

## GENEL ORTAK SPESİFİKASYONLAR

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

Performans karakteristikleri	Gereklilik
(AB) 2017/746 Tüzüğü Ek I'nin 9.1 numaralı maddesinin (a) ve (b) bentlerinde, 9.3 numaralı maddesinde ve 9.4 numaralı maddesinin (a) bendinde belirtilen tüm performans karakteristikleri	<p>1. Performans karakteristiklerinin belirlenmesi, en son teknolojik yeniliklere sahip bir cihazla doğrudan karşılaştırılarak gerçekleştirilir. Karşılaştırma için kullanılan cihaz, performans değerlendirmesi sırasında piyasada bulunuyorsa, bu cihazda CE işareti bulunur.</p> <p>2. Performans karakteristiklerinin belirlenmesinde kullanılan numunelerin durumlarının belirlenmesinde kullanılan cihazlar, CE işareti taşıyan son teknoloji ürünü cihazlar olur.</p> <p>3. Performans karakteristiklerinin belirlenmesinin bir parçası olarak uyumsuz sonuçlar tespit edilirse, bu sonuçlar mümkün olduğunca aşağıdakilerden biri veya birkaçı ile çözüme kavuşturulur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uyumsuz numunenin başka cihazlarda değerlendirilmesi.</li> <li>- alternatif bir yöntem veya belirteç kullanılması.</li> <li>- hastanın klinik durumunun ve tanısının gözden geçirilmesi.</li> <li>- takip numunelerinin test edilmesi.</li> </ul> <p>4. Performans karakteristiklerinin belirlenmesi, Türkiye popülasyonuna eşdeğer bir popülasyon üzerinde yapılır.</p>
Tüm sistem hata oranı	5. Gerekli risk analizinin bir parçası olarak, yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı, düşük pozitif numuneler üzerinde yapılan tekrar analizlerinde belirlenir.
Analitik duyarlılık ve analitik özgüllük, girişim	6. Plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazlar için imalatçı, en az 50 plazma numunesi için (enfeksiyöz ajanların saptanmasına ve/veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlar için 25 pozitif ve 25 negatif olmak üzere) cihazla birlikte kullanılabileceğini belirttiği bütün antikoagülanları kullanarak cihazın performansını doğrular.
Analitik ve tanısal özgüllük, girişim ve çapraz reaktivite	7. İmalatçı, reaktiflerin yapısına ve cihazın konfigürasyonunu dikkate alarak değerlendirilecek potansiyel girişime yol açabilecek maddeleri seçer.
Lotta lota tutarlılık	8. Antijenleri ve antikorları saptamaya yönelik cihazlar için imalatçının lot test kriterleri; her lotun ilgili antijenleri, epitopları ve antikorları tutarlı bir şekilde tespit etmesini ve beyan edilen numune tipleri için uygun olmasını garanti eder.
	9. Tarama analizleri için imalatçının lot salıverilme testleri, ilgili analit için en az 100 negatif numune içerir <sup>(1)</sup> .

(1) Bu gereklilik, Ek XIII Tablo 1 ve 2 kapsamındaki cihazlara uygulanmaz.

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

Performans karakteristikleri	Gereklilik
Analitik ve tanısal duyarlılık	<p>10. İmalatçı tarafından serum veya plazma dışındaki vücut sıvılarını (idrar, tükürük ve benzeri) test etmek için tasarlanan cihazlar, serum veya plazma cihazlarıyla aynı gereklilikleri karşılar. İmalatçı, aynı bireylerden alınan numuneleri hem onaylanacak cihazlarda hem de ilgili serum veya plazma cihazında test eder. (1)</p> <p>11. Kişisel test cihazları, profesyonel kullanıma yönelik ilgili cihazlarla aynı gereklilikleri karşılar.</p> <p>12. Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif numuneler; söz konusu hastalık veya hastahıkların farklı evrelerini, farklı antikor paternleri, farklı genotipleri, farklı alt tipleri, mutantları ve benzerlerini yansıtacak şekilde seçilir.</p> <p>13. Serokonversiyon panelleri negatif kan numunesi/numuneleri ile başlar ve mümkün olduğunca kısa aralıklı kan numunelerini içerir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, imalatçılar performans değerlendirme raporunda bir gerekçe sunar.</p> <p>14. İmalatçı tarafından serum ve plazma ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanan cihazların performans değerlendirmesinde, serum ile plazma eşdeğerliğimin gösterilmesi zorunludur. Bu eşdeğerlik, en az 25 pozitif bağışçı numunesi için gösterilir.</p> <p>15. Antijenleri veya nükleik asitleri saptayan veya miktar tayini yapan cihazlar için, sırasıyla hedef antijen/antijenler veya hedef nükleik asit bölgesi/bölgeleri kullanım talimatında belirtilir.</p> <p>16. Enfeksiyöz bir ajana karşı oluşan antikorları saptayan veya miktar tayini yapan cihazlar için, bu antikorların hedef antijen/ antijenleri kullanım talimatında belirtilir.</p>
Analitik ve tanısal özgüllük	<p>17. İmalatçı tarafından serum veya plazma dışındaki vücut sıvılarını (idrar, tükürük ve benzeri) test etmek için tasarlanan cihazlar, serum veya plazma cihazlarıyla aynı gereklilikleri karşılar. Performans değerlendirmesinde; aynı bireylerden alınan numuneler, hem onaylanacak cihazlarda hem de ilgili serum veya plazma cihazında test edilir. (1)</p> <p>18. Kişisel test cihazları, profesyonel kullanıma yönelik ilgili cihazlarla aynı gereklilikleri karşılar.</p> <p>19. Bir performans değerlendirmesinde kullanılan negatif numuneler, cihazın kullanımının amaçlandığı hedef popülasyonu (kan bağışçıları, yatarak tedavi gören hastalar, gebe kadınlar ve benzeri) yansıtacak şekilde tanımlanır.</p> <p>20. Özgüllük, hedef belirtecin negatif olduğu numunelerdeki tekrarlayan reaktif yalancı pozitif sonuçlara dayanır.</p> <p>21. İmalatçı tarafından serum ve plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazların performans değerlendirmesinde serum/plazma eşdeğerliğinin gösterilmesi gerekir. Bu eşdeğerlik, en az 25 negatif bağışçı için gösterilir.</p>
Analitik ve tanısal özgüllük, girişim ve çapraz reaktivite	<p>22. İmalatçı, uygulanabildiği yerlerde:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— İlişkili enfeksiyonları temsil eden numuneler,</li><li>— Multigravida (birden fazla gebelik geçirmiş) kadınlardan veya romatoid faktörü (RF) pozitif hastalardan alınan numuneler,</li></ul>

	<p>— Ekspresyon sisteminin bileşenlerine karşı oluşan insan antikorlarını içeren numuneler (örneğin anti-E. coli veya anti-maya) gibi numuneleri dâhil eder.</p>
Meslekten olmayan kişiler tarafından elde edilen performanslar	23. Performans değerlendirmesinin ilgili bölümleri, cihazın çalışmasını ve kullanım talimatını doğrulamak için meslekten olmayan uygun kişiler tarafından gerçekleştirilir (veya tekrarlanır). Performans değerlendirmesi için seçilen meslekten olmayan kişiler, hedeflenen kullanıcı gruplarını temsil eder.
<p><sup>(1)</sup> Bu gereklilik; Ek XIII Tablo 4, 5 ve 6'da atıfta bulunulan cihazlara uygulanmaz.</p>	

