por un mínimo de 100 personas legas, cada una de las cuales deberá leer resultados del intervalo especificado de niveles de reactividad del resultado. El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona leiga y la lectura por la persona profesional.

(³) Las pruebas se realizarán antes del estudio de interpretación de resultados utilizando, siempre que sea posible, el tipo de muestra previsto por el fabricante. Las pruebas podrán realizarse con muestras artificiales basadas en la matriz natural del tipo de muestra correspondiente.

(⁴) Una proporción más elevada de muestras se situará en el intervalo débilmente positivo próximo al valor de corte o al LOD de la prueba.

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T (HTLV)

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus linfotrópico humano de células T (HTLV).

El cuadro 1 se aplica a los análisis de primera línea para anticuerpos del HTLV I o II (anti-HTLV I/II) que no son pruebas rápidas.

El cuadro 2 se aplica a los análisis de primera línea para anti-HTLV I/II que son pruebas rápidas.

El cuadro 3 se aplica a los análisis confirmatorios para anti-HTLV I/II.

El cuadro 4 se aplica a los productos NAT para HTLV I/II.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: anti-HTLV I/II

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II incluidas 25 muestras positivas de suero «del mismo día» (≤ 1 día después de la toma de muestras)	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo».
	Series de seroconversión	Por definir cuando estén disponibles	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica, si procede.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total (por ejemplo, RF+, de infecciones por virus relacionados, de embarazadas)	

⁽¹⁾ Las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y las muestras deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.

Cuadro 2. Pruebas rápidas: anti-HTLV I/II

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo».
	Series de seroconversión	Por definir cuando estén disponibles	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica, si procede.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez)	≥ 1 000	≥ 99 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 200 muestras procedentes de embarazadas ≥ 100 otras muestras con posibles reacciones cruzadas en total (por ejemplo, RF+, de infecciones relacionadas)	

Cuadro 3. Análisis confirmatorios: anti-HTLV I/II

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 200 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Identificación como «positiva confirmada» o «indeterminada», no como «negativa»
	Series de seroconversión	Por definir cuando estén disponibles	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica, si procede.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre	≥ 200	Ausencia de resultados falsos positivos
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50 en total (incluidas muestras de embarazadas, muestras con resultados indeterminados en otros análisis confirmatorios)	

Cuadro 4. Productos NAT para HTLV I/II

1. En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
2. La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
3. La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
4. Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Preparados de referencia internacional	<p>La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente.</p> <p>El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit⁽¹⁾).</p> <p>NAT cuantitativos: definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico».</p> <p>Reproducibilidad a diferentes niveles de concentración</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad al genotipo HTLV I y HTLV II	<p>Todos los genotipos pertinentes, preferiblemente de materiales de referencia internacionales</p> <p>Sustitutos posibles para genotipos del HTLV atípicos (que se cuantificarán mediante métodos adecuados): sobrenadantes de cultivo celular; transcritos <i>in vitro</i>; plásmidos</p>	<p>NAT cualitativos: al menos 10 muestras por genotipo o subtipo</p> <p>NAT cuantitativos: diluciones seriadas para la demostración de la eficacia de la cuantificación</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Especificidad diagnóstica	Muestras de donantes de sangre	<p>NAT cualitativos: ≥ 500</p> <p>NAT cuantitativos: ≥ 100</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica

Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 10 muestras positivas a retrovirus humanos (por ejemplo, VIH-1, VIH-2)	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Contaminación por arrastre	Fuerte positividad al ARN del HTLV; negatividad al ARN del HTLV	En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Detección en relación con el estado de anticuerpos	Positividad al ARN del HTLV; negatividad a anti-HTLV, positividad a anti-HTLV	Muestras previas a la seroconversión (negativas a anti-HTLV) y posteriores a la seroconversión (positivas a anti-HTLV)	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Tasa de fallo del sistema	Positividad débil al ARN del HTLV	Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ARN del HTLV. Las muestras contendrán una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.	≥ 99 % positivo

(¹) Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, validación.*

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

El cuadro 1 se aplica a los análisis de primera línea para anticuerpos del VHC (anti-VHC) y a las pruebas combinadas de antígenos/anticuerpos para el VHC (VHC Ag/Ab) que no son pruebas rápidas.

El cuadro 2 se aplica a los análisis de primera línea para anti-VHC y VHC Ag/Ab que son pruebas rápidas.

El cuadro 3 se aplica a los análisis confirmatorios y suplementarios para el anti-VHC.

El cuadro 4 se aplica a las pruebas de antígeno del VHC y el VHC Ag/Ab.

El cuadro 5 se aplica a los productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ARN del VHC.

El cuadro 6 se aplica a los productos para autodiagnóstico del VHC.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: anti-VHC, VHC Ag/Ab (requisitos para detección de anticuerpos)

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	<p>≥ 400</p> <p>Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos</p> <p>Genotipos 1 a 4 del VHC: > 20 muestras por genotipo (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); genotipos 5 y 6 del VHC: > 5 muestras de cada uno; incluidas 25 muestras positivas de suero «del mismo día» (≤ 1 día después de la toma de muestras)</p>	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo».
	Series de seroconversión	<p>≥ 30 series</p> <p>Las series de seroconversión para la evaluación de las pruebas combinadas de detección de antígenos y de anticuerpos del VHC (VHC Ag/Ab) comenzarán con una o varias pruebas sanguíneas negativas e incluirán otras procedentes de series de una infección temprana por el VHC (positividad al antígeno del nucleocápside del VHC y/o al ARN del VHC, pero negatividad a anti-VHC).</p>	<p>La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.</p> <p>Las pruebas combinadas de detección del VHC Ag/Ab deberán demostrar una mayor sensibilidad en la infección temprana por el VHC en comparación con las pruebas de detección solo del anticuerpo del VHC.</p>

Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total (por ejemplo, RF+, de infecciones por virus relacionados, de embarazadas)	

⁽¹⁾ Las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y las muestras deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.

Cuadro 2. Pruebas rápidas: anti-VHC, VHC Ag/Ab (requisitos para detección de anticuerpos)

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 400 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos. Genotipos 1 a 4 del VHC: > 20 muestras por genotipo (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); genotipos 5 y 6 del VHC: > 5 muestras de cada uno;	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo».
	Series de seroconversión	≥ 30 series Las series de seroconversión para la evaluación de las pruebas combinadas de detección de antígenos y de anticuerpos del VHC (VHC Ag/Ab) comenzarán con una o varias pruebas sanguíneas negativas e incluirán otras procedentes de series de una infección temprana por el VHC (positividad al antígeno del nucleocápside del VHC y/o al ARN del VHC, pero negatividad a anti-VHC).	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica. Las pruebas combinadas de detección del VHC Ag/Ab deberán demostrar una mayor sensibilidad en la infección temprana por el VHC en comparación con las pruebas de detección solo del anticuerpo del VHC.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez) ¹	≥ 1 000	≥ 99 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 200 muestras procedentes de embarazadas ≥ 100 otras muestras con posibles reacciones cruzadas en total (por ejemplo, RF+, de infecciones relacionadas)	

Cuadro 3. Análisis confirmatorios y suplementarios: anti-VHC

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	<p>≥ 300</p> <p>Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos.</p> <p>Genotipos 1 a 4 del VHC: > 20 muestras (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); genotipo 5 del VHC: > 5 muestras; genotipo 6 del VHC: en la medida en que esté disponible</p>	Identificación como «positiva confirmada» o «indeterminada», no como «negativa»
	Series de seroconversión	≥ 15 series de seroconversión o series de bajo título	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre	≥ 200	Ausencia de resultados falsos positivos, o ausencia de neutralización
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50 en total (incluidas muestras de embarazadas, muestras con resultados indeterminados en otros análisis confirmatorios)	

