EK I

**GENEL ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

Bölüm I – Ek II ila XIII kapsamındaki cihazların performans karakteristiklerine yönelik gereklilikler

|  |  |
| --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Gereklilik |
| (AB) 2017/746 Tüzüğün Ek I'inin 9.1 numaralı maddesinin (a) ve (b) bentlerinde, 9.3 numaralı maddesinde ve 9.4 numaralı maddesinin (a) bendinde belirtilen tüm performans karakteristikleri | 1. Performans karakteristiklerinin belirlenmesi, en son teknolojik yeniliklere sahip bir cihazla doğrudan karşılaştırılarak gerçekleştirilir. Karşılaştırma için kullanılan cihaz, performans değerlendirmesi sırasında piyasada bulunuyorsa, bu cihazda CE işareti bulunur.  2. Performans karakteristiklerinin belirlenmesinde kullanılan numunelerin durumlarının belirlenmesinde kullanılan cihazlar, CE işareti taşıyan son teknoloji ürünü cihazlar olur.  3. Performans karakteristiklerinin belirlenmesinin bir parçası olarak uyumsuz sonuçlar tespit edilirse, bu sonuçlar mümkün olduğunca aşağıdakilerden biri veya birkaçı ile çözüme kavuşturulurür:  - uyumsuz numunenin başka cihazlarda değerlendirilmesi ile  - alternatif bir yöntem veya belirteç kullanılması ile  - hastanın klinik durumunun ve tanısının gözden geçirilmesi ile  - takip numunelerinin test edilmesi ile.  4. Performans karakteristiklerinin belirlenmesi, Türkiye popülasyonuna eşdeğer bir popülasyon üzerinde yapılır. |
| Tüm sistem hata oranı | 5. Gerekli risk analizinin bir parçası olarak, yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı, düşük pozitif numuneler üzerinde yapılan tekrar analizlerinde belirlenir. |
| Analitik duyarlılık ve analitik özgüllük, girişim | 6. Plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazlar için imalatçı, en az 50 plazma numunesi için (enfeksiyöz ajanların saptanmasına ve/veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlar için 25 pozitif ve 25 negatif olmak üzere) cihazla birlikte kullanılabileceğini belirtiği bütün antikoagülanları kullanarak cihazın performansını doğrular. |
| Analitik ve tanısal özgüllük, girişim ve çapraz reaktivite | 7. İmalatçı, reaktiflerin yapısına ve cihazın konfigürasyonunu dikkate alarak değerlendirilecek potansiyel girişime yol açabilecek maddeleri seçer. |
| Lottan lota tutarlılık | 8. Antijenleri ve antikorları saptamaya yönelik cihazlar için imalatçının lot test kriterleri; her lotun ilgili antijenleri, epitopları ve antikorları tutarlı bir şekilde tespit etmesini ve beyan edilen numune tipleri için uygun olmasını garanti eder.  9. Tarama analizleri için imalatçının lot salıverilme testleri, ilgili analit için en az 100 negatif numune içerir (1). |
| (1) Bu gereklilik, Ek XIII Tablo 1 ve 2 kapsamındaki cihazlara uygulanmaz. | |

Bölüm II - Ek III ila XIII'de atıfta bulunulan cihazların performans karakteristiklerine yönelik gereklilikler

|  |  |
| --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Gereklilik |
| Analitik ve tanısal duyarlılık | 10. İmalatçı tarafından serum veya plazma dışındaki vücut sıvılarını (idrar, tükürük ve benzeri) test etmek için tasarlanan cihazlar, serum veya plazma cihazlarıyla aynı gereklilikleri karşılar. İmalatçı, aynı bireylerden alınan numuneleri hem onaylanacak cihazlarda hem de ilgili serum veya plazma cihazında test eder. (1)  11. Kişisel test cihazları, profesyonel kullanıma yönelik ilgili cihazlarla aynı gereklilikleri karşılar.  12. Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif numuneler; söz konusu hastalık veya hastalıkların farklı evrelerini, farklı antikor paternleri, farklı genotipleri, farklı alt tipleri, mutantları ve benzerlerini yansıtacak şekilde seçilir.    13. Serokonversiyon panelleri negatif kan numunesi/ numuneleri ile başlar ve mümkün olduğunca kısa aralıklı kan numunelerini içerir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, imalatçılar performans değerlendirme raporunda bir gerekçe sunar.  14. İmalatçı tarafından serum ve plazma ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanan cihazların performans değerlendirmesinde, serum ila plazma eşdeğerliğinin gösterilmesi zorunludur. Bu eşdeğerlilik, en az 25 pozitif bağışçı numunesi için gösterilir.  15. Antijenleri veya nükleik asitleri saptayan veya miktar tayini yapan cihazlar için, sırasıyla hedef antijen/antijenler veya hedef nükleik asit bölgesi/bölgeleri kullanım talimatında belirtilir.  16. Enfeksiyöz bir ajana karşı oluşan antikorları saptayan veya miktar tayini yapan cihazlar için, bu antikorların hedef antijen/ antijenleri kullanım talimatında belirtilir. |
| Analitik ve tanısal özgüllük | 17. İmalatçı tarafından serum veya plazma dışındaki vücut sıvılarını (idrar, tükürük ve benzeri) test etmek için tasarlanan cihazlar, serum veya plazma cihazlarıyla aynı gereklilikleri karşılar. Performans değerlendirmesinde; aynı bireylerden alınan numuneler, hem onaylanacak cihazlarda hem de ilgili serum veya plazma cihazında test edilir. (1)  18. Kişisel test cihazları, profesyonel kullanıma yönelik ilgili cihazlarla aynı gereklilikleri karşılar.  19. Bir performans değerlendirmesinde kullanılan negatif numuneler, cihazın kullanımının amaçlandığı hedef popülasyonu (kan bağışçıları, yatarak tedavi gören hastalar, gebe kadınlar ve benzeri) yansıtacak şekilde tanımlanır.  20. Özgüllük, hedef belirtecin negatif olduğu numunelerdeki tekrarlayan reaktif yalancı pozitif sonuçlara dayanır.  21. İmalatçı tarafından serum ve plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazların performans değerlendirmesinde serum/plazma eşdeğerliğinin gösterilmesi gerekir. Bu eşdeğerlilik, en az 25 negatif bağışçı için gösterilir. |
| Analitik ve tanısal özgüllük, girişim ve çapraz reaktivite | 22. İmalatçı, uygulanabildiği yerlerde:   * İlişkili enfeksiyonları temsil eden numuneler, * Multigravida (birden fazla gebelik geçirmiş) kadınlardan veya romatoid faktörü (RF) pozitif hastalardan alınan numuneler, * Ekspresyon sisteminin bileşenlerine karşı oluşan insan antikorlarını içeren numuneler (örneğin anti-E. coli veya anti-maya)   gibi numuneleri dâhil eder. |
| Meslekten olmayan kişiler tarafından elde edilen performanslar | 23. Performans değerlendirmesinin ilgili bölümleri, cihazın çalışmasını ve kullanım talimatını doğrulamak için meslekten olmayan uygun kişiler tarafından gerçekleştirilir (veya tekrarlanır). Performans değerlendirmesi için seçilen meslekten olmayan kişiler, hedeflenen kullanıcı gruplarını temsil eder. |
| (1)Bu gereklilik; Ek XIII Tablo 4, 5 ve 6'da atıfta bulunulan cihazlara uygulanmaz. | |

EK II

**ABO, RH, KELL, DUFFY VE KIDD KAN GRUBU SİSTEMLERİNDEKİ KAN GRUBU ANTİJENLERİNİN SAPTANMASINA YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek; ABO, Rh, Kell, Duffy ve Kidd kan grubu sistemlerindeki kan grubu antijenlerinin saptanmasına yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1; ABO, Rh, Kell, Duffy ve Kidd kan grubu sistemlerindeki kan grubu antijenlerini saptayan cihazların performans değerlendirmesinde uygulanır.

Tablo 2; ABO, Rh, Kell, Duffy ve Kidd kan grubu sistemlerindeki kan grubu antijenlerini belirlemeye yönelik reaktifler ve reaktif ürünler (test reaktifleri, kontrol materyalleri) için imalatçı tarafından yapılan lottan lota tutarlılık testine uygulanır.

**Tablo 1. ABO, Rh, Kell, Duffy ve Kidd kan grubu sistemlerindeki kan grubu antijenlerini saptayan cihazların performans değerlendirmesi**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Reaktif özgüllüğü | İmalatçı tarafından beyan edilen yöntem başına test sayısı | Piyasaya ilk kez çıkacak bir cihaz için test edilecek toplam numune sayısı | Yeni bir formülasyon için veya iyi tanımlanmış reaktiflerin kullanımı için test edilecek toplam numune sayısı | Genel nitelik kriterleri | Spesifik nitelik kriterleri | Kabul kriterleri |
| Anti-ABO1 (Anti-A), Anti-ABO2 (Anti-B), Anti-ABO3  (Anti-A,B) | ≥500 | ≥3 000 | ≥1 000 | Klinik numuneler: Test popülasyonunun %10'u  Neonatal numuneler:  Test popülasyonunun >%2'si | ABO numuneleri; A grubu, B grubu ve AB grubundan numuneler içerebilen >%40 A ve B antijen pozitif numune içerir | Tüm reaktifler, cihazın beyan edilen reaktivitesi açısından en son teknolojik yeniliklere sahip CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir performans gösterir.  Uygulamanın veya kullanımın değiştirildiği veya genişletildiği CE işaretli cihazlar için, yandaki 2. sütunda (“imalatçı tarafından beyan edilen yöntem başına test sayısı”) belirtilen gerekliliklere uygun olarak ileri testler gerçekleştirilir. |
| Anti-RH1 (Anti-D) | ≥500 | ≥3 000 | ≥1 000 | Anti-D reaktiflerinin performans değerlendirmesi, ürünün kullanım amacına bağlı olarak, zayıf RH1 (D) ve kısmi RH1 (D) numunesi aralığında yapılacak testleri içerir.  Zayıf ve/veya kısmi D hücreleri, RH1 (D) pozitif numunelerin  > %2'sini oluşturur. |
| 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 (Jka), Anti- JK2 (Jkb) | ≥100 | ≥500 | ≥200 |  |  |
| Anti-FY1 (Fy a), Anti- FY2 (Fy b) | ≥100 | ≥500 | ≥200 |  |
| Not: Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif numuneler, değişken ve zayıf antijen ekspresyonunu yansıtacak şekilde seçilir. | | | | | | |

