

MDCG 2021-21 Rev.1

SARS-CoV-2 in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazların performans değerlendirmesine ilişkin rehber

Revizyon 1- Şubat 2022

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 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

MDCG 2021-21 Revizyon 1 deęişiklikleri	
Tablo 1 ve Tablo 2	Aşılı bireylere ilişkin dipnot revize edildi
Tablo 4 ve Tablo 5	Numune türleri ile ilgili dipnot eklendi
Tablo 6 ve Tablo 7	1. sütun revize edildi, başlık 3. sütun revize edildi
Tüm tablolar	Küçük editöryal açıklamalar

CEVİRİ

Giriş

Bu kılavuz belge, 98/79/EC Direktifi veya (AB) 2017/746 sayılı Tüzük kapsamında uygunluk değerlendirmesi açısından SARS-CoV-2 in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazların (IVD'ler) performans değerlendirmesiyle ilgilidir. SARS-CoV-2 nükleik asit, antijenlerin tespiti veya miktarının belirlenmesi ve ayrıca SARS-CoV-2'ye karşı antikorların tespiti veya miktarının belirlenmesi için (kullanılan) cihazları kapsar. Bu cihazlar topluca SARS-CoV2 IVD'ler olarak adlandırılır. Kılavuz; başta imalatçılar olmak üzere, onaylanmış kuruluşlar ve yetkili otoriteler, yetkili temsilciler, diğer piyasa işletmecileri, meslek ve hasta dernekleri dâhil olmak üzere ilgili tüm taraflara yöneliktir.

Bu rehber belgenin içeriğinin, önümüzdeki aylarda (AB) 2017/746 sayılı Tüzüğün 9. maddesi uyarınca kabul edilecek ortak spesifikasyonlar için temel oluşturması öngörülmektedir. İçerik, COVID-19 pandemisi gelişmeye devam ettikçe değişen koşulları ve artan bilimsel ve teknik bilgiyi dikkate alacak şekilde uyarlanabilir.

"IVD", "cihaz", "tahlil" ve "test" terimleri bu metinde birbirinin yerine kullanılmaktadır.

Genel Değerlendirmeler

SARS-CoV-2 IVD'lerin performans değerlendirmesinde bu bölümdeki genel ilkeler dikkate alınmalıdır.

Bu kılavuz belgede aşağıdaki terimler kullanılmaktadır:

- Tanısal duyarlılık, bir cihazın SARS-CoV-2 ile ilişkili hedef belirteç (marker) varlığını tespit etme yetisi anlamına gelir;
- Gerçek pozitif, hedef marker için pozitif olduğu bilinen ve cihaz tarafından doğru şekilde sınıflandırılan bir numune anlamına gelir;
- Yanlış negatif, hedef belirteç için pozitif olduğu bilinen ve cihaz tarafından yanlış sınıflandırılan bir numune anlamına gelir;
- Tanısal özgüllük, bir cihazın SARS CoV-2 ile ilişkili bir hedef belirtecin yokluğunu tanıma yetisi anlamına gelir;
- Yanlış pozitif, hedef belirteç için negatif olduğu bilinen ve cihaz tarafından yanlış sınıflandırılan bir numune anlamına gelir;
- Gerçek negatif, hedef belirteç için negatif olduğu bilinen ve cihaz tarafından doğru şekilde sınıflandırılan bir numune anlamına gelir;
- Tespit limiti (LOD), kesin olarak tespit edilebilen hedef belirtecin en küçük miktarı anlamına gelir; LOD, cihazın analitik hassasiyetinin bir parçasıdır;
- Analitik özgüllük, yöntemin yalnızca hedef belirteci belirleme yeteneği anlamına gelir;
- Nükleik asit amplifikasyon teknikleri (NAT) – bir hedef dizinin amplifikasyonu, bir sinyalin amplifikasyonu veya hibridizasyon yoluyla nükleik asitlerin saptanması ve/veya nicelleştirilmesi için yöntemler;