## EK II

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

**Kapsam**

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

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

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

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

Reaktif özgüllüğü	İmalatçı tarafından beyan edilen yöntem başına test sayısı	Piyasaya ilk kez çıkacak bir cihaz için test edilecek toplam numune sayısı	Yeni bir formülasyon için veya iyi tanımlanmış reaktiflerin kullanımı için test edilecek toplam numune sayısı	Genel nitelik kriterleri	Spesifik nitelik kriterleri	Kabul kriterleri
Anti-ABO1 (Anti-A), Anti-ABO2 (Anti-B), Anti-ABO3 (Anti-A,B)	≥500	≥3 000	≥1 000	Klinik numuneler: Test popülasyonunun %10'u	ABO numuneleri; A grubu, B grubu ve AB grubundan numuneler içerebilen >%40 A ve B antijen pozitif numune içerir	Tüm reaktifler, cihazın beyan edilen reaktivitesi açısından en son teknolojik yeniliklere sahip CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir performans gösterir. Uygulamanın veya kullanımın değiştirildiği veya genişletildiği CE işaretli cihazlar için, yandaki 2. sütunda ("İmalatçı tarafından beyan edilen yöntem başına test sayısı") belirtilen gerekliliklere uygun olarak ileri testler gerçekleştirilir.
Anti-RH1 (Anti-D)	≥500	≥3 000	≥1 000	Neonatal numuneler: Test popülasyonunun >%2'si	Anti-D reaktiflerinin performans değerlendirmesi, ürünün kullanım amacına bağlı olarak, zayıf RH1 (D) ve kısmi RH1 (D) numunesi aralığında yapılacak testleri içerir. Zayıf ve/veya kısmi D hücreleri, RH1 (D) pozitif numunelerin > %2'sini oluşturur.	
Anti-RH2 (Anti-C), Anti-RH4 (Anti-c), Anti- RH3 (Anti-E)	≥100	≥1 000	≥200			

Anti-RH5 (Anti-e)	≥100	≥500	≥200			
Anti-KEL1 (Anti-K)	≥100	≥500	≥200			
Anti-JK1 (Jk <sup>a</sup> ), Anti-JK2 (Jk <sup>b</sup> )	≥100	≥500	≥200			
Anti-FY1 (Fy <sup>a</sup> ), Anti-FY2 (Fy <sup>b</sup> )	≥100	≥500	≥200			

Not: Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif numuneler, değişken ve zayıf antijen ekspresyonunu yansıtacak şekilde seçilir.

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

### 1. Test reaktifleri

Kan grubu reaktifleri	Özgüllük testinin bir parçası olarak test edilecek minimum kontrol hücresi sayısı				Kabul kriterleri		
	Pozitif reaksiyonlar				Negatif reaksiyonlar		
	A1	A2B	Ax		B	O	
Anti-ABO1(Anti-A)	2	2	2 (1)		2	2	
	B	A1B			A1	O	
Anti-ABO2(Anti-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	O		
Anti-ABO3 (Anti-A,B)	2	2	2 (1)	2	4		
	R1r	R2r	WeakD		r'r	r'r	rr
Anti-RH1 (Anti-D)	2	2	2 (1)		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r'r	rr
Anti-RH2 (Anti-C)	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R1r	r'r		R1R1		
Anti-RH4 (Anti-c)	1	2	1		3		
	R1R2	R2r	r'r		R1R1	r'r	rr
Anti-RH3 (Anti-E)	2	1	1		1	1	1
	R1R2	R2r	r'r		R2R2		
Anti-RH5 (Anti-e)	2	1	1		3		
	Kk				kk		
Anti-KEL1 (Anti-K)	4				3		

Her bir reaktif lotu, performans değerlendirme verilerinden elde edilen sonuçlara uygun olarak imalatçı tarafından beyan edilen bütün tekniklerde net şekilde pozitif veya negatif sonuçları gösterir.

	Jk(a+b+)				Jk(a-b+)			
Anti-JK1 (Anti-Jk <sup>a</sup> )	4				3			
	Jk(a+b+)				Jk(a+b-)			
Anti-JK2 (Anti-Jk <sup>b</sup> )	4				3			
	Fy(a+b+)				Fy(a-b+)			
Anti-FY1 (Anti-Fy <sup>a</sup> )	4				3			
	Fy(a+b+)				Fy(a+b-)			
Anti-FY2 (Anti-Fy <sup>b</sup> )	4				3			

Not: Poliklonal reaktifler, özgüllüğü doğrulamak ve istenmeyen kontaminant antikorların varlığını ekarte etmek için daha geniş bir hücre paneline karşı mutlaka test edilir.

(<sup>1</sup>) Yalnızca bu antijenlere karşı reaktivitenin beyan edildiği durumlarda.

## 2.Kontrol materyalleri (eritrositler)

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

### EK III

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

### Kapsam

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

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

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

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

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

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

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

### Tanımlar

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

(1) "HIV serokonversiyon numuneleri":

- p24 antijen ve/veya HIV RNA pozitif olan,
- antikor tarama analizleri ile saptanan ve
- doğrulama analizleri ile pozitif veya belirsiz sonuç veren numuneler anlamına gelir.

(2) "erken HIV serokonversiyon numuneleri":

- p24 antijen ve/veya HIV RNA pozitif olan,
- antikor tarama analizleri ile saptanamayan ve
- doğrulama analizleri ile belirsiz veya negatif sonuç veren numuneler anlamına gelir.

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanımsal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400 HIV-1 ≥100 HIV-2 40 non-B alt tipi içerecek şekilde 25 adet pozitif "aynı güne ait" (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numuneyi içerecek şekilde  Mevcut tüm HIV/1 alt tipleri her bir alt tip için en az 3 numune ile temsil edilir.	Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir.
	Serokonversiyon panelleri	≥30 panel En az 40 erken HIV serokonversiyon numunesi test edilir.	Serokonversiyon sırasındaki tanımsal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. Tüm HIV serokonversiyon numuneleri pozitif olarak tespit edilir.
Tanımsal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) ( <sup>1</sup> )	≥5 000	≥%99,5
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 (örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan, herhangi bir enfeksiyöz ajana karşı yakın zamanda aşılınmış gönüllülerden)	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.

(<sup>1</sup>) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.



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

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

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥200 HIV-1 ≥100 HIV-2  Enfeksiyonun farklı evrelerini içerecek ve farklı antikör paternlerini yansıttacak şekilde	“negatif” olarak değil, “doğrulanmış pozitif” veya “belirsiz” olarak tanımlama
	Serokonversiyon panelleri	≥15 serokonversiyon paneli/düşük titreli paneller ≥40 erken HIV serokonversiyon numunesi	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.

			Tüm HIV serokonversiyon numuneleri pozitif olarak tespit edilir.
Tanısal özgüllük	Kan bağışçıları	$\geq 200$	Yalancı pozitif sonuç olmaması/nötralizasyon olmaması
	Yatarak tedavi gören hastalar	$\geq 200$	
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda $\geq 50$ (gebe kadınlardan alınan numuneler, diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan numuneleri içerecek şekilde)	

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

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

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

1. Hedef dizi amplifikasyon (çoğaltma) cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri kleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlı olan uluslararası birimlerle ifade edilir.
5. Transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulamasına uygunluğunu değerlendirmek için kanda, kan bileşenlerinde, hücrelerde, dokularda veya organlarda veya bunların herhangi bir türevinde HIV varlığını saptamak için kullanılması amaçlanan kalitatif HIV NAT cihazları, hem HIV-1 hem de HIV-2'yi saptamak için tasarlanır.
6. Virüs tiplendirme cihazları dışındaki kalitatif HIV NAT cihazları, iki bağımsız hedef bölge kullanarak bir HIV-1 NAT hedef bölgesinin potansiyel hatasını telafi edecek şekilde tasarlanır.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
------------------------------	--------	---	------------------

