

MDCG 2020-16 rev.2

(AB) 2017/746 sayılı Tüzük Kapsamında *In Vitro* Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar için Sınıflandırma Kurallarına İlişkin Rehber

Şubat 2023

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

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

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2020-16 rev.2

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

MDCG 2020-16 revizyon 2 değişiklikleri	
Kural 1 – ikinci bent	Örneklerin minör revizyonu
Kural 2- Sınıf D örnekleri	İçerik değişikliği
Kural 3- Genel yorum	İçerik değişikliği
Kural 3(f)	Revize edildi
Bent Kural 3(j) gerekçe	İçerik değişikliği
Kural 3(m)	Dip not 8 değiştirildi
Ek 2	İlave edildi
MDCG 2020-16 revizyon 1 değişiklikleri	
Kural 5(b)	Örnekler revize edildi.

(AB) 2017/746 sayılı Tüzük Kapsamında *İn-Vitro* Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar için Sınıflandırma Kuralları Rehberi

İçindekiler

1. Önsöz.....	1
2. Tanımlar.....	2
3. Sınıflandırma İlkeleri.....	5
3.1 Kullanım amacı.....	6
3.2 Kuralların uygulanması.....	6
3.2.1 Teknoloji.....	6
3.2.2 Numuneler.....	6
3.2.3 Yazılım.....	7
3.2.4 Birlikte kullanılan cihazlar.....	7
4. IVDR Sınıflandırma Kurallarının Açıklaması.....	9
KURAL 1.....	10
Kural 1 ilk bent.....	10
Transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması için uygunluklarını değerlendirmek amacıyla kanda, kan bileşenlerinde, hücrelerde, dokularda veya organlarda ya da bunların türevlerinden herhangi birinde bulaşıcı bir ajanın varlığını veya bu ajana maruziyetin tespit edilmesi amacıyla kullanılması amaçlanan cihazlar.....	10
Kural 1 ikinci bent.....	12
Yayılma riski yüksek olan ya da yüksek olduğundan şüphelenilen, hayatı tehdit eden bir hastalığa neden olan bulaşıcı bir ajanın varlığının veya bu ajana maruz kalındığının tespit edilmesi için kullanılması amaçlanan cihazlar.....	12
Kural 1 üçüncü bent.....	13
Hasta yönetimi sürecinde izlemesinin kritik olduğu, hayatı tehdit eden bir hastalığın enfeksiyon yükünün belirlenmesi için kullanılması amaçlanan cihazlar.....	13
KURAL 2.....	15
KURAL 3.....	18
(a) Cinsel yolla bulaşan bir ajanın varlığının veya bu ajana maruziyetin tespit edilmesine yönelik cihazlar.....	18
(b) Yüksek yayılma riski olan ya da bundan şüphelenilen bulaşıcı olmayan bir enfeksiyon ajanının beyin-omurilik sıvısı veya kandaki varlığının tespit edilmesine yönelik cihazlar.....	19
(c) Hatalı bir sonucun; test edilen bireyde, fetüste veya embriyoda veya bireyin çocuklarının ölümüne ya da ciddi şekilde sakatlığına yol açacağına dair önemli bir risk varsa, enfeksiyon ajanının varlığını tespit etmeye yönelik cihazlar.....	20
(d) Enfeksiyon ajanlarına karşı bağışıklık durumlarını belirlemek amacıyla kadınların doğum öncesi (prenatal) taramalarına yönelik cihazlar.....	21
(e) Hatalı bir sonucun, hasta ya da çocukları için hayatı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına yol açabileceğine ilişkin riskin bulunduğu hallerde, bulaşıcı hastalık veya bağışıklık durumunun tespit edilmesine yönelik tasarlanan cihazlar.....	22
(f) Destek tanı cihazı olarak kullanılması amaçlanan cihazlar.....	24

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(g) Hatalı bir sonucun hasta ya da çocukları için hayatı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetim kararına yol açabileceğine ilişkin riskin bulunduğu hallerde, hastalık evresinin tespit edilmesine (hastalık evrelemesi) yönelik kullanılmak üzere tasarlanan cihazlar	27
(h) Kanser taramasında, tanısında veya evrelemesinde kullanılması amaçlanan cihazlar	28
(i) İnsan genetik testleri için kullanılması amaçlanan cihazlar	31
(j) Hatalı bir sonucun hasta ya da çocukları için hayatı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına yol açabileceğine dair bir risk oluşturabileceği şartlarda, tıbbi ürünlerin, maddelerin veya biyolojik bileşenlerin seviyelerinin izlenmesine yönelik tasarlanan cihazlar	33
(k) Hayatı tehdit eden bir hastalıktan veya durumdan muzdarip olan hasta yönetimine yönelik kullanımı amaçlanan cihazlar	35
(l) Embriyo veya fetüste konjenital bozuklukları taramaya yönelik cihazlar.....	36
(m) Yeni doğan bebeklerde konjenital bozuklukların tespit ve tedavi edilememesinin hayatı tehdit eden durumlara veya ağır derecede sakatlıklara yol açabileceği durumlarda bu tür bozuklukların taranmasına yönelik tasarlanan cihazlar	37
KURAL 4	39
(a) Gebeliğin tespiti, doğurganlık (fertilite) testi, kolesterol seviyesinin belirlenmesine yönelik cihazlar ile Sınıf B olarak sınıflandırılan idrarda glikoz, eritrosit, lökosit ve bakteri tespiti amaçlı cihazlar hariç olmak üzere kişisel test amaçlı cihazlar Sınıf C olarak sınıflandırılır.	39
(b) Hastabaşı test cihazları kendi içlerinde sınıflandırılır.	40
KURAL 5.....	41
(a) İmalatçı tarafından spesifik bir incelemeyle ilgili <i>in vitro</i> tanı prosedürlerine uygun hale getirmek üzere tasarlanan genel kültür ortamları ve histolojik boyalar; genel laboratuvar kullanımına yönelik ürünler; kritik özelliklere sahip olmayan aksesuarlar; tampon çözeltileri; yıkama solüsyonları	41
(b) İmalatçı tarafından özellikle <i>in vitro</i> tanı prosedürleri için kullanılması amaçlanan aletler	42
(c) Numune kapları.....	43
KURAL 6	44
Yukarıda belirtilen sınıflandırma kurallarının kapsamına girmeyen cihazlar Sınıf B olarak sınıflandırılır ..	44
KURAL 7	45
Nicel veya nitel olarak belirlenmiş bir değeri olmayan kontrol cihazları Sınıf B olarak sınıflandırılır.....	45
Ek I: Birlikte kullanılan IVD'lerin sınıflandırmasına ilişkin örnekler	46
Ek II: IVD'nin CDx (Destek Tanı Cihazı) olup olmadığını belirlemeye yardımcı akış şeması	49

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

1. Önsöz

Bu kılavuz, *in vitro* tanı amaçlı tıbbi cihazlar hakkındaki (AB) 2017/746 sayılı Tüzüğün (IVDR) uygulanmasına ilişkin olarak *in vitro* tanı amaçlı tıbbi cihazların (IVD'ler) sınıflandırılmasını ele alır ve Ek VIII'de belirtilen sınıflandırma kurallarına ilişkin açıklamalar sağlar. AB vatandaşı hastalar veya cihazları üzerinde gerçekleştirilen tanı veya bilgi toplumu hizmetleri ya da uzaktan satış yoluyla hizmete sunulan için de bu sınıflandırma kılavuzu uygulanır.

Kılavuz; üye ülke yetkili otoritelerini, Komisyon hizmetlerini, onaylanmış kuruluşları ve sektörü temsil eden bir uzman grup tarafından geliştirilmiştir. Bu doküman ayrıca, 27 Aralık 2019 tarihinde Avrupa Birliği (AB) Resmi Gazetesinde yayımlanan Düzeltmeyi (*Corrigendum*) de dikkate almaktadır. Bu doküman, ilgili Tüzük hükümlerinin yeknesak bir şekilde uygulanmasını sağlamak için faydalı bilgiler sağlamayı amaçladığından, her zaman IVDR ile birlikte okunmalıdır.

Bu dokümanın temel amacı; bir IVD'yi piyasaya arz etmeden, piyasada bulundurmaktan veya Birlik'te hizmete sunmadan önce, imalatçılara, onaylanmış kuruluşlara ve sağlık kuruluşlarına bir IVD'nin nasıl sınıflandırılacağı konusunda rehberlik etmektir. Ayrıca, bir imalatçı veya bir sağlık kuruluşu tarafından bir IVD'ye isnat edilen sınıfı değerlendirirken düzenleyicileri ve diğer paydaşları bilgilendirmeyi amaçlamaktadır.

Önemle hatırlatmak gerekir ki IVDR, IVD'lerin sınıflandırılması için yasal bir yetki vermektedir. Bu nedenle Komisyon sadece bir üye ülkenin talebi üzerine veya kendi inisiyatifi ile MDCG'ye danıştıktan sonra, uygulama tasarrufları vasıtasıyla, belirli bir cihaza veya cihaz kategorisine ya da grubuna bu tür cihazların sınıflandırmalarını belirlemek amacıyla Ek VIII'in uygulanması konusunda karar verir [IVDR Madde 47 (3-4)]. Farklı yorumlama ve pratik uygulama konularını çözmek için gerekli olduğu ölçüde Komisyon, ilgili bilimsel komitelerin konuya ilişkin bilimsel görüşlerini dikkate alarak sınıflandırma kurallarının tek tip uygulanmasını sağlamak için uygulama tasarrufları kabul edebilir [IVDR Madde 47(5)].

Bu dokümandaki örnekler yalnızca açıklama amacıyla verilmiştir ve kapsamlı bir listeyi temsil etmez.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

2. Tanımlar

- “doğrulama cihazı”

Birinci basamak analizden elde edilen reaktif bir sonucun doğrulanması için kullanılması amaçlanan bir cihazdır.

- “birincil seviye cihaz”

bir belirteç veya analitin saptanması için kullanılması amaçlanan ve ardından bir doğrulayıcı analizin takip edebileceği bir cihazdır. Sadece önceden belirlenmiş bir belirteç veya analiti izlemek için kullanılması amaçlanan cihazlar, birincil seviye analiz olarak kabul edilmez.

- bir ajana “maruz kalındığının tespit edilmesi”

(mevcut veya geçmişte maruz kalınmış) bir ajanın dolaylı olarak tespit edilmesi anlamına gelir.

- ajanın bileşenlerine karşı antikorlar gibi temsili belirteçlerin varlığını saptama yoluna.

- bir ajanın “varlığının tespit edilmesi”

Aşağıdakileri tespit ederek ajanın doğrudan tespiti anlamına gelir:

- ajanın kendisinin varlığı (örneğin bakteriyel, viral, fungal, parazitik, protozoal ajanlar) ya da
- antijenler veya nükleik asitler gibi ajandan türetilen yapısal bileşenlerin varlığı.

- “embriyo” veya “fetüs”

zigot oluşumundan sonraki doğmamış olan insan gelişimindeki aşamaları ifade eder. Bir zigot, özellikle gebe kalma döneminden itibaren yaklaşık sekizinci haftaya kadar embriyo olarak kabul edilir ve bu süreyi doğuma kadar takip eden süreçte fetus olarak kabul edilir. Embriyo veya fetüsten alınan numuneler; embriyonik/fetal zarlardan, sıvılardan ve salgılardan, göbek kordonundan ve incelenecek embriyonik/fetal materyali içeren maternal numunelerden (örneğin kan) alınan numuneleri içerir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- “yavrular ”

gelişimin tüm aşamalarında; embriyo ve fetüs, prematüre ve yeni doğan, çocuk ve yetişkin olarak, gebeliğin sonucudur.

- “bulaşıcı /enfeksiyöz ajan”

enfeksiyon üretebilen bir ajandır. Buna iyatrojenik enfeksiyonlar, yani tıbbi tedavi ve bakım sırasında bulaşan enfeksiyonlar da dâhildir.

- “hayatı tehdit edici”

genel olarak ölümlü sonuçlanan hastalıklar, koşullar veya durumlardır. Bunlar genellikle tedavi edilemez, tedavi seçenekleri sınırlıdır veya büyük tıbbi müdahaleler gerektirir. ¹

- “hedef belirteci (marker)”, “analit” veya ölçülen büyüklük

bir madde veya malzeme; tanımlayan veya tanımlamak için kullanılan bir şey; bir varlığın veya olayın niteliğini belirleyen bir faktör; ölçülebilir bir özelliğe sahip bir numunenin bileşeni.

- “izleme cihazları”

tedavilerin/müdahalelerin gerektiği gibi ayarlanması amacıyla analit (ölçüm maddesi) seviyelerinin ölçümü için kullanılır.

İzleme cihazları aşağıdakileri içerir:

- Bir analitin fizyolojik seviyelerde veya belirlenmiş bir terapötik ilaç aralığında kalıp kalmadığını değerlendirmek için kullanılan cihazlar. Bu cihaz türleri, bir bireyin mevcut durumunu değerlendirmek için tasarlanmıştır.

¹ In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar (IVDD'ler) için Riske Dayalı Sınıflandırma Sistemi Rehberinden modifiye edilmiştir, Health Canada, 2016

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Seri ölçüm için kullanılan ve zaman içinde birden fazla ölçümün yapıldığı cihazlar. Bu tür cihazlar tipik olarak hastalığın ilerlemesi/gerilemesi, hastalığın nüksetmesi, minimum rezidüel hastalık, tedaviye yanıt/direnç tespiti/değerlendirmesi ve/veya tedaviye bağlı yan etkiler için kullanılır. Bu tür cihazlar, bireyin durumundaki değişiklikleri değerlendirmek için tasarlanmıştır.

“*tarama cihazları*”

Klinik olarak bariz belirtiler göstermeyen bir bireyden, embriyodan veya fetüsten alınan bir numunede hastalık, bozukluk veya başka bir fizyolojik durumun varlığını ya da bunlara yatkınlığı tespit etmek için kullanılır.