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Hızlı testler, tek başına veya küçük seriler halinde kullanılan, otomatik olmayan prosedürleri içeren ve hızlı sonuç verecek şekilde tasarlanmış, niteliksel veya yarı niceliksel in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlar anlamına gelir;
- Bir analitik prosedürün gücü (sağlamlığı), bir analitik prosedürün yöntem parametrelerindeki küçük ama kasıtlı değişikliklerden etkilenmeme kapasitesi anlamına gelir ve normal kullanım sırasında güvenilirliğinin bir göstergesini sağlar;
- Çapraz reaktivite (veya çapraz reaksiyon); hedef olmayan analitlerin veya belirteçlerin benzerlik nedeniyle bir testte yanlış pozitif sonuçlara neden olma yetisi anlamına gelir, örneğin spesifik olmayan antikorların bir antikor testinin test antijenine bağlanma yeteneği veya hedef olmayan nükleik asitlerin bir NAT testinde reaktif olma yeteneği;
- İnterferans, ilgisiz maddelerin bir testteki sonuçları etkileme yeteneği anlamına gelir;
- Tüm sistem arıza oranı, tüm süreç imalatçı tarafından belirtildiği şekilde gerçekleştirildiğindeki arıza sıklığı anlamına gelir;
- İlk basamak tahlili (first line assay), bir belirteç veya analiti saptamak için kullanılan bir cihaz anlamına gelir ve bunu bir doğrulayıcı tahlil izleyebilir. Yalnızca önceden belirlenmiş bir belirteç veya analiti izlemek için kullanılması amaçlanan cihazlar, birinci basamak tahlilleri olarak kabul edilmez;
- Teyit edici tahlil, bir birinci basamak tahlilinden bir reaktif sonucun teyit edilmesi için kullanılan bir cihaz anlamına gelir;
- Tamamlayıcı test, başka bir testin test sonucunun yorumlanması için daha fazla bilgi sağlamak için kullanılan bir cihaz anlamına gelir;
- Virüs tiplene testi, enfeksiyonun birincil tanısı veya tarama için kullanılmayan, hâlihazırda bilinen pozitif numunelerle tiplene yapmak için kullanılan bir cihaz anlamına gelir;
- NAT testleri için %95 pozitif eşik değeri; mevcut olduğunda uluslararası bir referans materyalin seri sulandırılmalarını takiben test çalışmalarının %95'inin pozitif sonuçlar verdiği analit konsantrasyonu anlamına gelir, örneğin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uluslararası Standardına göre kalibre edilmiş bir WHO Uluslararası Standardı veya referans materyali gibi; bu değer, NAT cihazları için algılama sınırını (LOD) tanımlar.

Genel hususlar

SARS-CoV-2 IVD'lerin performans değerlendirmeleri, son teknoloji ürünü bir cihazla doğrudan karşılaştırılarak yapılmalıdır. Karşılaştırma için kullanılan cihaz; performans değerlendirmesi sırasında piyasada ise, CE işareti taşıyan bir cihaz olmalıdır. Anti-SARS-CoV-2 testleri için, yeni cihaz, en azından aynı türdeki son teknoloji ürünü cihazla kullanılan hedef antijenlere ve tespit edilen immünoglobulin sınıflarına dayalı iddiaları dikkate alarak eşdeğer bir genel performansa sahip olmalıdır.

SARS-CoV-2 IVD'lerin performans değerlendirmelerinde kullanılan numunelerin durum tespiti için kullanılan cihazlar, CE işareti taşıyan son teknoloji cihazlar olmalıdır.

SARS-CoV-2 IVD'lerin performans değerlendirmeleri, Avrupa popülasyonuna eşdeğer bir popülasyon üzerinde yapılmalıdır.

Performans değerlendirmesinin bir parçası olarak tutarsız sonuçlar belirlenirse, bunlar mümkün olduğunca aşağıdakilerden biri veya birkaçı ile çözülmelidir: farklı cihazlarda farklı numunenin değerlendirilmesi; alternatif bir yöntem veya belirteç kullanılması; hastanın klinik durumu ve tanının gözden geçirilmesi; takip numunelerinin test edilmesi.

Gerekli risk analizinin bir parçası olarak, yanlış negatif sonuçlara yol açan tüm sistem arıza oranı, düşük pozitif numuneler üzerinde tekrarlanan testlerde belirlenmelidir.

Duyarlılık ve özgüllük

Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif numuneler, ilgili hastalığın/hastalıkların farklı aşamalarını, farklı antikor modellerini, farklı genotipleri, farklı alt tipleri, mutantları, vb. yansıtacak şekilde seçilmelidir.

İmalatçı tarafından serum veya plazma ile kullanılması amaçlanan SARS-CoV-2 IVD'leri için pozitif numuneler 25 pozitif "aynı gün" taze serum numunesi içermelidir (örneklemeden ≤ 1 gün sonra).

Serokonversiyon (*enfeksiyon geçirildiğinin veya başarılı bir aşılamanın göstergesi olarak kanda özgül antikorların görülmesi*) panelleri negatif kanama(lar) ile başlamalı ve mümkün olduğunca dar kanama aralıklarını yansıtmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, imalatçılar performans değerlendirme raporunda bir gerekçe sunmalıdır.

