

Sayı: 17812098-TİM.AKİB.GSK.SAN.2024/170-2046

Mersin, 29/04/2024

Konu: Belirli Sınıf D In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlara Yönelik Tebliğ Taslağı Hk.

Sayın Üyemiz,

Türkiye İhracatçılar Meclisinden (TİM) alınan bir yazıda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun yazısına atfen, Avrupa Birliği (AB) mevzuatına uyum çalışmaları kapsamında Avrupa Komisyonunca yayımlanan “In vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlara ilişkin 5/4/2017 tarihli (AB) ve 2017/746 sayılı Avrupa Parlamentosu ile Konsey Tüzüğü uyarınca belirli sınıf D in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlarına yönelik ortak spesifikasyonları belirleyen 4/7/2022 tarihli ve (AB) 2022/1107 sayılı Komisyon Uygulama Tüzüğü” dikkate alınarak “Belirli Sınıf D In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlara Yönelik Ortak Spesifikasyonların Belirlenmesi Hakkında Tebliğ” taslağının hazırlandığı belirtilmektedir.

Bu çerçevede, mezkur Tebliğ taslağına dair görüşlerin Mevzuat Hazırlama Usul ve Esasları Hakkındaki Yönetmelik'e uygun şekilde EK-5'de yer alan görüş formuna işlenerek 02 Mayıs 2024 Perşembe gününe kadar TİM'e iletilmek üzere Genel Sekreterliğimiz sanayi@akib.org.tr adresine iletilmesi gerekmektedir.

Bilgilerini rica ederim.

Dr. Osman ERŞAHAN
Genel Sekreter Yrd.

Ekler:

- 1- Tebliğ Taslağı (3 sayfa)
- 2- Tebliğ Eki Taslağı (56 sayfa)
- 3- Tebliğ Taslağı Gerekçe (1 sayfa)
- 4- 2022-1107 sayılı AB Tüzüğü (54 sayfa)
- 5- Görüş Formu (1 sayfa)



COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2022/1107**of 4 July 2022****laying down common specifications for certain class D *in vitro* diagnostic medical devices in accordance with Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council****(Text with EEA relevance)**

THE EUROPEAN COMMISSION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union,

Having regard to Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on *in vitro* diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU ⁽¹⁾, and in particular Article 9(1) thereof,

Whereas:

- (1) For certain class D *in vitro* diagnostic medical devices falling within the scope of Regulation (EU) 2017/746, harmonised standards do not exist as regards certain requirements of Annex I to that Regulation, and there is a need to address public health concerns as the risk associated with the use of those devices is significant for public health and patient safety. It is therefore appropriate to adopt common specifications for those devices in respect of those requirements.
- (2) Regulation (EU) 2017/746 replaces Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council ⁽²⁾. The common technical specifications set out in Commission Decision 2002/364/EC ⁽³⁾ for certain devices covered by Directive 98/79/EC remain relevant. Those common technical specifications have therefore been taken into account and where necessary updated to reflect the state of the art.
- (3) To allow manufacturers, other economic operators, notified bodies and other actors to adapt to this Regulation, and to ensure its proper application, it is appropriate to defer its application. However, in the interest of public health and patient safety, manufacturers should be allowed to comply with the common specifications laid down in this Regulation on a voluntary basis before its date of application.
- (4) To ensure a continuous high level of safety and performance of devices, as a transitional measure it should be provided that devices that are in conformity with Decision 2002/364/EC are to be presumed to be in conformity with the requirements for certain performance characteristics set out in Annex I to Regulation (EU) 2017/746 until the date of application of this Regulation.
- (5) The Medical Device Coordination Group has been consulted.
- (6) The measures provided for in this Regulation are in accordance with the opinion of the Committee on Medical Devices,

HAS ADOPTED THIS REGULATION:

*Article 1***Common specifications**

This Regulation lays down common specifications for certain class D *in vitro* diagnostic medical devices in respect of the requirements regarding the performance characteristics set out in Section 9.1, points (a) and (b), Section 9.3 and Section 9.4, point (a), of Annex I to Regulation (EU) 2017/746.

⁽¹⁾ OJ L 117, 5.5.2017, p. 176.

⁽²⁾ Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices (OJ L 331, 7.12.1998, p. 1).

⁽³⁾ Commission Decision 2002/364/EC of 7 May 2002 on common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices (OJ L 131, 16.5.2002, p. 17).

Annex I lays down common specifications for devices covered by Annexes II to XIII, as specified in that Annex.

Annex II lays down common specifications for devices intended for detection of blood group antigens in the ABO, Rh, Kell, Duffy and Kidd blood group systems.

Annex III lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Annex IV lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of human T-cell lymphotropic virus (HTLV) infection.

Annex V lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of hepatitis C virus (HCV) infection.

Annex VI lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of hepatitis B virus (HBV) infection.

Annex VII lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of hepatitis D virus (HDV) infection.

Annex VIII lays down common specifications for devices intended for detection of markers of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD).

Annex IX lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of cytomegalovirus (CMV) infection.

Annex X lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of Epstein-Barr virus infection (EBV).

Annex XI lays down common specifications for devices intended for detection of markers of *Treponema pallidum* infection.

Annex XII lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of *Trypanosoma cruzi* infection.

Annex XIII lays down common specifications for devices intended for detection or quantification of markers of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection.