Durumun doğasına ve hedeflenen hasta popülasyonuna bağlı olarak, tarama cihazları rutin olarak kullanılabilir veya "risk altındaki" hastalar için sınırlandırılabilir.

Bu aynı zamanda (örneğin) kan, kan bileşenleri, hücreler, dokular veya organların ya da bunların herhangi bir türevinin transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması için uygunluğunu bulaşıcı ajanlar bakımından değerlendirmeyi amaçlayan cihazları da içerir.

- “*kişisel test cihazlar*”²

Bilgi toplumu hizmetleri vasıtasıyla meslektan olmayan kişilere sunulan test hizmetleri için kullanılan cihazlar da dâhil olmak üzere, imalatçı tarafından meslektan olmayan kişilerce kullanılması amaçlanan cihazı ifade eder.

- ‘*yeni doğan*’

Yeni doğan veya neonatal, doğumdan sonraki ilk 28 gün içindeki bebeği ifade eder.

- ‘*numune*’

Bir bütünün karakterini belirlemek amacıyla bir veya daha fazla miktar veya özelliğin incelenmesi, araştırılması veya analiz edilmesi için bir bireyden alınan vücut sıvısı veya dokusunun ayrılmış bir kısmıdır. Buna saç, tırnak parçaları, salgılar veya deri yüzeyinden alınan bir örnek gibi diğer materyaller de dahildir.

² (AB) 2017/746 sayılı Tüzüğü'nün 2(5) Maddesi, kişisel test cihazlarının tanımına önemli değişiklikler getirmektedir, lütfen bu önemli değişiklikler hakkında bilgi edininiz.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- 'alet'

Bir imalatçı tarafından IVD tıbbi cihazı olarak kullanılması amaçlanan ekipman veya aparat anlamına gelir.

- 'bulaşıcı ajan'

Bireyden bireye, hayvandan bireye veya diğer temas şekilleri yoluyla bireylerde hastalığa veya enfeksiyona neden olabilen biyolojik bir madde veya varlık anlamına gelir.

3. Sınıflandırma İlkeleri

Cihazlar, (AB) 2017/746 sayılı Tüzük uyarınca kullanım amacı ve içerdiği riskler dikkate alınarak sınıf A, B, C ve D olarak sınıflandırılırlar (Madde 47).

IVDR tarafından belirlenen gereklilikler doğrudan cihaz sınıflandırmasıyla bağlantılı olduğundan, Ek VIII'e göre cihazların doğru sınıflandırılması için riske dayalı sağlam sınıflandırma kuralları esastır.

Özellikle, uygunluk değerlendirme yolu büyük ölçüde sınıflandırmaya bağlıdır; bu da Sınıf D cihazların uygunluk değerlendirmelerinin incelemesi (Madde 50), yüksek riskli cihazlar için AB referans laboratuvarlarının katılımı (Madde 100) ve destek tanı cihazları için bir ulusal ilaç ajansı veya Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ile işiştare [Madde 48(3)] gibi kavramlarda yansıtılmaktadır.

Sınıf C ve D cihazlar için yıllık gözetim değerlendirmeleri veya belirli bir cihaz için piyasaya arz sonrası gözetim raporu ya da Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PSUR) hazırlama gerekliliği gibi birçok piyasaya arz sonrası gereklilik de sınıfa bağlıdır (Madde 80 ve 81).

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

3.1 Kullanım amacı

Bir cihazın sınıflandırması, imalatçı tarafından belirtilen kullanım amacına göre tanımlanır. Bu; etikette, kullanım talimatında, performans değerlendirmesinde veya tanıtım/satış materyallerinde ya da beyanlarında sağlanan verilere göre bir cihazın amaçlandığı kullanımı kapsar.

Bu nedenle, imalatçının cihazın kullanım amacını açıkça belirtmesi önemlidir. Bir cihazın diğer sınıflandırma kurallarının kapsadığı ve daha yüksek bir sınıfta sınıflandırılmasıyla sonuçlanacak amaçlar için kullanılabilirliğine dair öngörülebilir bir risk varsa, Kullanım Talimatında (IFU) ve cihazın teknik belgelerinde açık bir kullanım sınırlaması yer almalıdır.

Bir cihazın belirli bir sınıflandırma kuralında atıfta bulunulan bir amaç doğrultusunda özel olarak tasarlanmış olması için, imalatçı cihazla birlikte verilen bilgiler de cihazın böyle özel bir amaç için tasarlandığını açıkça belirtmelidir. Birden fazla sınıflandırma kuralı veya alt kuralın geçerli olduğu durumlarda, cihazın kullanım amacı ve iddiaları, sınıfın net bir şekilde belirlenmesini sağlayacak şekilde yeterince açık bir şekilde belirtilir. Belirsiz iddialar daha yüksek sınıflandırmaya yol açabilir (Ek VIII 1.9).

Örnek: Kan ve doku bağışlarını frengi için taramayı amaçlayan bir cihaz, Kural 1'e göre sınıf D kapsamına girer. Alternatif olarak, bireyde cinsel yolla bulaşan bir ajan olan frengiyi tanılamayı amaçlayan bir cihaz, Kural 3a'ya göre sınıf C kapsamına girer.

3.2 Kuralların uygulanması

Tüm uygulama kuralları, tüm sınıflandırma kuralları ve tüm bentler bir *in vitro* tanı cihazının veya bir *in vitro* tanı cihazı aksesuarının sınıflandırılması için dikkate alınır.

3.2.1 Teknoloji

Aksi belirtilmedikçe, aşağıda sunulan kurallar tüm teknolojiler, tespit ilkeleri veya analitik prosedürler için eşit şekilde geçerlidir.

3.2.2 Numuneler

Sınıflandırma kuralında açıkça belirtilmediği sürece, kurallar tüm numune türleri için eşit derecede uygulanır. Örneğin [Kural 3a](#); kan, idrar, sürüntülerden toplanan numuneler için eşit olarak geçerlidir. Buna karşılık, [Kural 3b](#) bir numune türünü (beyin omurilik sıvısı veya kan) açıkça belirtir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

3.2.3 Yazılım

Tıbbi cihaz yazılımı (MDSW), Tıbbi Cihaz Tüzüğünde veya İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Tüzüğünde "cihaz" tanımında belirtilen, bir amaç için tek başına veya birlikte kullanılması amaçlanan yazılımdır.

Bir cihazı çalıştıran veya cihazın kullanımını etkileyen yazılım, cihazla aynı sınıfa girer.

Yazılım başka herhangi bir cihazdan bağımsız ise, tek başına sınıflandırılır [(AB) 2017/746 sayılı Tüzük; Ek VIII 1.4]. Sınıflandırma kurallarının uygulanmasına, MDSW'nin kullanım amacına göre hükmedilir.

Ayrıca, MDCG 2019-11 (AB) 2017/745 sayılı Tüzük – MDR ve (AB) 2017/746 sayılı Tüzük – IVDR'de Yazılımın Sınıflandırılması ve Kalifikasyonu Hakkında Rehber bakınız:

3.2.4 Birlikte kullanılan cihazlar

Kombinasyon halinde kullanılan cihazları sınıflandırırken, uygulama kuralları bireysel cihazların sınıflandırılmasının belirlenmesinde önemli kilit rol oynar.

Birlikte kullanılan cihaz örnekler olarak şunlar verilebilir:

- Bir reaktifle birlikte kullanılan bir kontrol veya
- Bir analiz cihazının kullanımını yönlendiren veya etkileyen yazılım.

Uygulama kuralları uyarınca, bazı cihazlar başka bir cihazın sınıflandırılmasına göre sınıflandırılır; örneğin:

- Bir cihazı çalıştıran veya bir cihazın kullanımını etkileyen yazılım, cihazla aynı sınıfa girer.
- Bir cihazla kullanılması amaçlanan kalibratörler, cihazla aynı sınıfta sınıflandırılır.
- Belirli bir analit veya birden fazla analit için amaçlanan nicel veya nitel atanmış değerlere sahip kontrol malzemeleri cihazla aynı sınıfta sınıflandırılır.

Tıbbi Cihazlar

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Buna ek olarak, cihaz kombinasyonları için sırasıyla 1.1, 1.2 ve 1.3 uygulama kurallarının aşağıdakileri belirttiğini vurgulamakta fayda vardır:

- Sınıflandırma kurallarının uygulanması cihazların kullanım amacına göre düzenlenir.
- Bir cihazın başka bir cihazla birlikte kullanılması amaçlanıyorsa, sınıflandırma kuralları her bir cihaz için ayrı ayrı uygulanır.
- *In vitro* tıbbi tanı cihazının aksesuarları, birlikte kullanıldıkları cihazdan ayrı olarak kendi başlarına sınıflandırılır.

Daha fazla örnek için [Ek'e](#) bakınız.

4.IVDR Sınıflandırma Kurallarının Açıklaması

Aşağıdaki gerekçeler ve örnekler, yalnızca sınıflandırma kurallarının kullanılmasına yardımcı olmak amacıyla açıklama amaçlıdır ve doğası gereği kapsamlı değildir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

KURAL 1

Aşağıdaki amaçlar doğrultusunda kullanılması amaçlanan cihazlar Sınıf D olarak sınıflandırılır:

Kural 1 ilk bent

Transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması için uygunluklarını değerlendirmek amacıyla kanda, kan bileşenlerinde, hücrelerde, dokularda veya organlarda ya da bunların türevlerinden herhangi birinde bulaşıcı bir ajanın varlığını veya bu ajana maruziyetin tespit edilmesi amacıyla kullanılması amaçlanan cihazlar.

GEREKÇE

Kural 1'in birinci bendi; kan, kan bileşenleri, hücreler, dokular veya organların ya da bunların türevlerinin transfüzyon, organ nakli veya hücre uygulaması için uygunluğunu bulaşıcı ajanlar açısından değerlendirmeye yönelik tüm cihazlar için uygulanır. Testin sonucu, analiz edilen bağışın kullanılıp kullanılmayacağına dair önemli bir belirleyicidir.

Tipik olarak bu kuralın kapsamına giren cihazlar; AB'nin uyumlaştırdığı enfeksiyon bulaşma riski bağlamında donör ve bağış test gerekliliklerini uyumlaştırdığı etkenlerin tespit edilmesine yöneliktir. (2002/98/AT³, 2006/17/AT⁴, 2010/45/AB (Düzeltilme: 2010/53/AB)⁵ sayılı Avrupa Direktifleri). Bu ajanlar aşağıdaki örneklerde listelenmiştir.

Şu hususları belirtmek gerekir:

- Üye ülkelerin ulusal mevzuatı; kan, kan bileşenleri, hücreler, dokular veya organlar ya da bunların türevlerindeki transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması amacıyla ek bulaşıcı ajanların test edilmesini zorunlu kılabilir.

³ 2001/83/AT sayılı Direktifi değiştiren ve insan kanı ve kan bileşenlerinin toplanması, test edilmesi, işlenmesi, depolanması ve dağıtımı için kalite ve güvenlik standartlarını belirlemeye ilişkin [2002/98/AT sayılı ve 27 Ocak 2003 tarihli AVRUPA PARLAMENTOSU VE KONSEYİ DİREKTİFİ](#).

⁴ İnsan doku ve hücrelerinin bağışlanması, satın alınması ve test edilmesi için belirli teknik gereklilikler ile ilgili olarak Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/23/EC sayılı Direktifinin uygulanmasına ilişkin [2006/17/AT sayılı ve 8 Şubat 2006 tarihli KOMİSYON DİREKTİFİ](#).

⁵ Nakli amaçlanan insan organlarının kalite ve güvenlik standartları hakkında [2010/45/AB \(Düzeltilme: 2010/53/AB\) sayılı ve 7 Temmuz 2010 tarihli AVRUPA PARLAMENTOSU VE KONSEYİ DİREKTİFİ](#).

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- İmalatçılar; kanın, kan bileşenlerinin, hücrelerin, dokuların veya organların ya da bunların türevlerinin transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulamasına uygunluğunu değerlendirmek için yukarıda belirtilen Direktiflerde belirtilenler dışında bulaşıcı bir ajanların varlığını veya bunlara maruz kalmayı tespit etmeye yönelik cihazlar tasarlayabilir. Bu durumda, bu cihazlar bu kurala göre Sınıf D olarak sınıflandırılır.
- Bazı cihazlar, aynı ajanı bu kuralın kapsadığı kullanım amaçlarından tamamen farklı amaçlar için tespit edebilir. Testlerin; kan, kan bileşenleri, hücreler, dokular veya organların transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması ya da bunların türevleri için uygunluğunu değerlendirmek amacıyla kötüye kullanılmasına ilişkin öngörülebilir bir riskin söz konusu olduğu durumlarda, Kullanım Talimatlarına (IFU) ve cihazların teknik dokümantasyonuna açık bir kullanım sınırlaması getirilmelidir.

Örneğin: “*Bu test cihazı; kan, kan bileşenleri, hücreler, dokular, organlar ya da bunların türevlerindeki bulaşıcı ajanların transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması için uygunluğunu değerlendirmek amacıyla varlığını veya bunlara maruiyeti tespit etmek veya bunların kullanılmamıştır.*”

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Tipik olarak bu kural kapsamına giren cihazlar; ilgili Avrupa direktiflerinde ana hatları ile belirlendiği gibi, AB'nin donör ve bağış testi gerekliliklerini açıkça uyumlaştırdığı ajanları tespit eden cihazlardır.

2002/98/AT (kan hakkında) ve 2006/17/AT (dokular ve hücreler hakkında) sayılı Avrupa Direktifleri:

- Hepatit B (HBs-Ag).
- Hepatit C (Anti-HCV).
- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü 1/2 (Human Immunodeficiency Virus 1/2 - Anti-HIV 1/2).