Bir performans değerlendirmesinde kullanılan negatif numuneler; kan bağışçıları, hastanede yatan hastalar, hamile kadınlar gibi cihazın kullanımının amaçlandığı hedef popülasyonu yansıtacak şekilde tanımlanmalıdır.

Özgüllük, hedef belirteç için negatif bireylerde tekrarlayan reaktif (yani yanlış pozitif) sonuçların sıklığı kullanılarak hesaplanmalıdır.

İmalatçı tarafından serum ve plazma ile kullanılması amaçlanan SARS-CoV-2 IVD'leri için performans değerlendirmesi, serum-plazma eşdeğerliğini göstermelidir. Bu, duyarlılık için en az 25 pozitif bağış ve özgüllük için 25 negatif bağış için gösterilmelidir.

İmalatçı tarafından serum veya plazma dışındaki vücut sıvılarını test etmek için tasarlanan Anti-SARS-CoV-2 IVD'leri, örneğin idrar, tükürük gibi, serum veya plazma cihazlarıyla aynı duyarlılık ve özgüllük gerekliliklerini karşılamalıdır. Performans değerlendirmesi, aynı kişilerden alınan numuneleri hem onaylanacak cihazlarda hem de ilgili serum veya plazma cihazında test etmelidir.

Solunum yolu salgılarından SARS-CoV-2 tespiti için IVD'ler söz konusu olduğunda, bunların iddia edilen tüm numune tiplerindeki performansları, nazofaringeal sürüntülerdeki NAT testleriyle karşılaştırılmalıdır.

İnterferans ve çarpaz reaksiyon

İmalatçı, reaktiflerin bileşimini ve cihazın konfigürasyonunu dikkate alarak değerlendirilecek potansiyel interferans yapan maddeleri seçmelidir. İmalatçı; uygulanabilir olduğunda aşağıdakileri içeren örnekleri sunmalıdır: ilgili enfeksiyonları temsil edenler; multipar, yani birden fazla gebelik geçirmiş kadınlardan veya romatoid faktör (RF) pozitif hastalardan gelenler; ekspresyon sisteminin bileşenlerine karşı insan antikorları içerenler, örneğin anti-*E. coli* veya anti-maya.

Antikoagülanlar

Plazma ile kullanılması amaçlanan SARS-CoV-2 IVD'leri için performans değerlendirmesi, imalatçının cihazla kullanım için belirttiği tüm antikoagülanları kullanarak cihazın performansını doğrulamalıdır. Bu, antikoagülan başına en az 50 plazma örneği (25 pozitif ve 25 negatif) için gösterilmelidir.

Batch testleri (parti testler)

SARS-CoV-2 antijen ve antikor testleri için imalatçının seri test kriterleri, her serinin ilgili antijenleri, epitoplari ve antikorları tutarlı bir şekilde tanımlamasını ve talep edilen numune türleri için uygun olmasını sağlamalıdır.

Kendi kendine (uygulanabilen) testler (self-testler)

Kendini test etmeye yönelik SARS-CoV-2 IVD'leri, profesyonel kullanım için ilgili cihazlarla aynı duyarlılık ve özgüllük gerekliliklerini karşılamalıdır. Performans değerlendirmesinin ilgili bölümleri, cihazın çalışmasını ve kullanım talimatlarını doğrulamak için meslekten olmayan kişiler tarafından gerçekleştirilmelidir (veya tekrarlanmalıdır). Performans değerlendirmesi için seçilen meslek dışı kişiler, hedeflenen kullanıcı gruplarını temsil etmelidir.

Özel hususlar

Aşağıdaki tablolar, çeşitli SARS-CoV-2 IVD türleri için özel hususları ortaya koymaktadır.

Tablo 1, SARS-CoV-2'ye (anti-SARS-CoV-2) karşı antikorlar için aşağıdaki birinci basamak tahlillere (hızlı testler dâhil) atıfta bulunur: Yalnızca IgG, IgM ve/veya IgA ile birleştirilmiş IgG ve toplam antikor.

Tablo 2, anti-SARS-CoV-2 IgM ve/veya IgA'nın (hızlı testler dâhil) tespiti için tahlillere atıfta bulunur.

Tablo 3, anti-SARS-CoV-2 için doğrulayıcı veya tamamlayıcı deneylere atıfta bulunur.

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

Tablo 5, SARS-CoV-2 RNA için nükleik asit amplifikasyon teknikleri (NAT) tahlillerine atıfta bulunmaktadır.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Tablo 6 ve 7, sırasıyla SARS-CoV-2 antijeni ve antikor self- testleri için ek gereksinimlere atıfta bulunur. Profesyonel kullanım için performans değerlendirmesinden geçmiş cihazlar için tasarlanmıştır.