**Tablo 2. ABO, Rh, Kell, Duffy ve Kidd kan grubu sistemlerindeki kan grubu antijenlerinin belirlenmesine yönelik reaktifler ve reaktif ürünler için imalatçı tarafından yapılan lottan lota tutarlılık testi**

**1. Test reaktifleri**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kan grubu reaktifleri | Özgüllük testinin bir parçası olarak test edilecek minimum kontrol hücresi sayısı | | | | | | | | Kabul kriterleri |
|  | Pozitif reaksiyonlar | | | |  | Negatif reaksiyonlar | | | Her bir reaktif lotu, performans değerlendirme verilerinden elde edilen sonuçlara uygun olarak imalatçı tarafından beyan edilen bütün tekniklerde net şekilde pozitif veya negatif sonuçları gösterir. |
|  | A1 | A2B | Ax |  | B | O |  |
| Anti-ABO1(Anti-A) | 2 | 2 | 2 (1) |  | 2 | 2 |  |
|  | B | A1B |  |  | A1 | O |  |
| Anti-ABO2(Anti-B) | 2 | 2 |  |  | 2 | 2 |  |
|  | A1 | A2 | Ax | B | O |  |  |
| Anti-ABO3  (Anti-A,B) | 2 | 2 | 2 (1) | 2 | 4 |  |  |
|  | R1r | R2r | WeakD |  | r’r | r”r | rr |
| Anti-RH1 (Anti-D) | 2 | 2 | 2 (1) |  | 1 | 1 | 1 |
|  | R1R2 | R1r | r’r |  | R2R2 | r”r | rr |
| Anti-RH2 (Anti-C) | 2 | 1 | 1 |  | 1 | 1 | 1 |
|  | R1R2 | R1r | r’r |  | R1R1 |  |  |
| Anti-RH4 (Anti-c) | 1 | 2 | 1 |  | 3 |  |  |
|  | R1R2 | R2r | r”r |  | R1R1 | r’r | rr |
| Anti-RH3 (Anti-E) | 2 | 1 | 1 |  | 1 | 1 | 1 |
|  | R1R2 | R2r | r”r |  | R2R2 |  |  |
| Anti-RH5 (Anti-e) | 2 | 1 | 1 |  | 3 |  |  |
|  | Kk |  |  |  | kk |  |  |
| Anti-KEL1 (Anti-K) | 4 |  |  |  | 3 |  |  |
|  | Jk(a+b+) |  |  |  | Jk(a–b+) |  |  |
| Anti-JK1 (Anti-Jka) | 4 |  |  |  | 3 |  |  |
|  | Jk(a+b+) |  |  |  | Jk(a+b–) |  |  |
| Anti-JK2 (Anti-Jkb) | 4 |  |  |  | 3 |  |  |
|  | Fy(a+b+) |  |  |  | Fy(a–b+) |  |  |
| Anti-FY1 (Anti-Fya) | 4 |  |  |  | 3 |  |  |
|  | Fy(a+b+) |  |  |  | Fy(a+b–) |  |  |
| Anti-FY2 (Anti-Fyb) | 4 |  |  |  | 3 |  |  |
| Not: Poliklonal reaktifler, özgüllüğü doğrulamak ve istenmeyen kontaminant antikorların varlığını ekarte etmek için daha geniş bir hücre paneline karşı mutlaka test edilir.  (1) Yalnızca bu antijenlere karşı reaktivitenin beyan edildiği durumlarda. | | | | | | | | | |

**2.Kontrol materyalleri (eritrositler)**

Yukarıda listelede yer alan ve kan gruplama reaktiflerinin kontrolünde kullanılan eritrositlerin fenotipi, geçerliliği gösterilmiş cihaz/cihazlar kullanılarak doğrulanır.

EK III

**İNSAN BAĞIŞIKLIK YETMEZLİĞİ VİRÜSÜ (HIV) ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

1. Bu Ek, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanmasına veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, HIV-1/2 antikoruna yönelik tarama analizlerine (anti-HIV-1/2) ve HIV-1/2’ye yönelik hızlı test olmayan antijen/antikor kombine tarama analizlerine (HIV-1/2 Ag/Ab) uygulanır.

Tablo 2, anti-HIV-1/2 ve HIV-1/2 Ag/Ab’ye yönelik hızlı testler olan tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 3, anti-HIV-1/2’ye yönelik doğrulama analizlerine uygulanır.

Tablo 4, HIV-1 ve HIV Ag/Ab analizlerine yönelik antijen testlerine uygulanır.

Tablo 5, HIV ribonükleik asite (RNA) yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazlarına uygulanır.

Tablo 6, HIV-1/2 kişisel testlerine uygulanır.

**Tanımlar**

2. Bu Ek'in amaçları doğrultusunda aşağıdaki tanımlar geçerlidir:

(1) “HIV serokonversiyon numuneleri”:

* p24 antijen ve/veya HIV RNA pozitif olan,
* antikor tarama analizleri ile saptanan ve
* doğrulama analizleri ile pozitif veya belirsiz sonuç veren

numuneler anlamına gelir.

(2) “erken HIV serokonversiyon numuneleri”:

* p24 antijen ve/veya HIV RNA pozitif olan,
* antikor tarama analizleri ile saptanamayan ve
* doğrulama analizleri ile belirsiz veya negatif sonuç veren

numuneler anlamına gelir.

**Tablo 1. Tarama analizleri: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (antikor saptamaya yönelik gereklilikler)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400 HIV-1  ≥100 HIV-2  40 non-B alt tipi içerecek şekilde 25 adet pozitif “aynı güne ait” (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numuneyi içerecek şekilde  Mevcut tüm HIV/1 alt tipleri her bir alt tip için en az 3 numune ile temsil edilir. | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir. |
|  | Serokonversiyon panelleri | ≥30 panel  En az 40 erken HIV serokonversiyon numunesi test edilir. | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.  Tüm HIV serokonversiyon numuneleri pozitif olarak tespit edilir. |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) (1) | ≥5 000 | ≥%99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  ( örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan, herhangi bir enfeksiyöz ajana karşı yakın zamanda aşılanmış gönüllülerden) |
| (1) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur. | | | |

**Tablo 2. Hızlı testler: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (antikor saptamaya yönelik gereklilikler)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400 HIV-1  ≥100 HIV-2  40 non-B alt tipi içerecek şekilde  Mevcut tüm HIV/1 alt tipleri, her bir alt tip için en az 3 numune ile temsil edilir. | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir. |
| Serokonversiyon panelleri | ≥30 panel  En az 40 erken HIV serokonversiyon numunesi test edilir | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.  Tüm HIV serokonversiyon numuneleri pozitif olarak tespit edilir. |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) | ≥1 000 | ≥ %99 |
|  | Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Gebe kadınlardan ≥200 numune  Toplamda ≥100 potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren diğer numuneler (örneğin; ilgili enfeksiyonlardan, RF+) |

**Tablo 3. Doğrulama analizleri: anti-HIV-1/2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥200 HIV-1  ≥100 HIV-2  Enfeksiyonun farklı evrelerini içerecek ve farklı antikor paternlerini yansıtacak şekilde | “negatif ” olarak değil, “doğrulanmış pozitif ” veya “belirsiz” olarak tanımlama |
| Serokonversiyon panelleri | ≥15 serokonversiyon paneli/düşük titreli paneller  ≥40 erken HIV serokonversiyon numunesi | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.  Tüm HIV serokonversiyon numuneleri pozitif olarak tespit edilir. |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçıları | ≥200 | Yalancı pozitif sonuç olmaması / nötralizasyon olmaması |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥50 (gebe kadınlardan alınan numuneler, diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan numuneleri içerecek şekilde) |

**Tablo 4. Antijen testleri: HIV-1, HIV Ag/Ab (antijen saptamasına yönelik gereklilikler)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tansal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥50 HIV-1 antijen pozitif  Farklı HIV-1 alt tipleri ve HIV-2 dâhil olmak üzere ≥50 hücre kültürü süpernatanı | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir (mümkünse nötralizasyondan sonra) |
| Serokonversiyon panelleri | ≥20 serokonversiyon paneli/düşük titreli paneller  ≥40 erken HIV serokonversiyon numunesi | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.  Tüm HIV serokonversiyon numuneleri pozitif olarak tespit edilir. |
| Analitik duyarlılık | HIV-1 p24 Antijeni, Birinci Uluslararası Referans Reaktifi NIBSC kodu: 90/636 |  | ≤ 2 IU/ml |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçıları | ≥200 | nötralizasyondan sonra veya nötralizasyon testi mevcut değilse, numune durumunun ayrıştırılmasından sonra (after resolution) ≥ %99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | ≥50 |

**Tablo 5. HIV RNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon (çoğaltma) cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri kleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

5. Transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulamasına uygunluğunu değerlendirmek için kanda, kan bileşenlerinde, hücrelerde, dokularda veya organlarda veya bunların herhangi bir türevinde HIV varlığını saptamak için kullanılması amaçlanan kalitatif HIV NAT cihazları, hem HIV-1 hem de HIV-2'yi saptamak için tasarlanır.

