

TEBLİĞ TASLAĞI

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan:

VÜCUT DIŞINDA KULLANILAN TIBBİ TANI CİHAZLARI İÇİN ORTAK TEKNİK ÖZELLİKLER TEBLİĞİ TASLAĞI

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 — (1) Bu Tebliğin amacı; vücut dışında (in-vitro) kullanılan tıbbi tanı cihazlarının, temel özellikleri ile uyum içerisinde tasarımı ve imal edilmesi ile üreticilerin bu temel özellikleri karşılamalarına yardımcı olmak ve Türkiye ile birlikte Avrupa Birliği üye ülkeleri arasında yeniden gözden geçirme faaliyetlerinin tutarlılığını sağlamak için, ortak teknik özelliklerini belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 — (1) Bu tebliğ; Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro) Tıbbî Tanı Cihazları Yönetmeliği EK-II'nin (A) listesindeki cihazların ortak teknik özelliklerini kapsar.

Dayanak

MADDE 3 — (1) Bu Tebliğ, 09/01/2007 tarih ve 26398 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro) Tıbbî Tanı Cihazları Yönetmeliğine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 — (1) Bu Tebliğde geçen;

- a) Analitik duyarlılık: Aranan hedef markırın kesin olarak tespit edilebildiği en düşük miktarı olan saptama limitini,
- b) Analitik özgüllük: Yöntemin sadece aranan hedef markırı belirleyebilme yeteneğini,
- c) Doğrulama analizi: Tarama analizinde reaktif bulunan bir sonucun doğrulanması için kullanılan analizi,
- ç) Erken HIV sero-konversiyon örnekleri: p24 antijen ve / veya HIV RNA pozitif olan, tüm antikor tarama testleri ile saptanamayan ve doğrulama analizleri ile şüpheli veya negatif sonuç veren örnekleri,
- d) Gerçek negatif: Hedef markır için negatif olduğu bilinen ve cihaz tarafından negatif tanımlanan örneği,
- e) Gerçek pozitif: Hedef markır için pozitif olduğu bilinen ve cihaz tarafından pozitif tanımlanan örneği,
- f) HIV sero-konversiyon örnekleri: p24 antijen ve / veya HIV RNA pozitif olan, tüm antikor tarama testleri ile saptanan ve doğrulama analizleri ile pozitif veya belirsiz sonuç veren örnekleri,
- g) Hızlı test: otomatik prosedür içermeyen ve hızlı sonuç vermek üzere tasarlanmış olan, tek veya az sayıda örnekte kullanılan kalitatif veya yarı kantitatif in vitro tıbbi tanı cihazları
- ğ) Nükleik asit çoğaltma (amplifikasyon) teknikleri (NAT): Bir hedef dizisinin çoğaltılması, sinyalinin güçlendirilmesi yada hibridizasyon ile nükleik asitlerin saptanması ve/veya miktarlarının belirlenmesi için kullanılan testleri,
- h) Tanısal duyarlılık: Hedef markır varlığında cihazın pozitif sonuç verme olasılığını,
- ı) Tanısal özgüllük: Hedef markır yokluğunda cihazın negatif sonuç verme olasılığını,
- i) Tutarlılık (robustness): Normal kullanım süresince güvenilirliğinin gösterilmesinin sağlayan tutarlılık, analitik bir işlemin yöntem parametrelerindeki küçük, fakat öngörülen değişkenlerden etkilenmeme kapasitesini,
- j) Tüm sistem hata oranı: Tüm sürecin imalatçı tarafından belirtildiği şekilde uygulandığında ortaya çıkan hata sıklığını,

k)Virüs tiplendirme analizi: Primer enfeksiyon tanısı veya tarama için kullanılmayan, pozitif olduğu bilinen örneklerin tiplendirilmesi için yapılan analizi,

l)Yalancı negatif: Hedef markır için pozitif olduğu bilinen ancak cihaz tarafından negatif tanımlanan örneği,

m)Yalancı pozitif: Hedef markır için negatif olduğu bilinen ancak cihaz tarafından pozitif tanımlanan örneği,

n)Yönetmelik: Vücut Dışında Kullanılan (In Vitro) Tıbbî Tanı Cihazları Yönetmeliğini, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Yönetmeliğin EK-II/A listesindeki ürünler için ortak teknik özellikler

MADDE 5 — (1) İnsan örneklerinde, HIV enfeksiyonu (HIV 1 ve 2), HTLV I ve II ve Hepatit B, C, D'nin markırlarının saptanması, doğrulanması ve miktar ölçümü için kullanılan reaktif ve reaktif ürünlerinin performans değerlendirmesine yönelik ortak teknik özellikler aşağıdaki genel ilkeleri sağlar.