CEVİRİ

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Tablo 1: Anti-SARS-CoV-2 için birinci basamak testler (hızlı testler dâhil): total antikor, sadece IgG, IgM ve/veya IgA ile kombine IgG

Parametre	Numuneler	Anti-SARS-CoV-2 IgG, IgG kombine ve total Ab	Kabul kriteri
Tanısal hassasiyet	Pozitif numuneler	≥400 erken enfeksiyon ve serokonversiyon ² sonrası numuneler dahil (semptomların başlamasını takip eden ilk 21 gün içinde ve 21 gün sonra); asemptomatik veya subklinik ve hafif semptomatik (ayakta tedavi) bireylerden alınan numuneler dâhil; düşük ve yüksek titrelili numuneler dahil; uygunsa, aşıli bireylerden alınan numuneler dahil ³ ; genetik varyantların değerlendirilmesi	≥%90 duyarlılık ⁴ semptomların başlamasından >21 gün sonra alınan numuneler için ⁵ ; erken enfeksiyon aşaması dahil olmak üzere genel duyarlılık, diğer CE işaretli ⁶ testleriyle karşılaştırılabilir olmalıdır.
	Serokonversiyon panelleri	Mevcut olduğu kadarıyla	Diğer CE işaretli testlerle karşılaştırılabilir serokonversiyon hassasiyeti
Analitik hassasiyet	Referans hazırlıklar	Anti-SARSCoV-2 için WHO Uluslararası Standardı (IS) (NIBSC kodu 20/136); AntiSARS-CoV-2 antikorları için WHO Uluslararası Referans Paneli (RP) (NIBSC kodları 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	IS: titre belirlemeleri için / nicel ⁷) sonuç çıktısı; RP: tüm antikor tahlilleri

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Özgüllük	Negatif numuneler ⁸	≥400 enfekte olmayan ve aşılammamış bireylerden alınan örnekler ⁹)	>%99 özgüllük ¹⁰)
		≥200 hastanede yatan hastalar (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan)	Özgüllük için potansiyel sınırlamalar belirlenmelidir
		Toplamda ≥100 potansiyel olarak enterferans yapan (örneğin romatoid faktör, hamile kadınlar, vb.) ve çapraz reaksiyona giren kan örnekleri: endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve influenza A, B, RSV gibi solunum yolu hastalıklarının diğer patojenlerine karşı (geliştirilen) antikorlar dahil.	

¹ Birleştirilmiş genel sonucun performans iddiası; IgM ve/veya IgA için ayrı iddialar için aşağıdaki tabloya bakınız.

² Örneklem ile semptomların başlangıcı (veya varsa enfeksiyon zamanı) arasındaki zaman aralığına ilişkin ayrıntılar sağlanmalıdır.

³ İmalatçı, aşılammamış bireylerde ilgili antikorların duyarlılık değerlendirmesi için uygunluğu ve zamanlaması hakkında bir gerekçe sağlamalıdır.

⁴ Doğrulanmış pozitif SARS-CoV-2-NAT sonucuna göre.

⁵ Duyarlılık zaman içinde değişebileceğinden veya azalabileceğinden, duyarlılık iddiaları semptom başlangıcından sonra numune alma veya ilk PCR teşhisi ile test arasındaki süreyle ilişkili olarak belirtilmelidir.

⁶ (AB) 2017/746 sayılı Tüzük kapsamında D sınıfı olarak CE işaretlidir. Geçiş aşamasında, AB ve ECDC SOTA kılavuzuna ve güncel bilimsel literatüre atıfta bulunulur.

⁷ Kantitatif testler, aynı zamanda birinci basamak testler iseler.

⁸ Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçmişi olmayan bireylerden alınmalıdır (mevcutsa pandemi öncesi).

⁹ İlgili testte kullanılan farklı bir antijenle aşılammamış kişiler, uygunsa dâhil edilebilir.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

¹⁰ Yanlış pozitif sonuçlar, gerekirse ilk testten farklı test tasarımı ve antijen kaplaması ve/veya doğrulayıcı test ile diğer SARS-CoV-2 serolojik testlerinde yeniden test edilerek çözümlenmelidir.

Tablo 2: Anti-SARS-CoV-2 için testler (hızlı testler dâhil): IgM ve/veya IgA tespiti.