Article 2

Definitions

For the purposes of this Regulation, the following definitions apply:

- (1) 'true positive' means a specimen known to be positive for the target marker and correctly classified by the device;
- (2) 'false negative' means a specimen known to be positive for the target marker and misclassified by the device;
- (3) 'false positive' means a specimen known to be negative for the target marker and misclassified by the device;
- (4) 'the limit of detection' ('LOD') means the smallest amount of the target marker that can be detected;
- (5) 'nucleic acid amplification techniques' ('NAT') means methods of detection and/or quantification of nucleic acids by either amplification of a target sequence, by amplification of a signal or by hybridisation;
- (6) 'NAT system' means the combination of devices used for extraction, amplification and detection of nucleic acids;
- (7) 'rapid test' means a qualitative or semi-quantitative *in vitro* diagnostic medical device, used singly or in a small series, which involves non-automated procedures (except the reading of results) and has been designed to give a fast result;

- (8) 'robustness' means the capacity of an analytical procedure to remain unaffected by small but deliberate variations in method parameters and provides an indication of its reliability during normal usage;
- (9) 'cross-reactivity' means the ability of non-target analytes or markers to cause false positive results in an assay because of similarity, e.g. the ability of non-specific antibodies binding to a test antigen of an antibody assay, or the ability of non-target nucleic acids to be reactive in a NAT assay;
- (10) 'interference' means the ability of unrelated substances to affect the results in an assay;
- (11) 'whole system failure rate' means the frequency of failures when the entire process is performed as prescribed by the manufacturer;
- (12) 'first-line assay' means a device used to detect a marker or analyte, and the use of which may be followed by the use of a confirmatory assay; devices intended solely to be used to monitor a previously determined marker or analyte are not considered first-line assays;
- (13) 'confirmatory assay' means a device used for the confirmation of a reactive result from a first line assay;
- (14) 'supplemental assay' means a device that is used to provide further information for the interpretation of the test result of another assay;
- (15) 'virus typing device' means a device used for typing with already known positive samples, not used for primary diagnosis of infection or for screening;
- (16) '95 % positive cut-off value' means the analyte concentration where 95 % of test runs give positive results following serial dilutions of an international reference material, where available, e.g. a World Health Organisation (WHO) International Standard or reference material calibrated against the WHO International Standard.

Article 3

Transitional provisions

1. From 25 July 2022 until 25 July 2024, devices that are in conformity with the common technical specifications set out in Decision 2002/364/EC shall be presumed to be in conformity with the requirements regarding the performance characteristics set out in Section 9.1, points (a) and (b), Section 9.3 and Section 9.4, point (a), of Annex I to Regulation (EU) 2017/746.

During that period manufacturers of devices that are not in conformity with the common technical specifications set out in Decision 2002/364/EC shall duly justify that they have adopted solutions that ensure a level of safety and performance that is at least equivalent thereto.

2. From 25 July 2022 until 25 July 2024 devices that are in conformity with the common specifications set out in this Regulation shall be presumed to be in conformity with the requirements regarding the performance characteristics set out in Section 9.1, points (a) and (b), Section 9.3 and Section 9.4, point (a), of Annex I to Regulation (EU) 2017/746.

Article 4

Entry into force and date of application

This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the *Official Journal of the European Union*.

It shall apply from 25 July 2024.

However, Article 3 shall apply from 25 July 2022.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Brussels, 4 July 2022.

For the Commission
The President
Ursula VON DER LEYEN

—

GENERAL COMMON SPECIFICATIONS

Part I – Requirements for performance characteristics of devices covered by Annexes II to XIII

Performance characteristics	Requirement
All performance characteristics set out in Section 9.1, points (a) and (b), Section 9.3 and Section 9.4, point (a), of Annex I to Regulation (EU) 2017/746	<ol style="list-style-type: none"> 1. The determination of performance characteristics shall be carried out in direct comparison with a state-of-the-art device. The device used for comparison shall be one bearing CE marking, if on the market at the time of the performance evaluation. 2. Devices used for determination of status of specimens used in determination of performance characteristics shall be state-of-the-art devices bearing CE marking. 3. If discrepant results are identified as part of determination of performance characteristics, these results shall be resolved as far as possible, by one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> — by evaluation of the discrepant specimen in further devices, — by use of an alternative method or marker, — by a review of the clinical status and diagnosis of the patient, — by the testing of follow-up specimens. 4. The determination of performance characteristics shall be performed on a population equivalent to the European population.
Whole system failure rate	<ol style="list-style-type: none"> 5. As part of the required risk analysis the whole system failure rate leading to false negative results shall be determined in repeat assays on low-positive specimens.
Analytical sensitivity and analytical specificity, interference	<ol style="list-style-type: none"> 6. For devices intended for use with plasma the manufacturer shall verify the performance of the device using all anticoagulants which the manufacturer indicates for use with the device, for at least 50 plasma specimens (for devices intended for detection and/or quantification of infectious agents, 25 positive and 25 negative).
Analytical and diagnostic specificity, interference and cross-reactivity	<ol style="list-style-type: none"> 7. The manufacturer shall select the potential interfering substances to be evaluated taking account of the composition of the reagents and configuration of the device.
Batch-to-batch consistency	<ol style="list-style-type: none"> 8. For devices intended to detect antigens and antibodies, the manufacturer's batch testing criteria shall ensure that every batch consistently identifies the relevant antigens, epitopes, and antibodies and is suitable for the claimed specimen types. 9. The manufacturer's batch release testing for first-line assays shall include at least 100 specimens negative for the relevant analyte ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ This requirement shall not apply to devices covered by Tables 1 and 2 of Annex XIII.

Part II – Requirements for performance characteristics of devices referred to in Annexes III to XIII