6. Virüs tiplendirme cihazları dışındaki kalitatif HIV NAT cihazları, iki bağımsız hedef bölge kullanarak bir HIV-1 NAT hedef bölgesinin potansiyel hatasını telafi edecek şekilde tasarlanır.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | HIV-1 RNA WHO Uluslararası Standardı; HIV-2 RNA WHO Uluslararası Standardı; veya kalibre referans materyalleri | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir.(1)  Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| HIV geno-/alt tip duyarlılığı | Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler,  Nadir HIV alt tipleri için potansiyel ikameler (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek) : hücre kültürü süpernatanları; in vitro transkriptler, plazmidler | Kalitatif NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip  Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal duyarlılık | Kullanıcıların rutin durumlarını yansıtacak şekilde pozitif numuneler (örneğin numuneler önceden seçilmemeli) | Kantitatif NAT: ≥100  Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Serokonversiyon panelleri | Kalitatif NAT: ≥10 panel  Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçısı numuneler | Kalitatif NAT: ≥500  Kantitatif NAT: ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | ≥10 insan retrovirüs pozitif numunesi (örneğin HTLV) | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma (carry-over) | Yüksek HIV RNA pozitif;  HIV RNA negatif | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Antikor durumuyla ilgili saptama | HIV-RNA pozitifler: anti-HIV negatif, anti-HIV pozitif | Serokonversiyon öncesi (anti-HIV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HIV pozitif) numuneler | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı | HIV RNA düşük pozitif | ≥100 HIV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir. | ≥%99 pozitif |
| (1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon. | | | |

**Tablo 6. HIV-1/2 kişisel testlerine yönelik ilave gereklilikler**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler (1) | Meslekten olmayan kişi sayısı |
| Sonuç yorumlama (2) | Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların (3) yorumlanması:   * reaktif olmayan * reaktif * zayıf reaktif(4) * geçersiz | ≥ 100 |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler | ≥ 200 |
| Tanısal özgüllük | Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler | ≥ 400 |
| Enfeksiyon kapma riski yüksek olan meslekten olmayan kişiler | ≥ 200 |
| (1) Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen tam kan, idrar, tükürük ve benzeri gibi her bir vücut sıvısı için meslekten olmayan kişilerin kullanımındaki kişisel test cihazlarının duyarlılığı ve özgüllüğü hastanın doğrulanmış enfeksiyon durumuna göre tanımlanır. | | |
| (2) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler. | | |
| (3) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir. | | |
| (4) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur. | | |

EK IV

**İNSAN T-HÜCRESİ LENFOTROPİK VİRÜSÜ (HTLV) ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, insan T-hücresi lenfotropik virüsü (HTLV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, HTLV I veya II'ye karşı oluşan antikorlara (anti-HTLV I/II) yönelik hızlı test olmayan tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 2, anti-HTLV I/II’ye yönelik hızlı testler olan tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 3, anti-HTLV I/II’ye yönelik doğrulama analizlerine uygulanır.

Tablo 4, HTLV I/II’ye yönelik NAT cihazlarına uygulanır.

**Tablo 1. Tarama analizleri: anti-HTLV I/II**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥300 HTLV-I  ≥100 HTLV-II  25 adet pozitif "aynı güne ait” (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numunesini içerecek şekilde | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir. |
| Serokonversiyon panelleri | Mevcut olduğunda tanımlanacaktır | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, uygulanabilir olduğunda geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) (1) | ≥5 000 | ≥ %99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  (örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan) |
| (1) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur. | | | |

**Tablo 2. Hızlı testler: anti-HTLV I/II**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥300 HTLV-I  ≥100 HTLV-II | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir. |
| Serokonversiyon panelleri | Mevcut olduğunda tanımlanacaktır | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılığı uygulanabilir olduğunda geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) | ≥1 000 | ≥ %99 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Gebe kadınlardan ≥200 numune  Toplamda ≥100 potansiyel çapraz reaksiyon veren diğer numuneler (örneğin, ilgili enfeksiyonlardan, RF+) |

**Tablo 3. Doğrulama analizleri: anti-HTLV I/II**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥200 HTLV-I  ≥100 HTLV-II | “Negatif” olarak değil, “doğrulanmış pozitif ” veya “belirsiz” olarak tanımlama |
| Serokonversiyon panelleri | Mevcut olduğunda tanımlanacaktır | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık uygulanabilir olduğunda geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçıları | ≥200 | Yalancı pozitif sonuç olmaması |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥50 (gebe kadınlardan alınan numuneleri, diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan numuneleri içerecek şekilde) |

**Tablo 4. HTLV I/II’ye yönelik NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarımı validasyonuyla gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edillir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | Uluslararası referans preparatları | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir.(1)  Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, “lineer” ölçüm aralığı, “dinamik aralık”.  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| HTLV I ve HTLV II genotip duyarlılığı | Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler  Nadir HTLV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): hücre kültürü süpernatanları, in vitro transkriptler, plazmidler | Kalitatif NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip  Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçısı numuneleri | Kalitatif NAT: ≥500  Kantitatif NAT: ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | ≥10 insan retrovirüs pozitif numunesi (örneğin HIV-1, HIV-2) | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma (carry-over) | Yüksek HTLV RNA pozitif;  HTLV RNA negatif | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Antikor durumuyla ilgili saptama | HTLV-RNA pozitifler: anti-HTLV negatif, anti-HTLV pozitif | Serokonversiyon öncesi (anti-HTLV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HTLV pozitif) numuneler | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı | HTLV RNA düşük pozitif | ≥100 HTLV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir. | ≥%99 pozitif |
| (1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon. | | | |

EK V

**HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV) ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanmasına veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, anti-HCV antikorlarına (anti-HCV) ve HCV antijen/antikor kombine testlerine (HCV Ag/Ab) yönelik hızlı testler olmayan tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 2, anti-HCV ve HCV Ag/Ab’ye yönelik hızlı testler olan tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 3, anti-HCV’ye yönelik doğrulama analizlerine ve destekleyici analizlere uygulanır.

Tablo 4, HCV antijen testlerine ve HCV Ag/Ab’ye uygulanır.

Tablo 5, HCV RNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazlarına uygulanır.

Tablo 6, HCV kişisel testlerine uygulanır.

**Tablo 1. tarama analizleri: anti-HCV, HCV Ag/Ab (antikor saptamasına yönelik gereklilikler)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400  Enfeksiyonun farklı evrelerinden ve farklı antikor paternlerini yansıtan numuneler içerecek şekilde  HCV genotip 1-4: her bir genotipe ait > 20 numune (genotip 4 için non-a alt tiplerini de içerecek şekilde);  HCV genotipleri 5 ve 6: her biri için  >5 numune;  25 adet pozitif "aynı güne ait" (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numunesini içerecek şekilde | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir. |
| Serokonversiyon panelleri | ≥30 panel  HCV antijen ve antikor kombine testlerinin (HCV Ag/Ab) değerlendirilmesine yönelik HCV serokonversiyon panelleri, bir veya daha fazla negatif kan örneği ile başlar ve erken HCV enfeksiyonundaki panel bileşenlerini (HCV çekirdek antijeni ve/veya HCV RNA pozitif ancak anti-HCV negatif) içerir. | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur  HCV Ag/Ab testleri, HCV antikoruna özgü (antibody only) testlere kıyasla erken HCV enfeksiyonunda gelişmiş duyarlılık gösterir. |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk kez defa bağışta bulunanları içerecek şekilde)(1) | ≥5 000 | ≥%99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  (örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan) |
| (1) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur. | | | |

**Tablo 2. Hızlı testler: anti-HCV, HCV Ag/Ab (antikor saptamaya yönelik gereklilikler)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400  Enfeksiyonun farklı evrelerinden ve farklı antikor paternlerini yansıtan numuneler içerecek şekilde  HCV genotip 1-4: Her bir genotipe ait > 20 numune (genotip 4 için non-a alt tiplerini de içerecek şekilde);  HCV genotipleri 5 ve 6: her biri için > 5 numune; | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir. |
| Serokonversiyon panelleri | ≥30 panel  HCV antijen ve antikor kombine testlerinin (HCV Ag/Ab) değerlendirilmesine yönelik HCV serokonversiyon panelleri, bir veya daha fazla negatif kan örneği ile başlar ve erken HCV enfeksiyonundaki panel bileşenlerini (HCV çekirdek antijeni ve/veya HCV RNA pozitif ancak anti-HCV negatif) içerir. | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.  HCV Ag/Ab testleri, HCV antikoruna özgü testlere kıyasla erken HCV enfeksiyonunda gelişmiş duyarlılık gösterir. |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) (1) | ≥1 000 | ≥%99 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Gebe kadınlardan ≥200 numune  Toplamda ≥100 potansiyel çapraz reaksiyon veren diğer numuneler (örneğin, ilgili enfeksiyonlardan, RF+) |
| (1) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur. | | | |

**Tablo 3. Doğrulama analizleri ve destekleyici analizler: anti-HCV**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥300  Enfeksiyonun farklı evrelerinden ve farklı antikor paternlerini yansıtan numuneler içerecek şekilde  HCV genotip 1 – 4: > 20 numune (genotip 4 için non-a alt tiplerini de içerecek şekilde) ;  HCV genotip 5: > 5 numune;  HCV genotip 6: mevcut olduğu kadarıyla | “Negatif” olarak değil, “doğrulanmış pozitif ” veya “belirsiz” olarak tanımlama |
| Serokonversiyon panelleri | ≥15 serokonversiyon paneli/düşük titreli paneller | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçıları | ≥200 | Yalancı pozitif sonuç olmaması /nötralizasyon olmaması |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥50 (gebe  kadınlardan alınan numuneleri, diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan numuneleri içerecek şekilde) |

**Tablo 4. Antijen testleri: HCV antijeni, HCV Ag/Ab (antijen saptamaya yönelik gereklilikler)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | HCV genotipleri 1-6'yı içeren ≥25 HCV çekirdek antijeni ve/veya HCV RNA pozitif ancak anti-HCV negatif numuneler (bir genotip mevcut değilse, bir gerekçe hazırlanır) | Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir. |
| Serokonversiyon panelleri | ≥20 serokonversiyon paneli/düşük titreli paneller  HCV antijen ve antikor kombine testlerinin değerlendirilmesine yönelik HCV serokonversiyon panelleri bir veya daha fazla negatif kan örneği ile başlar ve erken HCV enfeksiyonundan panel bileşenlerini (HCV çekirdek antijeni ve/veya HCV RNA pozitif ancak anti-HCV negatif) içerir. | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.  HCV antijen ve antikor kombine testleri, HCV antikoruna özgü testlere kıyasla erken HCV enfeksiyonunda gelişmiş duyarlılık gösterir. |
| Analitik duyarlılık | HCV çekirdeği WHO Uluslararası Standardı (PEI 129096/12) | Dilüsyon serileri |  |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçıları | ≥200 | nötralizasyondan sonra veya nötralizasyon testi mevcut değilse, numune durumunun ayrıştırılmasından sonra ≥ %99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | ≥50 |

**Tablo 5. HCV RNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazları**

1.Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | HCV RNA WHO Uluslararası Standardı (veya kalibre referans materyalleri) | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir.(1)  Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| HCV genotip duyarlılığı | Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler,  Nadir HCV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): in vitro transkriptler; plazmidler | Kalitatif NAT: ≥10 numune/genotip veya alt tip  Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal duyarlılık | Kullanıcıların rutin durumlarını yansıtacak şekilde pozitif numuneler (örneğin numuneler önceden seçilmemeli) | Kantitatif NAT: ≥100  Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Serokonversiyon panelleri | Kalitatif NAT: ≥10 panel  Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçısı numuneleri | Kalitatif NAT: ≥500  Kantitatif NAT: ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | >10 insan flavivirüsü (örn. HGV, YFV) pozitif numune | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma | Yüksek HCV RNA pozitif;  HCV RNA negatif | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Antikor durumuyla ilgili saptama | HCV RNA pozitifleri: anti-HCV negatif, anti-HCV pozitif | Serokonversiyon öncesi (anti-HCV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HCV pozitif) numuneler | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı | HCV RNA düşük pozitif | ≥100 HCV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir. | ≥ %99 pozitif |
| (1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon. | | | |

**Tablo 6. HCV kişisel testlerine yönelik ilave gereklilikler**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler(1) | Meslekten olmayan kişi sayısı |
| Sonuç yorumlama (2) | Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması (3):   * reaktif olmayan * reaktif * zayıf reaktif (4) * geçersiz | ≥ 100 |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler | ≥ 200 |
| Tanısal özgüllük | Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler | ≥ 400 |
| Enfeksiyon kapma riski yüksek olan meslekten olmayan kişiler | ≥ 200 |
| (1)Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen tam kan, idrar, tükürük ve benzeri gibi her bir vücut sıvısı için meslekten olmayan kişilerin kullanımındaki kişisel test cihazlarının duyarlılığı ve özgüllüğü, hastanın doğrulanmış enfeksiyon durumuna göre tanımlanır. | | |
| (2)Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler. | | |
| (3)Testler; mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak, sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir. | | |
| (4)Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur. | | |

EK VI

**HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV) ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanmasına veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, hepatit B yüzey antijenine (HBsAg) ve hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşan antikorlara (anti-HBc) yönelik hızlı testler olmayan tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 2, HBsAg ve anti-HBc’ ye yönelik hızlı testler olan tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 3, HBsAg’ye yönelik doğrulama analizlerine uygulanır.

Tablo 4, hepatit B virüs belirteçleri olan hepatit B yüzey antikorlarına (anti-HBs), hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşan IgM antikoruna (anti-HBc IgM), hepatit Be antijenine (anti-HBe) ve hepatit Be antijenine karşı oluşan antikorlara (HBeAg) yönelik analizlere uygulanır.

Tablo 5, HBV deoksiribonükleik asite (DNA) yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazlarına uygulanır.

Tablo 6, HBV kişisel testlerine uygulanır.

**Tablo 1. Tarama analizleri: HBsAg, anti-HBc**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400  anti-HBc: farklı HBV belirteçlerinin değerlendirilmesini içerecek şekilde  HBsAg: farklı HBV genotiplerini / alt tiplerini / mutantlarını içerecek şekilde  anti-HBc veya HBsAg: 25 adet pozitif "aynı güne ait" (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numunesini içerecek şekilde | Genel performans, asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur. |
| Serokonversiyon panelleri | HBsAg analizleri:  ≥30 panel  anti-HBc analizleri:  Mevcut olduğunda tanımlanacaktır | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur (bu durum, uygulanabilir olduğu durumlarda anti-HBc için geçerli olur). |
| Analitik duyarlılık | HBsAg (ayw1/adw2 alt tipleri, HBV B4 genotipi, NIBSC kodu: 12/226) WHO Üçüncü Uluslararası Standardı |  | HBsAg analizleri için: <0,130 IU/ml |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) (1) | ≥5 000 | ≥%99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  (örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan) |
| (1)En az iki kan bağışmerkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur. | | | |

**Tablo 2. Hızlı testler: HBsAg, anti-HBc**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400  farklı HBV belirteçlerinin değerlendirilmesini içerecek şekilde  farklı HBV genotiplerini / alt tiplerini / mutantlarını içerecek şekilde | Genel performans, asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur. |
| Serokonversiyon panelleri | HBsAg analizleri: ≥30 panel  anti-HBc analizleri: mevcut olduğunda tanımlanacaktır. | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur (bu durum, uygulanabilir olduğu hallerde anti-HBc için geçerli olur). |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) (1) | ≥1 000 | HBsAg analizleri: ≥ %99  anti-HBc analizleri: ≥ %99 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Gebe kadınlardan ≥200 numune,  Toplamda ≥100 potansiyel olarak çarpraz reaksiyon veren diğer numuneler (örneğin RF+, ilgili enfeksiyonlardan) |

**Tablo 3. Doğrulama analizleri: HBsAg**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥300  Enfeksiyonun farklı evrelerinden numuneler içerecek şekilde  20 “yüksek pozitif” numuneyi içerecek şekilde (>26 IU/ml);  eşik değer aralığında 20 numune | Negatif olarak değil, pozitif (veya belirsiz) olarak doğru tanımlama |
| Serokonversiyon panelleri | ≥15 serokonversiyon paneli/düşük titreli paneller | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur |
| Analitik duyarlılık | HBsAg (ayw1/adw2 alt tipleri, HBV B4 genotipi NIBSC kodu: 12/226) için WHO Üçüncü Uluslararası Standardı, |  |  |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | Tarama analizinin performans değerlendirmesinden elde edilebilen ≥10 yalancı pozitif | Yalancı pozitif sonuç olmaması/nötralizasyon olmaması |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | ≥50 |

**Tablo 4. HBV belirteçlerine yönelik analizler: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri |  | anti-HBs | anti-HBc IgM | anti-HBe | HBeAg | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥100 aşılanmış  ≥100 doğal enfekte kişi | ≥200  Enfeksiyonun farklı evrelerinden (akut/kronik ve benzeri) numuneler içerecek şekilde | ≥200  Enfeksiyonun farklı evrelerinden (akut/kronik ve benzeri) numuneler içerecek şekilde | ≥200  Enfeksiyonun farklı evrelerinden (akut/kronik ve benzeri) numuneler içerecek şekilde | ≥ %98  (anti-HBc IgM için: enfeksiyonun sadece akut evresinden alınan numunelere uygulanabilir) |
| Serokonversiyon panelleri | 10 anti-HBs serokonversiyon paneli veya takip serisi | Mevcut olduğunda | Mevcut olduğunda | Mevcut olduğunda | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur (bu durum, uygulanabilir olduğu hallerde, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg için geçerli olur). |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | anti-hepatit B yüzey antijeni (anti-HBs) immünoglobulin için WHO İkinci Uluslararası Standardı, insan NIBSC kodu: 07/164 |  | anti-hepatit B virüsü e antijeni (anti-HBe) WHO Birinci Uluslararası Standardı, PEI kodu 129095/12 | Hepatit B Virüsü e Antijeni (HBeAg) için WHO Birinci Uluslararası Standardı, PEI kodu 129097/12 HBe | anti-HBs: < 10 mIU/ml |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | ≥500  Klinik numuneleri içerecek şekilde  ≥50 potansiyel girişime yol açabilecek numune | ≥200 kan bağışı  ≥200 klinik numune  ≥50 potansiyel girişime yol açabilecek numune | ≥200 kan bağışı  ≥200 klinik numune  ≥50 potansiyel girişime yol açabilecek numune | ≥200 kan bağışı  ≥200 klinik numune  ≥50 potansiyel girişime yol açabilecek numune | ≥ %98 |

**Tablo 5. HBV DNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon /hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | HBV DNA WHO Uluslararası Standardı (veya kalibre referans materyalleri) | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1)  kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| HBV genotip duyarlılığı | HBV DNA WHO Uluslararası Referans Paneli (HBV genotipleri)  Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler,  nadir HBV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): plazmidler; sentetik DNA | Kalitatif NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip  Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal duyarlılık | Kullanıcıların rutin koşullarını yansıtacak şekilde pozitif numuneler (numuneler önceden seçilmemeli) | Kantitatif NAT: ≥100  Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Serokonversiyon panelleri | Kalitatif NAT: ≥10 panel  Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçısı numuneleri | Kalitatif NAT: ≥500  Kantitatif NAT: ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler |  | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma | Yüksek HBV DNA pozitif;  HBV DNA negatif | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Antikor durumuyla ilgili saptama | HBV DNA pozitifleri: anti-HBV negatif, anti-HBV pozitif | Serokonversiyon öncesi (anti-HBV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HBV pozitif) numuneler | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı | HBV DNA düşük pozitif | ≥100 HBV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonu içerir. | ≥%99 pozitif |
| (1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon. | | | |

**Tablo 6. HBV kişisel testlerine yönelik ilave gereklilikler**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler (1) | Meslekten olmayan kişi sayısı |
| Sonuç yorumlama (2) | Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması(3):   * reaktif olmayan * reaktif * zayıf reaktif (4) * geçersiz | ≥100 |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler | ≥200 |
| Tanısal özgüllük | Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler | ≥400 |
| Enfeksiyon kapma riski yüksek olan meslekten olmayan kişiler | ≥200 |
| (1) Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen tam kan, idrar, tükürük ve benzeri gibi her bir vücut sıvısı için meslekten olmayan kişilerin kullanımındaki kişisel test cihazlarının duyarlılığı ve özgüllüğü, hastanın doğrulanmış enfeksiyon durumuna göre tanımlanır. | | |
| (2) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler. | | |
| (3) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak, sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir. | | |
| (4) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur. | | |

EK VII

**HEPATİT D VİRÜSÜ (HDV) ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN**

**CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, hepatit D virüsü (HDV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanmasına veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, hepatit D virüsü belirteçleri olan hepatit D virüsüne karşı oluşan antikorların (anti-HDV), hepatit D virüsüne karşı oluşan IgM antikorlarının (anti-HDV IgM) ve delta antijenin (doğrulama dâhil) saptanmasına veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 2, HDV RNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazlarına uygulanır.

**Tablo 1. HDV belirteçlerine yönelik analizler: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta antijen**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri |  | anti-HDV | anti-HDV IgM | Delta antigen | Kabul kriterleri |
| Tanısalduyarlılık | Pozitif numuneler | ≥100  HBV koenfeksiyonunun belirteçlerini gösteren | ≥50  HBV koenfeksiyonunun belirteçlerini gösteren | ≥10  HBV koenfeksiyonunun belirteçlerini gösteren | ≥% 98 |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | ≥200  Klinik numuneler içerecek şekilde  ≥50 potansiyel girişime yol açabilecek numune | ≥200  Klinik numuneler içerecek şekilde  ≥50 potansiyel girişime yol açabilecek numune | ≥200  Klinik numuneler içerecek şekilde  ≥50 potansiyel girişime yol açabilecek numune | ≥% 98 |

**Tablo 2. HDV RNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | HDV RNA WHO Birinci Uluslararası Standardı, PEI kodu 7657/12 | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1)  Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| HDV genotip duyarlılık | Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler,  nadir HDV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): plazmidler; sentetik RNA | Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçısı numuneleri | Kalitatif NAT: ≥100  Kantitatif NAT: ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler |  | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma | Yüksek HDV RNA pozitif;  HDV RNA negatif | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı | HDV RNA düşük pozitif | ≥100 HDV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonu içerir. | ≥%99 pozitif |
| (1)Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon. | | | |

EK VIII

**VARYANT CREUTZFELDT-JACOB (vCJD) HASTALIĞININ BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA YÖNELİK TASARLANAN**

**CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı (vCJD) belirteçlerinin saptanmasına yönelik cihazlara uyugulanır.

Tablo 1, vCJD belirteçlerinin saptanmasına yönelik cihazlara uygulanır.

**Tablo 1. vCJD belirteçlerinin saptanmasına yönelik cihazlar**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Materyal | Numune sayısı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | vCJD’li beyin ile yoğunlaştırılmış insan plazması (WHO referans numarası NHBY0/0003) | NHBY0/0003 sayılı WHO materyalinin üç dilüsyonunun her birinden ≥24 tekrar örneği (1×104, 1×105, 1×106) | 1×104'te saptanan 24 tekrar örneğinin 23'ü |
| vCJD’li dalak ile yoğunlaştırılmış insan plazması (%10 dalak homojenatı — NIBSC referans numarası NHSY0/0009) | NHSY0/0009 sayılı NIBSC  materyalinin üç dilüsyonunun her birinden ≥24 tekrar örneği (1×10, 1×102, 1×103 ) | 1×10'da saptanan 24 tekrar örneğinin 23'ü |
| Tanısal duyarlılık | Uygun hayvan modellerinden numuneler | ≥10 numune olması kaydı ile mümkün olduğunca fazla sayıda numune | %90 |
| Klinik vCJD'li olduğu bilinen insanlardan numuneler | ≥10 numune olması kaydı ile mümkün olduğunca fazla sayıda numune | %90 |
| Sadece 10 numunenin mevcut olmadığı durumlarda:   * Test edilen numune sayısı 6 ile 9 arasında olur. * Mevcut tüm numuneler test edilir. | En fazla bir yalancı negatif sonuç |
| Analitik özgüllük | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon gösteren numuneler | ≥100 |  |
| Tanısal özgüllük | Bovin süngerimsi ensefalopati (BSE) ile karşılaşmanın az olduğu bölgelerden normal insan plazma numuneleri | ≥5 000 | %99,5 |

EK IX

**SİTOMEGALOVİRÜS (CMV) ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, CMV'ye karşı oluşan total antikora (total anti-CMV) ve CMV'ye karşı oluşan IgG antikorlarına (anti-CMV IgG) yönelik tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 2, CMV DNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazlarına uygulanır.

**Tablo 1. Tarama analizleri: total anti-CMV ve anti-CMV IgG**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400  yakın zamanda ve geçmişteki CMV enfeksiyonundan alınan numuneleri içerecek şekilde,  düşük ve yüksek pozitif titreli numuneler | Doğrulanabilir geçmiş enfeksiyon için ≥ %99 duyarlılık (1);  Yakın zamandaki enfeksiyon (2), dahil olmak üzere genel duyarlılık asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur. |
| Serokonversiyon panelleri | Mevcut olduğunda test edilecektir | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | anti-CMV IgG WHO Uluslararası Standardı (PEI kodu 136616/17)  Titre tayinleri ve kantitatif ifadeler durumunda |  |
| Analitik özgüllük | Negatif numuneler | Başka bir CMV testiyle karşılaştırıldığında, rastgele bağışçılardan alınan ≥400 (3)CMV negatif numuneler. | ≥ %99 |
| Yatarak tedavi gören hastalar (4) | ≥ %200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz-reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyona veren (5) numuneler | Toplamda ≥100  (örneğin, RF+, ilgili virüsler veya diğer bulaşıcı ajanlar, gebe kadınlar gibi ) |
| (1) Gerçek numune durumunu değerlendirmek için diğer CMV parametrelerinin (örneğin CMV-IgM, avidite, immünoblot) veya önceki/takip eden numunelerin test edilmesini içerecek şekilde.  (2) Yakın zamandaki CMV enfeksiyonunu doğrulamak için destekleyici testler (primer veya yeniden enfeksiyon): örneğin, CMV-IgM, IgG-avidite, immünoblot analizi.  (3) CMV prevalansının %60 olduğu varsayıldığında başlangıçta 1000 bağışçı sayısına karşılık gelen.  (4) Transplantasyon öncesi alıcıları içerecek şekilde.  (5) İlişkili β-herpes virüslerini (HHV-6, HHV-7) içerecek şekilde. | | | |

**Tablo 2. CMV DNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | İnsan CMV DNA'sı WHO Birinci Uluslararası Standardı (09/162; 5 000 000 IU/viyal) (veya kalibre referans materyalleri) | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1)  kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal duyarlılık  CMV Suş duyarlılığı | Karşılaştırma cihazı tarafından CMV DNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri  CMV pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir | Kalitatif NAT: ≥100  Kantitatif NAT: ≥100  Sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçısı numuneleri | Kalitatif NAT: ≥500  Kantitatif NAT: ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz-reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon verennumuneler | Toplamda ≥20 numune  EBV, HHV6, VZV gibi ilişkili insan herpes virüslerine yönelik pozitif insan numunelerini içerecek şekilde  Herpesvirüs pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma | Yüksek CMV DNA pozitif;  CMV DNA negatif | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı | CMV DNA düşük pozitif | ≥100 CMV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir. | ≥%99 pozitif |
| (1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon. | | | |

EK X

**EPSTEIN-BARR VİRÜSÜ (EBV) ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

Bu Ek, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanmasına veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, EBV'nin viral kapsid antijenine karşı oluşan IgG antikorlarına (anti-EBV VCA IgG) yönelik tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 2, EBV DNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazlarına uygulanır.

**Tablo 1: Tarama analizleri: anti-EBV VCA IgG**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400  yakın zamandaki ve geçmişteki EBV enfeksiyonundan alınan numuneleri içerecek şekilde,  düşük ve yüksek pozitif titreli numuneler | doğrulanabilir geçmiş enfeksiyon için ≥ %99 (1);  yakın zamandaki enfeksiyon (2) dahil olmak üzere genel duyarlılık, asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur. |
| Serokonversiyon panelleri | Mevcut olduğunda test edilecektir | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | Mevcut olduğunda uluslararası referans reaktifleri |  |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | Başka bir EBV cihazıyla karşılaştırıldığında rastgele bağışçılardan ≥ 200 (3)EBV negatif | ≥ %99 |
| Yatarak tedavi gören hastalar (4) | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  (örneğin, RF+, ilgili virüsler veya diğer bulaşıcı ajanlar, gebe kadınlar gibi) |
| (1) Gerçek numune durumunu değerlendirmek için diğer EBV belirteçleri ve parametrelerinin (örneğin VCA-IgM, EBNA-1 IgG, immünoblot) veya takip eden numunelerin test edilmesini içerecek şekilde.  (2) Yakın zamandaki EBV enfeksiyonunu doğrulamak için destekleyici testler: örneğin, VCA-IgM, IgG-avidite, immünoblot analizi.  (3) EBV prevalansının %80 olduğu varsayıldığında, başlangıçtaki 1000 bağışçı sayısına karşılık gelen.  (4) Transplantasyon öncesi alıcılar dâhil. | | | |

**Tablo 2. EBV DNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol), geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarıında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | İnsan EBV DNA'sı WHO Birinci Uluslararası Standardı (09/260; 5 000 000IU/vial) (veya kalibre referans materyalleri) | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (minimum 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile doğrulanır.  LOD, istatistiksel analiz (örn. Probit) sonrasında%95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1)  kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal duyarlılık  EBV suş duyarlılığı | Karşılaştırma cihazı tarafından EBV DNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri  EBV pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir | Kalitatif NAT: ≥100  Kantitatif NAT: ≥100  Sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri |  |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | Kalitatif NAT: ≥500  Kantitatif NAT: ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyona veren numuneler | Toplamda ≥20 numune  CMV, HHV6, VZV gibi ilişkili insan herpes virüsleri için pozitif insan numuneleri içerecek şekilde,  Herpesvirüs pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma | Yüksek EBV DNA pozitif;  EBV DNA negatif | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı | EBV DNA düşük pozitif | ≥100 EBV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonu içerir. | ≥%99 pozitif |
| (1)Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon. | | | |

EK XI

***TREPONEMA PALLIDUM* ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA YÖNELİK TASARLANAN**

**CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) belirteçlerinin saptanmasına yönelik cihazlara uygulanır.

Tablo 1, *T. pallidum*'a karşı oluşan antikorlara (anti-*T.pallidum*) yönelik tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 2, doğrulama ve destekleyici anti-*T.pallidum* analizlerine uygulanır.