a) Tarama veya tanısal testler olarak piyasaya arz edilen virüs enfeksiyonlarını tespit etmeye yönelik cihazlar tablo 1'de öngörölmüş olan duyarlılık ve özgüllük gerekliliklerini karşılar. Tarama analizleri için ayrıca bu maddenin birinci fıkrasının (1) bendine bakınız.

b) İmalatçı tarafından, serum veya plazmadan farklı olarak idrar, tükürük gibi vücut sıvılarını test etmek için tasarlanan cihazlar, serum veya plazma testlerinde duyarlılık ve özgüllük için belirtilen ortak teknik özellikler ile ilgili aynı gereklilikleri karşılar. Performans değerlendirmesinde, aynı bireylerden alınan örnekler, hem onaylanacak testlerde hem de serum veya plazma analizlerinde test edilir.

c) İmalatçı tarafından, kişisel test cihazı olarak tasarlanan cihazlar; profesyonel kullanım amaçlı cihazlardaki duyarlılık ve özgüllük için belirtilen ortak teknik özellikler ile ilgili aynı gereklilikleri karşılar. Performans değerlendirmesinin ilgili bölümleri uygun son kullanıcılar tarafından yürütülerek veya tekrarlanarak, cihazın çalışması ve kullanma talimatları geçerli kılınır.

ç) Tüm performans değerlendirmeleri, en son teknolojik yeniliklere sahip olan kullanımdaki bir cihaz ile doğrudan karşılaştırılarak yapılmalıdır. Karşılaştırma için kullanılan cihaz, performans değerlendirmesi sırasında piyasada bulunuyor ise bu cihazda CE işareti bulunmalıdır.

d) Değerlendirme sırasında uyumsuz sonuçlar belirlendi ise, bu sonuçlar;

1) Uyumsuz örneğin ileri test sistemleriyle değerlendirilmesi,

2) Alternatif yöntem veya markır kullanılması,

3) Hastanın klinik durumunun ve tanısının yeniden gözden geçirilmesi,

4) Takip örneklerinin test edilmesi

gibi yöntemler uygulanarak mümkün olduğunca çözüme kavuşturulur.

e) Performans değerlendirmeleri Türkiye ve/veya Avrupa popölasyonuna eşdeğer bir popölasyon üzerinde yapılmalıdır.

f) Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif örnekler, söz konusu hastalıkların farklı evreleri, farklı antikor paternlerini, farklı genotipleri, farklı alt tipleri, mutantları vb. yansıtacak şekilde seçilir.

g) Gerçek pozitifler ve sero-konversiyon örnekleri ile duyarlılık aşağıdaki şekilde değerlendirilir:

1) Sero-konversiyon sırasındaki tanısal test duyarlılığı geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. Onaylanmış kuruluş ya da üretici firma tarafından yapılmış olan aynı ya da ek sero-konversiyon panellerinin ileri test sonuçları, ilk performans değerlendirme verilerini doğrulamalıdır (Tablo 1'e bakınız). Sero-konversiyon panelleri, negatif kan örneği ile başlamalı ve kısa aralıklı kan örneklerini içermelidir.

2) HBsAg ve anti-HBc testleri hariç, kan taramaya yönelik cihazların CE işareti alabilmesi için tüm gerçek pozitif örnekleri doğru tanımlaması gerekir (tablo 1). HBsAg ve anti-HBc testleri için yeni cihaz en az geçerliliği gösterilmiş olan mevcut kullanımdaki cihaza eşdeğer bir performansa sahip olmalıdır. (5 inci maddenin birinci fıkrasının (ç) bendine bakınız.)

3) HIV testleri ile ilgili olarak; tüm HIV sero-konversiyon örnekleri pozitif olarak tanımlanmalıdır ve en az 40 erken HIV sero-konversiyon örneği test edilmelidir. Sonuçların, geçerli ve güncel teknoloji cihaz ile elde edilen sonuçlara uyumlu olması gerekir.

ğ) Tarama analizlerinin performans değerlendirmesi, 25 pozitif (nadir görülen enfeksiyonlarda mevcut olması halinde) aynı güne ait taze serum ve / veya plazma örneğini içermelidir. (örnek alma işleminden itibaren en fazla bir gün)

h) Performans değerlendirmesinde kullanılan negatif örnekler, testin kullanım amacına uygun kan bağışçıları, yatarak tedavi gören hastalar ve hamile kadınlar gibi hedef popülasyonunu yansıtacak şekilde tanımlanır.

i) Tarama analizlerinin performans değerlendirmeleri için (Tablo 1), en az iki kan bağış merkezinden bağışçı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

j) Ekteki tablolarda aksi belirtilmedikçe, cihazlar, kan bağış örneklerinde en az % 99,5 oranında bir özgüllüğe sahip olmalıdır. Özgüllük, hedef markerin negatif olduğu kan bağışçılarındaki tekrarlayan reaktif (yalancı pozitif) sonuçların sıklığı kullanılarak hesaplanır.