Performance characteristic	Requirement
Analytical and diagnostic sensitivity	<p>10. Devices intended by the manufacturer for testing body fluids other than serum or plasma, e.g. urine, saliva, etc., shall meet the same requirements as serum or plasma devices. The manufacturer shall test specimens from the same individuals in both the devices to be approved and in a respective serum or plasma device. ⁽¹⁾</p> <p>11. Devices for self-testing shall meet the same requirements as respective devices for professional use.</p> <p>12. Positive specimens used in the performance evaluation shall be selected to reflect different stages of the respective disease(s), different antibody patterns, different genotypes, different subtypes, mutants, etc.</p> <p>13. Seroconversion panels shall start with a negative bleed(s) and shall have narrow bleeding intervals as far as possible. Where this is not possible, manufacturers shall provide a justification in the performance evaluation report.</p> <p>14. For devices intended by the manufacturer to be used with serum and plasma the performance evaluation must demonstrate serum to plasma equivalency. This shall be demonstrated for at least 25 positive donations.</p> <p>15. For devices detecting or quantifying antigens or nucleic acids, the target antigen(s) or target nucleic acid region(s) respectively shall be specified in the instructions for use.</p> <p>16. For devices detecting or quantifying antibodies against an infectious agent, the target antigen(s) of those antibodies shall be specified in the instructions for use.</p>
Analytical and diagnostic specificity	<p>17. Devices intended by the manufacturer for testing body fluids other than serum or plasma, e.g. urine, saliva, etc., shall meet the same requirements as serum or plasma devices. The performance evaluation shall test specimens from the same individuals in both the devices to be approved and in a respective serum or plasma device. ⁽¹⁾</p> <p>18. Devices for self-testing shall meet the same requirements as respective devices for professional use.</p> <p>19. Negative specimens used in a performance evaluation shall be defined so as to reflect the target population for which the device is intended, such as blood donors, hospitalised patients, pregnant women, etc.</p> <p>20. Specificity shall be based on repeatedly reactive false positive results in specimens negative for the target marker.</p> <p>21. For devices intended by the manufacturer to be used with serum and plasma the performance evaluation must demonstrate serum to plasma equivalency. This shall be demonstrated for at least 25 negative donations.</p>

Analytical and diagnostic specificity, interference and cross-reactivity	<p>22. The manufacturer shall include specimens such as, where applicable:</p> <ul style="list-style-type: none"> — specimens representing related infections, — specimens from multigravida, i.e. women who have had more than one pregnancy, or rheumatoid factor (RF) positive patients, — specimens containing human antibodies to components of the expression system, for example anti-<i>E. coli</i>, or anti-yeast.
Performances obtained by lay persons	<p>23. Relevant parts of the performance evaluation shall be carried out (or repeated) by appropriate lay persons to validate the operation of the device and the instructions for use. The lay persons selected for the performance evaluation shall be representative of the intended users groups.</p>

(¹) This requirement shall not apply to devices referred to in Tables 4, 5 and 6 of Annex XIII.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OF BLOOD GROUP ANTIGENS IN THE ABO, RH, KELL, DUFFY AND KIDD BLOOD GROUP SYSTEMS

Scope

This Annex applies to devices intended for detection of blood group antigens in the ABO, Rh, Kell, Duffy and Kidd blood group systems.

Table 1 applies to performance evaluation of devices detecting blood group antigens in the ABO, Rh, Kell, Duffy and Kidd blood group systems.

Table 2 applies to manufacturer's batch-to-batch consistency testing of reagents and reagent products to determine blood group antigens in the ABO, Rh, Kell, Duffy and Kidd blood group systems (test reagents, control materials).

Table 1. Performance evaluation of devices detecting blood group antigens in the ABO, Rh, Kell, Duffy and Kidd blood group systems

Reagent specificity	Number of tests per method claimed by the manufacturer	Total number of specimens to be tested for a launch device	Total number of specimens to be tested for a new formulation, or use of well-characterised reagents	General qualification criteria	Specific qualification criteria	Acceptance criteria
Anti-ABO1 (Anti-A), Anti-ABO2 (Anti-B), Anti-ABO3 (Anti-A,B)	≥500	≥3 000	≥1 000	Clinical specimens: 10 % of the test population Neonatal specimens: > 2 % of the test population	ABO specimens shall include > 40 % A and B antigen positive specimens which may include specimens from group A, group B and group AB	All of the reagents shall show comparable performance to state-of-the-art CE marked devices with regard to claimed reactivity of the device. For CE marked devices where the application or use has been changed or extended, further testing shall be carried out in accordance with the requirements outlined in column 2 above ("Number of tests per method claimed by the manufacturer").
Anti-RH1 (Anti-D)	≥500	≥3 000	≥1 000		Performance evaluation of Anti-D reagents shall include tests against a range of weak RH1 (D) and partial RH1 (D) specimens, depending on the intended use of the product. Weak and/or partial D cells shall account for > 2 % of RH1 (D) positive specimens.	
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 ^a), Anti-JK2 (Jk ^b)	≥100	≥500	≥200		
Anti-FY1 (Fy ^a), Anti-FY2 (Fy ^b)	≥100	≥500	≥200		

Note: Positive specimens used in the performance evaluation shall be selected to reflect variant and weak antigen expression.

Table 2. Manufacturer's batch-to-batch consistency testing of reagents and reagent products to determine blood group antigens in the ABO, Rh, Kell, Duffy and Kidd blood group systems

1. Test reagents

Blood group reagents	Minimum number of control cells to be tested as part of specificity testing					Acceptance criteria		
	Positive reactions					Negative reactions		
	A1	A2B	Ax				B	O
Anti-ABO1 (Anti-A)	2	2	2 (!)			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 (!)	2		4		
	R1r	R2r	WeakD			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

Each batch of reagent shall exhibit unequivocal positive or negative results by all techniques claimed by the manufacturer in accordance with the results obtained from the performance evaluation data.

Anti-RH3 (Anti-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r''r			R2R2		
Anti-RH5 (Anti-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anti-KEL1 (Anti-K)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)		
Anti-JK1 (Anti-Jk ^a)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)		
Anti-JK2 (Anti-Jk ^b)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)		
Anti-FY1 (Anti-Fy ^a)	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)		
Anti-FY2 (Anti-Fy ^b)	4					3		

Note: Polyclonal reagents shall be tested against a wider panel of cells to confirm specificity and exclude presence of unwanted contaminating antibodies.

(¹) Only where reactivity against these antigens is claimed.

2. Control materials (red cells)

The phenotype of red cells used in the control of blood typing reagents listed above shall be confirmed using an established device(s).

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION

Scope

1. This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Table 1 applies to first-line assays for HIV-1/2 antibody (anti-HIV-1/2) and first-line combined antigen/antibody assays for HIV-1/2 (HIV-1/2 Ag/Ab) which are not rapid tests.