Parametre	Numune	Anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgA	Kabul kriteri
Tanısal hassasiyet	Pozitif numuneler	$\geq 200^1$ serokonversiyonu (semptomların başlangıcından >21 gün sonra) geçirmiş numunelere kıyasla enfeksiyonun erken evresinden (semptomların başlangıcından sonraki 21 gün içinde) önemli bir orana sahip numuneler; asemptomatik, subklinik, hafif semptomatik (ayakta tedavi) bireylerden alınan örnekler dâhil; uygunsa taze ² aşılanmış bireyler; genetik varyantların değerlendirilmesi.	semptom başlangıcından sonraki ilk 21 gün içinde alınan numuneler için ≥ 80 duyarlılık; genel duyarlılık, aynı tipteki diğer CE işaretli testlerle karşılaştırılabilir olmalıdır (yani, IgM ve/veya IgA)
	Serokonversiyon panelleri	Mümkün olduğu kadar	Diğer CE işaretli testlerle karşılaştırılabilir serokonversiyon hassasiyeti.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Analitik hassasiyet	Standartlar	N/A	N/A
Özgüllük	Negatif numuneler	≥200 enfekte olmayan ve aşılammamış bireylerden örnekler	≥ %98 özgüllük ³
		≥100 hastanede yatan hastalardan (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan)	
		Toplamda ≥100 potansiyel olarak interferans yapan (örneğin, romatoid faktör, hamile kadınlar, vb.) ve çapraz reaksiyon gösteren kan örnekleri; endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve influenza A, B, RSV vb. gibi solunum yolu hastalıklarının diğer patojenlerine karşı antikorlar.	Spesifiklik için potansiyel sınırlamalar belirlenmelidir

Uygulanabilir olduğunda, Tablo 1'deki dipnotlar uygulanmalıdır.

1 Kombinasyon testleri durumunda, IgM ve IgA marker başına 200.

2 İmalatçı, aşılammamış bireylerde IgM ve IgA'nın duyarlılık değerlendirmesi için uygunluğu ve zamanlaması hakkında bir gerekçe sağlamalıdır.

3 Yanlış pozitif sonuçların netleştirilmesi, ek olarak diğer anti-SARS-CoV-2 antikor tiplerinin (IgA, IgG, toplam antikor) varlığının test edilmesini içerebilir.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Tablo 3: Anti-SARS-CoV-2 için doğrulayıcı veya tamamlayıcı¹⁾ testler

Parametre	Numune	Anti-SARS-CoV-2	Kabul kriteri
Tanısal hassasiyet	Pozitif numuneler	≥200 pozitif örnekler; serokonversiyon öncesi ve sonrası numuneler dâhil (ilk 21 gün içinde ve semptomların başlamasını takip eden 21 gün sonra)	"Olumlu" (veya "belirsiz" olarak doğru belirleme)
	Serokonversiyon panelleri /düşük titreli paneller	Mümkün olduğu kadar	
Analitik hassasiyet	Standartlar	N/A	N/A
Tanısal hassasiyet	Negatif numuneler ²⁾	≥200 enfekte olmayan / aşılanmamış popülasyondan ≥200 hastanede yatan hastalardan (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan) ≥50 potansiyel olarak enterferans oluşturan ve çapraz reaksiyona giren numuneler: endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve influenza A, B, RSV vb. gibi solunum yolu hastalıklarının diğer patojenlerine karşı antikorlar; diğer anti-SARS-CoV-2 testlerinde belirsiz veya yanlış pozitif sonuçları olan numuneler dahil.	"negatif" (veya "belirsiz") olarak doğru tespit

1) Örneğin ilk antikor testinde kullanılanlardan farklı antijenler sağlayan immünoelot.

2) Negatif örnekler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçmişi olmayan bireylerden alınmalıdır (mevcutsa pandemi öncesi)

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Tablo 4: SARS-CoV-2 için antijen tahlilleri (rapid testler dâhil)

Parametre	Numune	Anti-SARS-CoV-2 antijeni	Kabul kriteri
Tanısal hassasiyet	Pozitif numuneler	$\geq 100^1$ NAT pozitif örnekler ² semptom başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde ³ ; örnekler doğal olarak oluşan viral yükleri temsil etmelidir ⁴ ; genetik varyantların dikkate alınması ⁵ ; numune toplama ve/veya numune işlemedeki varyasyonların dikkate alınması ⁶)	$> \%80$ tespiti (hızlı testler); $> \%85$ tespiti (laboratuvar bazlı testler ⁷); SARS-CoV-2-NAT ^{8,9} ile ilgili
Analitik hassasiyet	Standartlar	Mümkün olduğu kadar	Algılama sınırının belirlenmesi ¹⁰
Tanısal hassasiyet	Negatif numuneler	≥ 300 Enfekte olmayan kişilerden ≥ 100 Hastaneye kaldırılmış hastalardan ≥ 50 potansiyel olarak interferans yapan ve çapraz reaktif örnekler: endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1'in virüs pozitif örnekleri dahil; influenza A, B, RSV ve diğer solunum yolu hastalıkları patojenleri, ayırıcı tanı için uygundur; örnekleme alanında bulunan bakteriler ¹¹ dahil)	≥ 98 (rapid testler) ≥ 99 (lab-temelli ⁷) Özgüllük için potansiyel sınırlamalar belirlenmelidir