Analitik duyarlılık	HIV-1 RNA WHO Uluslararası Standardı; HIV-2 RNA WHO Uluslararası Standardı; veya kalibre referans materyalleri	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir.( <sup>1</sup> )  Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
HIV geno-/alt tip duyarlılığı	Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler, Nadir HIV alt tipleri için potansiyel ikameler (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): hücre kültürü süpernatantları; in vitro transkriptler, plazmidler	Kalitativ NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip  Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tanısal duyarlılık	Kullanıcıların rutin durumlarını yansıtacak şekilde pozitif numuneler (örneğin numuneler önceden seçilmemeli)	Kantitatif NAT: $\geq 100$ Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
	Serokonversiyon panelleri	Kalitativ NAT: $\geq 10$ panel Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tanısal özgüllük	Kan bağışçısı numuneler	Kalitativ NAT: $\geq 500$  Kantitatif NAT: $\geq 100$	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

Çarpraz reaktivite	Potansiyel olarak çarpraz reaksiyon veren numuneler	≥10 insan retrovirüs pozitif numunesi (örneğin HTLV)	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma (carry-over)	Yüksek HIV RNA pozitif; HIV RNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Antikor durumuyla ilgili saptama	HIV-RNA pozitifler: anti-HIV negatif, anti-HIV pozitif	Serokonversiyon öncesi (anti-HIV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HIV pozitif) numuneler	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	HIV RNA düşük pozitif	≥100 HIV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir.	≥%99 pozitif

(<sup>1</sup>) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.

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

Performans karakteristikleri	Numuneler ( <sup>1</sup> )	Meslekten olmayan kişi sayısı
Sonuç yorumlama ( <sup>2</sup> )	Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların ( <sup>3</sup> ) yorumlanması: — reaktif olmayan — reaktif — zayıf reaktif ( <sup>4</sup> ) — geçersiz	≥ 100
Tansal duyarlılık	Pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler	≥ 200
Tansal özgüllük	Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler	≥ 400
	Enfeksiyon kapma riski yüksek olan meslekten olmayan kişiler	≥ 200

(<sup>1</sup>) Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen tam kan, idrar, tükürük ve benzeri gibi her bir vücut sıvısı için meslekten olmayan kişilerin kullanımındaki kişisel test cihazlarının duyarlılığı ve özgüllüğü hastanın doğrulanmış enfeksiyon durumuna göre tanımlanır.

(<sup>2</sup>) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler.

(<sup>3</sup>) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.

(<sup>4</sup>) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.

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

**Kapsam**

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

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

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

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥300 HTLV-I ≥100 HTLV-II 25 adet pozitif "aynı güne ait" (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numunesini içerecek şekilde	Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir.
	Serokonversiyon panelleri	Mevcut olduğunda tanımlanacaktır	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, uygulanabilir olduğunda geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) ( <sup>1</sup> )	≥5 000	≥ %99,5
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	
Çarpraz reaktivite	Potansiyel olarak çarpraz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 (örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan)	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.

(<sup>1</sup>) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar ilk kez kan veren bağışçıları dışında bırakılmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

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

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

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

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

**Tablo 4. HTLV III'ye yönelik NAT cihazları**

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarımı validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	Uluslararası referans preparatları	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1) Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
HTLV I ve HTLV II genotip duyarlılığı	Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler  Nadir HTLV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): hücre kültürü süpernatantları, in vitro transkriptler, plazmidler	Kalitativ NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip  Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tanısal özgüllük	Kan bağışçısı numuneleri	Kalitativ NAT: $\geq 500$	Geçerli ve güncel teknolojiye göre



		Kantitatif NAT: $\geq 100$	
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	$\geq 10$ insan retrovirüs pozitif numunesi (örneğin HIV-1, HIV-2)	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma (carry-over)	Yüksek HTLV RNA pozitif; HTLV RNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Antikor durumuyla ilgili saptama	HTLV-RNA pozitifler: anti-HTLV negatif, anti-HTLV pozitif	Serokonversiyon öncesi (anti-HTLV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HTLV pozitif) numuneler	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	HTLV RNA düşük pozitif	$\geq 100$ HTLV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir.	$\geq 99$ pozitif

(1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.

## EK V

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

#### Kapsam

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

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

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

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

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

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

Tablo 6, HCV kişisel testlerine uygulanır.

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400  Enfeksiyonun farklı evrelerinden ve farklı antikor paternlerini yansıtan numuneler içerecek şekilde HCV genotip 1-4: her bir genotipe ait > 20 numune (genotip 4 için non-a alt tiplerini de içerecek şekilde); HCV genotipleri 5 ve 6: her biri için >5 numune; 25 adet pozitif "aynı güne ait" (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numunesini içerecek şekilde	Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir.

	Serokonversiyon panelleri	≥30 panel  HCV antijen ve antikor kombine testlerinin (HCV Ag/Ab) değerlendirilmesine yönelik HCV serokonversiyon panelleri, bir veya daha fazla negatif kan örneği ile başlar ve erken HCV enfeksiyonundaki panel bileşenlerini (HCV çekirdek antijeni ve/veya HCV RNA pozitif ancak anti-HCV negatif) içerir.	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur  HCV Ag/Ab testleri, HCV antikoruna özgü (antibody only) testlere kıyasla erken HCV enfeksiyonunda gelişmiş duyarlılık gösterir.
Tamsal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk kez defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) <sup>(1)</sup>	≥5 000	≥%99,5
Çarpaz reaktivite	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 (örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan)	

<sup>(1)</sup> En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışında bırakılmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400  Enfeksiyonun farklı evrelerinden ve farklı antikor paternlerini yansıtan numuneler içerecek şekilde HCV genotip 1-4: Her bir genotipe ait > 20 numune (genotip 4 için non-a alt tiplerini de içerecek şekilde); HCV genotipleri 5 ve 6: her biri için > 5 numune;	Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir.
	Serokonversiyon panelleri	≥30 panel  HCV antijen ve antikor kombine testlerinin (HCV Ag/Ab) değerlendirilmesine yönelik HCV	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur

		serokonversiyon panelleri, bir veya daha fazla negatif kan örneği ile başlar ve erken HCV enfeksiyonundaki panel bileşenlerini (HCV çekirdek antijeni ve/veya HCV RNA pozitif ancak anti-HCV negatif) içerir.	HCV Ag/Ab testleri, HCV antikoruna özgü testlere kıyasla erken HCV enfeksiyonunda gelişmiş duyarlılık gösterir.
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçuları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) <sup>(1)</sup>	≥1 000	≥%99
Çarpaz reaktivite	Yatarak tedavi gören hastalar Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	≥200 Gebe kadınlardan ≥200 numune Toplamda ≥100 potansiyel çarpaz reaksiyon veren diğer numuneler (örneğin, ilgili enfeksiyonlardan, RF+)	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.

(1) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçılar dışında bırakılmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

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

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

Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda $\geq 50$ (gebe kadınlardan alınan numuneleri, diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan numuneleri içerecek şekilde)	
-------------------	--	---	--

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

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

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

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarımı validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarımı validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	HCV RNA WHO Uluslararası Standardı (veya kalibre referans materyalleri)	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır. LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir.( <sup>1</sup> )  Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".  Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
HCV genotip duyarlılığı	Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler, Nadir HCV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): in vitro transkriptler; plazmidler	Kalitatif NAT: $\geq 10$ numune/genotip veya alt tip Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

Tamsal duyarlılık	Kullanıcıların rutin durumlarını yansıtacak şekilde pozitif numuneler (örneğin numuneler önceden seçilmemeli)	Kantitatif NAT: $\geq 100$ Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
	Serokonversiyon panelleri	Kalitatif NAT: $\geq 10$ panel Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tamsal özgüllük	Kan bağışçısı numuneleri	Kalitatif NAT: $\geq 500$ Kantitatif NAT: $\geq 100$	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	>10 insan flavivirüsü (örn. HGV, YFV) pozitif numune	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma	Yüksek HCV RNA pozitif; HCV RNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Antikor durumuyla ilgili saptama	HCV RNA pozitifleri: anti-HCV negatif, anti-HCV pozitif	Serokonversiyon öncesi (anti-HCV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HCV pozitif) numuneler	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	HCV RNA düşük pozitif	$\geq 100$ HCV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir.	$\geq 99$ pozitif

(<sup>1</sup>) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.