Table 2 applies to first-line assays for anti-HIV-1/2 and HIV-1/2 Ag/Ab which are rapid tests.

Table 3 applies to confirmatory assays for anti-HIV-1/2.

Table 4 applies to antigen tests for HIV-1 and HIV Ag/Ab assays.

Table 5 applies to qualitative and quantitative NAT devices for HIV ribonucleic acid (RNA).

Table 6 applies to HIV-1/2 self-tests.

Definitions

2. For the purposes of this Annex, the following definitions apply:

(1) 'seroconversion HIV specimen' means:

- p24 antigen and/or HIV RNA positive, and
- recognised by the antibody first-line assays, and
- positive or indeterminate in confirmatory assays.

(2) 'early seroconversion HIV specimen' means:

- p24 antigen and/or HIV RNA positive, and
- not recognised by the antibody first-line assays, and
- indeterminate or negative in confirmatory assays.

Table 1. First-line assays: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (requirements for antibody detection)

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	<p>≥400 HIV-1 ≥100 HIV-2 including 40 non-B-subtypes including 25 positive 'same day' fresh serum specimens (≤ 1 day after specimen taking)</p>	all true positive specimens shall be identified as positive

		all available HIV/1 subtypes shall be represented by at least 3 specimens per subtype	
	Seroconversion panels	≥30 panels at least 40 early seroconversion HIV specimens shall be tested	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art all seroconversion HIV specimens shall be identified as positive
Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors) ⁽¹⁾	≥5 000	≥99,5%
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total (such as RF+, from related virus infections, from pregnant women, subjects recently vaccinated against any infectious agent)	

⁽¹⁾ Blood donor populations shall be investigated from at least two blood donation centres and consist of consecutive blood donations, which have not been selected to exclude first-time donors.

Table 2. Rapid tests: anti-HIV-1/2, HIV-1/2 Ag/Ab (requirements for antibody detection)

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥400 HIV-1 ≥100 HIV-2 including 40 non-B-subtypes all available HIV/1 subtypes shall be represented by at least 3 specimens per subtype	all true positive specimens shall be identified as positive
	Seroconversion panels	≥30 panels at least 40 early seroconversion HIV specimens shall be tested	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art all seroconversion HIV specimens shall be identified as positive
Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors)	≥1 000	≥ 99 %

	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥200 specimens from pregnant women ≥100 other potentially cross-reacting specimens in total (e.g. RF+, from related infections)	

Table 3. Confirmatory assays: anti-HIV-1/2

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥200 HIV-1 ≥100 HIV-2 Including different stages of infection and reflecting different antibody patterns	Identification as “confirmed positive” or “indeterminate”, not as “negative”
	Seroconversion panels	≥15 seroconversion panels/low titre panels ≥40 early seroconversion HIV specimens	Diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art All seroconversion HIV specimens shall be identified as positive
Diagnostic specificity	Blood donors	≥200	No false positive results / no neutralisation
	Hospitalised patients	≥200	
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥50 in total (including specimens from pregnant women, specimens with indeterminate results in other confirmatory assays)	

Table 4. Antigen tests: HIV-1, HIV Ag/Ab (requirements for antigen detection)

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥50 HIV-1 antigen positive ≥50 cell culture supernatants including different HIV-1 subtypes and HIV-2	all true positive specimens shall be identified as positive (after neutralisation if applicable)
	Seroconversion panels	≥20 seroconversion panels/low titre panels ≥40 early seroconversion HIV specimens	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art all seroconversion HIV specimens shall be identified as positive

Analytical sensitivity	First International Reference Reagent HIV-1 p24 Antigen, NIBSC code: 90/636		≤ 2 IU/ml
Diagnostic specificity	Blood donors	≥ 200	$\geq 99,5$ % after neutralisation or, if no neutralisation test available, after resolution of the specimen status
	Hospitalised patients	≥ 200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥ 50	

Table 5. Qualitative and quantitative NAT devices for HIV RNA

1. For target sequence amplification devices, a functionality control for each specimen (internal control) shall reflect the state of the art. This control shall as far as possible be used throughout the whole process, i.e. extraction, amplification/hybridisation, detection.
2. Genotype and/or subtype detection shall be demonstrated by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing characterised genotyped specimens.
3. Potential cross-reactivity of non-target nucleic acid sequences shall be analysed by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing selected specimens.
4. Results of quantitative NAT devices shall be traceable to international standards or calibrated reference materials, if available, and be expressed in international units utilised in the specific field of application.
5. Qualitative HIV NAT devices intended to be used to detect the presence of HIV in blood, blood components, cells, tissues or organs, or in any of their derivatives, in order to assess their suitability for transfusion, transplantation or cell administration shall be designed to detect both HIV-1 and HIV-2.
6. Qualitative HIV NAT devices, other than virus typing devices, shall be designed to compensate for the potential failure of a HIV-1 NAT target region by using two independent target regions.

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	WHO International Standard HIV-1 RNA; WHO International Standard HIV-2 RNA; or calibrated reference materials	NAT sensitivity and NAT LOD shall be validated by dilution series of reference materials, testing of replicates (minimum 24) at different analyte concentrations, including those with transition from positive to negative results with the respective NAT device.	According to the state of the art