Buna ek olarak, 2006/17/AT sayılı Avrupa Direktifi (dokular ve hücreler hakkında) *Treponema pallidum*'a, ve belirli hallerde, donörün geçmişine ve bağışlanan doku veya hücrelerin özelliklerine bağlı olarak: İnsan T-Lenfotropik Virüsü- I; Sıtma (*Plasmodium* spp.); Sitomegalovirüs; *Trypanosoma cruzi*; Epstein Barr Virüsü; *Toxoplasma gondii* 'ye atıfta bulunmaktadır.

2010/45/AB (organlar hakkında) (düzeltme: 2010/53/AB) sayılı Avrupa Direktifi:

- Hepatit B.
- Hepatit C.
- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Üye ülkelerin ulusal mevzuatı; transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması amaçlandığında, kan bileşenleri, hücreler, dokular veya organlarda ya da bunların türevlerinde ek bulaşıcı ajanların test edilmesini gerektirebilir (örneğin Batı Nil Virüsü, hepatit E virüsü...)

NOT 1: Yukarıda listelenen bulaşıcı bir ajanın varlığını veya bu ajana maruz kalındığını tespit eden cihazlar; yalnızca kan, kan bileşenleri, hücreler, dokular veya organların ya da bunların türevlerinden herhangi birinin transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması için uygunluğunu değerlendirmek üzere kullanılmaları amaçlanıyorsa, bu kurala göre sınıf D olarak sınıflandırılır. [Kullanım amacına bakınız.](#)

NOT 2: Varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığının tespit edilmesine yönelik tasarlanan testler, mevcut olduğunda, kanın, kan bileşenlerinin, hücrelerin, dokuların veya organların ya da bunların türevlerinin transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulaması için uygunluğunu değerlendirmeye yönelik olduğunda bu kural kapsamına girer.

Kural 1 ikinci bent

Yayılma riski yüksek olan ya da yüksek olduğundan şüphelenilen, hayatı tehdit eden bir hastalığa neden olan bulaşıcı bir ajanın varlığının veya bu ajana maruz kalındığının tespit edilmesi için kullanılması amaçlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 1'in ikinci bendi; yayılma riski yüksek olan ya da bundan şüphe edilen, hayatı tehdit eden bir hastalığa neden olan bulaşıcı bir ajanın varlığının veya bu ajana maruziyetin tespit edilmesinde kullanılması amaçlanan cihazlara uygulanır.

Bir patojenin bir popülasyon içinde yayılma riskine katkıda bulunan çeşitli faktörler vardır:

- Doğrudan veya dolaylı bulaşabilirlik (örneğin, duyarlı ve enfekte bir kişi arasında temas olduğunda enfeksiyon olasılığı). Bu, örneğin, aerosol, zoonoz, vektör aracılı gibi bulaşıcı doz ve bulaşma yolunun dikkate alınmasını içerir.
- Enfekte ve duyarlı bireylerin temas oranı (yani birim zaman başına temas sayısı) ve
- Bulaşıcılık süresi.

Bu dokümanın amaçları doğrultusunda, bir patojenin bir popülasyon içinde yayılma riski, genel Avrupa popülasyonu için risk olarak kabul edilir.

Bu kural, testin birinci basamak, doğrulayıcı veya tamamlayıcı bir analiz olup olmadığına bakılmaksızın uygulanır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Aşağıdakiler için tasarlanan cihazlar:

- Hepatit B Virüsü
- Hepatit C Virüsü
- Hepatit D Virüsü
- Kanamalı ateş virüsleri (örn. Ebola, Marburg, Lassa, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi)
- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü I ve II
- Son derece öldürücü influenza virüsü.
- İnsan T-Lenfotropik Virüsü I ve II.
- SARS CoV ve SARS-CoV-2.
- MERS Coronavirüsü.
- Çiçek hastalığı virüsü.
- Varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı (mevcut olduğunda).

NOT 1: Varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı, yüksek yayılma riski şüphesinden dolayı bu kural kapsamında değerlendirilir.

NOT 2: Yüksek riskli ajanların listesi toplumdaki enfeksiyon etkenlerinin insidansı, patojenitesi, mortalite ve morbidite yükü ve bulaşma dinamikleri hakkındaki yeni bilimsel kanıtların nicel analizine dayalı olarak güncellenebilir.

Kural 1 üçüncü bent

Hasta yönetimi sürecinde izlemesinin kritik olduğu, hayatı tehdit eden bir hastalığın enfeksiyon yükünün belirlenmesi için kullanılması amaçlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 1'in üçüncü bendi; hastanın hastalık durumu önceden belirlendikten sonra yaşamı tehdit eden bulaşıcı hastalıklar bağlamında enfeksiyon yükünün belirlenmesi için kullanılması amaçlanan ve spesifik tedavi de dahil olmak üzere enfeksiyon yükünün izlenmesinde hasta yönetim seçeneklerinin esas alındığı cihazlara uygulanır.

Viral yük tipik olarak nükleik asit amplifikasyonuna dayalı testler (NAT) ile gerçekleştirilir.

Hepatit B durumunda, moleküler biyoloji ile belirlenen DNA viral yükü; tedavinin başlatılması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve gerekirse tedavinin değiştirilmesi için önemi nedeniyle mevcut kurala uygundur. İzleme amaçlı Hepatit B antijen testleri, hasta yönetimi sürecinde kritik öneme sahip değildir ve bu nedenle bu kuralın kapsamına girmez.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2020-16 rev.2

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Aşağıdaki etkenlerin enfeksiyon yükünü belirlemek için kullanılması amaçlanan cihazlar:

- Hepatit B Virüsü (DNA)
- Hepatit C Virüsü
- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

KURAL 2

Transfüzyon veya transplantasyon ya da hücre uygulaması için kullanılması amaçlanan; kan, kan bileşenleri, hücreler, doku veya organların immünolojik uyumluluğunu sağlamak için kan gruplaması veya fetüs-anne kan uyumsuzluğunu¹ belirlemeye veya doku tiplemesini belirlemeye yönelik cihazlar Sınıf C olarak sınıflandırılır. Ancak bu cihazlar aşağıdaki belirteçlerden herhangi birini tayin amaçlı ise Sınıf D olarak sınıflandırılır:

- ABO sistemi [A (ABO1), B (ABO2), AB (ABO3)];
- Rhesus sistemi [RH1 (D), RHW1, RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)];
- Kell sistemi [Kell (K)];
- Kidd sistemi [JK1 (Jka), JK2 (Jkb)];
- Duffy sistemi [FY1 (Fya), FY2 (Fyb)].

¹: 27 Aralık 2019 tarihinde Avrupa Birliği Resmi Gazetesinde yayımlanan, 98/79/EC sayılı Direktifi ve 2010/227/AB sayılı Komisyon Kararını yürürlükten kaldıran 5 Nisan 2017 tarihli ve (AB) 2017/746 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Tüzüğüne yönelik düzeltmeye bakınız.

GEREKÇE

Kural 2, donör ve alıcı testleri için eşit olarak uygulanır. Bu kural, bir kan grubu belirtecinin bir immünojenik yanıtı veya ciddi bir hemolitik transfüzyon reaksiyonuna neden olma olasılığına bağlı olarak, kan gruplandırma cihazlarını iki sınıfa ayırır. Bu kuralda listelenen kırmızı kan hücresi belirteçleri, kan ve kan bileşenlerinin immünolojik uyumluluğunu ve güvenli transfüzyonunu sağlamak için kritik bir öneme sahiptir. Tarama, tanı, doğrulama veya tamamlayıcı cihazlar olarak tasarlanan, bu belirteçlerle ilgili cihazlar sınıf D cihazlardır.

Bu sınıf D cihazlar, aşağıdakiler için tasarlanmış olanları içerir:

- Donör ve alıcıda örneğin serolojik test veya moleküler genotipleme yoluyla ABO ve Rhesus (Rh) D, Zayıf D, C, E, c, e ibaresinin belirlenmesi
- D antijeni pozitif hastalar anti-D alloimmünizasyonu riski altında olduğundan kısmi D'nin belirlenmesi
- ABO kan gruplaması hem ileri (antijen) hem de ters (antikor) tiplemesi gerektirdiğinden, ters ABO tiplemesi için anti-A ve anti-B antikörlerinin tespit edilmesi.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Rh sistemi (anti RH antikorları), Kell sistemi (anti-KEL1 antikorları), Kidd sistemi (anti-JK1 ve anti-JK2 antikorları) ve Duffy sistemi (anti-FY1 ve anti-FY2 antikorları) için kırmızı hücre antikorlarının taranması, tespiti veya tanımlanması.
- Spesifik kırmızı kan hücresi antijenlerinin tiplmesi (KEL1, JK1, JK2, FY1, FY2).

Bu kuralda listelenen kırmızı kan hücresi belirteçleri dışındaki belirteçleri tanımlamaya yönelik cihazlar, kan gruplaması, doku tiplmesi için tarama, tanı, doğrulama ya da tamamlayıcı cihazlar olarak ya da hücre uygulaması için amaçlanan kanın, kan bileşenlerinin, hücrelerin, doku veya organların immünolojik uyumluluğunu sağlamak üzere tasarlanmış cihazlar C sınıfı cihazlardır.

HLA doku tiplmesi için tasarlanan tüm cihazlar; transfüzyon veya transplantasyon ya da hücre uygulaması için tasarlanan kanın, kan bileşenlerinin, hücrelerin, doku veya organların immünolojik uyumluluğunu sağlamak için kan gruplaması veya doku tiplmesi için kullanılmaları amaçlandığında, bu kural kapsamında sınıf C cihazlar olarak sınıflandırılır.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Sınıf D

- Kan donörleri ve alıcılarında doğrudan RBC antijenlerini kodlayan RhD gen alellerini hedefleyen moleküler RhD kan grubu tiplmesi için tasarlanmış cihaz.
- Klon ID'den Anti-K, İnsan IgM Antikoru, transfüzyon amaçlı kan gruplandırma reaktifi.
- Hasta ve donör numunelerinde doğal olarak oluşan ABO kan grubu antikorlarını ters gruplamada tespit etmek için kullanılan A1, A2, B ve O hücreli kırmızı kan hücresi kiti.
- Antikor tipi ve transfüzyon amaçlı tarama prosedürü olarak kullanılmak üzere Rh, Fya, Fyb, Jka ve Jkb antijenleri için homozigot O kırmızı kan hücrelerinden oluşan kırmızı kan hücresi kiti.
- Transfüzyon amacıyla ABO/Rh(D) gruplandırma tahlilleri ile birlikte kullanım için kalite kontrol olarak kullanılması amaçlanan A2B R1R2 (CcD.Ee), KEL 1 içeren kontrol kırmızı kan hücreleri.
- Transfüzyon öncesi, ABO uyumsuzluğuna karşı önlem olarak alıcının başucunda kullanılmak üzere tasarlanan ABO uyumluluk test kartları.
- Kural 2'de listelenen belirteçlere göre düzensiz antikorların taranması ve tanımlanmasında kullanılan dolaylı antiglobulin testleri, çapraz eşleşme testleri ve otokontroller için kullanılan cihaz (aksi takdirde Sınıf C).
- Fetal RhD tipleme kiti.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Sınıf C

- Transplantasyon amacıyla HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 ve DPB1 reaktiflerinden oluşan Sanger dizileme ile HLA tiplemesi için tasarlanmış cihaz.
- Transplantasyon amacıyla HLA dizileme verilerinin yüksek çözünürlüklü analizi için tıbbi cihaz yazılımı.
- Klon ID'den Anti-k, İnsan IgG Antikoru, transfüzyon amaçlı kan gruplandırma reaktifi.
- Transfüzyon amaçlı Anti-Lea Monoklonal kan gruplandırma reaktifi.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

KURAL 3

Genel yorum:

Kural 3, (a)-(m) bentlerinde yansıtıldığı gibi bir dizi cihazı kapsamaktadır. Kural 3 kapsamına giren cihazlar (Kural 1 ve 2'ye göre Sınıf D olarak sınıflandırılmadıklarında), uygulanan bende bakılmaksızın sınıf C olarak sınıflandırılır. Bir cihazın birden fazla Kural 3 bendi kapsamına girmesi mümkün olabilir.

Aşağıdakiler sınıf C kapsamına girer:

(a) Cinsel yolla bulaşan bir ajanın varlığının veya bu ajana maruziyetin tespit edilmesine yönelik cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(a), esas bulaş biçimi cinsel yolla olan ajanları tespit eden cihazlar için geçerlidir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar; vajinal, oral ve anal cinsel ilişki yoluyla bulaşabilen bir enfeksiyon grubudur. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara neden olan ajanlar; kan, meni, vajinal veya diğer vücut sıvıları yoluyla kişiden kişiye geçebilir.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Aşağıdakilerin tespiti için tasarlanan cihazlar:

- *Chlamydia trachomatis.*
- *Haemophilus ducreyi.*
- *Herpes simplex virus 1&2*
- Human papilloma virus (HPV).
- *Neisseria gonorrhoeae.*
- *Mycoplasma hominis.*
- *Mycoplasma genitalium.*
- *Trichomonas vaginalis.*
- *Treponema pallidum.*
- *Ureaplasma urealyticum.*

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

NOT: İki parazit hastalığı Amebiasis ve Giardiasis'in; doğası gereği cinsel olmayan (enfekte gıda veya su veya dışkı ile temas yoluyla) başlıca bulaşma biçimine sahip olsa da bu iki parazit oro-anal cinsel temas yoluyla bulaşır. Bununla birlikte, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia lamblia*'nın neden olduğu bağırsak enfeksiyonlarını belirlemeye yönelik tanı cihazları, Kural 6 kapsamında ele alındıkları için bu kuralın kapsamına girmez.