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- 1 Cihaz birden fazla numune tipi için kullanılacaksa, her numune tipi için 100 numune istenir. Bu istisnai durumlarda mümkün değilse (örn. numune toplama işlemi çok invaziv ise), imalatçı matris denkliğine ilişkin bir gerekçe ve kanıt sunulmalıdır.
- 2 Örnekleme; antijen ve NAT testi için eşleştirilmelidir, örn., her bir bireyden aynı anda iki örnek veya aynı örnekten optimal olarak NAT- ve antijen testi (örneğin, bir swabın elüatından); tampon/taşıma ortamı hem NAT hem de antijen testi için uyumlu olmalıdır; örnek için arabellek/ortamdaki herhangi bir hacim değişikliği Tescilli testten farklı ve/veya antijen ile NAT testi arasındaki alım açık bir şekilde iletilmelidir.
- 3 Veya enfeksiyon zamanı biliniyorsa kuluçka süresi de dikkate alınarak.
- 4 Yani, ön seçim yapılmadan; viral yükler ve dağılımları gösterilmelidir, örn. RT-PCR'nin Ct değerleri ile karakterize edilir veya ml veya uygunsuz numune başına viral yüke dönüştürülmüş,
- 5 Cihazın tasarımına ve genetik varyantın doğasına bağlı olarak. Değerlendirme amacıyla, her bir genetik varyant için en az 3 numune temsil edilmelidir.
- 6 Swablar, ekstraksiyon tamponları vb. gibi numune toplama ve ekstraksiyon öğeleri değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Özel numune alma/numune hazırlama dâhil değilse test kitinde, uygulanabilir bir dizi numune alma cihazı için test performansı araştırılmalıdır. Numune hemen test edilmezse, örn. belirli bir taşıma süresinden sonra antijenin stabilitesi araştırılmalıdır.
- 7 Hızlı testler dışında, yani resmi laboratuvar tabanlı testler örn. enzim immunoassay, otomatik testler, vb.
- 8 Duyarlılık sırasıyla $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, talep edilen tüm numune türleri için olmalıdır. İddia edilen tüm numune türleri, nazofaringeal örnekler aşağıdakilerden eşleştirilmiş NAT sonuçlarıyla karşılaştırılmalıdır:
- 9 Antijen testi performansı ile NAT arasındaki ilişki gösterilmelidir; bulaşıcılık, duyarlılık, farklı viral yük aralıklarına ve hastalık eşliğine ilişkin olarak gösterilebilir. Kullanılan NAT ve ekstraksiyon yöntemi açıklanmalıdır.
- 10 Mevcut bir uluslararası standart olmadıkça, analitik duyarlılık, testler ve NAT diğer antijenlerle karşılaştırmalı olarak, in-house virüs preparatlarının seyreltme serileriyle test edilebilir; inaktive virüs kullanılıyorsa, inaktivasyon ve dondurma/çözdürmenin antijen üzerindeki etkisi araştırılmalıdır.
- 11 Örneğin. protein A veya G ekspres eden stafilkoklar ve streptokoklar.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Tablo 5: SARS-CoV-2 RNA için NAT tahlilleri