		<p>LOD shall be expressed as 95% positive cut-off value (IU/ml) after statistical analysis (e.g. Probit). ⁽¹⁾</p> <p>quantitative NAT: definition of lower, upper quantification limit, precision, accuracy, 'linear' measuring range, 'dynamic range'. Reproducibility at different concentration levels</p>	
HIV geno-/subtype sensitivity	<p>all relevant genotypes/subtypes, preferably from international reference materials</p> <p>potential substitutes for rare HIV subtypes (to be quantified by appropriate methods): cell culture supernatants; in vitro transcripts; plasmids</p>	<p>Qualitative NAT: at least 10 specimens/genotype or subtype</p> <p>Quantitative NAT: dilution series for demonstration of quantification efficiencies</p>	According to the state of the art
Diagnostic sensitivity	<p>Positive specimens reflecting the routine conditions of users (e.g. no pre-selection of specimens)</p>	<p>Quantitative NAT: ≥ 100</p> <p>Comparative results with another NAT system shall be generated in parallel</p>	According to the state of the art
	<p>Seroconversion panels</p>	<p>Qualitative NAT: ≥ 10 panels</p> <p>Comparative results with another NAT system shall be generated in parallel</p>	According to the state of the art
Diagnostic specificity	<p>Blood donor specimens</p>	<p>Qualitative NAT: ≥ 500</p> <p>Quantitative NAT: ≥ 100</p>	According to the state of the art
Cross-reactivity	<p>Potentially cross-reacting specimens</p>	<p>≥ 10 human retrovirus positive specimens (e.g. HTLV)</p>	According to the state of the art
Carry-over	<p>High HIV RNA positive; HIV RNA negative</p>	<p>At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.</p>	According to the state of the art
Detection in relation to antibody status	<p>HIV-RNA positives: anti-HIV negative, anti-HIV positive</p>	<p>Pre-seroconversion (anti-HIV negative) and post-seroconversion (anti-HIV positive) specimens</p>	According to the state of the art

Whole system failure rate	HIV RNA low-positive	≥100 HIV RNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.	≥99% positive
---------------------------	----------------------	---	---------------

(¹) Reference: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

Table 6. Additional requirements for HIV-1/2 self-tests

Performance characteristic	Specimens (¹)	Number of lay persons
Result interpretation (²)	Interpretation of results (³) by lay persons reflecting the following range of reactivity levels: — non-reactive — reactive — weak reactive (⁴) — invalid	≥ 100
Diagnostic sensitivity	lay persons that are known positive	≥ 200
Diagnostic specificity	lay persons that do not know their status	≥ 400
	Lay persons that are at high risk of acquiring the infection	≥ 200

(¹) For each body fluid claimed for use with the device, e.g. whole blood, urine, saliva, etc., the sensitivity and specificity of the device for self-testing in the hands of lay persons shall be defined against the confirmed patient infectious status.

(²) The result interpretation study shall include reading and interpretation of the test results by at least 100 lay persons, with each lay person subjected to reading results covering the specified range of result reactivity levels. The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

(³) Tests shall be performed prior to the result interpretation study using whenever possible the specimen type intended by the manufacturer. The tests may be performed on contrived specimens based on the natural matrix of the respective specimen type.

(⁴) A higher proportion of the specimens shall be in the low-positive range close to the cut-off or LOD of the test.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS (HTLV) INFECTION

Scope

This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of human T-cell lymphotropic virus (HTLV) infection.

Table 1 applies to first-line assays for antibodies against HTLV I or II (anti-HTLV I/II) which are not rapid tests.

Table 2 applies to first-line assays for anti-HTLV I/II which are rapid tests.

Table 3 applies to confirmatory assays for anti-HTLV I/II.

Table 4 applies to NAT devices for HTLV I/II.

Table 1. First-line assays: anti-HTLV I/II

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥300 HTLV-I ≥100 HTLV-II including 25 positive 'same day' fresh serum specimens (≤ 1 day after specimen taking)	all true positive specimens shall be identified as positive
	Seroconversion panels	To be defined when available	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art, if applicable
Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors) ⁽¹⁾	≥5 000	≥ 99,5%
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total (e.g. RF+, from related virus infections, from pregnant women)	

⁽¹⁾ Blood donor populations shall be investigated from at least two blood donation centres and consist of consecutive blood donations, which have not been selected to exclude first-time donors.

Table 4. NAT devices for HTLV I/II

1. For target sequence amplification devices, a functionality control for each specimen (internal control) shall reflect the state of the art. This control shall as far as possible be used throughout the whole process, i.e. extraction, amplification/hybridisation, detection.
2. Genotype and/or subtype detection shall be demonstrated by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing characterised genotyped specimens.
3. Potential cross-reactivity of non-target nucleic acid sequences shall be analysed by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing selected specimens.
4. Results of quantitative NAT devices shall be traceable to international standards or calibrated reference materials, if available, and be expressed in international units utilised in the specific field of application.

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	International reference preparations	NAT sensitivity and NAT LOD shall be validated by dilution series of reference materials, testing of replicates (minimum 24) at different analyte concentrations, including those with transition from positive to negative results with the respective NAT device. LOD shall be expressed as 95% positive cut-off value (IU/ml) after statistical analysis (e.g. Probit). ⁽¹⁾ quantitative NAT: definition of lower, upper quantification limit, precision, accuracy, 'linear' measuring range, 'dynamic range'. Reproducibility at different concentration levels	According to the state of the art
HTLV I and HTLV II genotype sensitivity	all relevant genotypes, preferably from international reference materials potential substitutes for rare HTLV genotypes (to be quantified by appropriate methods): cell culture supernatants; <i>in vitro</i> transcripts; plasmids	Qualitative NAT: at least 10 specimens/genotype or subtype Quantitative NAT: dilution series for demonstration of quantification efficiencies	According to the state of the art
Diagnostic specificity	Blood donor specimens	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	According to the state of the art

Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥10 human retrovirus positive specimens (e.g. HIV-1, HIV-2)	According to the state of the art
Carry-over	High HTLV RNA positive; HTLV RNA negative	At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.	According to the state of the art
Detection in relation to antibody status	HTLV-RNA positives: anti-HTLV negative, anti-HTLV positive	Pre-seroconversion (anti-HTLV negative) and post-seroconversion (anti-HTLV positive) specimens	According to the state of the art
Whole system failure rate	HTLV RNA low-positive	≥100 HTLV RNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.	≥99% positive

(¹) Reference: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION

Scope

This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of hepatitis C virus (HCV) infection.