(b) Yüksek yayılma riski olan ya da bundan şüphelenilen bulaşıcı olmayan bir enfeksiyon ajanının beyin-omurilik sıvısı veya kandaki varlığının tespit edilmesine yönelik cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(b), özellikle beyin omurilik sıvısı veya kandan elde edilen örneklerde bakteriyel, viral, fungal, parazitik, protozoal enfeksiyon ajanları gibi bir etkenin (kendisi ya da bileşeni) varlığını tespit etmeye yönelik tasarlanan cihazlar için geçerlidir.

Enfeksiyon etkenine karşı oluşturulan antikorların tespiti için tasarlanan cihazlar bu kuralın kapsamında değildir.

Bir patojenin popülasyon içinde yayılma riskine katkıda bulunan çeşitli faktörler vardır. Örneğin:

- Doğrudan veya dolaylı bulaşabilirlik (diğer bir deyişle, duyarlı ve enfekte bir kişi arasında temas olduğunda enfeksiyon olasılığı). Bu, örneğin aerosol, zoonoz, vektör aracılığıyla bulaşıcı doz ve bulaşma yolunun dikkate alınmasını içerir.
- Enfekte ve duyarlı bireylerin temas oranı (birim zaman başına temas sayısı) ve
- Bulaşıcılık süresi.

Bu dokümanın amaçları doğrultusunda; bir patojenin toplumda yayılma riski, Avrupa popülasyonun geneli için risk olarak kabul edilir.

Bu kural, enfeksiyon ajanının bulaşma yolundan veya kaynağından bağımsız olarak cihazlara uygulanır.

Aynı zamanda bu kural, beyin omurilik sıvısı veya kan örneğinde ilgili enfeksiyon etkenlerinin saptanmasına yönelik olarak tasarlanan mikrobiyolojik ortamlar için de geçerlidir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Aşağıda sıralanan mikroorganizmaların varlığını tespit etmeye yönelik tasarlanan cihazlar:

- Bakteriyel patojenler: *Streptococcus pneumoniae*, Grup B Streptococcus, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza* tip B, *Listeria spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis*.
- Mantar patojenleri: *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*
- Viral patojenler: Herpes simpleks virüsü 1 ve 2, insan herpes virüsü 6, varicella zoster virüsü, enterovirüs, Batı Nil virüsü, chikungunya, Dang, Zika, hepatit A, hepatit E.
- Parazit patojen: *Toxoplasma gondii*.
- Prion ajanları: sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Gerstmann-Straussler-Scheinker Sendromu, Kuru, Ölümcül Ailesel Uykusuzluk.

(c) Hatalı bir sonucun; test edilen bireyde, fetüste veya embriyoda veya bireyin çocuklarının ölümüne ya da ciddi şekilde sakatlığına yol açacağına dair önemli bir risk varsa, enfeksiyon ajanının varlığını tespit etmeye yönelik cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(c); bakteriyel, viral, fungal, parazitik, protozoal enfeksiyon ajanının (kendisi ya da bileşeni) varlığını tespit etmeye yönelik cihazlar için geçerlidir. Enfeksiyon etkenine karşı oluşturulan antikorların tespit edilmesine yönelik cihazlar bu kural kapsamında değildir.

Bu kuralda herhangi bir numune türü kısıtlaması yoktur ve birey, fetüs veya embriyodan alınarak test edilen numuneler için geçerlidir.

Bu kural, hatalı bir sonucun ölüme veya ciddi sakatlığa neden olabileceğine dair önemli bir risk varsa uygulanır. Dikkate alınması gereken, bir birey için ölüm veya ciddi sakatlık riskidir. Bu bağlamda, birey için ölüm veya ciddi sakatlık riskinin; sağlıklı bir bireyde hatalı bir sonucun (örneğin) hamile, bağışıklığı baskılanmış veya duyarlı bir bireydeki hatalı bir sonuçla aynı riski taşımadığı dikkate alınmalıdır. Bu kural, aynı zamanda test edilen embriyo veya fetüs ya da bulaşıcı bir ajanın embriyonun/fetüsün canlılığına/gelişmesine zarar vererek hem mevcut durumdaki hem de gelecekte ölüme veya sakatlığa yol açabileceği bireyin çocukları için de geçerlidir (örneğin, gelişimsel sakatlık).

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Aşağıda sıralanan mikroorganizmaların varlığını tespit etmeye yönelik tasarlanan cihazlar:

- Bakteriyel patojenler: *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae* tip B menenjit, *Neisseria meningitidis*, *Listeria menenjit (Listeria monocytogenes)*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium spp.*, *Legionella spp.*, *Streptococcus agalactiae* -dirençli Enterobacteriaceae (MRE).
- Parazit patojenler: *Toxoplasma gondii*.
- Viral patojenler: *Herpes simplex* virüs 1&2, sitomegalovirüs, Kızamıkçık, Kızamık, Poliomyelitis, Parvovirus B19, Zika.

(d) Enfeksiyon ajanlarına karşı bağışıklık durumlarını belirlemek amacıyla kadınların doğum öncesi (prenatal) taramalarına yönelik cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(d), özellikle hamile kadınların bulaşıcı ajanlara karşı bağışıklık durumları açısından taranmasına yönelik cihazlar için geçerlidir. Bunlar özellikle embriyo ve fetüste enfeksiyonlara neden olabilen bulaşıcı ajanlardır. 'Bağışıklık durumu' terimi; bir enfeksiyon veya aşılamanın ardından kadınlar tarafından edinilen bir bağışıklık tepkisinin varlığı, yokluğu veya seviyesi anlamına gelir.

Bu kural kapsamındaki cihazlar, bulaşıcı ajanlara karşı edinilmiş uygun hedefli bir bağışıklık yanıtının varlığını belirlemek amacıyla hamile kadınların doğumdan önce taranması için tasarlanmıştır. Böyle bir kazanılmış maternal korumanın yokluğu, annenin enfeksiyonu üzerine ajanın embriyoya/fetüse bulaşma riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu annelere önleyici tedbirler almaları tavsiye edilebilir.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Doğum öncesi tarama için kadınların bağışıklık durumunu belirlemek için aşağıdakileri tespit etmeye yönelik cihazlar:

- Sitomegalovirüs.
- Kızamıkçık virüsü.
- *Toxoplasma gondii*.
- *Varisella zoster* virüsü.
- Zika
- Parvovirüs B19.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(e) Hatalı bir sonucun, hasta ya da çocukları için hayatı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına yol açabileceğine ilişkin riskin bulunduğu hallerde, bulaşıcı hastalık veya bağışıklık durumunun tespit edilmesine yönelik tasarlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(e), bir hastanın hem bulaşıcı hastalık durumunun tespitine hem de bağışıklık durumunun tespitine yönelik cihazlar için geçerlidir.

“Bulaşıcı hastalık durumunun belirlenmesi”

Enfektif hastalık durumunun belirlenmesi, belirli bir tedavinin etkinliğini içerebilen, enfektif bir ajanın neden olduğu bir hastalığın durumu ya da evrimi hakkında bilgi sağlar. Bu bağlamda, enfektif hastalık durumunun belirlenmesi tipik olarak hastalardan alınan numunelerdeki bulaşıcı ajanların, bu ajanlara karşı oluşturulan antikorların, temsili belirteçlerin (surrogate markerlar-ilaç araştırmalarında tedavinin etkinliğini ölçmekte kullanılan ve klinik anlamlılık içeren bir sonlanım noktası yerine geçebilecek laboratuvar kaynaklı biomarkerlar/klinik bir bulgular) veya analitlerin ölçülmesini içermektedir.

“Bağışıklık durumunun belirlenmesi”

Bağışıklık durumunun belirlenmesi; patojenik bir ajanla, aşılarla; transfüzyon reaksiyonları ve organ nakli reddi reaksiyonları gibi alerjik, immünotoksik, otoimmün ve alloimmün reaksiyonlarla oluşan enfeksiyona ilişkin olarak hasta tarafından edinilen bağışıklık yanıtının durumu veya evrimsel gelişimi hakkında bilgi sağlar.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Aşağıdakileri belirlemesi için tasarlanan cihazlar:

- Hastaların taşıyıcılık durumunun değerlendirilmesi için dışkıda *Salmonella typhi*.
- Aktif *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunun saptanması için lenfosit salgılarından elde edilen immünolojik testi antikorları.
- Bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastanın (örneğin organ nakli hastasının) antiviral tedaviye yanıtını izlemek için kantitatif virüse özgü NAT testleri (örneğin Sitomegalovirüs, John Cunningham virüsü, Adenovirüs, Enterovirüs).
- Nazal taşıyıcılığı belirlemek amacıyla hastaların ameliyat öncesi taraması için metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus aureus*'a özgü polimeraz zincir reaksiyon analizi.
- Kazanılmış bağışıklık eksikliği nedeniyle fetüsü virüs kaynaklı hasardan korumada spesifik tedavinin gerekli olup olmadığını önceden belirlemek için hamile kadınlarda akut bir enfeksiyonu tanımlamak amacıyla kızamıkçık virüsüne karşı IgM antikorlarının saptanmasına yönelik analizler.
- HEV'e karşı oluşan IgM antikorlarının saptanmasına yönelik testler.

Tıbbi Cihazlar

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Kızamıkçık (Rubella) virüsüne bağlı ensefalit tanısında bu virüse karşı intratekal antikorların kantitasyonuna yönelik enzim immün testi.
- Organ veya kemik iliği naklinden önce viral enfeksiyonun gizli hastalık durumunu belirlemek amacıyla alıcıda potansiyel olarak patojenik virüslere (örneğin anti-sitomegalovirüs, anti-herpes simpleks virüs antikorları) karşı antikorların saptanmasına yönelik testler.
- Çoklu Alerjen Eşzamanlı Analizleri (MAST) gibi alerji panellerini içeren tarama testleri, örneğin belirli besin allerjenleri veya hymenoptera zehir allerjenleri gibi anafilaksiye yol açabilecek spesifik etkenlere karşı IgE antikorlarını tespit etmeyi amaçlamaktadır. Bu tür MAST tahlilleriyle tespit edilen yanlış negatif sonuçlar, hastanın yaşamı tehdit eden bir anafilaktik olayın ortaya çıkması için yeterli şekilde yönetilmemesi riskini artırabilir.
- Alıcıda organ nakli reddi reaksiyonları ile ilişkili örneğin Anjiyotensin II reseptörleri tip 1'e (anti-AT1R) ve endotelin reseptörleri tip A'ya (anti-ETAR) karşı antikorlar gibi alloantikorların saptanmasına yönelik testler.
- *Mycobacterium tuberculosis* için Interferon-Gama Salınım testleri (IGRA).

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(f) Destek tanı cihazı olarak kullanılması amaçlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(f), destek tanı cihazı (CDx) olarak kullanılması amaçlanan cihazlar için uygulanır.

Madde 2(7)'de "CDx" şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Tedavi öncesinde ve/veya tedavi esnasında, ilgili tıbbi üründen faydalanma olasılığı en yüksek olan hastaları tanımlamak veya
- Tedavi öncesinde ve/veya tedavi sırasında, ilgili tıbbi ürünle tedavi neticesinde, ciddi advers reaksiyon riskinde artış olması muhtemel hastaları tanımlamak üzere ilgili tıbbi ürünün güvenli ve etkili kullanımı için gerekli olan cihaz.

Bir cihazın CDx olarak tanımlanabilmesi için, Uluslararası Tescilli Olmayan Adı (INN)⁶ olan bir tıbbi ürünle bağlantısı olmalıdır.

Hastaların tanımlanması, spesifik belirteçlerin kantitatif veya kalitatif olarak belirlenmesini içerebilir. Bu tür spesifik belirteçler, sağlıklı gönüllülerde ve/veya hastalarda mevcut olabilir.

"Tedaviden önce ve/veya tedavi sırasında" vurgusu; destek tanı cihazlarının ilgili tıbbi ürünle bir tedaviye başlanmadan önce veya tedavi sırasında hastanın (hâlâ) ilgili tıbbi üründen (a) fayda sağlama olasılığının (b) ciddi advers reaksiyon riskinin artmış olup olmadığını belirlemek için uygulanabileceğini ima eder.

İnsan vücudundaki ilgili maddelerin konsantrasyonunun terapötik pencerede olmasını sağlamak için bir tıbbi ürünle tedaviyi izlemek için kullanılması amaçlanan cihazlar CDx olarak kabul edilmez (örneğin kan şekeri izlemeye yönelik cihazlar, kandaki siklosporin konsantrasyonunun ölçülmesi için kullanılması amaçlanan cihazlar, bir tıbbi ürünün metabolitlerini ölçmeye yönelik cihazlar).

Belirli bir tıbbi ürünün dozajını belirlemek üzere niceliksel veya niteliksel spesifik belirteçleri belirlemeyi amaçlayan cihazlar, söz konusu tıbbi ürünü almaya hâlihazırda uygun olan hastalar için CDx olarak kabul edilmez. Örneğin, kreatinin konsantrasyonunu ölçmeyi amaçlayan cihazlar, böbrek eliminasyonu olan tıbbi ürünlerin optimal dozajını belirlemek için böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılabilir. Başka bir örnek ise, önceden reçete edilmiş bir ilacın uygun dozajını belirlemek için bir hastanın CYP2D6 veya CYP2C19 genotiplerini tanımlayan cihazlardır.