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

Performans karakteristikleri	Numuneler <sup>(1)</sup>	Meslekten olmayan kişi sayısı
Sonuç yorumlama <sup>(2)</sup>	Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması <sup>(3)</sup> : — reaktif olmayan — reaktif — zayıf reaktif <sup>(4)</sup> — geçersiz	≥ 100
Tanısal duyarlılık	Pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler	≥ 200
Tanısal özgüllük	Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler	≥ 400
	Enfeksiyon kapma riski yüksek olan meslekten olmayan kişiler	≥ 200

<sup>(1)</sup> Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen tam kan, idrar, tükürük ve benzeri gibi her bir vücut sıvısı için meslekten olmayan kişilerin kullanımındaki kişisel test cihazlarının duyarlılığı ve özgüllüğü, hastanın doğrulanmış enfeksiyon durumuna göre tanımlanır.

<sup>(2)</sup> Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler.

<sup>(3)</sup> Testler; mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak, sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.

<sup>(4)</sup> Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.



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

### Kapsam

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

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

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

Tablo 3, HBsAg'ye yönelik doğrulama analizlerine uygulanır.

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

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

Tablo 6, HBV kişisel testlerine uygulanır.

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	<p>≥400</p> <p>anti-HBc: farklı HBV belirteçlerinin değerlendirilmesini içerecek şekilde</p> <p>HBsAg: farklı HBV genotiplerini / alt tiplerini / mutantlarını içerecek şekilde</p> <p>anti-HBc veya HBsAg: 25 adet pozitif "aynı güne ait" (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numunesini içerecek şekilde</p>	Genel performans, asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur.
	Serokonversiyon panelleri	HBsAg analizleri: ≥30 panel	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel

		anti-HBc analizleri: Mevcut olduğunda tanımlanacaktır	teknolojiye uygun olur (bu durum uygulanabilir olduğu durumlarda anti-HBc için geçerli olur).
Analitik duyarlılık	HBsAg (ayw1/adw2 alt tipleri, HBV B4 genotipi, NIBSC kodu: 12/226) WHO Üçüncü Uluslararası Standardı		HBsAg analizleri için: <0,130 IU/ml
Tanımsal özgüllük	Rastgele kan bağışçuları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) ( <sup>1</sup> )	≥5 000	≥%99,5
Çarpraz reaktivite	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 (örneğin RF+, ilgili virüs enfeksiyonlarından, gebe kadınlardan)	

(<sup>1</sup>) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışçısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışında bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

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

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

**Tablo 3. Doğrulama analizleri: HBsAg**

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

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

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

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

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon /hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kalır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kalır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	HBV DNA WHO Uluslararası Standardı (veya kalibre referans materyalleri)	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kalır.  LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (!) kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
HBV genotip duyarlılığı	HBV DNA WHO Uluslararası Referans Paneli (HBV genotipleri) Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler, nadir HBV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): plazmidler; sentetik DNA	Kalitatif NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tamsal duyarlılık	Kullanıcıların rutin koşullarını yansıtacak şekilde pozitif numuneler (numuneler önceden seçilmemeli)	Kantitatif NAT: $\geq 100$ Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
	Serokonversiyon panelleri	Kalitatif NAT: $\geq 10$ panel	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

		Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	
Tamamı özgüllük	Kan bağışçısı numuneleri	Kalitatif NAT: $\geq 500$ Kantitatif NAT: $\geq 100$	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler		Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma	Yüksek HBV DNA pozitif; HBV DNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Antikor durumuyla ilgili saptama	HBV DNA pozitifleri: anti-HBV negatif, anti-HBV pozitif	Serokonversiyon öncesi (anti-HBV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HBV pozitif) numuneler	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	HBV DNA düşük pozitif	$\geq 100$ HBV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonu içerir.	$\geq 99$ pozitif

(<sup>1</sup>) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.

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

Performans karakteristikleri	Numuneler ( <sup>1</sup> )	Meslekten olmayan kişi sayısı
Sonuç yorumlama ( <sup>2</sup> )	Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması( <sup>3</sup> ): — reaktif olmayan — reaktif — zayıf reaktif ( <sup>4</sup> ) — geçersiz	$\geq 100$
Tamamı duyarlılık	Pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler	$\geq 200$
Tamamı özgüllük	Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler	$\geq 400$
	Enfeksiyon kapma riski yüksek olan meslekten olmayan kişiler	$\geq 200$

(<sup>1</sup>) Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen tam kan, idrar, tükürük ve benzeri gibi her bir vücut sıvısı için meslekten olmayan kişilerin kullanımındaki kişisel test cihazlarının duyarlılığı ve özgüllüğü, hastanın doğrulanmış enfeksiyon durumuna göre tanımlanır.

(<sup>2</sup>) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler.

(<sup>3</sup>) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak, sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.

(<sup>4</sup>) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.

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

**Kapsam**

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

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

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

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

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

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

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
------------------------------	--------	---	------------------

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

(1) Referans: Avrupa Farmakopisi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.



**VARYANT CREUTZFELDT-JACOB (vCJD) HASTALIĞININ BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA YÖNELİK TASARLANAN  
CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

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

Tablo 1, vCJD belirteçlerinin saptanmasına yönelik cihazlara uygulanır.

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

Performans karakteristikleri	Materyal	Numune sayısı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	vCJD'li beyin ile yoğunlaştırılmış insan plazması (WHO referans numarası NHBY0/0003)	NHBY0/0003 sayılı WHO materyalinin üç dilüsyonunun her birinden $\geq 24$ tekrar örneği ( $1 \times 10^4$ , $1 \times 10^5$ , $1 \times 10^6$ )	$1 \times 10^4$ 'te saptanan 24 tekrar örneğinin 23'ü
	vCJD'li dalak ile yoğunlaştırılmış insan plazması (%10 dalak homojenatı — NIBSC referans numarası NHSY0/0009)	NHSY0/0009 sayılı NIBSC materyalinin üç dilüsyonunun her birinden $\geq 24$ tekrar örneği ( $1 \times 10$ , $1 \times 10^2$ , $1 \times 10^3$ )	$1 \times 10^4$ 'da saptanan 24 tekrar örneğinin 23'ü
Tanısal duyarlılık	Uygun hayvan modellerinden numuneler	$\geq 10$ numune olması kaydı ile mümkün olduğunca fazla sayıda numune	%90
	Klinik vCJD'li olduğu bilinen insanlardan numuneler	$\geq 10$ numune olması kaydı ile mümkün olduğunca fazla sayıda numune	%90
		Sadece 10 numunenin mevcut olmadığı durumlarda: — Test edilen numune sayısı 6 ile 9 arasında olur. — Mevcut tüm numuneler test edilir.	En fazla bir yalancı negatif sonuç
Analitik özgüllük	Potansiyel olarak çapraz reaksiyon gösteren numuneler	$\geq 100$	
Tanısal özgüllük	Bovın süngerimsi ensefalopati (BSE) ile karşılaşmanın az olduğu bölgelerden normal insan plazma numuneleri	$\geq 5 000$	%99,5

## EK IX

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

**Kapsam**

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

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400 yakın zamanda ve geçmişteki CMV enfeksiyonundan alınan numuneleri içerecek şekilde, düşük ve yüksek pozitif titreli numuneler	Doğrulanabilir geçmiş enfeksiyon için ≥ %99 duyarlılık <sup>(1)</sup> ; Yakın zamandaki enfeksiyon <sup>(2)</sup> , dahil olmak üzere genel duyarlılık asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur.
	Serokonversiyon panelleri	Mevcut olduğunda test edilecektir	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.
Analitik duyarlılık	Standartlar	anti-CMV IgG WHO Uluslararası Standardı (PEI kodu 136616/17) Titre tayinleri ve kantitatif ifadeler durumunda	
Analitik özgüllük	Negatif numuneler	Başka bir CMV testiyle karşılaştırıldığında, rastgele bağışçılardan alınan ≥400 <sup>(3)</sup> CMV negatif numuneler.	≥ %99
	Yatarak tedavi gören hastalar <sup>(4)</sup>	≥ %200	
Çarpaz-reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyona veren <sup>(5)</sup> numuneler	Toplamda ≥100 (örneğin, RF+, ilgili virüsler veya diğer bulaşıcı ajanlar, gebe kadınlar gibi)	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.

<sup>(1)</sup> Gerçek numune durumunu değerlendirmek için diğer CMV parametrelerinin (örneğin CMV-IgM, avidite, immüno blot) veya önceki/takip eden numunelerin test edilmesini içerecek şekilde.

<sup>(2)</sup> Yakın zamandaki CMV enfeksiyonunu doğrulamak için destekleyici testler (primer veya yeniden enfeksiyon): örneğin, CMV-IgM, IgG-avidite, immüno blot analizi

- (<sup>3</sup>) CMV prevalansının %60 olduğu varsayıldığında başlangıçta 1000 bağışçı sayısına karşılık gelen.  
(<sup>4</sup>) Transplantasyon öncesi alıcıları içerecek şekilde.  
(<sup>5</sup>) İlişkili  $\beta$ -herpes virüslerini (HHV-6, HHV-7) içerecek şekilde.

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

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlı olan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	İnsan CMV DNA'sı WHO Birinci Uluslararası Standardı (09/162; 5 000 000 IU/viyal) (veya kalibre referans materyalleri)	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır. LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. ( <sup>1</sup> ) kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tamsal duyarlılık CMV Suş duyarlılığı	Karşılaştırma cihazı tarafından CMV DNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri CMV pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir	Kalitatif NAT: $\geq 100$ Kantitatif NAT: $\geq 100$  Sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

Tamsal özgüllük	Kan bağışçısı numuneleri	Kalitatif NAT: $\geq 500$ Kantitatif NAT: $\geq 100$	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Çarpaz-reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda $\geq 20$ numune EBV, HHV6, VZV gibi ilişkili insan herpes virüslerine yönelik pozitif insan numunelerini içerecek şekilde Herpesvirüs pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma	Yüksek CMV DNA pozitif; CMV DNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	CMV DNA düşük pozitif	$\geq 100$ CMV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir.	$\geq 99$ pozitif

(<sup>1</sup>) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.

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

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

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400 yakın zamandaki ve geçmişteki EBV enfeksiyonundan alınan numuneleri içerecek şekilde, düşük ve yüksek pozitif titreli numuneler	doğrulanabilir geçmiş enfeksiyon için ≥ %99 <sup>(1)</sup> ; yakın zamandaki enfeksiyon <sup>(2)</sup> dahil olmak üzere genel duyarlılık, asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur.
	Serokonversiyon panelleri	Mevcut olduğunda test edilecektir	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.
Analitik duyarlılık	Standartlar	Mevcut olduğunda uluslararası referans reaktifleri	
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler	Başka bir EBV cihazıyla karşılaştırıldığında rastgele bağışçılardan ≥ 200 <sup>(3)</sup> EBV negatif	≥ %99
	Yatarak tedavi gören hastalar <sup>(4)</sup>	≥200	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 (örneğin, RF+, ilgili virüsler veya diğer bulaşıcı ajanlar, gebe kadınlar gibi)	

<sup>(1)</sup> Gerçek numune durumunu değerlendirmek için diğer EBV belirteçleri ve parametrelerinin (örneğin VCA-IgM, EBNA-1 IgG, immüno blot) veya takip eden numunelerin test edilmesini içerecek şekilde.

<sup>(2)</sup> Yakın zamandaki EBV enfeksiyonunu doğrulamak için destekleyici testler: örneğin, VCA-IgM, IgG-avidite, immüno blot analizi.

<sup>(3)</sup> EBV prevalansının %80 olduğu varsayıldığında, başlangıçtaki 1000 bağışçı sayısına karşılık gelen.

<sup>(4)</sup> Transplantasyon öncesi alıcılar dâhil.

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

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol), geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	İnsan EBV DNA'sı WHO Birinci Uluslararası Standardı (09/260; 5 000 000IU/vial) (veya kalibre referans materyalleri)	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (minimum 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile doğrulanır. LOD, istatistiksel analiz (örn. Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1)  kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tanısal duyarlılık EBV suç duyarlılığı	Karşılaştırma cihazı tarafından EBV DNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri EBV pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir	Kalitatif NAT: $\geq 100$  Kantitatif NAT: $\geq 100$ Sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	

Tanısal özgüllük	Negatif numuneler	Kalitatif NAT: $\geq 500$ Kantitatif NAT: $\geq 100$	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Çapraz reaktivite	Potansiyel olarak çapraz reaksiyona veren numuneler	Toplamda $\geq 20$ numune CMV, HHV6, VZV gibi ilişkili insan herpes virüsleri için pozitif insan numuneleri içerecek şekilde, Herpesvirüs pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma	Yüksek EBV DNA pozitif; EBV DNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	EBV DNA düşük pozitif	$\geq 100$ EBV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonu içerir.	$\geq 99$ pozitif

(<sup>1</sup>) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.

**TREPONEMA PALLIDUM ENFEKSİYONU BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA YÖNELİK TASARLANAN  
CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

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

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	Toplamda $\geq 200$ pozitif numune, mevcutsa enfeksiyonun farklı evrelerinde, yüksek pozitif ve düşük pozitif numuneler içerecek şekilde,  <i>T.pallidum</i> 'a karşı oluşan farklı antikorlar için en az iki farklı serolojik testle (bunlardan biri enzim immunoanaliz olmak üzere) pozitif olarak tespit edilen	$\geq$ % 99.5 genel duyarlılık
	Serokonversiyon panelleri	Erken enfeksiyon evresinden bireysel numuneler içerecek şekilde en az 1 serokonversiyon paneli, mümkünse $\geq 1$	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.
Analitik duyarlılık	Standartlar	WHO uluslararası standartları Mevcutsa, NIBSC kodu 05/132	
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) <sup>(1)</sup>	$\geq 5$ 000	$\geq$ % 99,5
	Yatarak tedavi gören hastalar	$\geq 200$	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpraz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda $\geq 100$ IgG immünoblot ile doğrulanan pozitif <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> ; anti-HIV pozitif; RF+;	



		diğer ilişkili mikrobiyal/enfeksiyöz ajanlar; sistemik lupus eritematozus (SLE) hastaları; antifosfolipid antikor pozitif; gebe kadınlar gibi numuneleri içecek şekilde	
--	--	---	--

(<sup>1</sup>) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışcısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışcılar dışında bırakılmayacak şekilde ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

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

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

**TRYPANOSOMA CRUZI ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASINA VEYA MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK TASARLANAN  
CİHAZLAR İÇİN ORTAK SPESİFİKASYONLAR**

**Kapsam**

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

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

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400 pozitif numune, <i>T. cruzi</i> 'ye karşı oluşan farklı antikörlere için en az iki farklı serolojik testle doğrulanmış yüksek düzeyde pozitif numune içerecek şekilde,  Bu 400 numunenin ≥25'i doğrudan saptama ile doğrulanan parazit pozitif numunedir.	≥ % 99.5 genel duyarlılık
	Serokonversiyon panelleri	Mevcut olduğunda tanımlanacaktır	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.
Analitik duyarlılık	Standartlar	WHO uluslararası standartları NIBSC kodu: 09/186 NIBSC kodu: 09/188	
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) <sup>(1)</sup>	≥5 000	≥ % 99,5
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 Anti- <i>Toxoplasma gondii</i> pozitif; en az 5 anti-Leishmania için pozitif numune; RF+; ilişkili mikrobiyal ajanlar veya diğer enfeksiyöz ajanlar; SLE hastaları; antifosfolipid antikoru pozitif	

hastalar; gebe kadınlar gibi numuneler içerecek şekilde.

(<sup>1</sup>) En az iki kan bağış merkezinden kan bağışıcısı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışıcıları dışarıda bırakmayacak şekilde olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur

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

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

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

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

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

Tüm sistem hata oranı		$\geq 100$ <i>T.cruzi</i> DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik <i>T.cruzi</i> konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir <i>T.cruzi</i> konsantrasyonu içerir.	$\geq 99$ pozitif
-----------------------	--	--	-------------------

(<sup>1</sup>) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon

### EK XIII

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

### Kapsam

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık:	Pozitif numuneler	≥400 erken enfeksiyon ve serokonversiyon sonrası <sup>(2)</sup> (ilk 21 gün içinde ve semptomların başlamasını takip eden 21 günden sonra) alınan numuneleri içerecek şekilde; asemptomatik veya subklinik ve hafif semptomatik (ayakta tedavi gören) bireylerden alınan numuneleri içerecek şekilde; düşük ve yüksek titrelili numuneleri içerecek şekilde; uygulanabildiği yerlerde, aşlanmış bireylerden alınan numuneleri içerecek şekilde <sup>(3)</sup> ; genetik varyantların dikkate alınması	Semptomların başlamasından >21 gün sonra <sup>(5)</sup> alınan numuneler için ≥%90 duyarlılık <sup>(4)</sup> erken enfeksiyon evresi de dahil olmak üzere genel duyarlılık, asgari olarak karşılaştırma cihazına <sup>(6)</sup> eşdeğer olur.

	Serokonversiyon panelleri	Mümkün olduğu süreç	Diğer CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir serokonversiyon duyarlılığı
Analitik duyarlılık	Referans preparatları	Anti-SARS-CoV-2 için WHO Uluslararası Standardı (IS) (NIBSC kodu 20/136); Anti-SARS-CoV-2 antikorları için WHO Uluslararası Referans Paneli (RP) (NIBSC kodları 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	IS: titre tayini/kantitatif <sup>(7)</sup> sonuç çıktısı için; RP: tüm antikor analizleri
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler <sup>(8)</sup>	≥400 enfekte olmayan ve aşılınmamış bireylerden alınan numuneler <sup>(9)</sup>	> %99 özgüllük <sup>(10)</sup>
		≥200 Yatarak tedavi gören hastalar (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan)	Özgüllük için potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 RF+, gebe kadınlar, endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve solunum yolu hastalıklarının influenza A, B, RSV ve benzeri gibi diğer patojenlerine karşı oluşan antikorları olan numuneler içerecek şekilde	

<sup>(1)</sup> Genel kombine sonucun performans beyanı; IgM ve/veya IgA için ayrı ayrı beyanları olan cihazlar için Tablo 2'ye bakınız.

<sup>(2)</sup> Numune alınması ile semptomların başlaması (veya varsa enfeksiyon zamanı) arasındaki zaman aralığına ilişkin ayrıntılar sağlanır.

<sup>(3)</sup> İmalatçı, aşılınmış bireylerdeki ilgili antikorların duyarlılık değerlendirmesi için uygunluk ve zamanlamaya ilişkin bir gerekece sağlanır.

<sup>(4)</sup> Doğrulanmış pozitif SARS-CoV-2 NAT sonucunu temel alarak.

<sup>(5)</sup> Duyarlılığa yönelik beyanlar, semptom başlangıcından sonra numune alınması veya ilk PCR tanısı ile test arasındaki süre ile ilişkili olarak belirtilir.

<sup>(6)</sup> Mevcutsa, 2/6/2021 tarihli ve 31499 sayılı İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti iliştilen sınıf D cihaz.

<sup>(7)</sup> Bu, aynı zamanda tarama analizleriyse, kantitatif analizlere de uygulanır.

<sup>(8)</sup> Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçmiş olmayan bireylerden alınır (mevcutsa pandemi öncesi).

<sup>(9)</sup> Uygun olduğu durumlarda, cihazda kullanılan farklı bir antijene karşı aşılınmış bireyler dâhil edilebilir.

<sup>(10)</sup> Yalancı pozitif sonuçlar, gerektiğinde başlangıçtaki teste kıyasla farklı test tasarımı ve antijen kaplamasına sahip diğer SARS-CoV-2 serolojik analizlerinde ve/veya doğrulama testiyle yeniden test edilerek ayrıştırılır.

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥200 <sup>(1)</sup> Serokonversiyon sonrası (semptomların başlangıcından >21 gün sonra) numunelerle karşılaştırıldığında önemli bir oranda erken enfeksiyon evresinden (semptomların başlangıcından sonraki 21 gün içinde) numuneler <sup>(2)</sup> ; asemptomatik, subklinik, hafif semptomatik (ayakta tedavi gören) bireylerden alınan numuneler içerecek şekilde; uygun olduğu durumlarda henüz yeni <sup>(3)</sup> aşılınmış bireyleri içerecek şekilde; genetik varyantların dikkate alınması	Semptom başlangıcından sonraki ilk 21 gün içinde <sup>(2)</sup> alınan numuneler için ≥%80 duyarlılık <sup>(4)</sup> ; Genel duyarlılık, asgari olarak aynı tipteki (yani IgM ve/veya IgA) karşılaştırma cihazına <sup>(5)</sup> eşdeğer olur.
Serokonversiyon panelleri	Mümkün olduğu sürece	Diğer CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir serokonversiyon duyarlılığı	N/A
Analitik duyarlılık	Standartlar	N/A	
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler <sup>(7)</sup>	≥200 enfekte olmayan ve aşılınmamış bireylerden alınan numuneler <sup>(8)</sup>	>%98 özgüllük <sup>(9)</sup>
		≥100 Yatarak tedavi gören hastalardan (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan)	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon gösteren numuneler	Toplamda ≥100 RF+, gebe kadınlar, endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve solunum yolu hastalıklarının influenza A, B, RSV ve benzeri gibi diğer patojenlerine karşı oluşan antikorları olan numuneleri içerecek şekilde.	



(<sup>1</sup>) Cihazların hem IgM hem de IgA'yı saptaması durumunda, IgM ve IgA belirteci için 200 numune.

(<sup>2</sup>) Numune alınması ile semptomların başlaması (veya varsa, enfeksiyon zamanı) arasındaki zaman aralığına ilişkin ayrıntılar sağlanır.

(<sup>3</sup>) İmalatçı, aşılınmış bireylerde IgM ve IgA'nın duyarlılık değerlendirmesi için uygunluk ve zamanlamaya ilişkin bir gerekçe sağlar.

(<sup>4</sup>) Doğrulanmış pozitif SARS-CoV-2 NAT sonucunu temel alan tanı

(<sup>5</sup>) Duyarlılığa yönelik beyanlar, semptom başlangıcından sonra numune alınması veya ilk PCR tanısı ile test arasındaki süre ile ilişkili olarak belirtilir.

(<sup>6</sup>) Mevcutsa, İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti iliştilen sınıf D cihaz.

(<sup>7</sup>) Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyon geçmişi olmayan bireylerden alınır (mevcutsa pandemi öncesi).

(<sup>8</sup>) Uygun olduğu durumlarda, cihazda kullanılan farklı bir antijene karşı aşılınmış bireyler dâhil edilebilir.

(<sup>9</sup>) Yalancı pozitif sonuçlar, gerektiğinde başlangıçtaki teste kıyasla farklı test tasarımı ve antijen kaplamasına sahip diğer SARS-CoV-2 serolojik analizlerinde ve/veya doğrulama testiyle yeniden test edilerek ayrıştırılır.

Yalancı pozitif sonuçların netleştirilmesi, ilave olarak diğer anti-SARS-CoV-2 antikor tiplerinin (IgA, IgG, total antikor) varlığının test edilmesini de içerebilir.

**Tablo 3: Anti-SARS-CoV-2'ye yönelik doğrulama analizleri veya destekleyici (<sup>1</sup>) analizler**

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥200 serokonversiyon öncesi ve sonrası numuneleri içerecek şekilde (ilk 21 gün içinde ve semptomların başlangıcını takip eden 21 günden sonra)	"Pozitif" (veya "belirsiz") olarak doğru tanımlama
	Serokonversiyon panelleri/düşük titreli paneller	Mümkün olduğu sürece	
Analitik duyarlılık	Standartlar	N/A	N/A
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler ( <sup>2</sup> )	Enfekte olmayan/aşılınmamış popülasyondan ≥200	Yalancı pozitif sonuç olmaması; "negatif" (veya "belirsiz") olarak doğru tanımlama
		Yatarak tedavi gören hastalardan ≥200 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan)	
Çarpraz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥50 endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1 ve solunum yolu hastalıklarının influenza A, B, RSV ve benzeri gibi diğer patojenlerine karşı oluşan antikorları olan numuneleri içerecek şekilde; diğer anti-SARS-CoV-2 analizlerinde sonuçları belirsiz veya yalancı pozitif çıkan numuneleri içerecek şekilde	

(<sup>1</sup>) Örneğin başlangıçtaki antikor testinde kullanılanlardan farklı antijenlere sahip immünoblot.

(<sup>2</sup>) Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyon geçmişi olmayan bireylerden alınır (mevcutsa pandemi öncesi).

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık:	Pozitif numuneler	$\geq 100$ <sup>(1)</sup> Semptom başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde <sup>(3)</sup> erken enfeksiyondan NAT pozitif numuneler <sup>(2)</sup> ;  Numuneler doğal olarak varolan virüs yüklerini temsil eder <sup>(4)</sup> ; Genetik varyantların dikkate alınması <sup>(5)</sup> ; Numune toplama ve/veya numune kullanımındaki varyasyonların dikkate alınması <sup>(6)</sup>	$> \%80$ 'in saptanması (hızlı testler); $> \%85$ 'in saptanması (laboratuvar bazlı analizler <sup>(7)</sup> ); SARS-CoV-2-NAT'a göre <sup>(8)</sup> , <sup>(9)</sup>
Analitik duyarlılık	Standartlar	Mümkün olduğu sürece	Bir LOD belirlenmesi <sup>(10)</sup>
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler	$\geq 300$ enfekte olmayan bireylerden	Özgüllük $> \%98$ (hızlı testler) Özgüllük $> \%99$ (laboratuvar bazlı analizler <sup>(7)</sup> )
Çapraz reaktivite	Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren numuneler	Toplamda $\geq 50$ endemik insan koronavirüsleri 229E, OC43, NL63, HKU1'in virüs pozitif numunelerini, influenza A, B, RSV ve ayırıcı tanıya uygun diğer solunum yolu hastalıkları patojenlerini içerecek şekilde; Numune alma alanında bulunan bakterileri <sup>(11)</sup> içerecek şekilde	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.

<sup>(1)</sup> Cihaz birden fazla numune tipi için kullanılacak şekilde tasarlanmışsa, her numune tipi için 100 numune gerekir. Bunun istisnai durumlarda mümkün olmaması halinde (örneğin numune toplama fazla invaziv ise), imalatçı matris eşdeğerlerine ilişkin kanıt ve bir gerçekçe sağlar.

<sup>(2)</sup> Numune alımı, antijen ve NAT testiyle eşleştirilir, örneğin her bir bireyden eş zamanlı iki numune veya aynı numunedan (örneğin, bir sürüntü eluatından) en ideal NAT ve antijen testi gibi; tampon/taşıma ortamı antijen testi ile uyumlu olur; antijen ve NAT cihazı arasında numune alınma yönelik tampondaki/ortamdaki herhangi bir hacim değişikliği açıkça iletilir.

<sup>(3)</sup> Veya, biliniyorsa inkubasyon süresi dikkate alınarak, enfeksiyon zamanı.

<sup>(4)</sup> Diğer bir deyişle ön seçim olmaksızın; örneğin RT-PCR'nin Ct değerleri ile karakterize edilerek veya uygulanabilir olduğu hallerde, örneğin ml'si başına viral yüke dönüştürülerek viral yükler ve bunların dağılımı gösterilir.

<sup>(5)</sup> Cihazın tasarımına ve genetik varyantın doğasına bağlı olarak. Değerlendirme amacıyla, ilgili her bir genetik varyant için en az 3 numune temsil edilir.

<sup>(6)</sup> Sürüntü çubukları (swab), ekstraksiyon tamponları ve benzeri gibi numune toplama ve ekstraksiyon öğeleri değerlendirilmenin bir parçası olur. Cihazda özel numune alma/hazırlama yer alıyorsa, cihaz performansı uygulanabilir bir yelpazedeki numune alma cihazlarına yönelik araştırılır. Numune hemen değil örneğin belirli bir taşıma süresinden sonra test ediliyorsa, antijenin stabilitesi araştırılır.

<sup>(7)</sup> Hızlı testler hariç olmak üzere, diğer bir deyişle örneğin enzim immunoanaliz, otomatik testler ve benzeri gibi temel laboratuvar bazlı cihazlar.

(<sup>8</sup>) Duyarlılık, beyan edilen tüm numune tipleri için sırasıyla  $\geq 80$  ve  $\geq 85$  olmalıdır. Beyan edilen tüm numune tipleri, nazofaringeal numunelerden elde edilen eşleştirilmiş NAT sonuçları ile karşılaştırılır.

(<sup>9</sup>) Antijen testi ve NAT'ın duyarlılığı arasındaki ilişki gösterilir; duyarlılık, farklı viral yük aralıkları ve enfektivite eşiği ile ilişkili olarak gösterilebilir. Kullanılan NAT ve ekstraksiyon yöntemi açıklanır.

(<sup>10</sup>) Analitik duyarlılık, mevcut bir uluslararası standart olmadığı sürece, diğer antijen testleri ve NAT ile karşılaştırmalı olarak, kurum içi (in-house) virüs preparatlarının dilüsyon serileri ile test edilebilir; inaktive edilmiş virüs kullanılıyorsa, inaktivasyon ve dondurma/çözdürmenin antijen üzerindeki etkisi araştırılır.

(<sup>11</sup>) Örneğin protein A veya G salgılayan stafillokoklar ve streptokoklar.

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

Performans karakteristikleri	Numune	SARS-CoV-2 RNA kantitatif	SARS-CoV-2 RNA kalitatif
<b>Duyarlılık</b>			
Analitik duyarlılık: LOD	SARS-CoV-2 RNA WHO Birinci Uluslararası Standardı (NIBSC kodu 20/146; 7.70 Log <sub>10</sub> IU/mL) WHO Uluslararası Standarda göre kalibre ikincil standartlar	Avrupa Farmakopesi NAT validasyon kılavuzuna göre: sınır konsantrasyon içinde birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); % 95 eşik değerinin hesaplanması	Avrupa Farmakopesi NAT validasyon kılavuzuna göre: Sınır konsantrasyon içinde kalibre referans preparatlarının birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); LOD olarak %95 eşik değerinin hesaplanması
Sayısal ölçüm sınırı; sayısal ölçüm özellikleri	SARS-CoV-2 RNA WHO Birinci Uluslararası Standardı (NIBSC kodu 20/146; 7.70 Log <sub>10</sub> IU/mL) WHO Uluslararası Standarda göre kalibre ikincil standartlar		Kalibre referans preparatlarının dilüsyonları (yarım log <sub>10</sub> veya daha az); alt, üst sayısal ölçüm limitinin, LOD'un, kesinliğin, doğruluğun, "lineer" ölçüm aralığının, "dinamik aralığın" belirlenmesi. Sentetik hedef nükleik asit, daha yüksek konsantrasyon seviyelerine ulaşmak için ikincil standart olarak kullanılabilir. Gösterilecek farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik

Tamamsal duyarlılık: farklı SARS-CoV-2 RNA suşları (strain)	Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden karşılaştırma cihazı ile SARS-CoV-2 RNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri; dizi varyantları. SARS-CoV-2 pozitif hücre kültürlerinin (izolatların) dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir.	≥100 <sup>(1)</sup>	
Sayısal ölçüm verimliliği	Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden SARS-CoV-2 RNA pozitif hasta numuneleri; karşılaştırma cihazı ile elde edilen kantitatif değerler ile birlikte; dizi varyantları SARS-CoV-2 RNA pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir		≥100
Kapsayıcılık	<i>In silico</i> analiz <sup>(2)</sup> ; bir test çalışmasında en az iki bağımsız hedef gen bölgesi (çift hedefli tasarım)	Uygun cihaz tasarımının kanıtı: yayımlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle birlikte primer/prob dizisi hizalamaları	Uygun cihaz tasarımının kanıtı: yayımlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle primer/prob dizisi hizalamaları

### Özgüllük

Tamamsal özgüllük	SARS-CoV-2 RNA negatif insan numuneleri	≥500	≥100
<i>In silico</i> analizler <sup>(2)</sup>		Uygun cihaz tasarımının kanıtı (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girdilerine göre primer/prob dizilerinin düzenli kontrolü	Uygun cihaz tasarımı kanıtının kanıtı (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girdilerine göre primer/prob dizilerinin düzenli kontrolü
Çarpraz reaktivite	İlgili 229E, HKU1, OC43, NL63 insan koronavirüsleri MERS koronavirüsü, mevcutsa SARS CoV-1; İnfluenza virüsü A, B; RSV; <i>Legionella pneumophila</i> yönünden (çeşitli)	Toplamda ≥20	Toplamda ≥20

	konsantrasyonlarda) pozitif numuneler; pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir		
<b>Tutarlılık</b>			
Taşınarak bulaşma		Yüksek pozitif ve negatif numuneler ardışık test edildiği en az 5 çalışma. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Yüksek pozitif (doğal olarak var olduğu bilinen) ve negatif numunelerin ardışık test edildiği en az 5 çalışma
İnhibisyon		Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol	Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol
Yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı: 99/100 pozitif analiz		3 x %95 pozitif eşik değer konsantrasyonu (3 x LOD) ile birlikte virüs ile yoğunlaştırılmış (virus-spiked) $\geq 100$ numune	3 x %95 pozitif eşik değer konsantrasyonu (3 x LOD) ile birlikte virüs ile yoğunlaştırılmış $\geq 100$ numune
<p>(<sup>1</sup>) Cihaz birden fazla numune tipi için kullanılacak şekilde tasarlanmısa, her numune tipi için 100 numune gerekir. Bunun istisnai durumlarda mümkün olmaması halinde (örneğin numune toplama fazla invaziv ise), imalatçı matris eşdeğerliğine ilişkin kanıt ve bir gerekçe sağlar.</p> <p>(<sup>2</sup>) İmalatçı, piyasaya arz sonrası performans takip raporundaki güncellenmiş veri bankası girdilerine göre proaktif düzenli gözetim kontrollerinin kanıtlarını doküman eder.</p>			

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

Performans karakteristikleri	Numuneler ( <sup>2</sup> )	Meslekten olmayan kişi sayısı
Sonuç yorumlama ( <sup>3</sup> )	Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması ( <sup>4</sup> ): — reaktif olmayan — reaktif — zayıf reaktif ( <sup>5</sup> ) — geçersiz	$\geq 100$
Tansal duyarlılık ( <sup>6</sup> )	Antijen pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler ( <sup>7</sup> ), ( <sup>8</sup> )	$\geq 30$
Tansal özgüllük ( <sup>9</sup> )	Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler ( <sup>9</sup> )	$\geq 60$

(<sup>1</sup>) Kişisel test cihazının temel performansının, değerlendirilmekte olan ilgili kişisel test cihazı ile aynı tasarıma sahip profesyonel bir test cihazının ölçülmesi/değerlendirilmesi ile önceden gösterilmiş olduğu varsayılmaktadır. Söz konusu kişisel kullanım numuneleri için karşılık gelen profesyonel test varyantı olmaması durumunda karşılaştırma, karşılık gelen profesyonel testin standart numune tipi (örneğin antijen testi için nazofaringeal sürüntüler, antikor testi için serum veya plazma) ile yapılır.

(<sup>2</sup>) Cihazla birlikte beyan edilen her kişisel kullanım numune tipi için (örneğin nazal numune, balgam, tükürük, tam kan ve benzeri gibi).

(<sup>3</sup>) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler.

(4) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak, sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.

(5) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.

(6) RT-PCR ile karşılaştırıldığında, İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.

(7) Kişisel test cihazını kullanmadan önce profesyonel tanı sonucundan habersiz olan ve numune toplama ve numune ön işlemlerinden (sürüntü alma, tampon ekstraksiyonu ve benzeri) okumaya kadar tüm test prosedürünü gerçekleştiren bireyler.

(8) Semptom başlangıcından yaklaşık 7 gün sonrasında kadar olan gönüllüler.

(9) İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.

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

Performans karakteristikleri	Numuneler (2)	Meslekten olmayan kişi sayısı
Sonuç yorumlama (3)	Meslekten olmayan kişiler tarafından aşağıdaki reaktivite seviyesi aralığı yansıtan sonuçların yorumlanması (4): — reaktif olmayan — reaktif — zayıf reaktif (5) — geçersiz	≥100
Tanısal duyarlılık (6)	Antikor pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler (7)	≥100
Tanısal özgüllük (8)	Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler (5)	≥100

(1) Kişisel test cihazının temel performansının, değerlendirilmekte olan ilgili kişisel test cihazı ile aynı tasarıma sahip profesyonel bir test cihazının ölçülmesi/değerlendirilmesi ile önceden gösterilmiş olduğu varsayılmaktadır. Söz konusu kişisel kullanım numuneleri için karşılık gelen profesyonel test varyantı olmaması durumunda karşılaştırma, karşılık gelen profesyonel testin standart numune tipi (örneğin antijen testi için nazofaringeal sürüntüler, antikor testi için serum veya plazma) ile yapılır.

(2) Cihazla birlikte kullanımı beyan edilen kişisel kullanıma yönelik her bir numune tipi için (örneğin nazal numune, sputum, tükürük, tarm kan, ve benzeri).

(3) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirlenen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.

(4) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.

(5) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.

(6) Daha önce doğrulanmış bir antikor sonucuna kıyasla; SARS-CoV-2'ye yönelik daha önce RT PCR ile doğrulanmış ilk enfeksiyon öyküsü ile. İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.

(7) Numune toplama ve numune ön işlemlerinden (sürüntü, tampon ekstraksiyonu ve benzeri) okumaya kadar tüm test prosedürünü uygulayan ve kişisel test cihazını kullanmadan önce profesyonel tanı sonucundan habersiz olan bireyler.

(8) İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.