Table 1 applies to first-line assays for anti-HCV antibodies (anti-HCV) and combined antigen/antibody tests for HCV (HCV Ag/Ab) which are not rapid tests.

Table 2 applies to first-line assays for anti-HCV and HCV Ag/Ab which are rapid tests.

Table 3 applies to confirmatory and supplemental assays for anti-HCV.

Table 4 applies to HCV antigen tests and HCV Ag/Ab.

Table 5 applies to qualitative and quantitative NAT devices for HCV RNA.

Table 6 applies to HCV self-tests.

Table 1. First-line assays: anti-HCV, HCV Ag/Ab (requirements for antibody detection)

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	<p>≥400</p> <p>Including specimens from different stages of infection and reflecting different antibody patterns</p> <p>HCV genotype 1-4: > 20 specimens per genotype (including non-a subtypes of genotype 4); HCV genotypes 5 and 6: > 5 specimens each; including 25 positive 'same day' fresh serum specimens (≤ 1 day after specimen taking)</p>	all true positive specimens shall be identified as positive
	Seroconversion panels	<p>≥30 panels</p> <p>HCV seroconversion panels for the evaluation of HCV antigen and antibody combined tests (HCV Ag/Ab) shall start with one or more negative bleeds and comprise panel members from early HCV infection (HCV core antigen and/or HCV RNA positive but anti-HCV negative).</p>	<p>diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art</p> <p>HCV Ag/Ab tests shall demonstrate enhanced sensitivity in early HCV infection when compared to HCV antibody only tests.</p>

Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors) ⁽¹⁾	≥5 000	≥99,5%
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total (e.g. RF+, from related virus infections, from pregnant women)	

⁽¹⁾ Blood donor populations shall be investigated from at least two blood donation centres and consist of consecutive blood donations, which have not been selected to exclude first-time donors.

Table 2. Rapid tests: anti-HCV, HCV Ag/Ab (requirements for antibody detection)

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥400 including specimens from different stages of infection and reflecting different antibody patterns. HCV genotype 1-4: > 20 specimens per genotype (including non-a subtypes of genotype 4); HCV genotypes 5 and 6: > 5 specimens each;	all true positive specimens shall be identified as positive
	Seroconversion panels	≥30 panels HCV seroconversion panels for the evaluation of HCV antigen and antibody combined tests (HCV Ag/Ab) shall start with one or more negative bleeds and comprise panel members from early HCV infection (HCV core antigen and/or HCV RNA positive but anti-HCV negative).	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art HCV Ag/Ab tests shall demonstrate enhanced sensitivity in early HCV infection when compared to HCV antibody only tests.
Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors) ¹	≥1 000	≥ 99 %
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥200 specimens from pregnant women ≥100 other potentially cross-reacting specimens in total (e.g. RF+, from related infections)	

Table 3. Confirmatory and supplemental assays: anti-HCV

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥300 Including specimens from different stages of infection and reflecting different antibody patterns. HCV genotypes 1 – 4: > 20 specimens (including non-a subtypes of genotype 4; HCV genotype 5: > 5 specimens; HCV genotype 6: as far as available)	identification as “confirmed positive” or “indeterminate”, not as “negative”
	Seroconversion panels	≥15 seroconversion panels/low titre panels	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art
Diagnostic specificity	Blood donors	≥200	No false positive results/ no neutralisation
	Hospitalised patients	≥200	
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥50 in total (including specimens from pregnant women, specimens with indeterminate results in other confirmatory assays)	

Table 4. Antigen tests: HCV antigen, HCV Ag/Ab (requirements for antigen detection)

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥25 HCV core antigen and/or HCV RNA positive but anti-HCV negative specimens, comprising HCV genotypes 1-6 (if a genotype is not available, a justification shall be made)	all true positive specimens shall be identified as positive
	Seroconversion panels	≥20 seroconversion panels/low titre panels HCV seroconversion panels for the evaluation of HCV antigen and antibody combined tests shall start with one or more negative bleeds and comprise panel members from early HCV infection (HCV core antigen and/or HCV RNA positive but anti-HCV negative).	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art HCV antigen and antibody combined tests shall demonstrate enhanced sensitivity in early HCV infection when compared to HCV antibody only tests.

HCV genotype sensitivity	all relevant genotypes/subtypes, preferably from international reference materials potential substitutes for rare HCV genotypes (to be quantified by appropriate methods): in vitro transcripts; plasmids	Qualitative NAT: ≥ 10 specimens/genotype or subtype Quantitative NAT: dilution series for demonstration of quantification efficiencies	According to the state of the art
Diagnostic sensitivity	Positive specimens reflecting the routine conditions of users (e.g. no pre-selection of specimens)	Quantitative NAT: ≥ 100 Comparative results with another NAT system shall be generated in parallel	According to the state of the art
	Seroconversion panels	Qualitative NAT: ≥ 10 panels Comparative results with another NAT system shall be generated in parallel	According to the state of the art
Diagnostic specificity	Blood donor specimens	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	According to the state of the art
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	> 10 human flavivirus (e.g. HGV, YFV) positive specimens	According to the state of the art
Carry-over	High HCV RNA positive; HCV RNA negative	At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.	According to the state of the art
Detection in relation to antibody status	HCV RNA positives: anti-HCV negative, anti-HCV positive	Pre-seroconversion (anti-HCV negative) and post-seroconversion (anti-HCV positive) specimens	According to the state of the art
Whole system failure rate	HCV RNA low-positive	≥ 100 HCV RNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.	$\geq 99\%$ positive

(¹) Reference: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

Table 6. Additional requirements for HCV self-tests

Performance characteristic	Specimens ⁽¹⁾	Number of lay persons
Result interpretation ⁽²⁾	Interpretation of results ⁽³⁾ by lay persons reflecting the following range of reactivity levels: — non-reactive — reactive — weak reactive ⁽⁴⁾ — invalid	≥ 100
Diagnostic sensitivity	lay persons that are known positive	≥ 200
Diagnostic specificity	lay persons that do not know their status	≥ 400
	lay persons that are at high risk of acquiring the infection	≥ 200

⁽¹⁾ For each body fluid claimed for use with the device, e.g. whole blood, urine, saliva, etc., the sensitivity and specificity of the device for self-testing in the hands of lay persons shall be defined against the confirmed patient infectious status.