Cuadro 4. Pruebas de antígenos: antígeno del VHC, VHC Ag/Ab (requisitos para detección de antígenos)

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 25 muestras positivas al antígeno del nucleocápside del VHC y/o al ARN del VHC pero negativas a anti-VHC, que comprenden los genotipos 1 a 6 del VHC (si no está disponible un genotipo, deberá justificarse)	Se identificarán como positivas todas las muestras «verdadero positivo».
	Series de seroconversión	<p>≥ 20 series de seroconversión o series de bajo título</p> <p>Las series de seroconversión para la evaluación de las pruebas combinadas de detección de antígenos y de anticuerpos del VHC comenzarán con una o varias pruebas sanguíneas negativas e incluirán otras procedentes de series de una infección temprana por el VHC (positividad al antígeno del nucleocápside del VHC y/o al ARN del VHC, pero negatividad a anti-VHC).</p>	<p>La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.</p> <p>Las pruebas combinadas de detección del antígeno y el anticuerpo del VHC deberán demostrar una mayor sensibilidad en la infección temprana por el VHC en comparación con las pruebas de detección solo del anticuerpo del VHC.</p>

Sensibilidad analítica	Patrón internacional de la OMS para el nucleocápside del VHC (PEI 129096/12)	Diluciones seriadas	
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre	≥ 200	≥ 99,5 % tras la neutralización o, si no se dispone de prueba de neutralización, tras la resolución del estado de la muestra.
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50	

Cuadro 5. Productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ARN del VHC

- En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
- La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
- La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
- Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Patrón internacional de la OMS para el ARN del VHC (o materiales de referencia calibrados)	La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente. El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit) (1). NAT cuantitativos: definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Reproducibilidad a diferentes niveles de concentración	De acuerdo con el estado actual de la técnica

Sensibilidad al genotipo VHC	Todos los genotipos/subtipos pertinentes, preferiblemente de materiales de referencia internacionales Sustitutos posibles para genotipos del VHC atípicos (que se cuantificarán mediante métodos adecuados): transcritos <i>in vitro</i> ; plásmidos	NAT cualitativos: ≥ 10 muestras por genotipo o subtipo NAT cuantitativos: diluciones seriadas para la demostración de la eficacia de la cuantificación	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas que reflejen la situación habitual de los usuarios (por ejemplo, sin selección previa de las muestras)	NAT cuantitativos: ≥ 100 Se generarán paralelamente resultados comparativos con otro sistema NAT.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
	Series de seroconversión	NAT cualitativos: ≥ 10 series Se generarán paralelamente resultados comparativos con otro sistema NAT.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Especificidad diagnóstica	Muestras de donantes de sangre	NAT cualitativos: ≥ 500 NAT cuantitativos: ≥ 100	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	> 10 muestras positivas a flavivirus humanos (por ejemplo, HGV, YFV)	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Contaminación por arrastre	Fuerte positividad al ARN del VHC; negatividad al ARN del VHC	En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Detección en relación con el estado de anticuerpos	Positividad al ARN del VHC: negatividad a anti-VHC, positividad a anti-VHC	Muestras previas a la seroconversión (anti-VHC negativo) y posteriores a la seroconversión (anti-VHC positivo)	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Tasa de fallo del sistema	Positividad débil al ARN del VHC	Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ARN del VHC. Las muestras contendrán una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.	≥ 99 % positivo

(¹) Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos*, validación.

Cuadro 6. Requisitos adicionales de productos para autodiagnóstico del VHC

Características de funcionamiento	Muestras ⁽¹⁾	Número de personas legas
Interpretación de resultados ⁽²⁾	Interpretación de resultados ⁽³⁾ por personas legas que reflejen el siguiente intervalo de niveles de reactividad: — no reactivo — reactivo — débilmente reactivo ⁽⁴⁾ — no válido	≥ 100
Sensibilidad diagnóstica	Personas legas con resultado positivo conocido	≥ 200
Especificidad diagnóstica	Personas legas que no conocen su estado	≥ 400
	Personas legas en alto riesgo de contraer la infección	≥ 200

⁽¹⁾ Para cada líquido orgánico declarado para su uso con el producto, por ejemplo sangre completa, orina, saliva, etc., la sensibilidad y la especificidad del producto para autodiagnóstico en manos de personas legas se definirán en función del estado confirmado de infección del paciente.

⁽²⁾ El estudio de interpretación de resultados incluirá la lectura y la interpretación de los resultados de pruebas por un mínimo de 100 personas legas, cada una de las cuales deberá leer resultados del intervalo especificado de niveles de reactividad del resultado. El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona legas y la lectura por la persona profesional.

⁽³⁾ Las pruebas se realizarán antes del estudio de interpretación de resultados utilizando, siempre que sea posible, el tipo de muestra previsto por el fabricante. Las pruebas podrán realizarse con muestras artificiales basadas en la matriz natural del tipo de muestra correspondiente.

⁽⁴⁾ Una proporción más elevada de muestras se situará en el intervalo débilmente positivo próximo al valor de corte o al LOD de la prueba.

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B (VHB).

El cuadro 1 se aplica a los análisis de primera línea para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y para anticuerpos contra el antígeno del nucleocápside de la hepatitis B (anti-HBc) que no son pruebas rápidas.

El cuadro 2 se aplica a los análisis de primera línea para HBsAg y anti-HBc que son pruebas rápidas.

El cuadro 3 se aplica a los análisis confirmatorios para el HBsAg.

El cuadro 4 se aplica a los análisis de los marcadores del virus de la hepatitis B: anticuerpos de superficie de la hepatitis B (anti-HBs), anticuerpo IgM contra el antígeno del nucleocápside de la hepatitis B (anti-HBc IgM), anticuerpos contra el antígeno de la hepatitis Be (anti-HBe) y antígeno de la hepatitis Be (HBeAg).

El cuadro 5 se aplica a los productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ácido desoxirribonucleico (ADN) del VHB.

El cuadro 6 se aplica a los productos para autodiagnóstico del VHB.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: HBsAg, anti-HBc

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	<p>≥ 400</p> <p>Anti-HBc: incluida la evaluación de diferentes marcadores del VHB</p> <p>HBsAg: Incluidos diferentes genotipos/subtipos/mutantes del VHB</p> <p>Anti-HBc o HBsAg: incluidas 25 muestras positivas de suero «del mismo día» (≤ 1 día después de la toma de muestras)</p>	El funcionamiento global será al menos equivalente al del producto de comparación.
	Series de seroconversión	<p>Análisis del HBsAg: ≥ 30 series</p> <p>Análisis del anti-HBc: por definir cuando estén disponibles</p>	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica (para el anti-HBc, esto se cumplirá si procede).
Sensibilidad analítica	Tercer patrón internacional de la OMS para el HBsAg (subtipos ayw1/adw2, genotipo B4 del VHB, código NIBSC: 12/226)		Para análisis del HBsAg: < 0,130 UI/ml

Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total (por ejemplo, RF+, de infecciones por virus relacionados, de embarazadas)	

⁽¹⁾ Las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y las muestras deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.

Cuadro 2. Pruebas rápidas: HBsAg, anti-HBc

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 400 incluida la evaluación de diferentes marcadores del VHB Incluidos diferentes genotipos/subtipos/mutantes del VHB	El funcionamiento global será al menos equivalente al del producto de comparación.
	Series de seroconversión	Análisis del HBsAg: ≥ 30 series Análisis del anti-HBc: por definir cuando estén disponibles	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica (para el anti-HBc, esto se cumplirá si procede).
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez)	≥ 1 000	Análisis del HBsAg: ≥ 99 % Análisis del anti-HBc: ≥ 99 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 200 muestras procedentes de embarazadas ≥ 100 otras muestras con posibles reacciones cruzadas en total (por ejemplo, RF+, de infecciones relacionadas)	

Cuadro 3. Análisis confirmatorios: HBsAg

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 300 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección Incluidas 20 muestras «fuertemente positivas» (> 26 UI/ml); 20 muestras en el intervalo del valor de corte	Identificación correcta como positiva (o indeterminada), no negativa
	Series de seroconversión	≥ 15 series de seroconversión o series de bajo título	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.
Sensibilidad analítica	Tercer patrón internacional de la OMS para el HBsAg, subtipos ayw1/adw2, genotipo B4 del VHB, código NIBSC: 12/226		
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 10 muestras falsas positivas que estén disponibles de las utilizadas en la evaluación del funcionamiento del análisis de primera línea	Ausencia de resultados falsos positivos, o ausencia de neutralización
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50	

Cuadro 4. Análisis de los marcadores del VHB: anti-HBs, IgM anti-HBc, anti-HBe, HBeAg

Características de funcionamiento		anti-HBs	IgM anti-HBc	anti-HBe	HBeAg	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 100 personas vacunadas ≥ 100 personas infectadas de forma natural	≥ 200 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección (aguda, crónica, etc.)	≥ 200 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección (aguda, crónica, etc.)	≥ 200 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección (aguda, crónica, etc.)	≥ 98 % (para el IgM anti-HBc: aplicable únicamente a muestras de la fase aguda de la infección)
	Series de seroconversión	10 series de seroconversión o series de seguimiento de anti-HBs	Cuando estén disponibles	Cuando estén disponibles	Cuando estén disponibles	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica (para el IgM anti-HBc, el anti-HBe y el HBeAg, esto se cumplirá si procede)

Sensibilidad analítica	Patrones	Segundo patrón internacional de la OMS para la inmunoglobulina del antígeno de superficie anti-hepatitis B (anti-HBs), humana. Código NIBSC: 07/164		Primer patrón internacional de la OMS para el antígeno e del virus anti-hepatitis B (anti-HBe), código PEI 129095/12	Primer patrón internacional de la OMS para el antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg), código PEI 129097/12 HBe	anti-HBs: < 10 mUI/ml
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 500 Incluidas muestras clínicas ≥ 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 200 donaciones de sangre ≥ 200 muestras clínicas ≥ 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 200 donaciones de sangre ≥ 200 muestras clínicas ≥ 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 200 donaciones de sangre ≥ 200 muestras clínicas ≥ 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 98 %

Cuadro 5. Productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ADN del VHB

- En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
- La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
- La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
- Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Patrón internacional de la OMS para el ADN del VHB (o materiales de referencia calibrados)	La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente. El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit). ⁽¹⁾ NAT cuantitativos: definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Reproducibilidad a diferentes niveles de concentración	De acuerdo con el estado actual de la técnica

Sensibilidad al genotipo VHB	Serie de Referencia Internacional de la OMS para el ADN del VHB (genotipos del VHB) Todos los genotipos/subtipos pertinentes, preferiblemente de materiales de referencia internacional Sustitutos posibles para genotipos del VHB atípicos (que se cuantificarán mediante métodos adecuados): plásmidos; ADN sintético	NAT cualitativos: al menos 10 muestras por genotipo o subtipo NAT cuantitativos: diluciones seriadas para la demostración de la eficacia de la cuantificación	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas que reflejen la situación habitual de los usuarios (sin selección previa de las muestras)	NAT cuantitativos: ≥ 100 Se generarán paralelamente resultados comparativos con otro sistema NAT.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
	Series de seroconversión	NAT cualitativos: ≥ 10 series Se generarán paralelamente resultados comparativos con otro sistema NAT.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Especificidad diagnóstica	Muestras de donantes de sangre	NAT cualitativos: ≥ 500 NAT cuantitativos: ≥ 100	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas		De acuerdo con el estado actual de la técnica
Contaminación por arrastre	Fuerte positividad al ADN del VHB; negatividad al ADN del VHB	En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Detección en relación con el estado de anticuerpos	Positividad al ADN del VHB; negatividad a anti-VHB, positividad a anti-VHB	Muestras previas a la seroconversión (negativas a anti-VHB) y posteriores a la seroconversión (positivas a anti-VHB)	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Tasa de fallo del sistema	Positividad débil al ADN del VHB	Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ADN del VHB. Las muestras contendrán una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.	≥ 99 % positivo

(¹) Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, validación.*

Cuadro 6. Requisitos adicionales de productos para autodiagnóstico del VHB

Características de funcionamiento	Muestras ⁽¹⁾	Número de personas legas
Interpretación de resultados ⁽²⁾	Interpretación de resultados ⁽³⁾ por personas legas que reflejen el siguiente intervalo de niveles de reactividad: — no reactivo — reactivo — débilmente reactivo ⁽⁴⁾ — no válido	≥ 100
Sensibilidad diagnóstica	Personas legas con resultado positivo conocido	≥ 200
Especificidad diagnóstica	Personas legas que no conocen su estado	≥ 400
	Personas legas en alto riesgo de contraer la infección	≥ 200

⁽¹⁾ Para cada líquido orgánico declarado para su uso con el producto, por ejemplo sangre completa, orina, saliva, etc., la sensibilidad y la especificidad del producto para autodiagnóstico en manos de personas legas se definirán en función del estado confirmado de infección del paciente.

⁽²⁾ El estudio de interpretación de resultados incluirá la lectura y la interpretación de los resultados de pruebas por un mínimo de 100 personas legas, cada una de las cuales deberá leer resultados del intervalo especificado de niveles de reactividad del resultado. El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona legas y la lectura por la persona profesional.

⁽³⁾ Las pruebas se realizarán antes del estudio de interpretación de resultados utilizando, siempre que sea posible, el tipo de muestra previsto por el fabricante. Las pruebas podrán realizarse con muestras artificiales basadas en la matriz natural del tipo de muestra correspondiente.

⁽⁴⁾ Una proporción más elevada de muestras se situará en el intervalo débilmente positivo próximo al valor de corte o al LOD de la prueba.

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS D (VHD)

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de la hepatitis D (VHD).

El cuadro 1 se aplica a los productos destinados a la detección (incluida la confirmación) o la cuantificación de los siguientes marcadores del virus de la hepatitis D: anticuerpos contra el virus de la hepatitis D (anti-VHD), anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis D (IgM anti-VHD), antígeno delta.

El cuadro 2 se aplica a los productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ARN del VHD.

Cuadro 1. Análisis de los marcadores del VHD: anti-VHD, IgM anti-VHD, antígeno delta

Características de funcionamiento		anti-VHD	IgM anti-VHD	Antígeno delta	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 100 Marcadores especificadores de coinfección por el VHB	≥ 50 Marcadores especificadores de coinfección por el VHB	≥ 10 Marcadores especificadores de coinfección por el VHB	≥ 98 %
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 200 Incluidas muestras clínicas ≥ 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 200 Incluidas muestras clínicas ≥ 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 200 Incluidas muestras clínicas ≥ 50 muestras potencialmente interferentes	≥ 98 %

Cuadro 2. Productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ARN del VHD

1. En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
2. La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
3. La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
4. Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Primer patrón internacional de la OMS para el ARN del VHD, código PEI 7657/12	La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente. El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit ⁽¹⁾). NAT cuantitativos: definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Reproducibilidad a diferentes niveles de concentración	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad al genotipo VHD	Todos los genotipos/subtipos pertinentes, preferiblemente de materiales de referencia internacional Sustitutos posibles para genotipos del VHD atípicos (que se cuantificarán mediante métodos adecuados): plásmidos; ARN sintético	NAT cuantitativos: diluciones seriadas para la demostración de la eficacia de la cuantificación	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Especificidad diagnóstica	Muestras de donantes de sangre	NAT cualitativos: ≥ 100 NAT cuantitativos: ≥ 100	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas		De acuerdo con el estado actual de la técnica
Contaminación por arrastre	Fuerte positividad al ARN del VHD; negatividad al ARN del VHD	En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Tasa de fallo del sistema	Positividad débil al ARN del VHD	Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ARN del VHD. Las muestras contendrán una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.	≥ 99 % positivo

⁽¹⁾ Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, validación.*

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN DE MARCADORES DE LA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JACOB (v-ECJ)

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección de marcadores de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (v-ECJ).

El cuadro 1 se aplica a los productos destinados a la detección de marcadores de v-ECJ.

Cuadro 1. Dispositivos para la detección de marcadores de v-ECJ

Características de funcionamiento	Material	Número de muestras	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Inóculos cerebrales de v-ECJ en plasma humano (número de referencia de la OMS NHBV0/0003)	≥ 24 muestras paralelas de cada una de tres diluciones del material número NHBV0/0003 de la OMS (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	Detección en 23 de las 24 muestras paralelas a 1×10^4
	Inóculos esplénicos de v-ECJ en plasma humano (homogeneizado de bazo al 10 %, número de referencia NIBSC NHSY0/0009)	≥ 24 muestras paralelas de cada una de tres diluciones del material número NIBSC NHSY0/0009 (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	Detección en 23 de las 24 muestras paralelas a 1×10
Sensibilidad diagnóstica	Muestras de modelos animales apropiados	Las disponibles, tantas como sea razonablemente posible, y ≥ 10 muestras	90 %
	Muestras humanas con v-ECJ clínica conocida	Las disponibles, tantas como sea razonablemente posible, y ≥ 10 muestras	90 %
		Solamente si no se dispone de 10 muestras: — se someterán a ensayo entre 6 y 9 muestras; — se someterán a ensayo todas las muestras disponibles.	máximo un resultado falso negativo
Especificidad analítica	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100	
Especificidad diagnóstica	Muestras normales de plasma humano procedentes de zonas con baja exposición a la encefalopatía espongiforme bovina (EEB)	≥ 5 000	≥ 99,5 %

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el citomegalovirus (CMV).

El cuadro 1 se aplica a los análisis de primera línea para anticuerpos totales contra el CMV (anti-CMV total) y anticuerpos IgG contra el CMV (anti-CMV IgG).

El cuadro 2 se aplica a los productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ADN del CMV.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: anti-CMV total y anti-CMV IgG

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 400 incluidas muestras de infecciones por el CMV recientes y pasadas, muestras positivas de títulos bajos y altos	Sensibilidad ≥ 99 % para infecciones pasadas confirmables ⁽¹⁾ ; la sensibilidad global, incluida la infección reciente ⁽²⁾ , será al menos equivalente a la del producto de comparación.
	Series de seroconversión	Se someterán a ensayo cuando estén disponibles.	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.
Sensibilidad analítica	Patrones	Patrón internacional de la OMS para anti-CMV IgG (código PEI 136616/17) En caso de determinación del título y cuantificación	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 400 ⁽³⁾ muestras negativas a CMV de donantes no seleccionados, en comparación con otra prueba de CMV	≥ 99 %
	Pacientes hospitalizados ⁽⁴⁾	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas ⁽⁵⁾	≥ 100 en total (por ejemplo, RF+, virus u otros agentes infecciosos relacionados, embarazadas, etc.)	

⁽¹⁾ Incluidas pruebas de otros parámetros del CMV (por ejemplo, CMV-IgM, avidéz, inmunotransferencia) o muestras anteriores / de seguimiento para determinar el estado real de la muestra.

⁽²⁾ Pruebas suplementarias para confirmar la infección reciente por CMV (primaria o reinfección): por ejemplo, CMV-IgM, IgG-avidéz, análisis de inmunotransferencia.

⁽³⁾ Correspondiente a un número inicial de 1 000 donantes con una prevalencia estimada de CMV del 60 %.

⁽⁴⁾ Incluidos los que esperan trasplante.

⁽⁵⁾ Incluidos virus β-herpes relacionados (VHH-6, VHH-7).

Cuadro 2. Productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ADN del CMV

1. En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
2. La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
3. La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
4. Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Primer patrón internacional de la OMS para el ADN del CMV humano (09/162; 5 000 000 UI/vial) (o materiales de referencia calibrados)	La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente. El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit) ⁽¹⁾ . NAT cuantitativos: definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Reproducibilidad a diferentes niveles de concentración	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad diagnóstica Sensibilidad a la cepa del CMV	Muestras de pacientes determinadas como positivas al ADN del CMV por un producto de comparación Se podrán sustituir por diluciones seriadas de cultivos celulares positivos al CMV	NAT cualitativos: ≥ 100 NAT cuantitativos: ≥ 100 diluciones seriadas para la demostración de la eficacia de la cuantificación	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Especificidad diagnóstica	Muestras de donantes de sangre	NAT cualitativos: ≥ 500 NAT cuantitativos: ≥ 100	De acuerdo con el estado actual de la técnica

Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	<p>≥ 20 muestras en total</p> <p>Incluidas las muestras humanas positivas a herpesvirus humanos relacionados, por ejemplo EBV, VHH6, VVZ</p> <p>Se podrán sustituir por cultivos celulares positivos a herpesvirus</p>	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Contaminación por arrastre	Fuerte positividad al ADN del CMV; negatividad al ADN del CMV	En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Tasa de fallo del sistema	Positividad débil al ADN del CMV	Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ADN del CMV. Las muestras contendrán una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.	≥ 99 % positivo

(¹) Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, validación.*

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

El cuadro 1 se aplica a los análisis ensayos de primera línea para anticuerpos IgG contra el antígeno de la cápside viral del VEB (anti-VEB VCA IgG).

El cuadro 2 se aplica a los productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ADN del VEB.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: anti-VEB VCA IgG

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 400 incluidas muestras de infecciones por el VEB recientes y pasadas, muestras positivas de títulos bajos y altos	≥ 99 % para infecciones pasadas confirmables ⁽¹⁾ ; la sensibilidad global, incluida la infección reciente ⁽²⁾ será al menos equivalente a la del producto de comparación.
	Series de seroconversión	Se someterán a ensayo cuando estén disponibles.	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.
Sensibilidad analítica	Patrones	Reactivos de referencia internacional, cuando estén disponibles	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 200 ⁽³⁾ negativos a VEB de donantes no seleccionados, en comparación con otro producto de VEB.	≥ 99 %
	Pacientes hospitalizados ⁽⁴⁾	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total (por ejemplo, RF+, virus u otros agentes infecciosos relacionados, embarazadas, etc.)	

⁽¹⁾ Incluidas pruebas de otros marcadores y parámetros del VEB (por ejemplo, VCA-IgM, EBNA-1 IgG, inmunotransferencia) o muestras anteriores / de seguimiento para determinar el estado real de la muestra.

⁽²⁾ Pruebas suplementarias para confirmar la infección reciente por VEB: por ejemplo, VCA-IgM, IgG-avidez, análisis de inmunotransferencia.

⁽³⁾ Con una prevalencia asumida de VEB del 80 % correspondiente a un número inicial de 1 000 donantes.

⁽⁴⁾ Incluidos los que esperan trasplante.

Cuadro 2. Productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ADN del VEB

1. En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
2. La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
3. La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
4. Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Primer patrón internacional de la OMS para el ADN del VEB humano (09/260; 5 000 000 UI/vial) (o materiales de referencia calibrados)	La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente. El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit) ⁽¹⁾ . NAT cuantitativos: definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Reproducibilidad a diferentes niveles de concentración	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad diagnóstica Sensibilidad a la cepa del VEB	Muestras de pacientes determinadas como positivas al ADN del EBV por un producto de comparación Se podrán sustituir por diluciones seriadas de cultivos celulares positivos al VEB	NAT cualitativos: ≥ 100 NAT cuantitativos: ≥ 100 diluciones seriadas para la demostración de la eficacia de la cuantificación	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	NAT cualitativos: ≥ 500 NAT cuantitativos: ≥ 100	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 20 muestras en total Incluidas las muestras humanas positivas a herpesvirus humanos relacionados, por ejemplo CMV, VHH6, VVZ Se podrán sustituir por cultivos celulares positivos a herpesvirus	De acuerdo con el estado actual de la técnica

Contaminación por arrastre	Fuerte positividad al ADN del VEB; negatividad al ADN del VEB	En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Tasa de fallo del sistema	Positividad débil al ADN del VEB	Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ADN del VEB. Las muestras contendrán una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.	≥ 99 % positivo

(¹) Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos*, validación.

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR *TREPONEMA PALLIDUM*

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección de marcadores de *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

El cuadro 1 se aplica a los análisis de primera línea para anticuerpos contra *T. pallidum* (anti-*T. pallidum*).

El cuadro 2 se aplica a los análisis confirmatorios y suplementarios para el anti-*T. pallidum*.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: anti-*T. pallidum*

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 200 muestras positivas en total, en diferentes fases de la infección, si existen, incluidas muestras fuertemente positivas y débilmente positivas, identificadas como positivas a diferentes anticuerpos contra <i>T. pallidum</i> por al menos dos pruebas serológicas diferentes (una de las cuales será un inmunoanálisis enzimático)	≥ 99,5 % de sensibilidad global
	Series de seroconversión	Al menos 1 serie de seroconversión, ≥ 1 si es posible, incluidas muestras individuales de la fase temprana de la infección	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.
Sensibilidad analítica	Patrones	Patrones internacionales de la OMS Código NIBSC 05/132, cuando esté disponible	
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total, incluidas las muestras siguientes: positiva a <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> confirmado por inmunotransferencia IgG; positiva a anti-VIH; RF+; otros agentes microbianos/infecciosos relacionados; pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES); anticuerpos antifosfolípidicos positivos; embarazadas, etc.	

⁽¹⁾ Las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y las muestras deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.

Cuadro 2. Análisis confirmatorios y suplementarios: anti-*T. pallidum*

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 300 muestras positivas en diferentes fases de la infección (sífilis primaria temprana, fase secundaria y sífilis tardía), incluidas muestras fuertemente positivas, 50 muestras débilmente positivas, identificadas por al menos dos pruebas serológicas diferentes (una de las cuales será un inmunoanálisis enzimático) para diferentes anticuerpos contra <i>T. pallidum</i>	99 % de identificación como «positiva confirmada» o «indeterminada»
	Series de seroconversión	Al menos 1 serie de seroconversión, ≥ 1 si es posible, incluidas muestras individuales de la fase temprana de la infección	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.
Sensibilidad analítica	Patrones	Patrones internacionales de la OMS Código NIBSC 05/132	
Especificidad diagnóstica	Donantes de sangre	≥ 200	≥ 99 %
	Muestras clínicas	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50 en total, incluidas muestras de embarazadas y muestras con resultados indeterminados en otros análisis confirmatorios.	

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI*

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

El cuadro 1 se aplica a los análisis de primera línea para anticuerpos contra *T. cruzi* (anti-*T. cruzi*).

El cuadro 2 se aplica a los análisis confirmatorios y suplementarios para el anti-*T. cruzi*.

El cuadro 3 se aplica a los productos NAT cualitativos y cuantitativos para el ADN de *T. cruzi*.

Cuadro 1. Análisis de primera línea: anti-*T. cruzi*

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 400 muestras positivas, incluidas muestras fuertemente positivas a diferentes anticuerpos contra <i>T. cruzi</i> confirmadas por al menos dos pruebas serológicas diferentes. De estas 400, ≥ 25 muestras positivas a parásitos, confirmadas mediante detección directa.	99,5 % de sensibilidad global
	Series de seroconversión	Por definir cuando estén disponibles	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica.
Sensibilidad analítica	Patrones	Patrones internacionales de la OMS Código NIBSC: 09/186 Código NIBSC: 09/188	
Especificidad diagnóstica	Donantes no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez) ⁽¹⁾	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Pacientes hospitalizados	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total, incluidas las muestras siguientes: positivas por el anti- <i>Toxoplasma gondii</i> ; al menos 5 muestras positivas por el anti- <i>Leishmania</i> ; RF+; agentes microbianos u otros agentes infecciosos relacionados; pacientes con LES; pacientes anticuerpos antifosfolípidos positivos; embarazadas, etc.	

⁽¹⁾ Las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y las muestras deberán provenir de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.

Cuadro 2. Análisis confirmatorios y suplementarios: anti-*T. cruzi*

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 300 muestras positivas, incluidas muestras fuertemente positivas a diferentes anticuerpos contra <i>T. cruzi</i> confirmadas por al menos dos pruebas serológicas diferentes. De estas 300, ≥ 25 muestras positivas a parásitos, confirmadas mediante detección directa.	≥ 99 % de identificación como «positiva confirmada» o «indeterminada»
	Series de seroconversión	Según disponibilidad	La sensibilidad diagnóstica durante la fase de seroconversión corresponderá al estado actual de la técnica, si procede.
Sensibilidad analítica	Patrones	Patrones internacionales de la OMS Código NIBSC: 09/186 Código NIBSC: 09/188	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 200	≥ 99 %
	Muestras clínicas	≥ 200	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50 en total, incluidas muestras de embarazadas y muestras con resultados indeterminados en otros análisis confirmatorios.	

Cuadro 3. Productos NAT para el ADN de *T. cruzi*

1. En el caso de los productos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra (control interno) responderá al estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
2. La detección del genotipo y/o del subtipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.
3. La posible reactividad cruzada de secuencias de ácido nucleico no diana se analizará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras seleccionadas.
4. Los resultados de los productos NAT cuantitativos serán trazables a patrones internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

Características de funcionamiento	Muestras	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad analítica	Preparado de referencia interno caracterizado (mientras no se disponga de materiales de referencia internacional)	La sensibilidad NAT y el LOD NAT se validarán mediante diluciones seriadas de materiales de referencia, ensayos con muestras paralelas (24 como mínimo) a diferentes concentraciones del analito, incluso las que muestran una transición de resultados positivos a negativos con el producto NAT correspondiente. El LOD se expresará como 95 % del valor de corte positivo (UI/ml) tras el análisis estadístico (por ejemplo, Probit) ⁽¹⁾ .	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Sensibilidad diagnóstica: diferentes cepas / cepas aisladas de <i>T. cruzi</i>	Muestras de pacientes de diferentes regiones determinadas como positivas al ADN de <i>T. cruzi</i> por un producto de comparación; variantes de secuencia	≥ 100 Se podrán sustituir por diluciones seriadas de cultivos celulares positivos a <i>T. cruzi</i> (cepas aisladas) o de materiales positivos a <i>T. cruzi</i> de modelos animales	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 100	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 10 muestras humanas positivas a otros parásitos, por ejemplo, especies de <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> . Se podrán sustituir por cultivos celulares positivos	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Contaminación por arrastre		En los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de <i>T. cruzi</i> de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos de <i>T. cruzi</i> que se produzcan de forma natural.	De acuerdo con el estado actual de la técnica
Tasa de fallo del sistema		Se someterán a ensayo ≥ 100 muestras débilmente positivas al ADN de <i>T. cruzi</i> . Las muestras contendrán una concentración de <i>T. cruzi</i> equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración de <i>T. cruzi</i> .	≥ 99 % positivo

⁽¹⁾ Referencia: Farmacopea Europea 9.0, 2.6.21. *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos*, validación.

ESPECIFICACIONES COMUNES PARA LOS PRODUCTOS DESTINADOS A LA DETECCIÓN O CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DE INFECCIÓN POR EL CORONAVIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE 2

Ámbito de aplicación

El presente anexo se aplica a los productos destinados a la detección o cuantificación de marcadores de infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

El cuadro 1 se aplica a los siguientes análisis de primera línea (incluidas las pruebas rápidas) para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2): anticuerpo total, IgG solo, IgG combinado con IgM y/o IgA.

El cuadro 2 se aplica a los análisis de primera línea (incluidas las pruebas rápidas) para la detección de IgM y/o IgA anti-SARS-CoV-2.

El cuadro 3 se aplica a los análisis confirmatorios o suplementarios para el anti-SARS-CoV-2.

El cuadro 4 se aplica a las pruebas de antígenos del SARS-CoV-2, incluidas las pruebas rápidas de antígenos.

El cuadro 5 se aplica a los análisis NAT para el ARN del SARS-CoV-2.

El cuadro 6 se aplica a los productos para autodiagnóstico de antígenos del SARS-CoV-2 que ya se han sometido a una evaluación del funcionamiento para uso profesional.

El cuadro 7 se aplica a los productos para autodiagnóstico de anticuerpos del SARS-CoV-2 que ya se han sometido a una evaluación del funcionamiento para uso profesional.

Cuadro 1. Análisis de primera línea (incluidas las pruebas rápidas) para la detección de anti-SARS-CoV-2: anticuerpo total, IgG solo, IgG combinado ⁽¹⁾ con IgM y/o IgA.

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	<p>≥ 400 incluidas muestras de la fase temprana de la infección y posteriores a la seroconversión ⁽²⁾ (de los primeros 21 días y después de los 21 días siguientes a la aparición de los síntomas); incluidas muestras de individuos asintomáticos o con síntomas subclínicos o leves (tratamiento ambulatorio); incluidas muestras de títulos bajos y altos; incluidas muestras de individuos vacunados, si procede ⁽³⁾; consideración de variantes genéticas</p>	Sensibilidad ≥ 90 % ⁽⁴⁾ para muestras tomadas > 21 días después de la aparición de los síntomas ⁽⁵⁾ ; la sensibilidad global, incluida la fase temprana de la infección, será al menos equivalente a la del producto de comparación ⁽⁶⁾ .
	Series de seroconversión	En la medida en que esté disponible	Sensibilidad a la seroconversión comparable a otros productos con el marcado CE

Sensibilidad analítica	Preparados de referencia	Patrón internacional de la OMS para el antiSARS-CoV-2 (código NIBSC 20/136); Serie de Referencia Internacional de la OMS para anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (códigos NIBSC 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	Patrón internacional: para determinación de títulos / resultado cuantitativo ⁽⁷⁾ ; Serie de Referencia: todos los análisis de anticuerpos
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas ⁽⁸⁾	≥ 400 muestras de individuos no infectados y no vacunados ⁽⁹⁾	Especificidad > 99 % ⁽¹⁰⁾
		≥ 200 pacientes hospitalizados (sin infección por el SARS-CoV-2)	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total incluidos RF+, embarazadas, muestras con anticuerpos contra los coronavirus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1 y otros patógenos de enfermedades respiratorias como gripe A, B, VRS, etc.	

⁽¹⁾ Declaración de funcionamiento del resultado global combinado; para los dispositivos con declaraciones separadas para IgM y/o IgA, véase el cuadro 2.

⁽²⁾ Se facilitará información detallada sobre el intervalo de tiempo entre la toma de muestras y la aparición de los síntomas (o el momento de la infección, si se conoce).

⁽³⁾ El fabricante justificará la idoneidad y el calendario para la evaluación de la sensibilidad de los anticuerpos pertinentes en individuos vacunados.

⁽⁴⁾ Sobre la base de un resultado positivo confirmado de los análisis NAT para el SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ La declaración de sensibilidad se especificará en relación con el tiempo transcurrido entre la toma de muestras tras la aparición de los síntomas o el diagnóstico PCR inicial y la prueba.

⁽⁶⁾ Marcado CE de clase D con arreglo al Reglamento (UE) 2017/746, si está disponible.

⁽⁷⁾ Se aplica a los análisis cuantitativos si también son análisis de primera línea.

⁽⁸⁾ Las muestras negativas serán de individuos sin antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 (previas a la pandemia, si existen).

⁽⁹⁾ Podrán incluirse, si procede, individuos vacunados con un antígeno distinto del utilizado en el producto.

⁽¹⁰⁾ Los resultados falsos positivos se resolverán mediante nuevas pruebas con otros análisis serológicos del SARS-CoV-2, si fuera necesario con diferencias en el diseño de la prueba y en el revestimiento de antígenos respecto a la prueba inicial y/o con pruebas confirmatorias.

Cuadro 2. Análisis de primera línea (incluidas las pruebas rápidas) para la detección de anti-SARS-CoV-2: detección de IgM y/o IgA

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 200 ⁽¹⁾ Muestras ⁽²⁾ con una proporción significativa de la fase temprana de la infección (de los 21 días siguientes a la aparición de los síntomas) en comparación con muestras posteriores a la seroconversión (> 21 días después de la aparición de los síntomas); incluidas muestras de individuos asintomáticos o con síntomas subclínicos o leves (tratamiento ambulatorio); incluidos individuos recién vacunados ⁽³⁾ , si procede; consideración de variantes genéticas	Sensibilidad ≥ 80 % ⁽⁴⁾ en el caso de las muestras tomadas durante los primeros 21 días después de la aparición de los síntomas ⁽⁵⁾ ; la sensibilidad global será al menos equivalente a la del producto de comparación ⁽⁶⁾ del mismo tipo (por ejemplo, IgM y/o IgA).

Series de seroconversión	En la medida en que esté disponible	Sensibilidad a la seroconversión comparable a otros productos con el marcado CE	No aplicable
Sensibilidad analítica	Patrones	No aplicable	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas ⁽⁷⁾	≥ 200 muestras de individuos no infectados y no vacunados ⁽⁸⁾	Especificidad ≥ 98 % ⁽⁹⁾
		≥ 100 de pacientes hospitalizados (sin infección por el SARS-CoV-2)	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 100 en total incluidos RF+, embarazadas, muestras con anticuerpos contra los coronavirus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1 y otros patógenos de enfermedades respiratorias como gripe A, B, VRS, etc.	

⁽¹⁾ En el caso de productos que detecten tanto IgM como IgA, 200 por cada marcador IgM e IgA.

⁽²⁾ Se facilitará información detallada sobre el intervalo de tiempo entre la toma de muestras y la aparición de los síntomas (o el momento de la infección, si se conoce).

⁽³⁾ El fabricante justificará la idoneidad y el calendario para la evaluación de la sensibilidad de IgM e IgA en individuos vacunados.

⁽⁴⁾ Diagnóstico basado en un resultado positivo confirmado de los análisis NAT para el SARS-CoV-2.

⁽⁵⁾ La declaración de sensibilidad se especificará en relación con el tiempo transcurrido entre la toma de muestras tras la aparición de los síntomas o el diagnóstico PCR inicial y la prueba.

⁽⁶⁾ Marcado CE de clase D con arreglo al Reglamento (UE) 2017/746, si está disponible.

⁽⁷⁾ Las muestras negativas serán de individuos sin antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 (previas a la pandemia, si existen).

⁽⁸⁾ Podrán incluirse, si procede, individuos vacunados con un antígeno distinto del utilizado en el producto.

⁽⁹⁾ Los resultados falsos positivos se resolverán mediante nuevas pruebas con otros análisis serológicos del SARS-CoV-2, si fuera necesario con diferencias en el diseño de la prueba y en el revestimiento de antígenos respecto a la prueba inicial y/o con pruebas confirmatorias. La aclaración de resultados falsos positivos puede incluir además pruebas para detectar la presencia de otros tipos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (IgA, IgG, anticuerpo total).

Cuadro 3. Análisis confirmatorios o suplementarios ⁽¹⁾ para el anti-SARS-CoV-2

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 200 incluidas muestras previas y posteriores a la seroconversión (de los primeros 21 días y después de los 21 días siguientes a la aparición de los síntomas)	Determinación correcta como «positiva» (o «indeterminada»)
	Series de seroconversión o series de bajo título	en la medida en que esté disponible	

Sensibilidad analítica	Patrones	No aplicable	No aplicable
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas ⁽²⁾	≥ 200 de población no infectada / no vacunada	Ausencia de resultados falsos positivos; determinación correcta como «negativa» (o «indeterminada»)
		≥ 200 de pacientes hospitalizados (sin infección por el SARS-CoV-2)	
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50 en total incluidas muestras con anticuerpos contra los coronavirus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1 y otros patógenos de enfermedades respiratorias como gripe A, B, VRS, etc.; incluidas muestras con resultados indeterminados o falsos positivos en otros análisis del anti-SARS-CoV-2	

⁽¹⁾ Por ejemplo, inmunotransferencia con antígenos distintos de los utilizados en la prueba inicial de detección de anticuerpos.

⁽²⁾ Las muestras negativas serán de individuos sin antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 (previas a la pandemia, si existen).

Cuadro 4. Pruebas de antígenos (incluidas las pruebas rápidas): SARS-CoV-2

Características de funcionamiento	Muestra	Número de muestras, características, uso	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	≥ 100 ⁽¹⁾ muestras positivas ⁽²⁾ NAT de infección temprana en los primeros 7 días después de la aparición de los síntomas ⁽³⁾ ; las muestras representarán cargas víricas que se produzcan de forma natural ⁽⁴⁾ ; consideración de variantes genéticas ⁽⁵⁾ ; consideración de las variaciones en la recogida y/o manipulación de muestras ⁽⁶⁾	Detección de > 80 % (pruebas rápidas); detección de > 85 % (análisis de laboratorio ⁽⁷⁾); en relación con los análisis NAT para el SARS-CoV-2 ⁽⁸⁾ , ⁽⁹⁾
Sensibilidad analítica	Patrones	Tan pronto como esté disponible	Establecimiento de un LOD ⁽¹⁰⁾
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	≥ 300 de individuos no infectados	Especificidad > 98 % (pruebas rápidas) Especificidad > 99 % (análisis de laboratorio ⁽⁷⁾)
		≥ 100 de pacientes hospitalizados	Se identificarán las posibles limitaciones de la especificidad, si las hubiera.
Reactividad cruzada	Muestras con posibles reacciones cruzadas	≥ 50 en total incluidas muestras positivas de los coronavirus humanos endémicos 229E, OC43, NL63, HKU1; gripe A, B, VRS y otros patógenos de enfermedades respiratorias, aptos para el diagnóstico diferencial; incluidas bacterias ⁽¹¹⁾ presentes en la zona de toma de muestras	

- (¹) Si el producto está destinado a su uso para más de un tipo de muestra, se requerirán 100 muestras para cada tipo. Si esto no es posible en circunstancias excepcionales (por ejemplo, si la recogida de muestras es muy invasiva), el fabricante lo justificará y aportará pruebas de la equivalencia matricial.
- (²) La toma de muestras se emparejará para pruebas de antígenos y NAT, por ejemplo, dos muestras simultáneas de cada individuo o, preferiblemente, pruebas NAT y de antígenos para una misma muestra (por ejemplo, del eluido de un hisopo); el tampón / medio de transporte será compatible con las pruebas de antígenos; se comunicará claramente cualquier cambio de volumen en el tampón o medio de captación de muestras entre la prueba de antígeno y el producto NAT.
- (³) O del momento de la infección, si se conoce, teniendo en cuenta el tiempo de incubación.
- (⁴) Es decir, sin preselección; se mostrarán las cargas víricas y su distribución, por ejemplo, caracterizadas por valores del umbral de ciclo (Ct) de RT-PCR; o se transformarán en carga vírica por ml de muestra, si procede.
- (⁵) En función del diseño del producto y de la naturaleza de la variante genética. A efectos de evaluación, se representarán al menos 3 muestras por cada variante genética en cuestión.
- (⁶) Los artículos para la recogida y la extracción de muestras, como hisopos, tampones de extracción, etc., formarán parte de la evaluación. Si en el producto no se incluye la toma de muestras o la preparación patentados, se investigará el funcionamiento del producto para una gama de productos de toma de muestras aplicable. Si la prueba de la muestra no se realiza de inmediato, por ejemplo, si se realiza después de un determinado tiempo de transporte, se investigará la estabilidad del antígeno.
- (⁷) Distintas de las pruebas rápidas, es decir, productos oficiales de laboratorio, por ejemplo, inmunoanálisis enzimático, pruebas automatizadas, etc.
- (⁸) La sensibilidad de $\geq 80\%$, o de $\geq 85\%$ en su caso, será para todos los tipos de muestras declarados. Todos los tipos de muestras declarados se compararán con los resultados de los análisis NAT emparejados de muestras nasofaríngeas.
- (⁹) Se demostrará la relación entre la sensibilidad de la prueba de antígenos y de la NAT; la sensibilidad puede mostrarse en relación con diferentes intervalos de carga vírica y con el umbral de infectividad. Se describirán las NAT y el método de extracción utilizados.
- (¹⁰) A menos que se disponga de un patrón internacional, la sensibilidad analítica podrá someterse a ensayo mediante diluciones seriadas de preparados víricos internos, en comparación con otras pruebas de antígenos y NAT; si se utiliza un virus inactivado, se investigará el efecto de la inactivación y la congelación/descongelación sobre el antígeno.
- (¹¹) Por ejemplo, estafilococos y estreptococos con expresión de proteínas A o G.

Cuadro 5. Productos NAT para el ARN del SARS-CoV-2

Características de funcionamiento	Muestra	Cualitativo para el ARN del SARS-CoV-2	Cuantitativo para el ARN del SARS-CoV-2
Sensibilidad			
Sensibilidad analítica: LOD	Primer patrón internacional de la OMS para el ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC 20/146; 7,70 Log ₁₀ UI/ml) Patrones secundarios calibradas respecto al patrón internacional de la OMS	Según la directriz de validación de NAT de la Farmacopea Europea: varias diluciones seriadas en concentración limítrofe; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) basado en un mínimo de 24 muestras paralelas; cálculo del 95 % del valor de corte	Según la directriz de validación de NAT de la Farmacopea Europea: varias diluciones seriadas de preparados de referencia calibrados en concentración limítrofe; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) basado en un mínimo de 24 muestras paralelas; cálculo del 95 % del valor de corte como LOD
Límite de cuantificación; características de cuantificación	Primer patrón internacional de la OMS para el ARN del SARS-CoV-2 (código NIBSC 20/146; 7,70 Log ₁₀ UI/ml) Patrones secundarios calibradas respecto al patrón internacional de la OMS		Diluciones (semi-log ₁₀ o menos) de preparados de referencia calibrados; determinación del límite de cuantificación inferior, superior, LOD, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Se puede utilizar ácido nucleico diana sintético como patrón secundario para alcanzar niveles de concentración superiores. Se mostrará la reproducibilidad a diferentes niveles de concentración

Sensibilidad diagnóstica: ARN de diferentes cepas del SARS-CoV-2	Muestras de pacientes de diferentes regiones y agrupamientos de brotes determinadas como positivas al ARN del SARS-CoV-2 por un producto de comparación; variantes de secuencia Se podrán sustituir por diluciones seriadas de cultivos celulares positivos al SARS-CoV-2 (cepas aisladas)	≥ 100 (1)	
Eficacia de la cuantificación	Muestras de pacientes de diferentes regiones y agrupamientos de brotes positivas al ARN del SARS-CoV-2; variantes de secuencia con valores cuantitativos obtenidos por un producto de comparación Se podrán sustituir por diluciones seriadas de cultivos celulares positivos al ARN del SARS-CoV-2		≥ 100
Inclusividad	Análisis informático (2); al menos dos regiones genéticas diana independientes en una serie analítica (diseño de doble diana)	Demostración de un diseño de producto adecuado: alineaciones de la secuencia de sonda/cebador con las secuencias del SARS-CoV-2 publicadas	Demostración de un diseño de producto adecuado: alineaciones de la secuencia de sonda/cebador con las secuencias del SARS-CoV-2 publicadas

Especificidad

Especificidad diagnóstica	Muestras humanas negativas al ARN del SARS-CoV-2	≥ 500	≥ 100
Análisis informático (2)		Demostración de diseño de producto adecuado (alineaciones de secuencia); comprobación periódica de secuencias de sonda/cebador con las entradas de secuencias del banco de datos	Demostración de diseño de producto adecuado (alineaciones de secuencia); comprobación periódica de secuencias de sonda/cebador con las entradas de secuencias del banco de datos
Reactividad cruzada	Muestras positivas (diversas concentraciones) a coronavirus humanos relacionados 229E, HKU1, OC43, NL63 y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio; SARS-CoV-1, si existen; virus de la gripe A, B; VRS; <i>Legionella pneumophila</i> ; se podrán sustituir por cultivos celulares positivos	≥ 20 en total	≥ 20 en total

Consistencia

Contaminación por arrastre		Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Los títulos de las muestras fuertemente positivas serán representativos de títulos altos del virus que se produzcan de forma natural.	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) 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
Tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos: 99/100 ensayos positivos		≥ 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % del valor de corte positivo (3 × LOD)	≥ 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % del valor de corte positivo (3 × LOD)

(¹) Si el producto está destinado a su uso para más de un tipo de muestra, se requerirán 100 muestras para cada tipo. Si esto no es posible en circunstancias excepcionales (por ejemplo, si la recogida de muestras es muy invasiva), el fabricante lo justificará y aportará pruebas de la equivalencia matricial.

(²) El fabricante documentará las pruebas de los controles periódicos de vigilancia proactivos comparándolos con las entradas del banco de datos actualizadas en el informe de seguimiento del funcionamiento poscomercialización.

Cuadro 6. Requisitos adicionales de productos para autodiagnóstico del antígeno del SARS-CoV-2 (¹)

Características de funcionamiento	Muestras (²)	Número de personas legas
Interpretación de resultados (³)	Interpretación de resultados (⁴) por personas legas que reflejen el siguiente intervalo de niveles de reactividad: — no reactivo — reactivo — débilmente reactivo (⁵) — no válido	≥ 100
Sensibilidad diagnóstica (⁶)	Personas legas con resultado positivo conocido al antígeno (⁷) (⁸)	≥ 30
Especificidad diagnóstica (⁹)	Personas legas que no conocen su estado (⁹)	≥ 60

(¹) Se presupone que el funcionamiento subyacente del producto de autodiagnóstico ya se ha demostrado previamente con la evaluación de una prueba profesional del mismo diseño que el producto correspondiente objeto de evaluación. En caso de que, para la muestra en cuestión, no exista una variante de prueba profesional correspondiente, se comparará con el tipo de muestra patrón (por ejemplo, hisopos nasofaríngeos para la prueba de antígeno, suero o plasma para la prueba de anticuerpo) de la prueba profesional correspondiente.

(²) Para cada tipo de muestra de autodiagnóstico declarada con el producto (por ejemplo, muestra nasal, esputo, saliva, sangre completa, etc.).

(³) El estudio de interpretación de resultados incluirá la lectura y la interpretación de los resultados de pruebas por un mínimo de 100 personas legas, cada una de las cuales deberá leer resultados del intervalo especificado de niveles de reactividad del resultado. El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona legas y la lectura por la persona profesional.

(⁴) Las pruebas se realizarán antes del estudio de interpretación de resultados utilizando, siempre que sea posible, el tipo de muestra previsto por el fabricante. Las pruebas podrán realizarse con muestras artificiales basadas en la matriz natural del tipo de muestra correspondiente.

(⁵) Una proporción más elevada de muestras se situará en el intervalo débilmente positivo próximo al valor de corte o al LOD de la prueba.

(⁶) En comparación con RT-PCR. El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona legas y la lectura por la persona profesional.

(⁷) Personas que no conocen el resultado del diagnóstico profesional antes del autodiagnóstico y que realizan todo el procedimiento de prueba, desde la recogida y el pretratamiento de las muestras (hisopo, extracción de tampón, etc.) hasta la lectura.

(⁸) Hasta unos 7 días después de la aparición de los síntomas.

(⁹) El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona legas y la lectura por la persona profesional.

Cuadro 7. Requisitos adicionales de productos para autodiagnóstico del anticuerpo del SARS-CoV-2 ⁽¹⁾

Características de funcionamiento	Muestras ⁽²⁾	Número de personas legas
Interpretación de resultados ⁽³⁾	Interpretación de resultados ⁽⁴⁾ por personas legas que reflejen el siguiente intervalo de niveles de reactividad: — no reactivo — reactivo — débilmente reactivo ⁽⁵⁾ — no válido	≥ 100
Sensibilidad diagnóstica ⁽⁶⁾	Personas legas con resultado positivo conocido al anticuerpo ⁽⁷⁾	≥ 100
Especificidad diagnóstica ⁽⁸⁾	Personas legas que no conocen su estado ⁽⁵⁾	≥ 100

⁽¹⁾ Se presupone que el funcionamiento subyacente del producto de autodiagnóstico ya se ha demostrado previamente con la evaluación de una prueba profesional del mismo diseño que el producto correspondiente objeto de evaluación. En caso de que, para la muestra en cuestión, no exista una variante de prueba profesional correspondiente, se comparará con el tipo de muestra patrón (por ejemplo, hisopos nasofaríngeos para la prueba de antígeno, suero o plasma para la prueba de anticuerpo) de la prueba profesional correspondiente.

⁽²⁾ Para cada tipo de muestra de autodiagnóstico declarada con el producto (por ejemplo, muestra nasal, esputo, saliva, sangre completa, etc.).

⁽³⁾ El estudio de interpretación de resultados incluirá la lectura y la interpretación de los resultados de pruebas por un mínimo de 100 personas legas, cada una de las cuales deberá leer resultados del intervalo especificado de niveles de reactividad del resultado. El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona leiga y la lectura por la persona profesional.

⁽⁴⁾ Las pruebas se realizarán antes del estudio de interpretación de resultados utilizando, siempre que sea posible, el tipo de muestra previsto por el fabricante. Las pruebas podrán realizarse con muestras artificiales basadas en la matriz natural del tipo de muestra correspondiente.

⁽⁵⁾ Una proporción más elevada de muestras se situará en el intervalo débilmente positivo próximo al valor de corte o al LOD de la prueba.

⁽⁶⁾ Con antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR; en comparación con un resultado previo confirmado al anticuerpo. El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona leiga y la lectura por la persona profesional.

⁽⁷⁾ Personas que no conocen el resultado del diagnóstico profesional antes del autodiagnóstico y que realizan todo el procedimiento de prueba, desde la recogida y el pretratamiento de las muestras (hisopo, extracción de tampón, etc.) hasta la lectura.

⁽⁸⁾ El fabricante determinará la concordancia entre la lectura por la persona leiga y la lectura por la persona profesional.