**Tablo 1. Tarama analizleri: anti-*T.pallidum***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | Toplamda ≥200 pozitif numune,  mevcutsa enfeksiyonun farklı evrelerinde,  yüksek pozitif ve düşük pozitif numuneler içerecek şekilde,  *T.pallidum*’a karşı oluşan farklı antikorlar için en az iki farklı serolojik testle (bunlardan biri enzim immunoanaliz olmak üzere) pozitif olarak tespit edilen | ≥ % 99.5 genel duyarlılık |
| Serokonversiyon panelleri | Erken enfeksiyon evresinden bireysel numuneler içerecek şekilde en az 1 serokonversiyon paneli, mümkünse ≥1 | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | WHO uluslararası standartları  Mevcutsa, NIBSC kodu 05/132 |  |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde)(1) | ≥5 000 | ≥ % 99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  IgG immünoblot ile doğrulanan pozitif *Borrelia burgdorferi* *sensu* *lato*; anti-HIV pozitif; RF+; diğer ilişkili mikrobiyal/enfeksiyöz ajanlar; sistemik lupus eritematozus (SLE) hastaları; antifosfolipid antikoru pozitif; gebe kadınlar gibi numuneleri içrecek şekilde |
| (1) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde ardışık kan bağışlarından oluşturulur. | | | |

**Tablo 2. Doğrulama analizleri ve destekleyici analizler: anti-*T.pallidum***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | Enfeksiyonun farklı evrelerinde (erken primer sifiliz, sekonder evre ve geç sifiliz sırasında) yüksek pozitif numuneler içerecek şekilde ≥300 pozitif numune, 50 düşük pozitif numune,  *T.pallidum’*a karşı oluşan farklı antikorlar için en az iki farklı serolojik test (bunlardan biri enzim immunoanaliz olmak üzere) ile | % 99 "doğrulanmış pozitif" veya "belirsiz" olarak tanımlama |
| Serokonversiyon panelleri | erken enfeksiyon evresinden bireysel numuneler içerecek şekilde en az 1 serokonversiyon paneli, mümkünse ≥1, | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | WHO uluslararası standartları  NIBSC kodu 05/132 |  |
| Tanısal özgüllük | Kan bağışçıları | ≥200 | ≥ % 99 |
| Klinik numuneler | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥50,  gebe kadınlardan alınan numuneler ve diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan numuneleri içerecek şekilde |

EK XII

***TRPANOSOMA CRUZI* ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN**

**CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanmasına veya miktar tayinine yönelik cihazlara uygulanır.

Tablo 1, *T. cruzi*'ye karşı oluşan antikorlara (anti-*T. cruzi*) yönelik tarama analizlerine uygulanır.

Tablo 2, doğrulama ve destekleyici anti-*T. cruzi* analizlerine uygulanır.

Tablo 3, *T. cruzi* DNA’ya yönelik kalitatif ve kantitatif NAT cihazlarına uygulanır.

**Tablo 1. Tarama analizleri: anti-*T. cruzi***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥400 pozitif numune, *T.cruzi*'ye karşı oluşan farklı antikorlar için en az iki farklı serolojik testle doğrulanmış yüksek düzeyde pozitif numune içerecek şekilde,  Bu 400 numunenin ≥25’i doğrudan saptama ile doğrulanan parazit pozitif numuneden. | ≥ % 99.5 genel duyarlılık |
| Serokonversiyon panelleri | Mevcut olduğunda tanımlanacaktır | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | WHO uluslararası standartları  NIBSC kodu: 09/186  NIBSC kodu: 09/188 |  |
| Tanısal özgüllük | Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde)(1) | ≥5 000 | ≥ % 99,5 |
| Yatarak tedavi gören hastalar | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  Anti-*Toxoplasma gondii* pozitif; en az 5 anti-Leishmania için pozitif numune; RF+; ilişkili mikrobiyal ajanlar veya diğer enfeksiyöz ajanlar; SLE hastaları; antifosfolipid antikoru pozitif hastalar; gebe kadınlar gibi numuneler içerecek şekilde. |
| (1) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur | | | |

**Tablo 2. Doğrulama analizleri ve destekleyici analizler: anti-T.cruzi**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥300 pozitif numune, *T.cruzi*'ye karşı oluşan farklı antikorlar için en az iki farklı serolojik testle doğrulanmış yüksek düzeyde pozitif numuneler içerecek şekilde,  Bu 300 numunenin ≥25’i doğrudan saptama ile doğrulanan parazit pozitif numuneden. | ≥%99 "doğrulanmış pozitif" veya "belirsiz" olarak tanımlama |
| Serokonversiyon panelleri | Mümkün olduğu sürece | Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, uygulanabilir olduğunda, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | WHO uluslararası standartları  NIBSC kodu: 09/186  NIBSC kodu: 09/188 |  |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | ≥200 | ≥99% |
| Klinik numuneler | ≥200 | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥50 numune, gebe kadınlardan alınan numuneleri ve diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan numuneleri içerecek şekilde |

**Tablo 3: *T. cruzi* DNA’ya yönelik NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.

2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.

3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.

4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Analitik duyarlılık | Belirlenmiş kuruluş içi ( *in-house*) referans preparatı (uluslararası referans materyalleri mevcut olmadığı sürece) | NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örn. Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1) | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal duyarlılık:  Farklı *T.cruzi* suşları/izolatları | Karşılaştırma cihazı tarafından *T.cruzi* DNA pozitif olarak belirlenen farklı bölgelerden hasta numuneleri; dizi varyantları | ≥100  *T.cruzi* pozitif hücre kültürlerinin (izolatlarının) veya hayvan modellerinden alınan *T.cruzi* pozitif materyallerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | ≥100 | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | *Plasmodium* türleri ve *Trypanosoma brucei* gibi diğer parazitler için pozitif olan ≥10 insan numunesi. Pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Taşınarak bulaşma |  | Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin *T.cruzi* titreleri, doğal olarak var olan yüksek *T.cruzi* titrelerini temsil eder. | Geçerli ve güncel teknolojiye göre |
| Tüm sistem hata oranı |  | ≥100 *T.cruzi* DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik T.cruzi konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir *T.cruzi* konsantrasyonu içerir. | ≥%99 pozitif |
| (1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon | | | |

EK XIII

**ŞİDDETLİ AKUT SOLUNUM SENDROMU CORONAVIRUS 2 ENFEKSİYONUNUN BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

Bu Ek, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Tablo 1, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorlar (anti-SARS-CoV-2) olan; total antikora, sadece-IgG’ye (IgG-only), IgM ve/veya IgA ile kombine IgG antikorlarına yönelik takip eden tarama analizlerine (hızlı testler dâhil) uygulanır.

Tablo 2, anti-SARS-CoV-2 IgM ve/veya IgA'nın saptanmasına yönelik tarama analizlerine (hızlı testler dâhil) uygulanır.

Tablo 3, anti-SARS-CoV-2’ye yönelik doğrulama analizleri ve destekleyici analizlere uygulanır

Tablo 4, hızlı antijen testleri dâhil olmak üzere SARS-CoV-2 antijen testlerine uygulanır.

Tablo 5, SARS-CoV-2 RNA’ya yönelik NAT analizlerine uygulanır.

Tablo 6, profesyonel kullanıma yönelik bir performans değerlendirmesinden hâlihazırda geçmiş olan SARS-CoV-2 antijen kişisel testlerine uygulanır.

Tablo 7, profesyonel kullanıma yönelik bir performans değerlendirmesinden hâlihazırda geçmiş olan SARS-CoV-2 antikor kişisel testlerine uygulanır.