⁶ IVDR, INN'nin CDx kullanım talimatlarında sağlanmasını gerektirir. Birkaç INN'nin tek bir CDx'e bağlanması durumunda, tüm INN'ler IFU'da listelenmelidir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Bu kılavuzun Ek II'sinde, bir IVD'nin bir CDx olup olmadığını belirlemeye yardımcı olacak bir akış şeması yer almaktadır.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Genel CDx örnekleri (cihazın ilgili tıbbi ürünün güvenli ve etkili kullanımı için gerekli olması koşuluyla geçerlidir):

- Bir genotipi, tekli veya çoklu genetik ve/veya genomik varyantları tanımlamayı amaçlayan bir cihaz
- İlgili tıbbi ürün tarafından özel olarak hedeflenen bir belirteci (reseptör, taşıyıcı, diğer protein bazlı biyobelirteç veya varyantı) tanımlamaya yönelik bir cihaz.
- Tedavi sırasında belirli bir tıbbi ürüne karşı oluşan antikorları saptamayı amaçlayan cihazlar.
- Belirteç yokluğuna dayalı olarak, belirli bir tıbbi ürünle tedaviden fayda görmesi beklenen hastaları belirlemeye yönelik cihazlar

Spesifik CDx örnekleri:

- Krizotinib veya ceritinib ile tedaviye uygun hastaların belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla formalinle sabitlenmiş, parafine gömülü (FFPE) küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (NSCLC) dokusunda anaplastik lenfoma kinaz (ALK) proteininin kalitatif tespiti için tasarlanmış bir cihaz.
- Daha önce t(9:22) pozitif kronik miyeloid lösemi teşhisi konmuş hastalardan alınan periferik kan örneklerinde, *nilotinib* ile tedavinin izlenmesi sırasında BCR-ABL mRNA transkript seviyelerini ölçmeye BCR-ABL1 transkriptlerinin ve ABL1 endojen kontrol mRNA'sının kantitatif tespiti için tasarlanmış bir cihaz.
- FFPE, NSCLC ve gastrik veya gastroözofageal bileşke (GEJ) adenokarsinom dokularında PD-L1 proteininin tespit edilmesinde kullanılması amaçlanan ve monoklonal fare Anti-PD-L1 kullanan akalitatif immünohistokimyasal cihaz, pembrolizumab ile tedavi edilecek hastaların belirlenmesinde yardımcı olarak endikedir.
- İnsan kanından veya kemik iliğinden ekstrakte edilen DNA'daki izositrat dehidrojenaz-2 (IDH2) gen nokta mutasyonlarının kalitatif tespiti için polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı bir cihaz olup, enasidenib ile tedavi için mutasyona uğramış IDH2 enzimlerine sahip akut miyeloid lösemi hastalarının belirlenmesine yardımcı olarak endikedir.
- Fonksiyonel olmayan DPYD varyantı DPYD*2A için homozigot olan ve tipik olarak tam dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) eksikliği olan bireylerin gösterilmesine yönelik bir cihaz. DPYD geni, *florourasil* metabolizmasında hız sınırlayıcı adımı katalize eden bir enzim olan DPD'yi

Tıbbi Cihazlar

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

kodlamaktadır. Kolon kanseri, metastatik kolorektal kanser ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan bir kemoterapi ajanı olan kapesitabin, enzimatik olarak aktif formu olan fluorourasil'e dönüştürülen bir ön ilaçtır. İşlevsel olmayan DPYD varyantlarının taşıyıcısı olan bireyler, kapesitabini normal oranlarda metabolize edemeyebilir ve kemik iliği baskılanması ve nörotoksisite gibi yaşamı potansiyel olarak tehdit eden kapesitabin toksitesisi riski altındadır.

- Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik (NSCLC) ve EGFR aktive edici mutasyonları olan yetişkin hastaların tedavisi için tirozin-kinaz inhibitörü dakomitinib uygulamak üzere tanımlanmış EGFR mutasyonlarını belirlemeyi amaçlayan bir cihaz.
- Metastatik kolorektal kanserin tedavisi için vectibix'in verimliliğini etkileyen mutasyonların varlığını belirlemek üzere KRAS/NRAS genetik varyantlarını değerlendirmek için yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı bir cihaz.
- KRAS mutasyon tespit edilmeyen test sonucuna dayalı olarak setuksimab veya panitumumab ile tedavi edilen kolorektal kanser hastalarının tanımlanmasına yardımcı olmak için insan KRAS onkogenindeki 7 somatik mutasyonun saptanmasına yönelik bir cihaz.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(g) Hatalı bir sonucun hasta ya da çocukları için hayatı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetim kararına yol açabileceğine ilişkin riskin bulunduğu hallerde, hastalık evresinin tespit edilmesine (hastalık evrelemesi) yönelik kullanılmak üzere tasarlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(g), kullanım amacı bir hastalığın evresinin tespit edilmesine yönelik olan cihazlar için uygulanır.

Hastalık evrelemesi; bir hastalığın seyirindeki farklı fazların veya periyotların veya örneğin bir bireyin, organizmanın, belirteçlerin ya da herhangi bir biyolojik veya fizyolojik sürecin yaşam öyküsü ile değerlendirilebilen bir hastalığın ciddiyet seviyesinin belirlenmesini içerir. Hastalık evrelemesinin amacı; hasta yönetimi, tedavi kararlarının uygunluğu ve doğruluğu ve/veya prognoz ya da tahmin açısından bilgi sağlamaktır.

Hastalıkların çoğu için hastalık evresinin belirlenmesinde; araştırma prosedürlerini, hastanın/hasta geçmişinin incelenmesini ve hasta numunelerindeki belirteçlerin veya analitlerin ölçülmesini kapsayan eksiksiz bir klinik tablo dikkate alınır.

Bu kural, cihazdan sağlanan bilgilerin hastalık evrelemesi için kullanılmasının amaçlandığı ve hasta yönetim kararının yalnızca veya esas olarak hatalı bir sonuca dayandığı durumlarda, yaşamı tehdit eden bir durumla sonuçlanma potansiyeline sahip olduğu cihazlar için geçerlidir.

Bu kural şunları **kapsamaz**:

- [Kural 3\(h\)](#) kapsamında sınıflandırılmaları sebebiyle kanser evreleme cihazlarını,
- Genel olarak etkilenen bir sağlık durumunun varlığının göstergesi olan belirteçler gibi sonucunun belirli bir hastalığı evrelemek için kullanılması amaçlanmayan cihazları,

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

- Konjestif kalp yetmezliğinin ciddiyetinin değerlendirilmesi için tam kan veya plazma numunelerinde beyin tipi natriüretik peptidin (BNP) kantitatif ölçümüne yönelik cihaz.
- Hyaluronik asit, prokollajen III amino terminal peptidi, doku inhibitörü veya metalloproteinaz belirteçlerini saptamak için gelişmiş karaciğer fibrozunun (ELF) evrelemesine yönelik cihazlar.
- Akut böbrek hasarının (AKI) evrelemesi için tahmini bir glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) veya albümin kreatinin oranı (ACR) oluşturmayı amaçlayan tıbbi cihaz yazılımı.
- Fibrozis düzeyiyle ilişkili olan gelişmiş bir karaciğer fibrozu (ELF) skoru oluşturmak için kullanılan tıbbi cihaz yazılımı.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Son dönem karaciğer hastalığı (MELD) skoru için bir model oluşturmak üzere kullanılan tıbbi cihaz yazılımı.

(h) Kanser taramasında, tanısında veya evrelemede kullanılması amaçlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(h); **spesifik** olarak kanserin taranması, teşhisi veya evrelemede kullanılması amaçlanan cihazlar için uygulanır.

“**Kanser**”, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılmasıdır. Vücudun hemen hemen her yerini etkileyebilir. Büyümeler genellikle çevreleyen dokuyu istila eder ve uzak bölgelere metastaz yapabilir. Kanseri, yakın dokuları istila edebilen, kan ve lenf sistemleri yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılabilen anormal hücrelerin büyümesi ile karakterize edilen geniş bir hastalık grubu için genel bir terimdir. Kullanılan diğer yaygın terimler “kötü huylu (malign) tümörler” ve “Kötü huylu neoplazmalardır”.

Bu kuralın kapsamı kanserle sınırlıdır. İki farklı durum göz önünde bulundurulmalıdır:

1. Kanseri, (malign neoplaziler veya malign tümörler dâhil olmak üzere), kontrolsüz bölünen ve yakındaki dokuları istila eden anormal hücreler ile karakterize edilen hastalıklar için kullanılan bir terimdir. Ayrıca bu hücreler, ikincil tümörlerin veya metastazların gelişmesine yol açan süreçte kan ve lenf sistemleri yoluyla vücudun diğer bölgelerine de yayılabilir. Birçok kanser, doku kitleleri olan katı tümörler oluşturur. Lösemi gibi kan kanserleri ise genellikle katı tümörler oluşturmaz.
2. Hücreler hiperplazi (hücre yoğunluğunun artması) ve displazi (anormal görünüm) gösterebilir veya *in situ* (yakındaki dokuların invazyonu olmadan) bir karsinoma oluşturabilir. Bu prekanseröz veya premalign hücreler kansere dönüşebilir ya da dönüşmeyebilir.

Bu kural; kanserin taranması, teşhisi veya evrelemede kullanılmasının amaçlandığı durumlarda, hem kanserli hem de kanser öncesi koşullara yönelik cihazlar için geçerlidir.

Hastalık evrelemesi; bir hastalığın seyrindeki farklı fazların veya periyotların ya da örneğin bir bireyin yaşam öyküsüyle, organizmayla, belirteçlerle veya herhangi bir biyolojik veya fizyolojik süreç ile değerlendirilebilen bir hastalığın şiddet seviyesinin belirlenmesini içerir. Hastalık evrelemesinin amacı; hasta yönetimi, tedavi kararlarının uygunluğu ve doğruluğu ve/veya prognoz ya da tahmin bakımından bilgi sağlamaktır.

Kötü huylu olmayan neoplazmalar veya kötü huylu olmayan tümörler yakındaki dokulara yayılmaz veya onları istila etmez. Bu nedenle kanser kriterlerini karşılamazlar. Bu iyi huylu tümörler büyüyebilir, büyüme yavaş olma eğilimindedir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Kanser taraması, tanısı veya evrelemede kullanılması amaçlanan cihazlar; tarama, hasta yönetimi, izleme, tanı veya tanıya yardımcı olma, prognoz ve tahmin işlevlerine sahip olabilir:

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

- Spesifik olarak kolon kanseri taramasında kullanılması amaçlanan dışkıda gizli kan tarama testi (FOBT) veya dışkı immünokimyasal test (FIT)
- Spesifik olarak mide kanseri taramasında kullanılması amaçlanan insan kan örneklerinde *Helicobacter pylori*'ye karşı IgG antikorlarının nicel/nitel olarak belirlenmesine yönelik bir cihaz.
- Pap servikal sitoloji slaytlarını işlemeyi ve servikal numuneyi normal veya anormal olarak sınıflandırmayı amaçlayan Papanicolaou (Pap) boyama otomatik servikal sitoloji tarama sistemi.
- Rahim ağzı kanseri taramasında kullanılmak üzere İnsan Papilloma virüslerinin yüksek riskli genotiplerinin saptanmasına yönelik kalitatif gerçek zamanlı PCR testi.
- Histolojik değerlendirme için normal ve neoplastik formalinle sabitlenmiş, parafine gömülü dokularda c-KIT veya CD117 tirozin kinaz reseptör ekspresyonunun saptanmasına ve (ailesel) mide-bağırsak stromal tümöründe KIT ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü alfa için gen mutasyon testine yönelik immünohistokimya analizi.
- Serumda kanserle ilişkili antijen CA 125'in (epitelyal yumurtalık kanseriyle bağlantılı celomic epitel-ilişkili glikoprotein) kantitatif olarak belirlenmesi için analiz.
- Meme kanserinin yönetimi, prognozu ve tedavi sonucunun tahmininde yardımcı olarak kullanılan, meme tümörlerinde progesteron reseptörünü tespit etmeyi amaçlayan immünohistokimya analizi.
- Örneğin lenfoma, multipl miyelom ve lösemi tanısı için kullanılması amaçlanan floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) panelleri.
- Formalinle sabitlenmiş parafine gömülü (FFPE) tümör doku örneklerinden izole edilen DNA'da edinilmiş somatik mutasyonları saptamak için (hemato)-onkolojide kullanılması amaçlanan hedeflenmiş yeni nesil dizileme testi.
- Kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri için potansiyel bir nedeni ve klinik tanıyı doğrulamak ve risk altındaki aile üyelerinin moleküler genetik testlerini yapmak için insan BRCA1 genindeki delesyonların veya duplikasyonların tespit etmesi için kullanılan BRCA1 cihazı.
- Sindirim sistemi tümörleri (kolorektal kanser, mide kanseri ve pankreas kanserinin çeşitli formları), meme kanseri, yumurtalık kanseri, cilt kanseri, tiroid tümörleri ve endokrin tümörleri (panel) ile ilgili 35 genin analizine yönelik test hizmetlerinde uygulanan ve bir bireyin belirli tümör hastalıklarının başlangıcını destekleyen genetik değişiklikleri taşıyıp taşımadığı hakkında bilgi sağlamayı amaçlayan, bu genetik yatkınlıkları tanımlayan cihazlar.