⁽²⁾ The result interpretation study shall include reading and interpretation of the test results by at least 100 lay persons with each lay person subjected to reading results covering the specified range of result reactivity levels. The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

⁽³⁾ Tests shall be performed prior to the result interpretation study using whenever possible the specimen type intended by the manufacturer. The tests may be performed on contrived specimens based on the natural matrix of the respective specimen type.

⁽⁴⁾ A higher proportion of the specimens shall be in the weak-positive range close to the cut-off or LOD of the test.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF HEPATITIS B VIRUS (HBV) INFECTION

Scope

This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of hepatitis B virus (HBV) infection.

Table 1 applies to first-line assays for hepatitis B surface antigen (HBsAg), and for antibodies against hepatitis B core antigen (anti-HBc) which are not rapid tests.

Table 2 applies to first-line assays for HBsAg and anti-HBc which are rapid tests.

Table 3 applies to confirmatory assays for HBsAg.

Table 4 applies to assays for the hepatitis B virus markers: hepatitis B surface antibodies (anti-HBs), IgM antibody against the hepatitis B core antigen (anti-HBc IgM), antibodies against the hepatitis Be antigen (anti-HBe) and hepatitis Be antigen (HBeAg).

Table 5 applies to qualitative and quantitative NAT devices for HBV deoxyribonucleic acid (DNA).

Table 6 applies to HBV self-tests.

Table 1. First-line assays: HBsAg, anti-HBc

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	<p>≥400</p> <p>anti-HBc: including evaluation of different HBV markers</p> <p>HBsAg: including different HBV genotypes / subtypes / mutants</p> <p>anti-HBc or HBsAg: including 25 positive 'same day' fresh serum (≤ 1 day after specimen taking)</p>	Overall performance shall be at least equivalent to the comparator device
	Seroconversion panels	<p>HBsAg assays: ≥30 panels</p> <p>anti-HBc assays: to be defined when available</p>	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art (for anti-HBc this shall be the case if applicable)
Analytical sensitivity	WHO Third International Standard HBsAg (subtypes ayw1/adw2, HBV genotype B4, NIBSC code: 12/226)		For HBsAg assays: <0,130 IU/ml

Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors) ⁽¹⁾	≥5 000	≥99,5%
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total (e.g. RF+, from related virus infections, from pregnant women,)	

⁽¹⁾ Blood donor populations shall be investigated from at least two blood donation centres and consist of consecutive blood donations, which have not been selected to exclude first-time donor.

Table 2. Rapid tests: HBsAg, anti-HBc

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥400 including evaluation of different HBV markers including different HBV genotypes / subtypes / mutants	Overall performance shall be at least equivalent to that of the comparator device
	Seroconversion panels	HBsAg assays: ≥30 panels anti-HBc assays: to be defined when available	Diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art (for anti-HBc this shall be the case if applicable)
Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors)	≥1 000	HBsAg assays: ≥ 99 % anti-HBc assays: ≥ 99 %
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥200 specimens from pregnant women ≥100 other potentially cross-reacting specimens in total (e.g. RF+, from related infections)	

Table 3. Confirmatory assays: HBsAg

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥300 Including specimens from different stages of infection Including 20 'high positive' specimens (>26 IU/ml); 20 specimens in the cut-off range	Correct identification as positive (or indeterminate), not negative
	Seroconversion panels	≥15 seroconversion panels/low titre panels	Diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art
Analytical sensitivity	WHO Third International Standard for HBsAg, subtypes ayw1/adw2, HBV genotype B4, NIBSC code: 12/226		
Diagnostic specificity	Negative specimens	≥10 false positives as available from the performance evaluation of the first-line assay	No false positive results/ no neutralisation
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥50	

Table 4. Assays for the HBV markers: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg

Performance characteristic		anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBe	HBeAg	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥100 vaccinees ≥100 naturally infected persons	≥200 Including specimens from different stages of infection (acute/chronic, etc.)	≥200 Including specimens from different stages of infection (acute/chronic, etc.)	≥200 Including specimens from different stages of infection (acute/chronic, etc.)	≥ 98 % (for anti-HBc IgM: applicable only on specimens from acute infection stage)
	Seroconversion panels	10 anti-HBs seroconversion panels or follow-up series	When available	When available	When available	Diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art (for anti-HBc IgM, anti-HBe, HBeAg this shall be the case if applicable)

Analytical sensitivity	Standards	WHO Second International Standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin, human NIBSC code: 07/164		WHO First International Standard anti-hepatitis B virus e antigen (anti-HBe), PEI code 129095/12	WHO First International Standard for Hepatitis B Virus e Antigen (HBeAg) PEI code 129097/12 HBe	anti-HBs: < 10 mIU/ml
Diagnostic specificity	Negative specimens	≥500 Including clinical specimens ≥50 potentially interfering specimens	≥200 blood donations ≥200 clinical specimens ≥50 potentially interfering specimens	≥200 blood donations ≥200 clinical specimens ≥50 potentially interfering specimens	≥200 blood donations ≥200 clinical specimens ≥50 potentially interfering specimens	≥ 98 %

Table 5. Qualitative and quantitative NAT devices for HBV DNA

1. For target sequence amplification devices, a functionality control for each specimen (internal control) shall reflect the state of the art. This control shall as far as possible be used throughout the whole process, i.e. extraction, amplification/hybridisation, detection.
2. Genotype and/or subtype detection shall be demonstrated by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing characterised genotyped specimens.
3. Potential cross-reactivity of non-target nucleic acid sequences shall be analysed by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing selected specimens.
4. Results of quantitative NAT devices shall be traceable to international standards or calibrated reference materials, if available, and be expressed in international units utilised in the specific field of application.