Parametre	Numune	SARS-CoV-2 RNA kalitatif	SARS-CoV-2 RNA kantitatif
Hassasiyet			
Analitik hassasiyet: Tespit limiti	WHO 1. Uluslararası Standardı SARS-CoV-2 RNA (NIBSC kodu 20/146; 7.70 Log10 IU/mL) WHO IS'ye göre kalibre edilmiş ikincil standartlar	Avrupa Farmakopesi'ne göre NAT doğrulama kılavuzu: sınırdaki konsantrasyona birkaç seyreltme serisi; en az 24 tekrar bazında istatistiksel analiz (örneğin Probit analizi); % 95 kesme değerinin hesaplanması	Avrupa Farmakopesi'ne göre NAT doğrulama kılavuzu: sınırdaki konsantrasyona kalibre edilmiş referans preparatların birkaç seyreltme serisi; en az 24 tekrar bazında istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); tespit limiti olarak % 95 kesme değerinin hesaplanması (LOD)
Niceleme sınırı; niceleme özellikleri	WHO 1. Uluslararası Standardı SARS-CoV-2 RNA (NIBSC kodu 20/146; 7.70 Log10 IU/mL) WHO IS'ye göre kalibre edilmiş ikincil standartlar		Kalibre edilmiş referans preparasyonların dilüsyonları (yarım log10 veya daha az); alt, üst kantifikasyon limiti, tespit limiti, kesinlik, doğruluk, "doğrusal" ölçüm aralığı, "dinamik aralık" belirlenmesi. Sentetik hedef, daha yüksek konsantrasyon seviyelerine ulaşmak için ikincil standart olarak kullanılabilir. Farklı konsantrasyon seviyelerinde gösterilecek tekrarlanabilirlik.
Tanısal hassasiyet Farklı SARSCoV-2 RNA suşları	Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden karşılaştırma cihazı ile SARSCoV-2 RNA pozitif olarak belirlenen hasta örnekleri; dizi varyantları SARS-CoV-2 pozitif hücre kültürlerinin (izolatların) seyreltme serileri potansiyel ikameler olarak hizmet edebilir	≥ 100 ¹	
Niceleme yeterliği	Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden SARS-CoV-2 RNA pozitif hasta örnekleri; karşılaştırma cihazı tarafından elde edilen nicel değerlere sahip dizi varyantları		≥100

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

	SARS-CoV-2 RNA pozitif hücre kültürlerinin seyreltme serileri potansiyel ikameler olarak hizmet edebilir		
Kapsayıcılık	In silico analiz ¹ ; bir test çalışmasında en az iki bağımsız hedef gen bölgesi (çift hedefli tasarım)	Uygun test tasarımının kanıtı: yayımlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle primer/prob dizisi hizalamaları	Uygun test tasarımının kanıtı: yayınlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle primer/prob dizisi hizalamaları
Özgüllük			
Tanısal hassasiyet	SARS-CoV-2 RNA negatif insan numuneleri	≥ 500	≥ 100
In silico analizi ²		Uygun test tasarımı kanıtının (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girişlerine karşı primer/sonda dizilerinin düzenli kontrolü	Uygun test tasarımı kanıtının (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girişlerine karşı primer/sonda dizilerinin düzenli kontrolü
Potensiyel çarpaz reaksiyon	İlgili insan koronavirüsleri 229E, HKU1, OC43, NL63, MERS koronavirüsü için pozitif numuneler (çeşitli konsantrasyonlarda); varsa SARS CoV-1; Grip virüsü A, B; RSV; <i>Legionella pneumophila</i> ; pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak hizmet edebilir	Toplamda ≥ 20	≥ 20
Sağlamlık (Dayanıklılık)			
Çarpaz kontaminasyon		Dönüşümlü yüksek pozitif (doğal olarak oluştuğu bilinen) ve negatif numuneler kullanılarak en az 5 çalışma	Dönüşümlü yüksek pozitif (doğal olarak oluştuğu bilinmektedir) ve negatif numuneler kullanılarak en az 5 çalışma
İnhibisyon		Tercihen tüm NAT prosedüründen geçmek için dâhili kontrol	Tercihen tüm NAT prosedüründen geçmek için dâhili kontrol
Yanlış negatif sonuçlara yol açan tüm sistem arıza oranı: 99/100 test pozitif		3 x %95 pozitif kesme konsantrasyonu (3 x LOD) ile virüs-spiked ≥ 100 numune	3 x %95 pozitif kesme konsantrasyonu (3 x LOD) ile virüs çivili ≥ 100 numune

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

1 Cihaz birden fazla numune tipi için kullanılacaksa, her numune tipi için 100 numune istenmelidir. Bu istisnai durumlarda mümkün değilse (örn. numune toplama işlemi çok invaziv ise), imalatçı matris denkliliğine ilişkin bir gerekçe ve kanıt sağlamalıdır.

2 İmalatçı, piyasaya arz sonrası performans takip planında ve raporunda güncellenmiş veri bankası girişlerine karşı düzenli gözetim kontrollerinin sıklığını tanımlamalı ve kanıtlamalıdır.