**Tablo 1: Anti-SARS-CoV-2’ye yönelik tarama analizleri (hızlı testler dâhil): total antikor, sadece-IgG, IgM ve/veya IgA ile kombine (1) IgG**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık: | Pozitif numuneler | ≥400  erken enfeksiyon ve serokonversiyon sonrası (2) (ilk 21 gün içinde ve semptomların başlamasını takip eden 21 günden sonra) alınan numuneleri içerecek şekilde;  asemptomatik veya subklinik ve hafif semptomatik (ayakta tedavi gören) bireylerden alınan numuneleri içerecek şekilde;  düşük ve yüksek titreli numuneleri içerecek şekilde;  uygulanabildiği yerlerde, aşılanmış bireylerden alınan numuneleri içerecek şekilde (3);  genetik varyantların dikkate alınması | Semptomların başlamasından >21 gün sonra (5) alınan numuneler için ≥%90 duyarlılık(4)  erken enfeksiyon evresi de dahil olmak üzere genel duyarlılık, asgari olarak karşılaştırma cihazına(6) eşdeğer olur. |
| Serokonversiyon panelleri | Mümkün olduğu sürece | Diğer CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir serokonversiyon duyarlılığı |
| Analitik duyarlılık | Referans preparatları | Anti-SARS-CoV-2 için WHO Uluslararası Standardı (IS) (NIBSC kodu 20/136);  Anti-SARS-CoV-2 antikorları için WHO Uluslararası Referans Paneli (RP) (NIBSC kodları 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150) | IS: titre tayini / kantitatif(7) sonuç çıktısı için;  RP: tüm antikor analizleri |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler (8) | ≥400  enfekte olmayan ve aşılanmamış bireylerden alınan numuneler (9) | > %99 özgüllük(10) |
|  | ≥200  Yatarak tedavi gören hastalar (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan) | Özgüllük için potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥100  RF+, gebe kadınlar, endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve solunum yolu hastalıklarının influenza A, B, RSV ve benzeri gibi diğer patojenlerine karşı oluşan antikorları olan numuneler içerecek şekilde |
| (1) Genel kombine sonucun performans beyanı; IgM ve/veya IgA için ayrı ayrı beyanları olan cihazlar için Tablo 2'ye bakınız.  (2) Numune alınması ile semptomların başlaması (veya varsa enfeksiyon zamanı) arasındaki zaman aralığına ilişkin ayrıntılar sağlanır.  (3) İmalatçı, aşılanmış bireylerdeki ilgili antikorların duyarlılık değerlendirmesi için uygunluk ve zamanlamaya ilişkin bir gerekçe sağlar.  (4) Doğrulanmış pozitif SARS-CoV-2 NAT sonucunu temel alarak.  (5) Duyarlılığa yönelik beyanlar, semptom başlangıcından sonra numune alınması veya ilk PCR tanısı ile test arasındaki süre ile ilişkili olarak belirtilir.  (6) Mevcutsa, 2/6/2021 tarihli ve 31499 sayılı İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti iliştirilen sınıf D cihaz.  (7) Bu, aynı zamanda tarama analizleriyse, kantitatif analizlere de uygulanır.  (8) Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçmişi olmayan bireylerden alınır (mevcutsa pandemi öncesi).  (9) Uygun olduğu durumlarda, cihazda kullanılandan farklı bir antijene karşı aşılanmış bireyler dâhil edilebilir.  (10) Yalancı pozitif sonuçlar, gerektiğinde başlangıçtaki teste kıyasla farklı test tasarımı ve antijen kaplamasına sahip diğer SARS-CoV-2 serolojik analizlerinde ve/veya doğrulama testiyle yeniden test edilerek ayrıştırılır. | | | |

**Tablo 2: Anti-SARS-CoV-2’ye yönelik tarama analizleri (hızlı testler dâhil): IgM ve/veya IgA saptanması**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥200 (1)  Serokonversiyon sonrası (semptomların başlangıcından >21 gün sonra) numunelerle karşılaştırıldığında önemli bir oranda erken enfeksiyon evresinden (semptomların başlangıcından sonraki 21 gün içinde) numuneler (2);  asemptomatik, subklinik, hafif semptomatik (ayakta tedavi gören) bireylerden alınan numuneler içerecek şekilde;  uygun olduğu durumlarda henüz yeni(3)aşılanmış bireyleri içerecek şekilde;  genetik varyantların dikkate alınması | Semptom başlangıcından sonraki ilk 21 gün içinde (5) alınan numuneler için ≥%80 duyarlılık (4);  Genel duyarlılık, asgari olarak aynı tipteki (yani IgM ve/veya IgA) karşılaştırma cihazına(6) eşdeğer olur. |
| Serokonversiyon panelleri | Mümkün olduğu sürece | Diğer CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir serokonversiyon duyarlılığı | N/A |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | N/A |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler (7) | ≥200  enfekte olmayan ve aşılanmamış bireylerden alınan numuneler (8) | >%98 özgüllük(9) |
|  | ≥100  Yatarak tedavi gören hastalardan (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan) | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon gösteren numuneler | Toplamda ≥100  RF+, gebe kadınlar, endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve solunum yolu hastalıklarının influenza A, B, RSV ve benzeri gibi diğer patojenlerine karşı oluşan antikorları olan numuneleri içerecek şekilde. |
| (1) Cihazların hem IgM hem de IgA'yı ​​saptaması durumunda, IgM ve IgA belirteci için 200 numune.  (2) Numune alınması ile semptomların başlaması (veya varsa, enfeksiyon zamanı) arasındaki zaman aralığına ilişkin ayrıntılar sağlanır.  (3) İmalatçı, aşılanmış bireylerde IgM ve IgA'nın duyarlılık değerlendirmesi için uygunluk ve zamanlamaya ilişkin bir gerekçe sağlar.  (4) Doğrulanmış pozitif SARS-CoV-2 NAT sonucunu temel alan tanı  (5) Duyarlılığa yönelik beyanlar, semptom başlangıcından sonra numune alınması veya ilk PCR tanısı ile test arasındaki süre ile ilişkili olarak belirtilir.  (6) Mevcutsa, İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsmaında CE işareti iliştirilen sınıf D cihaz.  (7) Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyon geçmişi olmayan bireylerden alınır (mevcutsa pandemi öncesi).  (8 ) Uygun olduğu durumlarda, cihazda kullanılandan farklı bir antijene karşı aşılanmış bireyler dâhil edilebilir.  (9) Yalancı pozitif sonuçlar, gerektiğinde başlangıçtaki teste kıyasla farklı test tasarımı ve antijen kaplamasına sahip diğer SARS-CoV-2 serolojik analizlerinde ve/veya doğrulama testiyle yeniden test edilerek ayrıştırılır. Yalancı pozitif sonuçların netleştirilmesi, ilave olarak diğer anti-SARS-CoV-2 antikor tiplerinin (IgA, IgG, total antikor) varlığının test edilmesini de içerebilir. | | | |

**Tablo 3: Anti-SARS-CoV-2’ye yönelik doğrulama analizleri veya destekleyici (1) analizler**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık | Pozitif numuneler | ≥200  serokonversiyon öncesi ve sonrası numuneleri içerecek şekilde (ilk 21 gün içinde ve semptomların başlangıcını takip eden 21 günden sonra) | “Pozitif” (veya “belirsiz”) olarak doğru tanımlama |
| Serokonversiyon panelleri/düşük titreli paneller | Mümkün olduğu sürece |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | N/A | N/A |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler (2) | Enfekte olmayan / aşılanmamış popülasyondan ≥200 | Yalancı pozitif sonuç olmaması;  “negatif” (veya “belirsiz”) olarak doğru tanımlama |
|  | Yatarak tedavi gören hastalardan ≥200 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan) |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥50  endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve solunum yolu hastalıklarının influenza A, B, RSV ve benzeri gibi diğer patojenlerine karşı oluşan antikorları olan numuneleri içerecek şekilde;  diğer anti-SARS-CoV-2 analizlerinde sonuçları belirsiz veya yalancı pozitif çıkan numuneleri içerecek şekilde |
| (1) Örneğin başlangıçtaki antikor testinde kullanılanlardan farklı antijenlere sahip immünoblot.  (2) Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyon geçmişi olmayan bireylerden alınır (mevcutsa pandemi öncesi). | | | |

**Tablo 4: Antijen testleri (hızlı testler dâhil): SARS-CoV-2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | Numune sayıları, özellikleri, kullanımı | Kabul kriterleri |
| Tanısal duyarlılık: | Pozitif numuneler | ≥100(1)  Semptom başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde (3) erken enfeksiyondan NAT pozitif numuneler (2);  Numuneler doğal olarak varolan virüs yüklerini temsil eder (4);  Genetik varyantların dikkate alınması (5);  Numune toplama ve/veya numune kullanımındaki varyasyonların dikkate alınması (6) | >%80'in saptanması (hızlı testler);  >%85'in saptanması (laboratuvar bazlı analizler (7);  SARS-CoV-2-NAT’a göre (8), (9) |
| Analitik duyarlılık | Standartlar | Mümkün olduğu sürece | Bir LOD belirlenmesi (10) |
| Tanısal özgüllük | Negatif numuneler | ≥300  enfekte olmayan bireylerden | Özgüllük >%98 (hızlı testler)  Özgüllük >%99 (laboratuvar bazlı analizler(7) |
| ≥100 yatarak tedavi gören hastalardan | Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir. |
| Çarpraz reaktivite | Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler | Toplamda ≥50  endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1'in virüs pozitif numunelerini, influenza A, B, RSV ve ayırıcı tanıya uygun diğer solunum yolu hastalıkları patojenlerini içerecek şekilde; Numune alma alanında bulunan bakterileri (11) içerecek şekilde |
| (1) Cihaz birden fazla numune tipi için kullanılacak şekilde tasarlanmışsa, her numune tipi için 100 numune gerekir. Bunun istisnai durumlarda mümkün olmaması halinde (örneğin numune toplama fazla invaziv ise), imalatçı matris eşdeğerlerine ilişkin kanıt ve bir gerekçe sağlar.  (2) Numune alımı, antijen ve NAT testiyle eşleştirilir, örneğin her bir bireyden eş zamanlı iki numune veya aynı numuneden (örneğin, bir sürüntü eluatından) en ideal NAT ve antijen testi gibi; tampon/taşıma ortamı antijen testi ile uyumlu olur; antijen ve NAT cihazı arasında numune alımına yönelik tampondaki/ortamdaki herhangi bir hacim değişikliği açıkça iletilir.  (3) Veya, biliniyorsa inkubasyon süresi dikkate alınarak, enfeksiyon zamanı.  (4) Diğer bir deyişle ön seçim olmaksızın; örneğin RT-PCR'nin Ct değerleri ile karakterize edilerek veya uygulanabilir olduğu hallerde, örneğin ml'si başına viral yüke dönüştürülerek viral yükler ve bunların dağılımı gösterilir.  (5) Cihazın tasarımına ve genetik varyantın doğasına bağlı olarak. Değerlendirme amacıyla, ilgili her bir genetik varyant için en az 3 numune temsil edilir.  (6) Sürüntü çubukları (swab), ekstraksiyon tamponları ve benzeri gibi numune toplama ve ekstraksiyon ögeleri değerlendirmenin bir parçası olur. Cihazda özel numune alma/hazırlama yer almıyorsa, cihaz performansı uygulanabilir bir yelpazedeki numune alma cihazlarına yönelik araştırılır. Numune hemen değil örneğin belirli bir taşıma süresinden sonra test ediliyorsa, antijenin stabilitesi araştırılır.  (7) Hızlı testler hariç olmak üzere, diğer bir deyişle örneğin enzim immunoanaliz, otomatik testler ve benzeri gibi temel laboratuvar bazlı cihazlar.  (8) Duyarlılık, beyan edilen tüm numune tipleri için sırasıyla ≥%80 ve ≥%85 olmalıdır. Beyan edilen tüm numune tipleri, nazofaringeal numunelerden elde edilen eşleştirilmiş NAT sonuçları ile karşılaştırılır.  (9) Antijen testi ve NAT'ın duyarlılığı arasındaki ilişki gösterilir; duyarlılık, farklı viral yük aralıkları ve enfektivite eşiği ile ilişkili olarak gösterilebilir. Kullanılan NAT ve ekstraksiyon yöntemi açıklanır.  (10) Analitik duyarlılık, mevcut bir uluslararası standart olmadığı sürece, diğer antijen testleri ve NAT ile karşılaştırmalı olarak, kurum içi (in-house) virüs preparatlarının dilüsyon serileri ile test edilebilir; inaktive edilmiş virüs kullanılıyorsa, inaktivasyon ve dondurma/çözdürmenin antijen üzerindeki etkisi araştırılır.  (11) Örneğin protein A veya G salgılayan stafilokoklar ve streptokoklar. | | | |