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	WHO International Standard HBV DNA (or calibrated reference materials)	NAT sensitivity and NAT LOD shall be validated by dilution series of reference materials, testing of replicates (minimum 24) at different analyte concentrations, including those with transition from positive to negative results with the respective NAT device. LOD shall be expressed as 95% positive cut-off value (IU/ml) after statistical analysis (e.g. Probit). (1) quantitative NAT: definition of lower, upper quantification limit, precision, accuracy, 'linear' measuring range, 'dynamic range'. Reproducibility at different concentration levels	According to the state of the art

HBV genotype sensitivity	WHO International Reference Panel HBV DNA (HBV genotypes) all relevant genotypes/subtypes, preferably from international reference materials potential substitutes for rare HBV genotypes (to be quantified by appropriate methods): plasmids; synthetic DNA	Qualitative NAT: at least 10 specimens/genotype or subtype Quantitative NAT: dilution series for demonstration of quantification efficiencies	According to the state of the art
Diagnostic sensitivity	Positive specimens reflecting the routine conditions of users (no pre-selection of specimens)	Quantitative NAT: ≥ 100 Comparative results with another NAT system shall be generated in parallel	According to the state of the art
	Seroconversion panels	Qualitative NAT: ≥ 10 panels Comparative results with another NAT system shall be generated in parallel	According to the state of the art
Diagnostic specificity	Blood donor specimens	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	According to the state of the art
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens		According to the state of the art
Carry-over	High HBV DNA positive; HBV DNA negative	At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.	According to the state of the art
Detection in relation to antibody status	HBV DNA positives: anti-HBV negative, anti-HBV positive	Pre-seroconversion (anti-HBV negative) and post-seroconversion (anti-HBV positive) specimens	According to the state of the art
Whole system failure rate	HBV DNA low-positive	≥ 100 HBV DNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.	$\geq 99\%$ positive

(¹) Reference: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

Table 6. Additional requirements for HBV self-tests

Performance characteristic	Specimens ⁽¹⁾	Number of lay persons
Result interpretation ⁽²⁾	Interpretation of results ⁽³⁾ by lay persons reflecting the following range of reactivity levels: — non-reactive — reactive — weak reactive ⁽⁴⁾ — invalid	≥100
Diagnostic sensitivity	lay persons that are known positive	≥200
Diagnostic specificity	lay persons that do not know their status	≥400
	lay persons that are at high risk of acquiring the infection	≥200

⁽¹⁾ For each body fluid claimed for use with the device, e.g. whole blood, urine, saliva, etc., the sensitivity and specificity of the device for self-testing in the hands of lay persons shall be defined against the confirmed patient infectious status.

⁽²⁾ The result interpretation study shall include reading and interpretation of the test results by at least 100 lay persons with each lay person subjected to reading results covering the specified range of result reactivity levels. The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

⁽³⁾ Tests shall be performed prior to the result interpretation study using whenever possible the specimen type intended by the manufacturer. The tests may be performed on contrived specimens based on the natural matrix of the respective specimen type.

⁽⁴⁾ A higher proportion of the specimens shall be in the low-positive range close to the cut-off or LOD of the test.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF HEPATITIS D VIRUS (HDV) INFECTION**Scope**

This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of hepatitis D virus (HDV) infection.

Table 1 applies to devices intended for detection (including confirmation) or quantification of the following hepatitis D virus markers: antibodies against hepatitis D virus (anti-HDV), IgM antibodies against hepatitis D virus (anti-HDV IgM), the delta antigen.

Table 2 applies to qualitative and quantitative NAT devices for HDV RNA.

Table 1. Assays for HDV markers: anti-HDV, anti-HDV IgM, delta antigen

Performance characteristic		anti-HDV	anti-HDV IgM	Delta antigen	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥100 Specifying markers of HBV coinfection	≥50 Specifying markers of HBV coinfection	≥10 Specifying markers of HBV coinfection	≥ 98 %
Diagnostic specificity	Negative specimens	≥200 Including clinical specimens ≥50 potentially interfering specimens	≥200 Including clinical specimens ≥50 potentially interfering specimens	≥200 Including clinical specimens ≥50 potentially interfering specimens	≥ 98 %

Table 2. Qualitative and quantitative NAT devices for HDV RNA

1. For target sequence amplification devices, a functionality control for each specimen (internal control) shall reflect the state of the art. This control shall as far as possible be used throughout the whole process, i.e. extraction, amplification/hybridisation, detection.
2. Genotype and/or subtype detection shall be demonstrated by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing characterised genotyped specimens.
3. Potential cross-reactivity of non-target nucleic acid sequences shall be analysed by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing selected specimens.
4. Results of quantitative NAT devices shall be traceable to international standards or calibrated reference materials, if available, and be expressed in international units utilised in the specific field of application.

Performance characteristic	Specimen	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	WHO First International Standard HDV RNA, PEI code 7657/12	NAT sensitivity and NAT LOD shall be validated by dilution series of reference materials, testing of replicates (minimum 24) at different analyte concentrations, including those with transition from positive to negative results with the respective NAT device. LOD shall be expressed as 95% positive cut-off value (IU/ml) after statistical analysis (e.g. Probit). ⁽¹⁾ quantitative NAT: definition of lower, upper quantification limit, precision, accuracy, 'linear' measuring range, 'dynamic range'. Reproducibility at different concentration levels	According to the state of the art
HDV genotype sensitivity	all relevant genotypes/subtypes, preferably from international reference materials potential substitutes for rare HDV genotypes (to be quantified by appropriate methods): plasmids; synthetic RNA	Quantitative NAT: dilution series for demonstration of quantification efficiencies	According to the state of the art
Diagnostic specificity	Blood donor specimens	Qualitative NAT: ≥ 100 Quantitative NAT: ