

## I. DISPOSICIONES GENERALES

### MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

**11878** *Resolución de 6 de julio 2009, de la Subsecretaría, por la que se publican las especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios de diagnóstico «in vitro», contenidas en la Decisión 2009/108/CE de la Comisión, de 3 de febrero de 2009.*

El Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre Productos Sanitarios para Diagnóstico «in vitro», que incorporó al ordenamiento jurídico nacional la Directiva 98/79/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de octubre de 1998, sobre productos sanitarios para diagnóstico «in vitro», establece en su artículo 8.4 que se presumirá la conformidad con los requisitos esenciales, previstos en su artículo 5, de los productos diseñados y fabricados con arreglo a las especificaciones técnicas comunes elaboradas para los productos de la lista A del anexo II del mismo. El artículo 8.6 señala, igualmente, que, como norma general, los fabricantes deberán respetar las citadas especificaciones técnicas comunes. Si por razones debidamente justificadas, los fabricantes no cumplieran estas especificaciones deberán adoptar soluciones de un nivel al menos equivalente a las mismas.

La Comisión Europea adoptó, el 7 de mayo de 2002, la Decisión 2002/364/CE sobre Especificaciones Técnicas Comunes para Productos Sanitarios para Diagnóstico «in vitro», aplicables a los productos sanitarios para diagnóstico «in vitro» de la lista A del anexo II del Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre. Estas especificaciones técnicas fueron publicadas, por Resolución de fecha 14 de abril de 2003, de la entonces denominada Subsecretaría de Sanidad y Consumo, cuya denominación actual es la Subsecretaría de Sanidad y Política Social.

Con fecha 3 de febrero de 2009, la Comisión ha adoptado la Decisión 2009/108/CE, que modifica la Decisión 2002/364/CE, sustituyendo su anexo por otro revisado adaptado a los avances técnicos, incluida la evolución del rendimiento y la sensibilidad analítica de los productos, todo ello en interés de la salud pública.

En consecuencia, se considera oportuno dictar la presente resolución para hacer públicas las citadas especificaciones revisadas.

En su virtud, resuelvo:

Primero.—Dar publicidad a las especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico «in vitro» adoptadas por la Comisión Europea en su Decisión 2009/108/CE, de 3 de febrero de 2009. El texto íntegro de estas especificaciones se incluye como anexo a la presente Resolución.

Segundo.—Dichas especificaciones se adoptan como especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico «in vitro» de la lista A del anexo II del Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre.

Tercero.—Las citadas especificaciones se aplicarán a partir del 1 de diciembre de 2010 a los productos comercializados por primera vez antes del 1 de diciembre de 2009.

Se aplicarán a partir del 1 de diciembre de 2009 a los demás productos.

No obstante, los fabricantes podrán aplicar los requisitos establecidos en el anexo antes de las fechas establecidas en este apartado.

Cuarto.—La presente Resolución sustituye a la Resolución de 14 de abril de 2003, de la Subsecretaría, por la que se publican las especificaciones técnicas comunes sobre productos sanitarios para diagnóstico «in vitro» contenidas en la Decisión 2002/364/CE de la Comisión, de 7 de mayo de 2002.

Madrid, 6 de julio de 2009.—La Subsecretaria de Sanidad y Política Social, Consuelo Sánchez Naranjo.

## ANEXO

### Especificaciones técnicas comunes (ETC) para productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*

#### 1. *Ámbito de aplicación*

Las especificaciones técnicas comunes establecidas en este anexo son aplicables a los productos enumerados en la lista A del anexo II de la Directiva 98/79/CE.

#### 2. *Definiciones y términos*

**Sensibilidad (diagnóstica):** La probabilidad de que el producto dé un resultado positivo en presencia de un marcador diana.

**Verdadero positivo:** Muestra de la que se sabe que es positiva para el marcador diana y que el producto clasifica correctamente.

**Falso negativo:** Muestra de la que se sabe que es positiva para el marcador diana y que el producto clasifica incorrectamente.

**Especificidad (diagnóstica):** La probabilidad de que el producto dé un resultado negativo en ausencia de un marcador diana.

**Falso positivo:** Muestra de la que se sabe que es negativa para el marcador diana y que el producto clasifica incorrectamente.

**Verdadero negativo:** Muestra de la que se sabe que es negativa para el marcador diana y que el producto clasifica correctamente.

**Sensibilidad analítica:** La sensibilidad analítica puede expresarse como el límite de detección, es decir, la cantidad más pequeña del marcador diana que puede ser detectada con precisión.

**Especificidad analítica:** La capacidad del método para determinar solamente el marcador diana.

**Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT):** El término «NAT» es utilizado para las pruebas de detección o cuantificación de ácidos nucleicos ya sea por amplificación de una secuencia objetivo, por amplificación de una señal o por hibridación.

**Prueba rápida:** Por «prueba rápida» se entiende productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*, cualitativo o semicuantitativo, utilizados individualmente o en una serie corta, mediante procedimientos no automatizados, que han sido diseñados para proporcionar un resultado inmediato.

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

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

**Análisis de confirmación:** Por análisis de confirmación se entiende el utilizado para confirmar un resultado reactivo de una prueba de cribado.

**Análisis de tipado del virus:** El que se utiliza para el tipado con muestras positivas ya conocidas, y no para el diagnóstico primario de la infección ni para el cribado.

**Muestras de seroconversión al VIH:** Se consideran muestras de seroconversión al VIH:

- Captación del antígeno p24 y/o positividad del ARN del VIH;
- reconocimiento por todas las pruebas de cribado de anticuerpos;
- análisis confirmatorios positivos o indeterminados.

**Muestras de seroconversión temprana al VIH:** Se consideran muestras de seroconversión temprana al VIH:

- Captación del antígeno p24 y/o positividad del ARN del VIH;
- no reconocimiento por todas las pruebas de cribado de anticuerpos;
- análisis confirmatorios negativos o indeterminados.

### 3. Especificaciones técnicas comunes (ETC) para productos definidos en la lista A del anexo II de la Directiva 98/79/CE.

3.1 ETC para la evaluación del funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la detección, confirmación y cuantificación en muestras humanas de marcadores de infección por VIH (VIH 1 y VIH 2), HTLV I y II, y de hepatitis B, C y D:

Principios generales:

3.1.1 Los productos para la detección de infecciones víricas deberán cumplir los requisitos de sensibilidad y especificidad expuestos en el cuadro 1 tanto si son comercializados para el cribado como si lo son para diagnóstico. Véase también 3.1.11 en lo relativo a las pruebas de cribado.

3.1.2 Los productos que los fabricantes destinen al análisis de líquidos orgánicos distintos de suero o plasma, como por ejemplo, orina, saliva, etc., cumplirán los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad de las ETC que los destinados al suero y el plasma. En la evaluación del funcionamiento se analizarán muestras de los mismos individuos tanto en el ensayo que deberá ser aprobado como en un ensayo análogo para suero o plasma.

3.1.3 Los productos que los fabricantes destinen al autodiagnóstico, es decir, al uso doméstico, cumplirán los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad de las ETC que los productos análogos para uso profesional. Las fases relevantes de la evaluación del funcionamiento se realizarán (o repetirán) por usuarios legos con el fin de validar el funcionamiento del producto y las instrucciones de uso.

3.1.4 Todas las evaluaciones de funcionamiento se realizarán en comparación directa con un producto que responda a los últimos adelantos. El producto de comparación utilizado deberá tener el marcado CE, si está comercializado en el momento de realizar la evaluación del funcionamiento.

3.1.5 Si se identifican resultados discrepantes de un ensayo durante una evaluación, deberán resolverse hasta donde sea posible, por ejemplo:

- Evaluando la muestra discrepante mediante otros sistemas de análisis,
- utilizando métodos o marcadores alternativos,
- revisando el estado clínico y el diagnóstico del paciente, y
- analizando muestras de seguimiento.

3.1.6 Las evaluaciones de funcionamiento se realizarán sobre una población equivalente a la población europea.

3.1.7 Las muestras positivas utilizadas en la evaluación 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.

3.1.8 La sensibilidad con verdaderos positivos y muestras de seroconversión se evaluará del siguiente modo:

3.1.8.1 La sensibilidad diagnóstica del ensayo durante la fase de seroconversión debe corresponder al estado actual de la técnica. El reanálisis de los mismos paneles o de paneles adicionales de seroconversión, ya sea realizado por el organismo notificado o por el fabricante, confirmará los resultados iniciales de la evaluación del funcionamiento (véase el cuadro 1). Los paneles de seroconversión se inician con un primer resultado negativo de la muestra de sangre, tras lo cual deben analizarse muestras sucesivas en intervalos cortos hasta un primer resultado positivo.

3.1.8.2 En el caso de productos para el cribado de sangre (a excepción de los ensayos para la determinación del HBsAg y de los anti-HBc), todas las muestras verdaderas positivas serán identificadas como positivas por el producto que deba recibir el marcado CE (cuadro 1). En el caso de los ensayos para el HBsAg y los anti-HBc, el nuevo producto tendrá unos resultados globales al menos equivalentes a los del producto establecido (véase 3.1.4).

3.1.8.3 Por lo que respecta a las pruebas de VIH:

- Se identificarán como positivas todas las muestras de seroconversión al VIH; y
- se someterán a prueba, como mínimo, cuarenta muestras de seroconversión temprana al VIH. Los resultados estarán de acuerdo con el estado actual de la técnica.

3.1.9 Para la evaluación del funcionamiento de las pruebas de cribado se tomarán veinticinco muestras positivas (si se dispone de ellas, en el caso de infecciones raras) de suero o plasma «del mismo día» ( $\leq 1$  día después del muestreo).

3.1.10 Las muestras negativas utilizadas en la evaluación del funcionamiento reflejarán la población destinataria del ensayo, por ejemplo, donantes de sangre, pacientes hospitalizados, embarazadas, etc.

3.1.11 Para la evaluación del funcionamiento de las pruebas de cribado (cuadro 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.

3.1.12 Los productos tendrán una especificidad de al menos el 99,5 % en donaciones de sangre, salvo indicación contraria en los cuadros adjuntos. La especificidad se calculará mediante la frecuencia de resultados repetidamente reactivos (esto es, falsos positivos) en donantes de sangre negativos para el marcador diana.

3.1.13 Como parte de la evaluación del funcionamiento, se evaluarán los productos para establecer el efecto de sustancias que puedan interferir con ellos. Estas sustancias que pueden interferir dependerán hasta cierto punto de la composición del reactivo y la configuración del ensayo. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto y podrán incluir, por ejemplo:

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

3.1.14 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, como mínimo, para 50 donaciones (25 positivas y 25 negativas).

3.1.15 Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación del funcionamiento se verificará utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará, como mínimo, para 50 donaciones (25 positivas y 25 negativas).

3.1.16 Como parte del análisis de riesgos exigido, la tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos se determinará mediante ensayos repetidos en muestras débilmente positivas.

3.1.17 Si un nuevo producto sanitario de diagnóstico in vitro de la lista A del anexo II no está cubierto específicamente por las ETC, se tendrán en cuenta las ETC de un producto afín. Un producto podrá considerarse afín por diversas razones, por ejemplo, por tener el mismo uso previsto o uno similar, o por presentar riesgos similares.

3.2 Requisitos adicionales para pruebas combinadas antígeno/anticuerpo del VIH:

3.2.1 Las pruebas combinadas antígeno/anticuerpo del VIH, destinadas a la detección de anticuerpos anti-VIH y del antígeno p24, con las que se busca también la detección individual del antígeno p24 se ajustarán a lo expuesto en el cuadro 1 y el cuadro 5, e incluirán criterios de sensibilidad analítica al antígeno p24.

3.2.2 Las pruebas combinadas antígeno/anticuerpo del VIH, destinadas a la detección de anticuerpos anti-VIH y del antígeno p24, con las que no se busca la detección individual del antígeno p24 se ajustarán a lo expuesto en el cuadro 1 y el cuadro 5, y excluirán los criterios de sensibilidad analítica al antígeno p24.

3.3. Requisitos adicionales para técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT): los criterios de evaluación del funcionamiento de los ensayos NAT pueden verse en el cuadro 2:

3.3.1 En el caso de los ensayos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra ensayada (control interno) 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.

3.3.2 La sensibilidad analítica o límite de detección de un ensayo NAT se expresará como el 95 % del valor de corte positivo. Esta es la concentración del análisis para la que el 95 % de las series de ensayo dan resultados positivos tras diluciones seriadas de un material de referencia internacional, por ejemplo un estándar de la OMS, o materiales de referencia calibrados.

3.3.3 La detección del genotipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará analizando muestras con genotipo caracterizado.

3.3.4 Los resultados de los ensayos NAT cuantitativos serán trazables a estándares internacionales o materiales de referencia calibrados, si existen, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.

3.3.5 Los ensayos NAT pueden utilizarse para detectar virus en muestras negativas, sin anticuerpos, esto es, muestras previas a la seroconversión. Los virus incluidos en inmunocomplejos pueden comportarse de forma diferente a los virus libres, por ejemplo durante la centrifugación. Por tanto, es importante que en las evaluaciones de consistencia se incluyan muestras negativas, sin anticuerpos (muestras previas a la seroconversión).

3.3.6 Para el estudio de la contaminación por arrastre, en los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras fuertemente positivas y muestras negativas. Las muestras fuertemente positivas serán muestras con títulos altos que se produzcan de forma natural.

3.3.7 La tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos se determinará analizando muestras débilmente positivas. Las muestras débilmente positivas deberán contener una concentración de virus equivalente a tres veces el 95 % del valor de corte positivo de concentración del virus.

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

3.4.1 El criterio de liberación por el fabricante garantizará que cada lote identifica de manera constante los antígenos, epítomos y anticuerpos correspondientes.

3.4.2 En los ensayos de liberación de lotes de los fabricantes para pruebas de cribado se incluirán al menos cien muestras negativas para el análisis en cuestión.

3.5 ETC para la evaluación del funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de los siguientes grupos sanguíneos: sistema AB0: AB01 (A), AB02 (B), AB03 (AB); sistema Rhesus: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e); sistema Kell: KEL1 (K):

Los criterios para la evaluación del funcionamiento de reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de los grupos sanguíneos sistema AB0: AB01 (A), AB02 (B), AB03 (AB); sistema Rhesus: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e); sistema Kell: KEL1 (K) se indican en el cuadro 9.

3.5.1 Todas las evaluaciones del funcionamiento se realizarán 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.

3.5.2 Si se identifican resultados discrepantes de un ensayo durante una evaluación, deberán resolverse hasta donde sea posible, por ejemplo:

- Evaluando la muestra discrepante mediante otros sistemas de análisis;
- utilizando un método alternativo.

3.5.3 Las evaluaciones de funcionamiento se realizarán sobre una población equivalente a la población europea.

3.5.4 Las muestras positivas utilizadas para la evaluación del funcionamiento se seleccionarán para reflejar la expresión de antígenos variantes y débiles.

3.5.5 Como parte de la evaluación del funcionamiento, se evaluarán los productos para establecer el efecto de sustancias que puedan interferir con ellos. Estas sustancias que pueden interferir dependerán hasta cierto punto de la composición del reactivo y la configuración del ensayo. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto.

3.5.6 Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación del funcionamiento se verificará utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará para 50 donaciones, como mínimo.

3.6 ETC para la liberación por el fabricante de reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de los siguientes grupos sanguíneos: sistema AB0: AB01 (A), AB02 (B), AB03 (AB); sistema Rhesus: Rh1 (D), Rh2 (C), Rh3 (E), Rh4 (c), Rh5 (e); sistema Kell: KEL1 (K):

3.6.1 El criterio de liberación por el fabricante garantizará que cada lote identifica de manera constante los antígenos, epítomos y anticuerpos correspondientes.