**Tablo 5: SARS-CoV-2 RNA’ye yönelik NAT cihazları**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numune | SARS-CoV-2 RNA kantitatif | SARS-CoV-2 RNA kalitatif |
| **Duyarlılık** |  |  |  |
| Analitik duyarlılık:  LOD | SARS-CoV-2 RNA WHO Birinci Uluslararası Standardı (NIBSC kodu 20/146; 7.70 Log10 IU/mL)  WHO Uluslararası Standarda göre kalibre ikincil standartlar | Avrupa Farmakopesi NAT validasyon kılavuzuna göre:  sınır konsantrasyon içinde birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); % 95 eşik değerinin hesaplanması | Avrupa Farmakopesi NAT validasyon kılavuzuna göre:  Sınır konsantrasyon içinde kalibre referans preparatlarının birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); LOD olarak %95 eşik değerinin hesaplanması |
| Sayısal ölçüm sınırı; sayısal ölçüm özellikleri | SARS-CoV-2 RNA WHO Birinci Uluslararası Standardı (NIBSC kodu 20/146; 7.70 Log10 IU/mL)  WHO Uluslararası Standarda göre kalibre ikincil standartlar |  | Kalibre referans preparatlarının dilüsyonları (yarım log10 veya daha az); alt, üst sayısal ölçüm limitinin, LOD’un, kesinliğin, doğruluğun, “lineer” ölçüm aralığının, “dinamik aralığın” belirlenmesi.  Sentetik hedef nükleik asit, daha yüksek konsantrasyon seviyelerine ulaşmak için ikincil standart olarak kullanılabilir. Gösterilecek farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik |
| Tanısal duyarlılık: farklı SARS-CoV-2 RNA suşları (strain) | Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden karşılaştırma cihazı ile SARS-CoV-2 RNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri; dizi varyantları.  SARS-CoV-2 pozitif hücre kültürlerinin (izolatların) dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir. | ≥100 (1) |  |
| Sayısal ölçüm verimliliği | Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden SARS-CoV-2 RNA pozitif hasta numuneleri; karşılaştırma cihazı ile elde edilen kantitatif değerler ile birlikte; dizi varyantları  SARS-CoV-2 RNA pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir |  | ≥100 |
| Kapsayıcılık | *In silico* analiz (2);  bir test çalışmasında en az iki bağımsız hedef gen bölgesi (çift hedefli tasarım) | Uygun cihaz tasarımının kanıtı: yayımlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle birlikte primer/prob dizisi hizalamaları | Uygun cihaz tasarımının kanıtı: yayımlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle primer/prob dizisi hizalamaları |
| **Özgüllük** |  |  |  |
| Tanısal özgüllük | SARS-CoV-2 RNA negatif insan numuneleri | ≥500 | ≥100 |
| *In silico* analizler (2) |  | Uygun cihaz tasarımının kanıtı (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girdilerine göre primer/prob dizilerinin düzenli kontrolü | Uygun cihaz tasarımı kanıtının kanıtı (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girdilerine göre primer/prob dizilerinin düzenli kontrolü |
| Çarpraz reaktivite | İlgili 229E, HKU1, OC43, NL63 insan koronavirüsleri MERS koronavirüsü, mevcutsa SARS CoV-1; İnfluenza virüsü A, B; RSV; *Legionella pneumophila* yönünden (çeşitli konsantrasyonlarda) pozitif numuneler;  pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir | Toplamda ≥20 | Toplamda ≥20 |
| **Tutarlılık** |  |  |  |
| Taşınarak bulaşma |  | Yüksek pozitif ve negatif numuneler ardışık test edildiği en az 5 çalışma. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder. | Yüksek pozitif (doğal olarak var olduğu bilinen) ve negatif numunelerin ardışık test edildiği en az 5 çalışma |
| İnhibisyon |  | Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol | Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol |
| Yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı: 99/100 pozitif analiz |  | 3 x %95 pozitif eşik değer konsantrasyonu (3 x LOD) ile birlikte virüs ile yoğunlaştırılmış (virus-spiked) ≥100 numune | 3 x %95 pozitif eşik değer konsantrasyonu (3 x LOD) ile birlikte virüs ile yoğunlaştırılmış ≥100 numune |
| (1) Cihaz birden fazla numune tipi için kullanılacak şekilde tasarlanmışsa, her numune tipi için 100 numune gerekir. Bunun istisnai durumlarda mümkün olmaması halinde (örneğin numune toplama fazla invaziv ise), imalatçı matris eşdeğerliğine ilişkin kanıt ve bir gerekçe sağlar.  (2) İmalatçı, piyasaya arz sonrası performans takip raporundaki güncellenmiş veri bankası girdilerine göre proaktif düzenli gözetim kontrollerinin kanıtlarını dokümante eder. | | | |

**Tablo 6: SARS-CoV-2 antijen kişisel testlerine yönelik ilave gereklilikler (1)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler (2) | Meslekten olmayan kişi sayısı |
| Sonuç yorumlama (3) | Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması (4):   * reaktif olmayan * reaktif * zayıf reaktif (5) * geçersiz | ≥100 |
| Tanısal duyarlılık (6) | Antijen pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler (7),(8) | ≥30 |
| Tanısal özgüllük (9) | Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler (5) | ≥60 |
| (1) Kişisel test cihazının temel performansının, değerlendirilmekte olan ilgili kişisel test cihazı ile aynı tasarıma sahip profesyonel bir test cihazının ölçülmesi/değerlendirilmesi ile önceden gösterilmiş olduğu varsayılmaktadır. Söz konusu kişisel kullanım numuneleri için karşılık gelen profesyonel test varyantı olmaması durumunda karşılaştırma, karşılık gelen profesyonel testin standart numune tipi (örneğin antijen testi için nazofaringeal sürüntüler, antikor testi için serum veya plazma) ile yapılır.  (2) Cihazla birlikte beyan edilen her kişisel kullanım numune tipi için (örneğin nazal numune, balgam, tükürük, tam kan ve benzeri gibi ).  (3) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler.  (4) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak, sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.  (5) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.  (6) RT-PCR ile karşılaştırıldığında. İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.  (7) Kişisel test cihazını kullanmadan önce profesyonel tanı sonucundan habersiz olan ve numune toplama ve numune ön işleminden (sürüntü alma, tampon ekstraksiyonu ve benzeri) okumaya kadar tüm test prosedürünü gerçekleştiren bireyler.  (8) Semptom başlangıcından yaklaşık 7 gün sonrasına kadar olan gönüllüler.  (9) İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler. | | |

**Tablo 7: SARS-CoV-2 antikor kişisel testlerine yönelik ilave gereklilikler (1)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Performans karakteristikleri | Numuneler (2) | Meslekten olmayan kişi sayısı |
| Sonuç yorumlama (3) | Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması (4):   * reaktif olmayan * reaktif * zayıf reaktif (5) * geçersiz | ≥100 |
| Tanısal duyarlılık (6) | Antikor pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler (7) | ≥100 |
| Tanısal özgüllük (8) | Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler (5) | ≥100 |
| (1) Kişisel test cihazının temel performansının, değerlendirilmekte olan ilgili kişisel test cihazı ile aynı tasarıma sahip profesyonel bir test cihazının ölçülmesi/değerlendirilmesi ile önceden gösterilmiş olduğu varsayılmaktadır. Söz konusu kişisel kullanım numuneleri için karşılık gelen profesyonel test varyantı olmaması durumunda karşılaştırma, karşılık gelen profesyonel testin standart numune tipi (örneğin antijen testi için nazofaringeal sürüntüler, antikor testi için serum veya plazma) ile yapılır.  (2) Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen kişisel kullanıma yönelik her bir numune tipi için (örneğin nazal numune, sputüm, tükürük, tam kan, ve benzeri).  (3) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.  (4) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.  (5) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.  (6) Daha önce doğrulanmış bir antikor sonucuna kıyasla; SARS-CoV-2’ye yönelik daha önce RT PCR ile doğrulanmış ilk enfeksiyon öyküsü ile. İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.  (7) Numune toplama ve numune ön işleminden (sürüntü, tampon ekstraksiyonu ve benzeri) okumaya kadar tüm test prosedürünü uygulayan ve kişisel test cihazını kullanmadan önce profesyonel tanı sonucundan habersiz olan bireyler.  (8) İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler. | | |