Tablo 6: Self -Testler için SARS-CoV-2 antijeni ek gereksinimleri¹

	Numuneler ²	Meslekten olmayan kullanıcı sayısı	Kriter
Sonuç yorumu	Bir dizi sonucu yansıtan meslek dışı kullanıcılar tarafından contrived testlerin ³ yorumlanması: <ul style="list-style-type: none">• reaktif olmayan• reaktif• zayıf reaktif⁴• geçersiz	≥100	100 meslekten olmayan kişi tarafından uydurma contrived test sonuçlarının okunması ve yorumlanması; her meslekten olmayan kişi, belirtilen sonuç reaktivite seviyeleri aralığını okumaya tabi tutulmalıdır; Profesyonel okuyucular tarafından aynı testlerin sıradan okumalarının uygunluğunun belirlenmesi
Tanı hassasiyeti	Antijen pozitif olduğu bilinen meslek dışı kullanıcılar ^{5,6}	≥30	Gerçek bulaşıcı durumla karşılaştırıldığında, yani RT-PCR ile sonuçların profesyonel testle uyumu
Tanı hassasiyeti	Durumlarını bilmeyen sıradan kullanıcılar ⁵⁾	≥60	Profesyonel test ile sonuçların uyumu

1 Self-test'in performansının altında yatan, değerlendirilmekte olan ilgili self-test ile aynı tasarıma sahip profesyonel bir testin değerlendirilmesi ile önceden gösterildiği varsayılr. Söz konusu kendi kendine kullanılan numuneler için karşılık gelen profesyonel test varyantı olmaması halinde, ilgili profesyonel testin standart numune tipi (örn. antijen testi için nazofaringeal swablar, antikör testi için serum veya plazma) ile karşılaştırma yapılmalıdır.

2 Cihazla birlikte talep edilen her kendi kendine kullanım numune türü için (örneğin nazal, balgam, tükürük, tam kan, vb.).

3 Mümkün olduğunda ilgili numune tipinin orijinal doğal matrisini kullanmak.

4 Numunelerin daha yüksek bir oranı testin sınır değerine veya LoD değerine yakın zayıf pozitif aralıkta olmalıdır.

5 Self-test yapmadan önce profesyonel tanı sonucundan haberdar olmayan ve numune toplama ve numune ön işleminden (sürüntü, tampon ekstraksiyonu, vb.) okumaya kadar tüm test prosedürünü uygulayan bireyler.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2021-21 Rev.1

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

6 Semptom başlangıcından yaklaşık 7 gün sonrasına kadar olan denekler.

Tablo 7: Kişisel Testler için SARS-CoV-2 antikor ek gereksinimleri¹⁾

	Numuneler ²	Numune sayısı	Kriter
Sonuç yorumu	Bir dizi sonucu yansıtan meslek dışı kullanıcılar tarafından contrived testlerin ³ yorumlanması: <ul style="list-style-type: none">• reaktif olmayan<ul style="list-style-type: none">• reaktif• zayıf reaktif⁴• geçersiz	≥100	100 meslekten olmayan kişi tarafından uydurma contrived test sonuçlarının okunması ve yorumlanması; her meslekten olmayan kişi, belirtilen sonuç reaktivite seviyeleri aralığını okumaya tabi tutulmalıdır; Profesyonel okuyucular tarafından aynı testlerin sıradan okumalarının uygunluğunun belirlenmesi
Tanı hassasiyeti	Antikor pozitif olduğu bilinen meslek dışı kullanıcılar ⁵	≥100	Gerçek bulaşıcı durumla karşılaştırıldığında, yani RT-PCR ile sonuçların profesyonel testle uyumu
Tanı hassasiyeti	Durumlarını bilmeyen sıradan kullanıcılar ⁵	≥100	Profesyonel test ile sonuçların uyumu

¹ Kişisel testin altında yatan performansın, değerlendirilmekte olan ilgili kendi kendine test ile aynı tasarıma sahip profesyonel bir testin değerlendirilmesi/değerlendirilmesi ile önceden gösterildiği varsayılır. Söz konusu kişisel kullanım numuneleri için karşılık gelen profesyonel test varyantı olmaması durumunda, ilgili profesyonel testin standart numune tipi (örn. antijen testi için nazofaringeal swablar, antikor testi için serum veya plazma) ile karşılaştırma yapılmalıdır.

² Cihazla birlikte talep edilen her kendi kendine kullanım numune türü için (örn. nazal, balgam, tükürük, tam kan, vb.).

³ Mümkün olduğunda ilgili numune tipinin orijinal doğal matrisini kullanmak.

⁴ Numunelerin daha yüksek bir oranı, testin kesme noktasına veya LoD'sine yakın olan zayıf-pozitif aralıkta olmalıdır.

⁵ Kendi kendini test etmeden önce profesyonel teşhis sonucundan habersiz olan ve numune toplama ve numune ön işlemeden itibaren tüm test prosedürünü gerçekleştiren kişiler (swab, tampon ekstraksiyonu, vb.)