Tıbbi Cihazlar

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Dolaşan Tümör Hücre Kiti (Epitel), tam kanda dolaşan epitel kökenli tümör hücrelerinin (CTC) sayımı için tasarlanmıştır. Test; metastatik meme, kolorektal veya prostat kanseri olan hastaların izlenmesinde yardımcı olarak kullanılır. CTC için seri testler, hasta prognozunun değerlendirilmesine izin vermek için metastatik meme, kolorektal ve prostat kanserini izlemek için diğer klinik yöntemlerle birlikte kullanılır ve hasta prognozunun değerlendirilmesine olanak sağlarken, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmektedir.
- Meme karsinomu hücre hattı (SK-BR-3) CTC Hücre Kontrol Kiti, CTC Kiti kullanılırken numune saptama ve tanılama sistemlerinin çalıştığından emin olmak için bir test kontrolü olarak tasarlanmıştır. Dolaşımdaki Tümör Hücre Kitindeki antikorlar tarafından tanınan epitel hücresi belirteçlerini ifade ederler ve tahlilin performansı için bir kontrol olarak kullanılırlar.
- FFPE akciğer dokusunda programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) proteininin saptanmasına ve yarı nicel ölçümüne yardımcı olması amaçlanan bir görüntü analizi tıbbi cihaz yazılımı. Algoritma, ilgili bir PDL1 Testi kullanılarak PD-L1 proteininin varlığını tespit etmek için boyanmış FFPE hasta akciğer dokusunun mikroskop cam slaytlarından görüntülerin elde edilmesi ve ölçülmesinde kalifiye bir patolog için yardımcı bilgisayar destekli bir metodolojidir. İlişkili PD-L1 testiyle, boyanmış doku örneklerinin dijitalleştirilmiş görüntülerini tarar ve örnekteki bağıışıklık hücreleri ve tümör hücreleri için ham sayılar (skorlar) ile birlikte yüzde pozitiflik puanı verir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(i) İnsan genetik testleri için kullanılması amaçlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(i), insan genetik testi için kullanılan cihazlar için uygulanır. Genetik testler; birey veya bu bireylerin soyundan gelenler için kalıtsal özellikler, hastalıklar veya hastalığa yatkınlıklarla ilişkili belirli alellerin, mutasyonların, genotiplerin, karyotiplerin veya epigenetik değişikliklerin saptanmasını içerir.

Genetik testler için çeşitli yöntemler kullanılabilir (örneğin)⁷:

- **Moleküler genetik testler** (veya **gen testleri**), DNA'nın yapısını veya genetik bir bozukluğa yol açan varyasyonlarını veya mutasyonlarını belirlemek üzere tek genleri veya kısa DNA uzunluklarını inceler.
- **Kromozomal genetik testler**, genetik bir duruma neden olan bir kromozomun fazladan bir kopyası gibi büyük genetik değişiklikler olup olmadığını görmek amacıyla tüm kromozomları veya DNA uzunluklarını analiz eder.

Bir genetik testin sonuçları tıbbi bir durum oluşturabilir, şüpheli bir genetik durumu doğrulayabilir veya ekarte edebilir ya da bir kişinin bir genetik bozukluğa geliştirme veya kuşaklara aktarma şansını belirleyebilir.

Bazı örnekler, aşağıdakiler için tasarlanmış olan cihazları içerir:

- **Yenidoğan Taraması:** Yenidoğan taraması; doğumdan hemen sonra genetik bozuklukları belirlemek, potansiyel olarak ölümcül veya sakat bırakıcı durumları tespit etmek için kullanılır. Bu tür erken tanı; tedavinin hemen başlamasına olanak tanıyarak durumun etkilerini azaltabilir veya ortadan kaldırabilir.
- **Tanı testi:** Tanı testi, belirli bir genetik veya kromozomal durumu tanımlamak veya ekarte etmek için kullanılır.
- **Taşıyıcı testi:** Taşıyıcı testi, kişinin çocuklarında genetik bozukluğa neden olabilecek bir gen mutasyonunun bir kopyasını taşıyan kişileri belirlemek için kullanılır. Bazı genetik bozukluklarda, genetik bozukluğa (otozomal resesif) neden olmak için gen mutasyonunun iki kopyası gereklidir. Diğerleri için ise, gen mutasyonunun bir kopyası gereklidir ya i) ikinci bir normal kopyanın yokluğunda genetik bozukluğa yol açar (X'e bağlı çekinik) ya da ii) normal bir kopyanın varlığında genetik bir bozukluğa neden olabilir(otozomal dominant). Bu tür testler, bir çiftin genetik hastalığı olan bir çocuğa sahip olma riski hakkında bilgi sağlamaktadır.

⁷ Biyokimyasal genetik testler konusunda, kural 3i'nin ifadesine göre, bu testlerin bu bent ile sınıflandırılabilmesi, ancak kullanım amacına bağlı olarak diğer kural bentleri kapsamında daha iyi sınıflandırılabilmesi belirlenmiştir. Proteinlerdeki anormalliklerin, örneğin doğuştan gelen metabolizma hataları gibi genetik bir bozukluktan kaynaklandığı durumlarda; biyokimyasal genetik testler, söz konusu proteinlerin miktarı veya aktivite düzeyi hakkında bilgi veren testler olarak kabul edilir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- **Doğum öncesi testler:** Doğumdan önce fetüsün genlerinde veya kromozomlarında meydana gelen değişiklikleri tespit etmek için prenatal testler kullanılır.
- **Preimplantasyon testi:** Preimplantasyon genetik tanı (PGT) olarak da adlandırılan preimplantasyon testi, *in vitro* fertilizasyon yoluyla elde edilen embriyolardaki genetik değişiklikleri tespit etmek amacıyla kullanılan özel bir tekniktir.
- **Tahmini ve pre-septomatik testler:** Doğumdan sonra, genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan bozukluklarla ilişkili gen mutasyonlarını tespit etmek için tahmini ve pre-septomatik test türleri kullanılır. Tahmine dayalı testler, bir kişinin genetik temelli bozukluklar geliştirme riskini artıran mutasyonları belirleyebilir. Pre-septomatik testler, bir kişinin geç başlangıçlı bir genetik bozukluk geliştirip geliştirmeyeceğini belirleyebilir.
- **Doğrudan-Tüketiciye (DTC) yönelik genetik testler:** Reklam ve satış yoluyla sağlanan genetik testler veya doğrudan tüketicilere genetik testlerin (ücretsiz olarak) sağlanması.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Genetik testler aşağıdakileri tespit etmeye yönelik cihazları içerebilir:

- Kromozomal durumlar örneğin trizomi 21, trizomi 18, XXX sendromu.
- Trombofili ile ilişkili genlerdeki anormallikler örneğin faktör V ve protrombini kodlayan genler.
- Kalıtsal kanser sendromları örneğin kalıtsal meme/yumurtalık kanseri (BRCA1/BRCA2 genleri).
- Genetik risk faktörleri örneğin romatoid artrit HLA DRB1, ankilozan spondilit HLA B27, osteo-artrit, *pre-senilin* mutasyonu.
- Monogenetik bozukluklar örneğin hemokromatoz, Huntington hastalığı, Tay Sacs, kistik fibroz.
- Farmakogenomik testler örneğin CYP karaciğer enzimleri CYP2C9 ve CYP2C19.
- Preimplantasyon genetik tanı.
- XY kromozom bozuklukları örneğin hemofili, Duchenne kas distrofisi, Frajil X sendromu.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(j) Hatalı bir sonucun hasta ya da çocukları için hayatı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına yol açabileceğine dair bir risk oluşturabileceği şartlarda, tıbbi ürünlerin, maddelerin veya biyolojik bileşenlerin seviyelerinin izlenmesine yönelik tasarlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(j); tedaviler/müdahaleler gibi, hasta yönetimini gerektiği şekilde ayarlamak amacıyla bir analiti izlemeye, diğer bir deyişle, bir analitin seviyesini, aktivitesini, varlığını, yokluğunu vb. gözlemlemeye, kontrol etmeye veya kaydını tutmaya yönelik cihazlar için uygulanır.

İzleme testleri, bir bireyin mevcut durumunu ve/veya bireyin durumundaki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçlayabilir. Bu; muhtemelen bir analitin zaman içinde uygun aralıklarla tekrarlanan veya çoklu tayinleri ile gerçekleştirilir. Bu cihazlar; hastalığın ilerlemesi/gerilemesi, hastalık nüksü, minimum rezidüel hastalık, tedaviye yanıt/direnç ve/veya tedaviye bağlı yan etkilerin saptanması/değerlendirilmesi için sonuçların beklenti dâhilinde olup olmadığını belirlemeye yöneliktir.

Bu kural; bu amaçla yalnızca tek bir ölçümün gerekli olduğu bir durumun teşhisinde veya taranmasında kullanılması amaçlanan cihazlar için geçerli değildir, ancak imalatçı tarafından zaman içinde çoklu/seri ölçümlerin amaçlandığı ve hatalı bir sonucun hasta veya çocukları için yaşamı tehdit eden bir duruma yol açabileceği tanı testleri için geçerlidir, örneğin akut bir kardiyak olayı belirlemeye yardımcı olmak için troponin gibi tanıya yardımcı olmaya yönelik biyolojik bir bileşimin konsantrasyonundaki değişikliğin zamanla izlenmesi.

Kural 3(j) yaşamı tehdit etmeyen durumların izlenmesi için de uygulanır. Cihazın; doğru hasta yönetimi kararı için önemli, kritik veya tek belirleyici faktör olduğu ve hatalı bir sonucun, uygun olmayan tedavi kararları nedeniyle hastanın veya hastanın çocuklarının yaşamının risk altında olmasına neden olabileceği bir analit yelpazesini kapsamaktadır.

İzleme amaçlı cihazlarca ölçülen analitler, tıbbi ürünler (değiştirildiği şekliyle, 2001/83/AT sayılı Direktifin 1(2) Maddesi) maddeler (ilaç, kimyasal veya biyolojik varlık/bileşen) veya biyolojik bileşenler (canlı organizmalar veya canlı bir organizmanın bileşenleri – buna örnek olarak, antikorlar, endojen belirteçler, trombositler, kordon kanı, kemik iliği, kök hücreler vb. dahil) olabilir.

Cihaz belirli bir hedef kitleye yönelikse (örneğin pediatri, hamileler, bağımsızlığı baskılanmış kişiler, vb.) hatalı bir sonucun hasta veya çocukları için hayati tehlike oluşturacak bir hasta yönetimi kararına yol açma riskinin olup olmadığı belirlenirken bu kitleye yönelik risk dikkate alınmalıdır.

Hastanın çocuklarıyla ilgili olarak, embriyonun/fetüsün hem güncel olarak hem de gelecekteki canlılığı/gelişimi dikkate alınmalıdır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

İzleme amaçlı cihazlar:

- Akut başvuran hastalar için kardiyak belirteci: Troponin I, Troponin T, CKMB (kalp kası hasarının izlenmesi amaçlandığında).
- Kortizol seviyelerinin izlenmesi örneğin, kortizol yetmezliği olan hastalar için.
- Akut tablolarda veya akut koagülopatisi olan hastalarda majör kanamaları değerlendirmek için veya pıhtılaşma bozukluğu tanısı konmamış hastalarda *coumadin* takibi için kullanıldığında PT/APTT.
- Bipolar bozukluk tedavisi gören hastalar için *lityum*.
- Vaskülit, romatoid artrit ve psoriatik artrit gibi yaşamı tehdit etmeyen durumların tedavisinde kullanıldığında *methotrexate*.
- İmmünosupresif (reddetme önleyici) tıbbi ürünler örneğin, *cyclosporine*, *sirolimus*, *tacrolimus*.
- Yetersiz/fazla tedavinin birey veya çocuklar üzerinde ciddi bir etkisi olabileceği durumlarda antibiyotik, örneğin *gentamicin*.
- İlave anti-D verilen hamilelerde Anti-RhD antikor seviyeleri.
- Kan amilazı örneğin akut pankreatit, perforo peptik ülser, akut biliyer obstrüksiyon.
- Sepsis, nekrotizan cilt veya doku koşulları, enfektif endokardit, bakteriyel menenjit gibi yaşamı tehdit eden durumlarda tedaviye enfeksiyon yanıtını izlemek için kullanılması amaçlandığında C-reaktif protein (CRP), *prokalcitonin* gibi akut faz reaktanları.
- Diğer hastalıklar/durumlar için tedavi edilen hastalarda hayatı tehdit eden bir hematolojik bozukluğun gelişimini izlemek için kullanıldığında tam kan sayımı, bu riskin mevcut olduğu durumlarda, örneğin şizofreni tanılı hastaların nötropeni/agranülositoz yönünden izlenmesi.
- Yenidoğan sarılığının tedavisine yanıt olarak bilirubin.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(k) Hayatı tehdit eden bir hastalıktan veya durumdan muzdarip olan hasta yönetimine yönelik kullanımı amaçlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(k), hayatı tehdit eden hastalık veya durum tanısı alan hastalara yönelik cihazlar için geçerlidir.

Cihaz; doğru hasta yönetimi kararı için önemli, kritik veya tek belirleyici faktördür ve gerektiğinde, tedaviler/müdahaleler gibi hasta yönetimi amacıyla bilgi sağlar.

Bu cihazların sınıflandırılması; öncelikle hastalığın veya durumun hayati tehlike arz eden doğasına ve sağlanan bilgilerin hasta yönetimi üzerindeki etkisine dayanmaktadır (örneğin, tedavinin ilk seyrinin belirlenmesi veya hastaya hayatı tehdit eden zararlı sonuçlanan hatalı karar). Bu, bir hasta yönetimi kararı almak için kan, deri veya dokular gibi toplanan numuneden doğrudan tehlike arz eden durumla (örneğin sepsis, nekrozlu cilt veya doku durumu gibi) ilişkili olan, ilaca dirençli patojenleri tespit etmenin amaçlandığı cihazları kapsamaktadır. Bununla birlikte Kural 3(k), duyarlılık diskleri ve tabletleri veya Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) panelleri gibi ilaç duyarlılığı testleri de dâhil olmak üzere, yalnızca önceden tespit edilmiş bir patojenin ilaç direncini belirlemeyi amaçlayan mikrobiyolojik kültür yöntemleriyle birlikte kullanılan cihazlar için geçerli değildir; bu tür cihazlar, hayatı tehdit eden bir enfeksiyondan muzdarip hastaların tedavisine yönelik değildir.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

Aşağıdaki uygulamalar için kullanımı amaçlanan cihazlar:

- Tedaviye başlamak ve anti-viral tedavi yanıtını belirlemek için HIV ile enfekte hastalarda CD4 T lenfositlerinin sayılması.
- Trombotik bozukluğu olan hastalarda D-Dimerlerin ölçümü.
- Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında nekrotizan fasiit için laboratuvar risk puanı hesaplama göstergesi.
- Diyabetli hastaların yönetimi için HbA1c ve kan glukoz testleri.
- Antikoagülan tedavinin izlenmesi, örneğin protrombin zamanı/INR (varfarin), APTT (fraksiyone olmayan heparin), anti-Xa kromojenik testler (düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), *fondaparinux*, *rivaroxaban* ve *apixaban*), anti-IIa kromojenik ve pıhtı bazlı testler (*argatroban*, *bivalirudin*, *hirudin* ve *dabigatran*).
- Digoksin takibi
- HIV ile enfekte hastalarda anti-retroviral direnç testi.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(I) Embriyo veya fetüste konjenital bozuklukları taramaya yönelik cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(1); embriyo/fetüsün rutin taramasına yönelik ve ayrıca ailelerinde kalıtsal hastalıklar olduğu bilinen veya belirli popülasyonların kalıtsal bir hastalık açısından daha büyük risk altında olduğu (örneğin orak hücre) embriyo/fetüs için özel taramaya yönelik cihazlar için uygundur.