k) Cihazlar; performans değerlendirmesinin bir parçası olarak, potansiyel girişime yol açabilecek maddelerin etkisini belirlemek üzere değerlendirilir. Potansiyel girişime yol açabilecek maddeler bir ölçüde reaktifin yapısına ve analizin konfigürasyonuna bağlı olacak şekilde değerlendirilmelidir. Her bir yeni cihaz için temel gerekler kapsamında ihtiyaç duyulan risk analizinin bir parçası olarak, Potansiyel girişime yol açabilecek maddeler tanımlanmalıdır. Bu tanımlamada örneğin;

1) İlişkili enfeksiyonları temsil eden örnekler,

2) Multipar (birden fazla gebelik geçirmiş) kadınlardan veya romatoid faktörü pozitif hastalardan alınan örnekler,

3) Rekombinant antijenler için ekspresyon sisteminin bileşenlerine karşı oluşan insan antikorlarını (anti-E.coli veya anti-maya, vs.) içeren örnekler yer alabilir.

k) İmalatçı tarafından serum ve plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazların performans değerlendirmesinde serum/plazma eşdeğerliğinin gösterilmesi zorunludur. Bu, 25 pozitif ve 25 negatif olmak üzere en az 50 bağışçı örneği için gösterilir.

l) Plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazlar için performans değerlendirmesinde, imalatçının cihazla kullanım için belirttiği bütün antikoagulanları kullanarak cihazın performansı doğrulanmalıdır. Bu, 25 pozitif ve 25 negatif olmak üzere en az 50 bağışçı örneği için gösterilir.

m) Risk analizinin bir parçası olarak, yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı, düşük pozitif örneklerde yapılan tekrar analizlerinde belirlenir.

n) Eğer Ek II Liste A'da yer alan yeni bir in vitro tıbbi tanı cihazı spesifik olarak ortak teknik özellikler kapsamında yer almıyorsa, ilgili bir cihaza ait ortak teknik özellikler dikkate alınır. İlgili cihazlar aynı ya da benzer kullanım amacına sahip olma ya da benzer riskler taşıma gibi farklı gerekçeler zemininde tanımlanabilir.

(2) HIV antikor/antijen kombine testlerine ilişkin ek gereklilikler;

a) Tek p24 antijeni tespitine yönelik beyan içeren, Anti HIV ve p24 antijen tespitine yönelik HIV antikor/ antijen kombine testleri, p24 antijeni için analitik duyarlılık kriteri de dahil olmak üzere Tablo 1 ve Tablo 5'e uygun olmalıdır.

b) Tek p24 antijeni tespitine yönelik beyan içermeyen, Anti HIV ve p24 antijen tespitine yönelik HIV antikor/ antijen kombine testleri, p24 antijeni için analitik duyarlılık kriteri hariç Tablo 1 ve Tablo 5'e uygun olmalıdır.

(3) Nükleik asit çoğaltma (amplifikasyon) teknikleri (NAT) için ek gereklilikler;

a) Hedef dizi çoğaltma analizlerinde her bir test örneği için internal kontrol güncel ve geçerli teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol, mümkün olduğunca ekstraksiyon, çoğaltma/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılmalıdır.

b) NAT analizleri için analitik duyarlılık veya saptama limiti % 95 pozitif eşik değeri olarak ifade edilir. Bu değer, Dünya Sağlık Örgütü standardı veya kalibre edilmiş referans örnekler gibi uluslararası referans materyallerinin seri dilüsyonlarının test çalışmalarında % 95 pozitif sonuç verdiği durumdaki analit konsantrasyonudur.

c) Genotip saptaması uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilmeli ve ayrıca belirlenmiş genotip örnekleri test edilerek geçerli kılınmalıdır.

ç) Kantitatif NAT analizlerinin sonuçları, var ise uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir olmalı ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilmelidir.

d) NAT testleri sero-konversiyon döneminden önceki antikor negatif örneklerde virüs tespit etmek için kullanılabilir. İmmün komplekslerdeki bağlı virüsler serbest virüslerle karşılaştırıldığında (örneğin santrifüj basamağı sırasında) farklı davranış gösterebilirler. Bu nedenle tutarlılık çalışmalarına antikor negatif (sero-konversiyon öncesi) örneklerin dahil edilmesi önemlidir.

e) Tutarlılık çalışmaları süresince, olası taşınarak bulaşmanın araştırılmasına yönelik en az 5 kez ardışık yüksek pozitif ve negatif örneklerle çalışılmalıdır. Yüksek pozitif örnekler, doğal olarak yüksek virüs titreleri olan örneklerden oluşmalıdır.

f) Yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı, düşük pozitif örnekler test edilerek belirlenmelidir. Düşük pozitif örnekler, % 95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun 3 misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içermelidir.

g) NAT yöntemlerine ilişkin performans değerlendirme kriterleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

(4) İnsan örneklerinde sadece immünolojik analizler için HIV enfeksiyonu (HIV 1 ve 2), HTLV I ve II, Hepatit B,C,D markırlarının saptanması, doğrulanması ve miktar tayini amacıyla kullanılan reaktif ve reaktif ürünlerinin imalatçı tarafından salıverilme testleri için ortak teknik özellikler:

a) İmalatçının salıverilme test kriterleri, her lotun ilgili antijenleri, epitopları ve antikorları tutarlı olarak belirlediğini garanti etmelidir.

b) Tarama analizleri için, imalatçının, lot salıverilme testleri, ilgili analit için en az 100 negatif örneği içermelidir.

(5) ABO kan grubu sistemi ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); Rh kan grubu sistemi RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5(e); Kell kan grubu sistemi KEL1 (K) kan grubu antijenlerinin tespitine yönelik reaktif ve reaktif ürünlerinin performans değerlendirmesine ilişkin ortak teknik özellikler aşağıdaki genel ilkeleri sağlamalıdır.

a) Tüm performans değerlendirmeleri, en geçerli ve güncel teknolojik yeniliklere sahip olan kullanımdaki bir cihaz ile doğrudan karşılaştırılarak yapılmalıdır. Karşılaştırma için kullanılan cihaz performans değerlendirmesi sırasında piyasada bulunuyor ise bu cihazda CE işareti bulunmalıdır.

b) Değerlendirmenin bir bölümünde uyumsuz sonuçlar belirlendi ise, bu sonuçlar;

1) uyumsuz örneğin ileri test sistemleriyle değerlendirilmesi,

2) alternatif bir metot kullanılması,

gibi yöntemler uygulanarak mümkün olduğunca çözüme kavuşturulmalıdır.

c) Performans değerlendirmeleri Türkiye ve/veya Avrupa popülasyonuna eşdeğer bir popülasyon üzerinde yapılmalıdır.

ç) Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif örnekler varyant ve zayıf antijen ifadesini yansıtacak şekilde seçilmelidir.

d) Cihazlar; performans değerlendirmesinin bir parçası olarak, potansiyel girişime yol açabilecek maddelerin etkisini belirlemek üzere değerlendirilir. Potansiyel girişime yol açabilecek maddeler bir ölçüde reaktifin yapısına ve analizin konfigürasyonuna bağlı olacak şekilde değerlendirilmelidir. Her bir yeni cihaz için temel gerekler kapsamında ihtiyaç duyulan risk analizinin bir bölümü olarak, hatalı sonuca yol açabilecek etkenler tanımlanmalıdır.

e) Plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazlar için performans değerlendirmesi, üreticinin cihazla kullanım için belirttiği bütün antikoagulanları kullanarak cihazın performansını doğrulamalıdır. Bu, 25 pozitif ve 25 negatif olmak üzere en az 50 bağışçı örneği için gösterilir.

f) ABO kan grubu sistemi AB01 (A), AB02 (B), ABO3 (A, B); Rh kan grubu sistemi RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5(e); Kell kan grubu sistemi KEL1 (K) kan grubu antijenlerinin tespit edilmesi için reaktif ve reaktif ürünlerinin performans değerlendirmesine ilişkin kriterler Tablo 9’da belirtilmiştir.

(6) ABO kan grubu sistemi AB01 (A), AB02 (B), ABO3 (A, B); Rh kan grubu sistemi RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5(e); Kell kan grubu sistemi KEL1 (K)

kan grubu antijenlerinin tespitine yönelik reaktif ve reaktif ürünlerinin imalatçı tarafından salıverilme testleri için ortak teknik özellikleri aşağıdaki genel ilkeleri sağlamalıdır.

a) İmalatçının salıverilme test kriterleri, her lotun ilgili antijenleri, epitopları ve antikorları tutarlı olarak belirlediğini garanti etmelidir.

b) İmalatçı için lot salıverilme test gereklilikleri Tablo 10'da belirtilmiştir.

(7) Kan taraması için Varyant Creutzfeldt Jakob hastalığı (vCJD) testlerine ilişkin ortak teknik özellikler, Tablo 11'de belirtilmiştir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM **Çeşitli ve Son Hükümler**

Uyumlaştırılan AB Mevzuatı

MADDE 6 — (1) Bu tebliğ AB mevzuatına uyum sağlamak amacıyla;

a) 2009/886/EC sayılı AB Komisyon Kararına,

b) 2009/886/EC sayılı AB Komisyon Kararının 04.12.2009 tarihli Düzeltici Kararına,

c) 2011/869/EU sayılı AB Komisyon Kararına,
paralel olarak hazırlanmıştır.