3.6.2 Los requisitos de liberación de lotes por el fabricante se presentan en el cuadro 10.

Cuadro 1: pruebas de detección anti-VIH 1 y 2, anti-HTLV I y II, anti-VHC, HBsAg, anti-HBc

	anti-VIH 1 y 2	anti-HTLV I y II	anti-VHC	HBsAg	anti-HBc
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas 400 VIH 1 100 VIH 2 incluidos 40 subtipos distintos del B, todos los subtipos disponibles de VIH 1 deben estar representados por un mínimo de 3 muestras por subtipo	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (muestras positivas) Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos. Genotipos 1 a 4: > 20 muestras por genotipo (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); 5: > 5 muestras; 6: si están disponibles	400 Incluida la consideración de subtipo	400 Incluida la evaluación de otros marcadores de VHB
	Paneles de seroconversión	Por definir cuando estén disponibles	20 paneles y 10 paneles más (del organismo notificado o el fabricante)	20 paneles y 10 paneles más (del organismo notificado o el fabricante)	Por definir cuando estén disponibles
Sensibilidad analítica	Estándares			0,130 IU/ml (segundo estándar internacional del HBsAg, subtipo adw2, genotipo A, código NIBSC 00/588)	
	Donantes no seleccionados (incluidos quienes donan por primera vez)	5 000	5 000	5 000	5 000
Especificidad	Pacientes hospitalizados	200	200	200	200
	Muestras de sangre con posibles reacciones cruzadas (RF+, virus relacionados, embarazadas, etc.)	100	100	100	100

**Cuadro 2: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) para VIH 1, VHC, VHB, HTLV I/II (ensayos cualitativos y cuantitativos; sin tipificación molecular)**

	VIH 1		VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación	
	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo		
NAT	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> ; varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte	Límite de detección como en los ensayos cualitativos; Límite de cuantificación: (semilogarítmicas de base 10 o inferior) de preparados de referencia calibrados, definición de límite de cuantificación inferior, superior, precisión, exactitud, intervalo de medida «lineal», «intervalo dinámico». Se mostrará la reproducibilidad a diferentes niveles de concentración	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> ; varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> ; varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> ; varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> ; varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> ; varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> ; varias diluciones seriadas en el rango de concentración del valor de corte; análisis estadístico (por ejemplo, análisis Probit) sobre al menos 24 replicados; cálculo del 95 % del valor de corte		
Eficacia de la detección o cuantificación del genotipo o el subtipo	Al menos 10 muestras por subtipo (según disponibilidad)	Diluciones seriadas de todos los genotipos o subtipos importantes; preferentemente de materiales de referencia, según disponibilidad	Al menos 10 muestras por subtipo (según disponibilidad)	Al menos 10 muestras por subtipo (según disponibilidad)	Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo	Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo	Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo	Según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para genotipo		

NAT	VII I		VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	Cualitativo	Cuantitativo Como en los ensayos cuantitativos para VIH	
	Sobrenadante de cultivo celular (sustituto posible para subtipos de VIH-1 atípicos)	Pueden utilizarse transcritos o plásmidos cuantificados mediante métodos apropiados	De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos <i>in vitro</i> son una posible opción		De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos <i>in vitro</i> son una posible opción		De acuerdo con la directriz de validación de la FE <sup>(1)</sup> según disponibilidad de materiales de referencia calibrados para subtipo; los transcritos <i>in vitro</i> son una posible opción		
Especificidad diagnóstica en muestras negativas	500 donantes de sangre	100 donantes de sangre	500 donantes de sangre		500 donantes de sangre		500 donaciones de sangre individuales		
Marcadores con posible reacción cruzada	Según pruebas de un diseño apropiado de ensayo (por ejemplo, comparación de secuencias) o determinación de al menos 10 muestras positivas para retrovirus humanos (por ejemplo, HTLV)	Como en los ensayos cualitativos	Según diseño de los ensayos o análisis de al menos 10 muestras positivas para flavivirus humanos (por ejemplo, HGV, YFV)		Según diseño de los ensayos o análisis de al menos 10 muestras positivas para otros virus ADN		Según diseño de los ensayos o análisis de al menos 10 muestras positivas para retrovirus humanos (por ejemplo, VIH)		

	VIH I		VHC		VHB		HTLV I/II		Criterios de aceptación
	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo	
NAT		Como en los ensayos cualitativos		Como en los ensayos cualitativos para VIH		Como en los ensayos cualitativos para VIH		Como en los ensayos cualitativos para VIH	
Consistencia		Como en los ensayos cualitativos							
Contaminación cruzada	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas	Al menos 5 series utilizando alternativamente muestras fuertemente positivas (que se produzcan de forma natural) y muestras negativas	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	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT	El control interno debe preferiblemente contemplar todas las etapas del procedimiento NAT	
Tasa de fallo del sistema que genera resultados falsos negativos	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	Al menos 100 muestras inoculadas con virus en una concentración de 3 veces el 95 % de la del valor de corte positivo	99 % de ensayos positivos

(1) Directriz de la Farmacopea Europea

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

En el caso de NAT cuantitativos se realizará un estudio con al menos 100 muestras positivas que refleje la situación habitual de los usuarios (por ejemplo, sin selección previa de las muestras). Se generarán paralelamente resultados comparativos con otra técnica de NAT.

En el caso de NAT cualitativos se realizará un estudio de la sensibilidad diagnóstica con al menos 10 paneles de seroconversión. Se generarán paralelamente resultados comparativos con otra técnica de NAT.

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

	anti-VIH 1 y 2	anti-VHC	HBsAg	anti-HBc	anti-HTLV I y II	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección
	Paneles de seroconversión	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección	Los mismos criterios que para las pruebas de detección
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	1 000 donaciones de sangre 200 muestras clínicas	$\geq 99\%$ (anti-HBc: $\geq 96\%$ )			
		200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	200 muestras procedentes de embarazadas 100 muestras potencialmente interferentes	

Cuadro 4: Ensayos confirmatorios o suplementarios de anti-VIH I y 2, anti-HTLV I y II, anti-VHC, HBsAg

	Ensayo confirmatorio anti-VIH	Ensayo confirmatorio anti-HTLV	Ensayo suplementario VHC	Ensayo confirmatorio HBsAg	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	200 VIH I y 100 VIH 2  Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos	200 HTLV I y 100 HTLV II	300 VHC (muestras positivas)  Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos. Genotipos 1 a 4: > 20 muestras (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); 5: > 5 muestras; 6: si están disponibles	300 HBsAg  Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección  20 muestras «fuertemente positivas» ( $\geq 26$ IU/ml); 20 muestras en el intervalo del valor de corte	Identificación correcta como positiva (o indeterminada), no negativa
	Paneles de seroconversión	15 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	15 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	15 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	
Sensibilidad analítica	Estándares			Segundo estándar internacional del HBsAg, subtipo adw2, genotipo A, código NIBSC 00/588	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	200 donaciones de sangre  200 muestras clínicas, también procedentes de embarazadas  50 muestras potencialmente interferentes, incluidas muestras con resultados indeterminados en otros ensayos confirmatorios	200 donaciones de sangre  200 muestras clínicas, también procedentes de embarazadas  50 muestras potencialmente interferentes, incluidas muestras con resultados indeterminados en otros ensayos confirmatorios	10 muestras falsas positivas que estén disponibles de las utilizadas en la evaluación del funcionamiento de la prueba de cribado <sup>(1)</sup>  50 muestras potencialmente interferentes	Ausencia de resultados falsos positivos, o <sup>(1)</sup> ausencia de neutralización

<sup>(1)</sup> Criterios de aceptación: ausencia de neutralización para ensayo confirmatorio HBsAg.

Cuadro 5: Antígeno del VIH 1

	Muestras positivas	Ensayo del antígeno del VIH 1	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica		50 positivas al antígeno del VIH 1	Identificación correcta (después de la neutralización)
		50 sobrenadantes de cultivo celular, incluidos diversos subtipos del VIH 1 y el VIH-2	
Sensibilidad analítica		20 paneles de seroconversión o paneles de bajo título	$\leq 2$ IU/ml
		Estándares	
Especificidad diagnóstica		200 donaciones de sangre 200 muestras clínicas 50 muestras potencialmente interferentes	$\geq 99,5\%$ después de la neutralización

Cuadro 6: Ensayo de serotipado y genotipado del VHC

	Muestras positivas	Ensayo de serotipado y genotipado del VHC	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica		200 (muestras positivas)	Concordancia de $\geq 95\%$ entre serotipo y genotipo Concordancia de $\geq 95\%$ entre genotipo y secuenciación
		Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección y que reflejen diversos patrones de anticuerpos. Genotipos 1 a 4: > 20 muestras (incluidos subtipos no-a del genotipo 4); 5: > 5 muestras; 6: si están disponibles	
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas	100	

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

	anti-HBs	IgM anti-HBc	anti-HBe	HBeAg	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas 100 vacunas 100 personas infectadas de forma natural	200 Incluidas muestras procedentes de diferentes fases de la infección (aguda, crónica, etc.) Los criterios de aceptación deben aplicarse solamente a las muestras procedentes de la fase aguda de la infección.	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 %
	Paneles de seroconversión	Cuando estén disponibles			
Sensibilidad analítica	Estándares	Primera preparación internacional de referencia de la OMS, 1977; NIBSC, Reino Unido		Antígeno de referencia 82 para HBe; PEI Alemania	Anti HBs: <10 mIU/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	≥ 98 %

**Cuadro 8: Marcadores del VHD: anti-VHD, IgM anti-VHD, antígeno delta**

	anti-VHD	IgM anti-VHD	antígeno delta	Criterios de aceptación
Sensibilidad diagnóstica	Muestras positivas 100 Especificando marcadores VHB	50 Especificando marcadores VHB	10 Especificando marcadores VHB	≥ 98 %
Especificidad diagnóstica	Muestras negativas 200 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 9: Antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh y Kell**

	1	2	3
Especificidad	Número de ensayos por método recomendado	Número total de muestras que deben analizarse para lanzar un producto	Número total de muestras que deben analizarse en caso de una nueva formulación, o uso de reactivos bien caracterizados
<b>Anti AB01 (anti-A), anti-AB02 (anti-B), anti-AB03 (anti-AB)</b>	500	3 000	1 000
<b>Anti-Rh1 (anti-D)</b>	500	3 000	1 000
<b>Anti-Rh2 (anti-C), anti-Rh4 (anti-c), anti-Rh3 (anti-E)</b>	100	1 000	200
<b>Anti-Rh5 (anti-e)</b>	100	500	200
<b>Anti-KEL1 (anti-K)</b>	100	500	200

*Criterios de aceptación:*

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

La evaluación del funcionamiento de los reactivos anti-D incluirá pruebas frente a un rango de muestras Rh1 (D) débiles y Rh1 (D) parciales, según el uso previsto del producto.

*Cualificaciones:*

- Muestras clínicas: 10 % de la población de estudio
- Muestras neonatales: > 2 % de la población de estudio
- Muestras AB0: > 40 % de A, B positivos
- «D débil»: > 2 % de Rh1 (D) positivos

**Cuadro 10: Criterios de aprobación de lotes para reactivos y productos reactivos para la determinación de antígenos de grupos sanguíneos en los sistemas AB0, Rh y Kell**

Requisitos de evaluación de la especificidad para cada reactivo

**1. REACTIVOS DE ENSAYO**

Reactivos de grupo sanguíneo	Número mínimo de celdillas de control que se deben evaluar					
	Reacciones positivas				Reacciones negativas	
	A1	A2B	Ax		B	0
<b>Anti-AB01 (anti-A)</b>	2	2	2*		2	2
	B	A1B			A1	0
<b>Anti-AB02 (anti-B)</b>	2	2			2	2
	A1	A2	Ax	B	0	
<b>Anti-AB03 (anti-AB)</b>	2	2	2	2	4	
	R1r	R2r	D débil		r'r	r''r
<b>Anti-Rh1 (anti-D)</b>	2	2	2*		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r''r
<b>Anti-Rh2 (anti-C)</b>	2	1	1		1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1	
<b>Anti-Rh4 (anti-c)</b>	1	2	1		3	
	R1R2	R2r	r''r		R1R1	r'r
<b>Anti-Rh 3 (anti-E)</b>	2	1	1		1	1
	R1R2	R2r	r''r		R2R2	
<b>Anti-Rh5 (anti-e)</b>	2	1	1		3	
	Kk				kk	
<b>Anti-KEL1 (anti-K)</b>	4				3	

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

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

Criterios de aceptación:

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

**2. MATERIALES DE CONTROL (HEMATÍES)**

El fenotipo de los hematíes utilizados para el control de reactivos de tipado sanguíneo enumerados arriba debe confirmarse utilizando productos ya establecidos.