Kural 3(1), aynı zamanda preimplantasyon ve genetik tarama testleri için de geçerlidir.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

- Biyokimyasal maternal serum belirteçlerinin ölçümüne yönelik tasarlanan cihazları içeren, fetal *aneuploidlerin* (örneğin trizomi 13, trizomi 18 ve trizomi 21) taranmasına yönelik cihazlar.
- Biyokimyasal belirteçlere ve diğer bilgilere dayalı olarak fetal *aneuploidlerin* riskini değerlendiren reaktifler ve tıbbi cihaz yazılımları, özellikle invaziv olmayan doğum öncesi (prenatal) testler (NIPT).
- Cinsiyete bağlı konjenital bozukluklar kapsamında, anne kanındaki hücresiz fetal DNA'da fetal cinsiyeti belirlemeye yönelik cihazlar.
- Kistik fibrozis için genetik test.
- Orak hücre hastalığı için genetik test.
- Huntington chorea.
- Tay-Sachs hastalığı.
- Talasemi ve diğer hemoglobin bozuklukları.
-

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(m) Yeni doğan bebeklerde konjenital bozuklukların tespit ve tedavi edilememesinin hayatı tehdit eden durumlara veya ağır derecede sakatlıklara yol açabileceği durumlarda bu tür bozuklukların taranmasına yönelik tasarlanan cihazlar

GEREKÇE

Kural 3(m), yeni doğan bebeklerde doğumdan kaynaklanan bir kusurun, diğer bir deyişle metabolik bozukluklar dâhil olmak üzere yapısal veya işlevsel anormallikler açısından taranması için tasarlanan ve hatalı bir sonucun bu tür doğumsal bozuklukların tespit ve tedavisinde başarısızlığa yol açarak bireyin hayatını tehdit edebilecek durumlara ya da ciddi sakatlıklara yol açabileceği cihazlar için geçerlidir. Bu, kullanım amacının yenidoğanlarda doğuştan gelen bozuklukların taranmasını kapsadığı genetik testleri içerir.

Bu kural; tedavi edilebilir ancak yeni doğan döneminde klinik olarak belirgin olmayan bozukluklar açısından doğumdan kısa bir süre sonra yeni doğan bebekleri taramak⁸ için kullanılması amaçlanan cihazlara uygulanır. Yenidoğan taramasına dâhil edilen bazı durumlar ancak geri dönüşü olmayan hasarlar meydana geldikten sonra tespit edilebilmektedir.

Tarama sonucu pozitif çıkan yeni doğan bebekler, doğuştan gelen bir hastalığa sahip olup olmadıklarının doğrulanması için daha ileri testlere tabi tutulurlar. Bu doğrulayıcı ve tamamlayıcı cihazlar ve klinik olarak belirgin olan konjenital bozukluklar için özellikle kural 3(j) ve 3(k) dikkate alınır.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

Yeni doğan bebeklerde konjenital bozukluklar için tarama yapılması amacıyla kullanılan cihaz örnekleri:

- Beta-talasemi.
- Biotinidaz eksikliği.
- Konjenital adrenal hiperplazi – örneğin 17-hidroksiprogesteron (17-OHP).
- Konjenital hipotiroidizm – örneğin tiroksin.
- Kistik fibrozis – örneğin mutasyon ve varyant taraması, immünoreaktif tripsin.
- Galaktozemi – örneğin toplam galaktoz veya galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz.
- Glutarik asidüri tip 1.

⁸ Bazı ulusal ve AB tarama programları için faydalı bağlantılar:

- <http://www.screening-dgns.de/reports.php#weitere>
- <https://www.rivm.nl/en/heel-prick/clinical-picture>
- https://ec.europa.eu/search/?query_source=PUBLICHEALTH&QueryText=new+born+screening&op=&swlang=en&form_build_id=form-i3HYd2vGVLmJc0BcN2Zvog1lGZ7jf5DgYdXQ5vWr70w&form_id=nexteuropa_europa_search_search_form

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Hiperfenilalaninemi / fenilketonüri örneğın fenilalanin (kanda); fenilpiruvik, fenilaktik, 2-OH fenilasetik (idrarda).
- Homosistinüri (piridoksin yanıtız) örneğın serbest homosistin, toplam homosistein ve metionin (kan ve idrarda).
- İzovaleirik asidemi.
- Akçaağaç şurubu hastalığı (MSUD IA, IB, II) – örneğın dallı zincirli amino asitler, allo izolösin (kanda); dallı zincirli 2-ketoasitler, dallı zincirli 2hidroksi asitler (idrarda).
- Orta zincirli asil-CoA dehidrojenaz eksikliğı – örneğın asilkarnitin ölçümü.
- *cblA*, *cblB*, *cblC* ve *cblD* dâhil metilmalonik asidüri.
- *Propiyonik asidüri*.
- *N-Asetilglutamat* sentaz eksikliğı – örneğın *glutamin*, *alanin*, *sitrülin*, *arginin* (kanda).
- Orak hücre hastalığı.
- *Tirozinemi* (I, II, III) – örneğın tirozin (kanda); *süksinilaseton*, 4-OH *fenilpiruvik*, 4-OH fenilaktik asitler (idrarda).
- Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), örneğın TREC/KREC belirlemesi ile.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

KURAL 4

(a) Gebeliğin tespiti, doğurganlık (fertilite) testi, kolesterol seviyesinin belirlenmesine yönelik cihazlar ile Sınıf B olarak sınıflandırılan idrarda glikoz, eritrosit, lökosit ve bakteri tespiti amaçlı cihazlar hariç olmak üzere kişisel test amaçlı cihazlar Sınıf C olarak sınıflandırılır.

GEREKÇE

Kural 4(a), kişisel test amaçlı cihazlara uygulanır. Tüm kişisel test amaçlı cihazlar, aşağıdakiler hariç olmak üzere sınıf C olarak sınıflandırılır:

- Gebeliğin tespiti, doğurganlık (fertilite) testi, kolesterol seviyesini (herhangi bir numunede) belirleyen ve idrarda glikoz, eritrosit, lökosit ve bakteri tespitine yönelik cihazlar.
- Ek VIII uygulama kuralı 1.9'a göre sınıf D olarak sınıflandırılanlar (örneğin, kişisel test amaçlı tasarlanan HIV testleri).

Bir cihaz, istisna olarak listelenen bir belirtece (Sınıf B) ek olarak bu kuralın kapsamında Sınıf C olarak giren bir belirteci eş zamanlı olarak tespit ederse, söz konusu cihaz uygulama kuralı 1.9'a göre sınıf C olarak sınıflandırılır.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

- Kan şekere yönelik kişisel test cihazları Sınıf C'dir.
- Kanın pıhtılaşmasına yönelik kişisel test cihazları, örneğin Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ölçümü, Sınıf C'dir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(b) Hastabaşı test cihazları kendi içlerinde sınıflandırılır.

GEREKÇE

Kural 4(b), hastabaşı test cihazları için geçerlidir. Hastabaşı test cihazların sınıflandırılması; cihazın imalatçı tarafından belirlenen kullanım amacını takip eder. Bu, hastabaşı test cihazlarının sınıflandırılmasını, profesyonel kullanım amaçlı diğer cihazlarla aynı çizgiye getirir. İmalatçı, cihaz sınıflandırmasını doğru şekilde belirlemek için tüm kuralları kontrol etmelidir.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

Aşağıdaki örneklerde hasta başı test cihazı kullanımı amaçlanmaktadır:

- **Sınıf D (Kural 1 kapsamında):** İnsan immün yetmezlik virüsünün tespiti için hızlı test.
- **Sınıf D (Kural 2 kapsamında):** ABO-uyumsuz transfüzyona karşı önlem olarak alıcıların başucunda kullanılması amaçlanan transfüzyon öncesi ABO uyumluluğu test kartları.
- **Sınıf C (Kural 3 kapsamında):** Hasta takibi için kan glikoz reaktifleri/şeritleri (stripleri).
- **Sınıf C (Kural 3 kapsamında):** Akut başvuran hastalar için mobil kardiyak belirteç izleme testi: *Troponin I*, *Troponin T*, *CKMB* (kalp kası hasarını izlemek için kullanılması amaçlandığında).
- **Sınıf C (Kural 3 kapsamında):** *Metisiline* dirençli *Staphylococcus aureus*'un tespiti için hızlı test.
- **Sınıf B (Kural 6 kapsamında):** Bakım noktasında idrar yolu enfeksiyonunu belirlemek için idrar ölçüm çubuğu.
- **Sınıf B (Kural 6 kapsamında):** Demir eksikliğinin teşhisine yardımcı olarak hemoglobin için kantitatif test.
- **Sınıf B (Bkz. Kural 6):** Grup *A Strep*, Solunumsal Syncytial Virüs ve *Influenza* virüsünün/virüslerinin tespiti için hızlı testler.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

KURAL 5

Aşağıdaki cihazlar Sınıf A olarak sınıflandırılır:

(a) İmalatçı tarafından spesifik bir incelemeyle ilgili *in vitro* tanı prosedürlerine uygun hale getirmek üzere tasarlanan genel kültür ortamları ve histolojik boyalar; genel laboratuvar kullanımına yönelik ürünler; kritik özelliklere sahip olmayan aksesuarlar; tampon çözeltileri; yıkama solüsyonları

GEREKÇE

Kural 5(a); pipetler, lekeleme tozları, cam mikroskop lamları, santrifüjler, pipet uçları veya sıvı toplama kapları, tamponlar gibi çoğunlukla bir IVD tıbbi cihaz tanımı kapsamına girmeyen genel laboratuvar ürünlerine uygulanır. Bununla birlikte, (AB) 2017/746 sayılı Tüzük Madde 1(3a)'da belirtildiği gibi; “Bu Tüzük, (a) (...) imalatçıları tarafından spesifik olarak *in vitro* tanısal incelemeye yönelik kullanılması amaçlanmayan genel laboratuvar kullanımına yönelik ürünlere (...) uygulanmaz.”

Sonuç olarak, bu tür ürünlerin imalatçı tarafından özellikle *in vitro* tanı incelemesine yönelik olarak kullanılması amaçlanmışsa, bunlar IVD olarak kabul edilir ve Kural 5 kapsamına girer.

‘*In vitro* tanı cihazı aksesuarı’ (AB) 2017/746 Madde 2 (4) kapsamında tanımlandığı şekliyle, “Kendi başına bir *in vitro* tanı cihazı olmadığı halde, özellikle *in vitro* tanı cihaz/cihazlarının kullanım amaç(lar)ına uygun olarak kullanılmasını mümkün kılmak ya da *in vitro* tanı cihaz/cihazlarının kullanım amaç(lar)ı bakımından tıbbi işlevselliğine doğrudan ve spesifik olarak yardımcı olmak üzere imalatçısı tarafından bir ya da birden fazla belirli *in vitro* tanı cihazıyla birlikte kullanımı amaçlanan parçayı” ifade etmektedir.

Aksesuarlar kendi başlarına bir IVD olmamakla birlikte, belirli bir IVD ile birlikte kullanılır. Bir IVD'nin amaçlanan kullanımına uygun olarak kullanılmasını sağlamak veya IVD'nin tıbbi işlevselliğine yardımcı olmak için bir veya daha fazla spesifik özelliğe sahiptirler. Aksesuarlar; Kural 5(a)'da “hiçbir kritik özelliğe sahip olmayan aksesuarlar” nitelemesiyle birlikte ifade edilmiştir. Bu ifade, bu tür ürünlerin tüm *in vitro* tanı amaçlı tıbbi cihazın fayda-risk oranını olumsuz yönde etkileyebileceğini vurgulamaktadır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

- Seçici ajanlar, antimikrobiyal kromojenik ajanlar, renk ayrımı için kimyasal göstergeler (indikatörler) içeren genel mikrobiyolojik kültür ortamları.
- Bir IVD ile kullanılması için belirlenen temizleyiciler, tampon çözeltileri, parçalama çözeltileri, seyrelticiler gibi solüsyonlar.
- Spesifik bir insan örneği ile belirli bir IVD testi için spesifik olarak tasarlanan belirli bir sabit hacimli pipet, örneğin otomatik zamanlamalı kan pıhtılaşma pipetleri (*Koagülometre* aksesuarı).
- *Hematoksilen, eozin, Pap* ve gram iyot gibi genel boyama reaktifleri.
- İnsan numunelerinden nükleik asitlerin izolasyonu ve saflaştırılması için kitler.
- NGS dizilimi ile aşağı akış analizi için DNA'nın hazırlanması için Library Prep reaktifleri.
- Nükleik asit miktar tayin kitleri.
- Sınıf A bir cihazla kullanılan genel reaktifler (değerlendirmeye özel değil), örneğin bir sekanslayıcı ile kullanılan genel sıralama sarf malzemeleri.