Atıf

MADDE 7 — (1) Daha önce diğer düzenlemelerde 07/04/2005 Tarihli ve 25779 Sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan Tıbbî Tanı Cihazları İçin Ortak Teknik Özellikler Tebliğine yapılan atıflar, bu tebliğe yapılmış sayılır.

Yürürlükten Kaldırılan Tebliğ

MADDE 8 — (1) 07/04/2005 Tarihli ve 25779 Sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan Tıbbî Tanı Cihazları İçin Ortak Teknik Özellikler Tebliği yürürlükten kaldırılmıştır.

Yürürlük

MADDE 9 — (1) Bu tebliğ yayımlandığı tarih itibarı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 10 — (1) Bu tebliğ hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu yürütür.

Tablo 1

“Tarama” Analizleri: anti-HIV 1 ve 2, anti-HTLV I ve II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Tanısal duyarlılık	Pozitif örnekler	400 HIV-1 100 HIV-2 40 non-B alt tipi şekilde; her bir alt tip en az 3 örnek ile temsil edilmek kaydıyla mevcut tüm HIV/1 alt tipleri	300 HTLV - I 100 HTLV - II	400 (pozitif örnek) Enfeksiyonun farklı evreleri ve farklı antikor paternlerini yansıtan örnekler içerecek şekilde. Genotip 1-4: > 20 örnek (her bir genotipe ait) (genotip 4 için non-a alt tipleri de içerecek şekilde) Genotip 5: > 5 örnek Genotip 6: mevcut ise	400 (Alt-tipler de içerecek şekilde)	400 (Diğer HBV- markırlarının değerlendirilmesini içerecek şekilde)
	Sero-konversiyon panelleri	20 panel 10 ek panel (Onaylanmış Kuruluş ya da üreticide)	Mevcut olduğunda tanımlanacaktır	20 panel 10 ek panel (Onaylanmış Kuruluş ya da üreticide)	20 panel 10 ek panel (Onaylanmış Kuruluş ya da üreticide)	Mevcut olduğunda tanımlanacaktır
Analitik duyarlılık	Standartlar				0.130 IU/ml (HBsAg, alt tip adw2, genotip A için İkinci Uluslararası Standart, NIBSC Kodu: 00/588)	
Özgüllük	Rastgele donörler (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Yatarak tedavi gören hastalar	200	200	200	200	200
	Potansiyel olarak çapraz reaksiyon veren kan örnekleri (RF+, ilgili virüsler, hamile kadınlar vs.)	100	100	100	100	100

Tablo 2

HIV1, HCV, HBV, HTLV I/II için NAT analizleri (kalitatif ve kantitatif; moleküler tiplendirme dışı)

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kabul kriterleri
NAT	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	
				HIV kantitatif-teki gibi		HIV kantitatif-teki gibi		HIV kantitatif-teki gibi	
Duyarlılık Saptama limiti Analitik duyarlılığın saptanması (IU/ml; WHO standartları ya da kalibre referans materyallerine göre tanımlanmış)	EP validasyon rehberine göre ¹ : sınır konsantrasyon değeri içinde birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); %95 eşik değerinin hesaplanması.	Saptama limiti: Kalitatif testlerdeki gibi; Sayısal ölçüm limiti: kalibre referans materyallerinin (yarım – log 10 ya da altı) dilüsyonları, alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, “lineer” ölçüm aralığı, “dinamik aralık”. Farklı konsantrasyonlarda tekrarlanabilirliğin gösterilmesi.	EP validasyon rehberine göre ¹ : sınır konsantrasyon değeri içinde birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); %95 eşik değerinin hesaplanması.		EP validasyon rehberine göre ¹ : sınır konsantrasyon değeri içinde birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); %95 eşik değerinin hesaplanması.		EP validasyon rehberine göre ¹ :sınır konsantrasyon değeri içinde birkaç dilüsyon serisi; en az 24 tekrar örneğinde istatistiksel analiz (örn. Probit analizi); %95 eşik değerinin hesaplanması.		
Genotip / alt tip saptanması / sayısal ölçüm verimliliği	Her alt tip için en az 10 örnek (mümkün olduğunca)	Tüm ilgili genotip / alt tiplere ait dilüsyon serileri, terci- hen, mümkün oldu-ğunca referans materyalleri	Her alt tip için en az 10 örnek (mümkün olduğunca)		Mümkün olduğunca kalibre genotip referans materyalleri		Mümkün olduğunca kalibre genotip referans materyalleri		

¹ Avrupa Farmakopi Rehberi

Notlar: “Yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı” kabul kriteri, 99/100 analizin pozitif olmasıdır.

Kantitatif NAT’lar için, kullanıcıların rutin durumlarını yansıtacak şekilde (örn.örnekler önceden seçilmemeli) en az 100 örnek üzerinde çalışma yapılmalıdır. Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturmalıdır.

Kalitatif NAT’lar için, tanısal duyarlılık çalışması en az 10 sero konversiyon paneli kullanılarak yapılmalıdır. Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturmalıdır.

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kabul kriterleri
NAT	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	
				HIV kantitatifteki gibi		HIV kantitatifteki gibi		HIV kantitatifteki gibi	
	Hücre kültürü süpernatantları (nadir HIV-1 alt tiplerinin yerine geçebilir)	Uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenmiş transkriptler ya da plazmidler kullanılabilir.							
	EP validasyon rehberine göre ² : mümkün olduğunca kalibre genotip referans materyalleri; in vitro transkriptler de bir seçenek olabilir.		EP validasyon rehberine göre ² : mümkün olduğunca kalibre genotip referans materyalleri; in vitro transkriptler de bir seçenek olabilir.		EP validasyon rehberine göre ² : mümkün olduğunca kalibre genotip referans materyalleri; in vitro transkriptler de bir seçenek olabilir.		EP validasyon rehberine göre ² : mümkün olduğunca kalibre genotip referans materyalleri; in vitro transkriptler de bir seçenek olabilir.		
Tanısal özgüllük için negatif örnekler	500 kan donörü	100 kan donörü	500 kan donörü		500 kan donörü		500 bireysel kan bağışı		
Potansiyel çapraz reaktif markırlar	Uygun analiz tasarım kanıtı (örn. sekans karşılaştırması) ve / veya en az 10 insan retrovirüs (örn. HTLV) - pozitif örneğin test edilmesiyle	Kalitatif testlerdeki gibi	Analizlerin tasarımı ve / veya en az 10 insan flavivirüs (örn. HGV, YFV) - pozitif örneğin test edilmesiyle		Analizlerin tasarımı ve / veya en az 10 diğer DNA virüs pozitif örneklerin test edilmesiyle		Analizlerin tasarımı ve / veya en az 10 insan retrovirüs (örn. HIV-) pozitif örneğin test edilmesiyle		
Tutarlılık		Kalitatif testlerdeki gibi							

HIV1			HCV		HBV		HTLV I/II		Kabul kriterleri
NAT	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif	Kantitatif	
				HIV kantitatifteki gibi		HIV kantitatifteki gibi		HIV kantitatifteki gibi	
Çapraz- kontamin-asyon	Yüksek pozitif (doğal olarak var olduğu bilinen) ve negatif örneklerin ardışık test edildiği en az 5 çalışma		Yüksek pozitif (doğal olarak var olduğu bilinen) ve negatif örneklerin ardışık test edildiği en az 5 çalışma		Yüksek pozitif (doğal olarak var olduğu bilinen) ve negatif örneklerin ardışık test edildiği en az 5 çalışma		Yüksek pozitif (doğal olarak var olduğu bilinen) ve negatif örneklerin ardışık test edildiği en az 5 çalışma		
Inhibisyon	Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol		Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol		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	3 x % 95 pozitif eşik değeri konsantrasyonunda virüs içeren en az 100 örnek		3 x % 95 pozitif eşik değeri konsantrasyonunda virüs içeren en az 100 örnek		3 x % 95 pozitif eşik değeri konsantrasyonunda virüs içeren en az 100 örnek		3 x % 95 pozitif eşik değeri konsantrasyonunda virüs içeren en az 100 örnek		99/100 pozitif analiz

Tablo 4

Anti-HIV 1 ve 2, anti-HTLV I ve II, anti-HCV ve HBsAg için doğrulama analizleri / ek analizler

		Anti-HIV doğrulama analizi	Anti-HTLV doğrulama analizi	HCV ek analizler	HBsAg doğrulama analizi	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif örnekler	200 HIV-1 ve 100 HIV - 2	200 HTLV- I ve 100 HTLV- II	300 HCV (pozitif örnekler)	300 HBsAg	Pozitif (ya da belirsiz) olarak doğru tanımlama, negatif olmaması
		Enfeksiyonun farklı evreleri ve farklı antikor paternlerini yansıtan örnekleri içerecek şekilde		Enfeksiyonun farklı evreleri ve farklı antikor paternlerini yansıtan örnekleri içerecek şekilde Genotip 1-4: > 20 örnek (her bir genotipe ait) (genotip 4 için non-a alt tipleri de dahil) Genotip 5: > 5 örnek Genotip 6: mevcut ise	Enfeksiyonun farklı evrelerinden örnekleri içerecek şekilde 20 ‘yüksek pozitif’ örnek (> 26 IU/ml); eşik değeri aralığında 20 örnek	
	Sero-konversiyon panelleri	15 sero-konversiyon paneli / düşük titreli paneller		15 sero-konversiyon paneli / düşük titreli paneller	15 sero-konversiyon paneli / düşük titreli paneller	
Analitik duyarlılık	Standartlar				HBsAg, alt tip adw2, genotip A için İkinci Uluslararası Standart, NIBSC Kodu: 00/588	
Tanısal özgüllük	Negatif örnekler	200 kan bağıışı	200 kan bağıışı	200 kan bağıışı	Mümkünse tarama analizlerinin performans değerlendirmesinden 10 yalancı pozitif örnek ²	Yalancı pozitif sonuç olmaması / ² nötralizasyon olmaması
		Gebe kadınları da içeren 200 klinik örnek Diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan örnekleri içerecek şekilde potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	Gebe kadınları da içeren 200 klinik örnek Diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan örnekleri içerecek şekilde potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	Gebe kadınları da içeren 200 klinik örnek Diğer doğrulama analizlerinde sonuçları belirsiz çıkan örnekleri içerecek şekilde potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	Potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	

² Kabul kriteri HBsAg doğrulama analizi için nötralizasyon olmaması.

Tablo 5
HIV 1 antijen

		HIV-1 antijen analizleri	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif örnekler	50 HIV-1 Ag-pozitif örnek Değişik HIV-1 alt tipleri ve HIV-2 dahil 50 hücre kültürü süpernatanı	Doğru tanımlama (nötralizasyondan sonra)
	Sero-konversiyon panelleri	20 sero-konversiyon paneli / düşük titreli paneller	
Analitik duyarlılık	Standartlar	HIV-1 p24 Antijeni, Birinci Uluslararası Referans reaktifi, NIBSC kodu: 90/636	≤ 2 IU/ml
Tanısal özgüllük		200 kan bağışı 200 klinik örnek Potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	Nötralizasyondan sonra $\geq$ % 99.5

Tablo 6
Serotipleme ve genotipleme analizleri: HCV

		HCV serotipleme ve genotipleme testleri	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif örnekler	200 (pozitif örnek) Enfeksiyonun farklı evreleri ve farklı antikor paternlerini yansıtan örnekler içerecek şekilde. Genotip 1-4: > 20 örnek (her bir genotipe ait) (genotip 4 için non-a alt tipleri de içerecek şekilde) Genotip 5: > 5 örnek Genotip 6: mevcut ise	Serotipleme ve genotipleme arasında $\geq$ % 95 uyum Genotipleme ve sekanslama arasında > % 95 uyum
Tanısal özgüllük	Negatif örnekler	100	

Tablo 7

HBV markırları: anti-HBs, anti HBc IgM, anti-HBe, HBcAg

		Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	HBcAg	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif örnekler	100 aşılanmış 100 doğal enfekte kişi	200 Enfeksiyonun değişik evrelerinden (akut / kronik vb) örnekler dahil Kabul kriterleri sadece akut enfeksiyon evrelerinden örneklerle uygulanmalıdır.	200 Enfeksiyonun değişik evrelerinden (akut / kronik vb) örnekler dahil	200 Enfeksiyonun değişik evrelerinden (akut / kronik vb) örnekler dahil	≥ % 98
	Sero-konversiyon panelleri	10 takip ya da anti-HBs sero-konversiyonu	Mevcut olduğunda			
Analitik duyarlılık	Standartlar	WHO Birinci Uluslararası Referans Materyali 1977; NIBSC, İngiltere			HBe – Referenzantigen 82: PEI Almanya	Anti HBs: < 10 mIU/ml
Tanısal özgüllük	Negatif örnekler	500	200 kan bağıışı	200 kan bağıışı	200 kan bağıışı	≥ % 98
		Klinik örnek içerecek şekilde Potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	200 klinik örnek Potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	200 klinik örnek Potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	200 klinik örnek Potansiyel girişime yol açabilecek 50 örnek	

Tablo 8

HDV markırları: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta antijen

		Anti-HDV	Anti-HDV IgM	Delta antijen	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif örnekler	100 HBV markırları tanımlanmış örnek	50 HBV markırları tanımlanmış örnek	10 HBV markırları tanımlanmış örnek	$\geq \% 98$
Tanısal özgüllük	Negatif örnekler	200 Klinik örnekler içerecek şekilde 50 potansiyel girişime yol açabilecek örnek	200 Klinik örnekler içerecek şekilde 50 potansiyel girişime yol açabilecek örnek	200 Klinik örnekler içerecek şekilde 50 potansiyel girişime yol açabilecek örnek	$\geq \% 98$

Tablo 9

ABO, Rh ve Kell kan grubu sistemlerinde kan grubu antijenleri

	1	2	3
Özgüllük	Önerilen metot başına test sayısı	Piyasaya ilk kez çıkacak bir ürün için test edilmesi gereken toplam örnek sayısı	Yeni bir formülasyon ya da iyi tanımlanmış reaktiflerin kullanımı için test edilmesi gereken toplam örnek sayısı
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A, B)	500	3 000	1 000
Anti-RH1 (anti-D)	500	3 000	1 000
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

Kabul kriterleri:

Yukarıdaki reaktiflerin tamamı, cihazın iddia edilen reaktivitesine göre kabul edilebilir bir performansla geçerliliği gösterilmiş olan reaktiflerle karşılaştırılabilir analiz sonuçları göstermelidir. Geçerliliği gösterilmiş olan reaktifler için, uygulamanın ya da kullanımın değiştirildiği ya da genişletildiği durumlarda, yukarıda 1. kolonda verilmiş olan şartlar uyarınca daha ileri testler yapılmalıdır.

Anti-D reaktiflerinin performans değerlendirmesi, ürünün amaçlanan kullanımına göre, zayıf RH1 (D) ve parsiyel RH1 (D) örnek yelpazesi ile yapılacak testleri içerir.

Nitelikler:

Klinik örnekler:

Neonatal örnekler:

ABO örnekleri:

“zayıf D”:

test popülasyonunun %10'u

> %2 test popülasyonu

> %40 A, B pozitifler

> %2 RH1(D)pozitifler

Tablo 10

ABO, Rh ve Kell grup sistemlerindeki kan grubu antijenlerinin belirlenmesine yönelik reaktif ve reaktif ürünleri için lot salıverilme kriterleri

Her bir reaktif için özgüllük test şartları

1. Test reaktifleri

Kan grubu reaktifleri	Test edilecek minimum kontrol hücresi sayısı						
	Pozitif reaksiyonlar				Negatif reaksiyonlar		
	A1	A2B	Ax		B	0	
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (*)		2	2	
	B	A1B			A1	0	
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2			2	2	
	A1	A2	Ax	B	0		
Anti-ABO3 (anti-A, B)	2	2	2	2	4		
	R1r	R2r	Zayıf D		r'r	r'r	rr
Anti-RH1 (anti-D)	2	2	2 (*)		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-RH 3 (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		

* Yalnızca bu antijenlere karşı reaktivitenin iddia edildiği durumlarda önerilen teknikler ile.

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

Kabul kriterleri:

Her bir reaktif lotu, önerilen bütün teknikler ile performans değerlendirme verilerinden edinilen sonuçlara uygun olarak, net şekilde pozitif veya negatif sonuçları göstermek zorundadır

2. Kontrol materyalleri (eritrositler)

Yukarıdaki listede yer alan ve kan gruplama reaktiflerinin kontrolünde kullanılan eritrositlerin fenotipi, geçerliliği gösterilmiş bir cihaz kullanılarak doğrulanmalıdır.’

Tablo 11

Kan taraması için Varyant Creutzfeldt Jakob hastalığı (vCJD) testleri

	Materyal	Örnek sayısı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	vCJD' li beyin ile yoğunlaştırılmış insan plazması (WHO referans numarası NHBY0/0003)	NHBY0/0003 Sayılı WHO materyalinin üç dilüsyonunun her birinden 24 tekrar örneği (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	1×10^{-4} 'de saptanan 24 tekrar örneğinin 23'ü
	vCJD' li dalak ile yoğunlaştırılmış insan plazması (%10 dalak homojenatı-NIBSC referans numarası NHSY0/0009)	NHBY0/0009 Sayılı NIBSC materyalinin üç dilüsyonunun her birinden 24 tekrar örneği (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	1×10^{-4} 'de saptanan 24 tekrar örneğinin 23'ü
Tanısal duyarlılık	A) Uygun hayvan modellerinden örnek	En az 10 örnek olması kaydı ile mümkün olduğunca en fazla sayıda örnek	% 90
	B) Bilinen klinik vCJD'li insanlardan alınan örnek	En az 10 örnek olması kaydı ile mümkün olduğunca en fazla sayıda örnek	% 90
		Sadece 10 örneğin mevcut olmadığı durumlarda: - Test edilen örnek sayısı, 6 - 9 arasında olacaktır - Mevcut tüm örnekler test edilecektir	En fazla bir yalancı negatif sonuç
Analitik özgüllük	Potansiyel olarak çapraz reaksiyon gösteren kan örnekleri	100	
Tanısal özgüllük	Bovın spongiform ensefalopati (BSE) ile karşılaşmanın az olduğu bölgelerden normal insan plazma örnekleri	5 000	En az % 99.5