

MDCG 2021-2

Son teknoloji COVID-19 hızlı antikor testleri hakkında rehber

Mart 2021

Bu doküman, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük'ün 103. maddesi ile kurulan Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu (MDCG) tarafından onaylanmıştır. MDCG, tüm üye devletlerin temsilcilerinden oluşur ve MDCG'ye bir Avrupa Komisyonu temsilcisi başkanlık eder.

Bu doküman bir Avrupa Komisyonu dokümanı değildir ve Avrupa Komisyonu'nun resmi görüşünü yansıtan bir doküman olarak kabul edilemez. Bu dokümanda ifade edilen herhangi bir görüş yasal olarak bağlayıcı değildir ve yalnızca Avrupa Birliği Adalet Divanı, Birlik hukukuna bağlayıcı yorumlar getirebilir.

Giriş

COVID-19 pandemisinde olduğu gibi COVID-19'a yönelik *in vitro* tanı tıbbi cihazları pazarı da hızla değişmektedir. Özellikle, SARS-CoV-2 virüsüne karşı antikorların tespiti için birçok hızlı test¹ kullanıma sunulmaktadır. Bu testler için yeterli performansın ne olacağını belirlemek zordur. *In vitro* tanı tıbbi cihazlarına ilişkin 98/79/AT sayılı Direktif²; cihazların, genel olarak kabul edilen son teknoloji dikkate alınarak, imalatçı tarafından belirtilen kullanım amacına³ uygun olacak şekilde tasarlanıp üretilmesi⁴ gerektiğini belirtir. Bu nedenle imalatçı; en son teknolojik gelişmeler ışığında, cihazın neden iddia edilen kullanım amacına uygun olduğunu gerekçelendirmelidir. Bu yasal gerekliliğin yerine getirilmesini kolaylaştırmak için, bu rehberde sunulan değerlendirmeler, COVID-19 hızlı antikor testleri için mevcut son teknolojiye ilişkin belirli unsurları oluşturmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, mevcut son teknolojinin ne olduğunu anlamaya yardımcı olacaktır.

Bu kılavuzun amacı doğrultusunda en son teknoloji; bilim, teknoloji ve deneyimin ilgili birleştirilmiş bulgularına dayalı olarak ürünler, süreçler ve hasta yönetimi ile ilgili mevcut teknik yeterliliğin ve/veya kabul edilen klinik uygulamanın gelişmiş aşamasıdır.

Not: En son teknoloji, teknoloji ve tıpta şu anda ve genel olarak iyi uygulama olarak kabul edilen şeyleri içermektedir. En son teknoloji, teknolojik olarak en gelişmiş çözümü ima etmek zorunda değildir. Burada ifade edilen en son teknolojiden, bazen "genel olarak kabul gören en son teknoloji" olarak bahsedilir.⁵

Bu nedenle en son teknoloji, sınıfının en iyisini değil fakat daha çok cihazların çoğunluğu tarafından sağlanabilecek şeyleri ifade eder ve bu nedenle piyasadaki cihazlar tarafından sağlanması beklenir.⁶

Doğal olarak, son teknoloji zamanla gelişecektir. Bu nedenle burada sunulan rehber, bu dokümanın yayımlandığı tarihte piyasaya arz edilen cihazlardan beklenen minimum seviye olarak görülebilir. Söz konusu rehber, bilimsel bilgi ve teknoloji geliştikçe revize edilebilir veya başka dokümanlarla değiştirilebilir.

Bu nedenle, imalatçının hangi performans seviyelerinin gerekli olduğunu ve söz konusu özel kullanım amacı ışığında son teknolojinin hangi yönlerinin uygun olduğunu dikkate alarak, cihazın kullanım amacını açıkça belirtmesi çok önemlidir. Ek olarak, imalatçıdan ilgili yeni bilgiler elde edildikçe en son teknolojiyi sürekli olarak dikkate alması ve gerektiğinde cihazın performans verilerini güncellemesi, kullanım amacını ayarlaması veya bu yapılamazsa,

¹ Hızlı testler, tek başına veya küçük bir seri halinde kullanılan, otomatik olmayan prosedürleri içeren ve hızlı sonuç vermek üzere tasarlanmış kalitatif veya yarı kantitatif IVD'ler olarak tanımlanır. (*in vitro* tanı cihazları için ortak spesifikasyonlara ilişkin 2002/364/AT sayılı Komisyon Kararı., OJ L 131, 16.5.2002, s. 17)

² OJ L 331, 7.12.1998, p.1.

³ Kişisel test cihazları için ek gerekliliklerin mevcut olduğunu ve burada sağlanan endikasyonlara ek olarak izlenmesi gerektiğini belirtmek önemlidir.

⁴ Not: Bu kılavuz, doğası gereği ayrıntılı değildir ve 98/79/AT sayılı Yönerge ve diğer mevcut belgeler ve kılavuzlarla birlikte okunmalıdır. Çoğu IVD'de ortak olan ve özellikle SARS-CoV-2 veya COVID-19 hızlı antikor testlerine özgü olmayan yönler bu dokümanın dışında bırakılmıştır.

⁵ Source: Modified from IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018 as adopted by the MDCG New Technologies and CIE working group

⁶ Referans için, üretici M.B.S.'nin belirli bir HIV testi hakkında C(2008)7378, 11.12.2008 tarihli OJ L 333/5, 2.12.2008 tarihli 2008/932/AT sayılı Komisyon Kararına bakınız. Söz konusu durumda, çeşitli ulusal enstitülerin birleşik verileri, tüm HIV testlerinin, kabaca üç kuşak teste tekbül eden üç katmanda gruplanabileceği bir tablo göstermiştir. Bu durumda, söz konusu HIV testinin, en düşük performans gösteren katmana düştüğü için "son teknolojiye" karşılık gelmediği sonucuna varılmıştır.

cihazın esasında Direktifin gerekliliklerine uygun olarak kabul edilip edilemeyeceğini yeniden değerlendirmesi beklenir.

Cihaz performansına ilişkin 98/79/AT Direktifinin yasal gereklilikleri

98/79/AT sayılı Direktif; cihazların imalatçı tarafından belirlenen, özellikle analitik duyarlılık, tanısal duyarlılık, analitik özgüllük, tanısal özgüllük, kesinlik, tekrarlanabilirlik, bilinen interferansa ilişkin kontrol de dâhil saptama limitleri gibi belirtilen performans özelliklerini karşılaması gerektiğini tesis eder.⁷

Cihazın kullanım amacı, kullanıcı için açık değil ise, kullanım amacı, kullanım talimatında ve/veya etikette açıkça ifade edilmelidir.⁸ Kullanım amacının COVID-19 cihazları için her zaman belirtilmesi gerekir. Bu, aşağıdakiler dâhil olmak üzere eksiksiz ve açık olmalıdır:

- hedeflenen kullanıcı,
- hedef popülasyon,
- enfeksiyon ve antikor tespiti arasındaki pencere,
- sonuç yorumlama (yorum sınırlamaları dâhil),
- testin tasarımı (hedef antijen(ler), antikor türleri)⁹,
- tahlilin sınırlamaları,
- tahlilin örneğin, bireysel hasta iyileşmesinde antikor yanıtını saptamak, hastanın daha önce enfekte olup olmadığını değerlendirmek, aşuya yanıtı değerlendirmek için amaçlanıp amaçlanmadığı,
- tanı için ilk basamak testi olarak antikor testi kullanımının hariç tutulması.

Ayrıca, kullanım talimatı yukarıda listelenen ayrıntılı olmayan parametrelere dair cihazın performansını açıklamalıdır.¹⁰ Cihazın teknik dokümantasyonu, imalatçı tarafından ileri sürülen performansları gösteren yeterli performans değerlendirme verilerini içermelidir. Veriler, test tarafından hedeflenen bir ortamda yürütülen çalışmalardan (ör. klinik ortamlar) kaynaklanmalı veya ilgili referanslardan meydana gelmelidir.¹¹ Performansın belirlenmesine ilişkin bilgiler, kalitesinin değerlendirilmesine olanak sağlamak için eksiksiz olmalıdır.

Virüse özgü antikorlar gibi biyolojik analizler için daha üst seviye bir referans prosedürü yoktur. Bu nedenle performans değerlendirmesi, performans çalışması sırasındaki "en son teknolojiyi" Yansıttığı tahmin edilen aynı analiti ölçen tanı cihaz(lar)ıyla (referans cihazları) doğrudan karşılaştırmalı olarak yapılmalıdır. Değerlendirme altındaki cihaz ve referans (karşılaştırmacı) cihaz için elde edilen tutarsız test sonuçlarına sahip numuneler, olası "gerçek" durumu mümkün olduğunca netleştirmek için daha fazla araştırmaya (örneğin ileri testler, hasta öyküsü) tabi tutulmalıdır.

⁷ 98/79/AT sayılı Direktif Ek I A (3)

⁸ 98/79/AT sayılı Direktif Ek I B 8.5

⁹ Varyant protein (yabani tip veya diğer varyantlar) hakkında bilgiler dahil olmak üzere, ölçülecek antikorlara yönelik hedef antijen hakkındaki bilgileri dahil edin.

¹⁰ 98/79/AT sayılı Direktif Ek I B 8.7 (d)

¹¹ 98/79/AT sayılı Direktif Ek III (3)

En Son Teknoloji

Bu rehberin geliştirilmesi sırasında, en son teknolojiyi gerçek piyasa performansı perspektifinden değerlendirmek için Eylül 2020'den önce Avrupa pazarına sunulan 102 tane COVID-19 hızlı antikor testinin kullanım talimatı incelenmiştir. Ayrıca, SARS-CoV-2'ye karşı antikor tespiti için kullanılan cihazlara yönelik, DSÖ dâhil olmak üzere farklı kaynaklar tarafından yayımlanan performans kriterleri/değerlendirmeleri gözden geçirilmiştir. Bu analizin çıktıları, aşağıdaki bulgular için bir temel olarak kullanılmıştır:

1) Performans değerlendirme yöntemleri

Performans, ilgili biyolojik matrisler arasında eşdeğerlik gösterilmediği sürece, iddia edilen her klinik numune türü için ideal olarak değerlendirilmelidir.

- **İnterferans çalışmaları:** Standart enterferans çalışmaları yapılmalı ve söz konusu numune matrisindeki tipik potansiyel interferans kaynakları dikkate alınmalıdır. Daha fazla bilgi için lütfen 'COVID-19 test yöntemleri ve cihazlarının mevcut performansı ve önerilen performans kriterleri - Komisyon hizmetleri çalışma dokümanı' dokümanının 25-26. sayfalarına başvurunuz.¹²
- **Çapraz reaktivite çalışmaları:** Örneğin SARS-CoV-1, MERS-CoV, yaygın insan soğuk algınlığı koronavirüsleri veya diğer solunum yolu enfeksiyonları (influenza dahil) gibi ilgili virüslerden enfeksiyon geçmişi olan hastalardan örnekler. Daha fazla bilgi için lütfen 'COVID-19 test yöntemleri ve cihazlarının mevcut performansı ve önerilen performans kriterleri - Komisyon hizmetleri çalışma dokümanı' dokümanının 25-26. sayfalarına başvurunuz.¹²

Not: Diğer solunum yolu enfeksiyonu ajanları için antikorlar, daha olağan diğer çapraz reaktanlara ek olarak sistematik olarak test edilecek potansiyel olarak uygun çapraz reaksiyona giren ajanlar olarak kabul edilir. Piyasa (pazar) sonrası gözetimin (PMS) bir parçası olarak, potansiyel açıdan çapraz reaksiyona giren yeni ajanlar da dahil olmak üzere cihazlarının performansını sürekli olarak izlemek ve gerektiğinde ilgili dokümantasyonu güncellemek imalatçının sorumluluğundadır.