(b) İmalatçı tarafından özellikle in vitro tanı prosedürleri için kullanılması amaçlanan aletler

GEREKÇE

Kural 5(b), imalatçı tarafından özellikle in vitro tanı prosedürleri için tasarlanan aletler için geçerlidir. Bu aletler Sınıf A olarak sınıflandırılırken, reaktifler ve kitler kendi başlarına sınıflandırılır.

Kendi aralarındaki bağımlılıkları nedeniyle; reaktifin bu alet üzerindeki performansı, reaktifin uygunluk değerlendirmesinin bir parçası olacaktır. Cihazın herhangi bir ek reaktif kullanmayan bağımsız bir ölçüm işlevi varsa, örneğin hematolojide kullanılan hücre sayım analizörleri, iyon seçici elektrotlar, sensörleri aracılığıyla kan gazlarını veya glikozu ölçen aletler, idrar analizinde özgül ağırlık ölçümleri, bakteri tanılması için kütle spektrofotometresi, eritrosit sedimantasyon analizörü, vb. analizinin kullanım amacına göre sınıflandırılır (cihaz kontrolleri veya cihaz kalite kontrolü dâhil).

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

- Enzim immün test analizörü, PCR termal döngü cihazları, NGS uygulamaları için sekanslayıcı, klinik kimya analizör cihazı.
- Nükleik asitlerin otomatik saflaştırılması ve PCR kurulumu için cihaz.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(c) Numune kapları

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan)

- *In vitro* tanı incelemeleri amacıyla biyolojik numunelerin (örneğin hücreler, doku numuneleri, idrar, dışkı), stimülasyonu, taşınması, depolanması, toplanması ve durumunun korunması için bir fiksatif solüsyon veya başka bir genel reaktif ile boş veya önceden doldurulmuş numune kapları veya boşaltılmış veya boşaltılmamış tüpler.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

KURAL 6

Yukarıda belirtilen sınıflandırma kurallarının kapsamına girmeyen cihazlar Sınıf B olarak sınıflandırılır

GEREKÇE

Kural 6, Kural 1-5 kapsamında yer almayan cihazlara uygulanır.

Bu cihazlarda hatalı bir sonucun hastaya ait sonuçlar üzerinde önemli bir olumsuz etki yaratması, ölüme veya ciddi sakatlığa neden olması ya da kişiyi acil tehlikeye sokması olası değildir.

Kullanım amacına bağlı olarak bu kural; anatomik patoloji immünohistokimyasal analizlerin çoğunun yanı sıra muhtemelen hormonlar, vitaminler, enzimler, metabolik belirteçler, elektrolitler ve substratlarına yönelik klinik kimya testlerini kapsayacaktır. Ayrıca, birey için orta derecede risk oluşturan ve kolayca yayılmayan bulaşıcı ajanları tespit eden IVD'leri de içermektedir.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

- Elektrolit / magnezyum homeostazını değerlendirmek için magnezyumu saptamaya ve ölçmeye yönelik cihaz.
- Aktif bir hastalığa bağlı sistemik inflamatuvar süreçleri tespit etmek için C-reaktif protein veya *kalprotektin*'i tespit etmeye ve ölçmeye yönelik test.
- Hayatı tehdit eden bir durumla ilişkili MİK'in tanımlaması ya da belirlenmesine olanak verenler hariç olmak üzere, mikrobiyolojik kültür izolatlarının tanımlanması veya mikrobiyolojik kültür izolatlarının antimikrobiyal duyarlılığını belirlemek için biyokimyasal test.
- *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, adenovirüs, rotavirüs ve *Giardia lamblia*'yı tespit etmek için test.
- Bulaşıcı bir ajana maruziyeti tespit etmek için tifoidal olmayan anti-salmonella antikoru.
- Kanda doğurganlık testi için FSH cihazı.
- *Candida albicans*'ın tespitine yönelik cihaz.
- *Entamoeba histolytica*'nın saptanması veya maruziyetine yönelik cihaz.
- *Sarcoptes scabiei* (genital uyuz) tespitine yönelik cihaz.
- Sistemik *lupus eritematozus* (SLE) ile ilişkili otoantikörlerin (örneğin *anti-sm/RNP* ve *anti-SSA/Ro*), sistemik vaskülitte antinötrofil sitoplazmik antikörlerin [*ANCA* 'lar], nöromiyelit optika spektrum bozukluklarında (*NMOSD*'ler) veya organa özgü otoimmün hastalıklarda (örneğin insüline bağımlı diyabette anti-insülin antikörleri) *anti-aquaporin-4* antikörlerinin (anti-AQP4) saptanmasına yönelik test.
- *HAV*, *dang hastalığı*, *chikungunya* ve Batı Nil virüsü için antikor testleri.
- *HEV*'e karşı IgG antikörlerinin saptanmasına yönelik test.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Grip A/B virüsünün (pandemik olmayan) tespiti için cihaz.

KURAL 7

Nicel veya nitel olarak belirlenmiş bir değeri olmayan kontrol cihazları Sınıf B olarak sınıflandırılır.

GEREKÇE

Kural 7, kontrol değerlerinin imalatçı tarafından değil kullanıcı tarafından tahsis edildiği, test edilmemiş olarak tanımlanan kontroller için geçerlidir. İmalatçı, beklenen tahlil sonuçlarını belirtmeden bu kontrollerde belirli bir analitin mevcut olup olmadığını belirtebilir.

Nicel veya nitel değeri olmayan kontroller, uygulama kuralı 1.6'ya göre sınıflandırılır.

Bir hatırlatma olarak, Madde 1 paragraf 3(c) ve 3(d) uyarınca, “uluslararası sertifikalı referans materyaller” ve “dış kalite değerlendirme şemaları için kullanılan materyaller” IVD değildir.

ÖRNEKLER (kapsamlı olmayan):

- Tanımlanmamış kontrol serumları.
- İmmünokromatografik testlerin migrasyonunu doğrulamak için kullanılan kontrol materyalleri.
- Ekstraksiyon, amplifikasyon ve saptamanın analitik performansını izlemek için heterozigot kalite kontrolü olarak tanımlanmamış QC materyali.
- Pıhtılaşmada kullanım için teste özel olmayan kontrol plazmaları.
- Çoklu biyokimyasal analizler içeren teste özel olmayan kontrol serumu.
- In situ hibridizasyon (ISH) için teste özgü olmayan normal kontrol olarak kullanılmak üzere tedarik edilen bir DNA veya RNA probu.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Ek I: Birlikte kullanılan IVD'lerin sınıflandırmasına ilişkin örnekler

Örnek 1: Analizör ve yazılımının testi çalıştırması ve çıktığı ölçmesi amaçlandığında enzim-bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) ve analizör.

Kombinasyonda kullanılan cihazların listesi: Analizör ile onu çalıştıran ve etkileyen yazılım, reaktifler, kalibratörler, kontroller, tampon/yıkama solüsyonları.

NOT: Bu örnek, sınıflandırmanın cihazın kullanım amacına nasıl bağlı olduğunu göstermek ve kombinasyon halinde kullanılan cihazlar için uygulama kurallarının nerede geçerli olduğunu vurgulamaktadır.

- **Analizör ile onu yönlendiren ve etkileyen yazılım ayrı olarak temin edilebilir:** Bu örnekte, analizörün yalnızca bir ELISA testinden elde edilen çıktıyı çalıştırması ve ölçmesi amaçlanmıştır. Analiz cihazı ve onu yönlendiren, etkileyen yazılım, Kural 5(b) ve uygulama kuralı 1.4 uyarınca Sınıf A olarak sınıflandırılır.
- **Reaktifler:** Yukarıdaki analizörle birlikte kullanılan, bir veya daha fazla belirteci test etmesi amaçlanan reaktifler kendi başlarına sınıflandırılır. Bu reaktifler, reaktifin kullanım amacına bağlı olarak Sınıf B, C veya D olarak sınıflandırılır.
- **Kalibratörler:** ELISA test reaktiflerini kalibre etmeye yönelik kalibratörler. Kalibratörler, kalibratör olarak görev yaptıkları reaktiflerle aynı sınıfta sınıflandırılır; örneğin Sınıf B, C veya D.
- **Kontroller:**
 - Belirli bir reaktif seti için kontrol görevi görmesi amaçlanan nicel veya nitel olarak belirlenmiş değerlere sahip kontroller, uygulama kuralı 1.6 uyarınca reaktiflerle aynı sınıfta sınıflandırılır; örneğin Sınıf B, C veya D.
 - Kalitatif veya kantitatif belirli değerleri olmayan kontroller, kural 7'ye göre Sınıf B olarak sınıflandırılır.
- **Tampon/yıkama solüsyonları:** Tampon/yıkama çözeltisinin kritik bir özelliği olmadığı durumlarda, Kural 5(a)'ya göre Sınıf A olarak sınıflandırılır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Örnek 2: Kan Gazı Analiz Cihazı ve ilişkili cihazlar.

Birlikte kullanılan cihazların listesi: Kan gazı analizörü ile onu yönlendiren ve etkileyen yazılım, sensör kaseti/reaktifler, kalibratörler, kontroller, yazılım, çözelti paketi/tamponlar.

NOT: Bu örnek yalnızca açıklama amaçlıdır ve tüm kan gazı analiz cihazları ve ilgili cihazlar için kapsamlı bir sınıflandırma sağlamaz. Cihazın kullanım amacına bağlı olarak farklı sınıflar geçerli olabilir.

- **Kan gazı analizörü ile onu çalıştıran ve etkileyen yazılım** şu şekilde sınıflandırılır:
 - **Sınıf C** (Kural 3j), kan gazı analiz cihazının bir numuneden bir parametreyi doğrudan ölçtüğü (reaktif veya tek kullanımlık sensör kaseti olmadan) **VE** ölçülen bir parametrede hatalı bir sonucun hayatî tehlike arz eden bir hasta yönetim kararına **NEDEN OLACAĞI** durumlarda.
 - **Sınıf B** (Kural (6) kan gazı analizörünün bir numuneden bir parametreyi doğrudan ölçtüğü (reaktif veya tek kullanımlık sensör kaseti olmadan) **VE** ölçülen bir parametredeki hatalı bir sonucun hayatî tehlike arz eden bir hasta yönetim kararına **NEDEN OLMAYACAĞI** durumlarda.
 - **Sınıf A** (Kural 5b, analizörün bir numuneden bir parametreyi doğrudan ölçmediği, bunun yerine numunenin değiştirilebilir sensör kaseti / reaktifler kullanılarak analiz edildiğinde.
- **Sensör kaseti /reaktifleri** şu şekilde sınıflandırılır:
 - **Sınıf C** (Kural 3j), kan gazı analizörünün değiştirilebilir sensör kaseti/reaktifleri kullanarak bir numuneyi analiz ettiği **VE** bu sensör kasetinin / reaktiflerinin hatalı bir sonucun hayatî tehlikeyle sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına **YOL AÇACAĞI** en az bir parametreyi ölçtüğü durumlar.
Sınıf B (Kural 6), kan gazı analizörünün değiştirilebilir sensör kaseti/reaktifleri kullanarak bir numuneyi analiz ettiği **VE** bu sensör kasetinin/reaktiflerinin hatalı bir sonucun hayatî tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına yol açacağı herhangi bir parametreyi **ÖLÇMEDİĞİ** durumlar.
- **Çözelti paketi** aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:
 - **Sınıf C** (Kural 3j), çözelti paketinin kritik özelliklere sahip olduğu ve bir analitin ölçümünün ayrılmaz bir parçası olan reaktifler içerdiği **VE** bu analiz için hatalı bir sonucun yaşamı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına **NEDEN OLDUĞU** durumlar.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Sınıf B (Kural 6) , çözelti paketinin kritik özelliklere sahip olduğu ve bir analitin ölçümünün ayrılmaz bir parçası olan reaktifleri içerdiği **VE** bu analit için hatalı bir sonucun yaşamı tehdit eden bir durumla sonuçlanan bir hasta yönetimi kararına **NEDEN OLMADIĞI** durumlarda.
 - Sınıf A (Kural 5a), çözelti paketinin analizör ile birlikte kullanıldığı, solüsyon paketinin herhangi bir kritik özelliğe sahip olmadığı ve bir analitin ölçümü için ayrılmaz olan herhangi bir reaktif içermediği durumlar.
 - **Kalibratörler**, cihazla aynı sınıfta sınıflandırılır. Sensör kasetinin/reaktiflerin yanıtını kalibre etmek için kullanılan kalibratörler aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:
 - Kalibre edilen cihazın (sensör kaseti/reaktif) sınıflandırmasına bağlı olarak Sınıf B veya C.
- NOT: Kalibratörlerin bir analizörün yanıtını kalibre etmek için kullanıldığı ve analizörün herhangi bir ek tek kullanımlık sensör kaseti/reaktifi kullanmadan numuneyi doğrudan ölçtüğü durumlarda, kalibratör analiz cihazı ile aynı sınıfta yer alır.
- **Kontroller**, örneğin sensör kaseti/reaktifi veya analizör için gibi kontrol görevi gören cihazla aynı sınıfta sınıflandırılır.
 - Kontrolün nicel veya nitel olarak belirlenmiş herhangi bir bir değeri yoksa Kural 7 kapsamında Sınıf B olarak sınıflandırılır.

NOT: Kontrollerin bir analizörün yanıtını değerlendirmek amacıyla kullanıldığı ve analizörün herhangi bir ek tek kullanımlık sensör kaseti/reaktifi kullanmadan numuneyi doğrudan ölçtüğü durumlarda, kontrol cihazı analizör ile aynı sınıfta yer alır.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2020-16 rev.2

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Ek II: IVD'nin CDx (Destek Tanı Cihazı) olup olmadığını belirlemeye yardımcı akış şeması

Bu akış şeması, cihazın kullanım amacına göre izlenmelidir.