- **Teşhis duyarlılığı değerlendirmesi:**

Pozitif örnek paneli, örnekleme ile olası semptomların başlangıcı arasındaki zamanlamayla ilgili ayrıntılarla birlikte, doğrulanmış bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu teşhisi olan bireylerden en az 200 örnek içermelidir.

Tanısal duyarlılığın büyük ölçüde virüsle temas ile örnek alınması arasındaki zaman aralığına bağlı olduğu göz önüne alındığında, tanısal duyarlılık çalışmalarında hastalığın çeşitli evrelerinde, şiddetinde ve varsayılan enfeksiyonlardan örnekler kullanılmalıdır. Numuneler, aynı bireylerden farklı zamanlarda alınmış uzunlamasına örneklemeler olabilir. Pozitif numune paneli, virüsle temas ile numune alımı arasındaki zaman aralığı açısından homojen olarak dağılmış erken ve geç numuneleri içermelidir.

Cihazın kullanım amacına bağlı olarak, potansiyel antikor yanıtlarının tam çeşitliliğini yansıtan enfeksiyondan sonra farklı zaman noktaları, farklı enfeksiyon takip kursları, asemptomatik / semptomatik enfeksiyon, vb. temsil eden iyi tanımlanmış panellere erişim sağlamak zor

¹² <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>

olabilir. Bu nedenle, ön seçim veya hariç tutma olmaksızın temsili bir numune setini araştırmak için cihazı kabul görmüş bir cihazla¹³ paralel olarak yerel veya bölgesel bir salgın veya hastaneler gibi yüksek insidans durumundan örnekler kullanmak bir seçenek olabilir.

- **Tanısal özgüllük değerlendirmesi:**

Negatif panel en az 200 örnek içermelidir.

Negatif panel, ya SARS-CoV-2 antikorları için test edilen ve negatif olduğu doğrulanan hastalardan veya Kasım 2019'dan önce toplanan örneklerden elde edilen örneklerden oluşmalıdır.

Negatif örnekler, genel olarak cihazın kullanım amacına göre hedef popülasyonda mevcut olan farklı faktörleri temsil etmelidir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, demografik özellikleri ve önceki hastalık öyküsü (örneğin, SARS-CoV-2 dışı solunum yolu enfeksiyonları) veya hastanın uzun süreli ilaçları gibi ek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

2) Cihazın tanı performansı

Çalışılan IFU'larda belirtilen tanı hassasiyetleri heterojen olarak belirlenmiştir, bu da bu performans için tekniğin en son teknolojisini yansıtan minimum bir değer üzerinde sonuca varmayı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, için DSÖ dâhil olmak üzere farklı kaynaklar tarafından performans kriterlerinin/düşüncelerinin tespiti için kullanılan cihazların SARS-CoV-2'ye karşı antikorlardan her bir antikor tipi (IgM, IgG veya toplam Ig) için genellikle en az %90 tanısal duyarlılık gerektirdiği not edilmelidir.

Referans olarak kullanılan bir cihazla karşılaştırılarak tespit edilen tanısal performans durumunda, tanısal duyarlılık en azından referans cihaz(lar)a eşdeğer olmalıdır, bkz. "98/79/AT Direktifinin "Cihaz performansına ilişkin yasal gereklilikleri".

Tanısal özgüllüğü en az %98 olmalıdır.

Hem tanısal duyarlılık hem de tanısal özgüllük tahminleri için güven aralığı sağlanmalıdır, %95 güven aralığı önerilir.

¹³ Kabul görmüş bir cihaz, bu dokümanda belirtilen minimum performans gerekliliklerini karşılayan bir cihaz olarak anlaşılır.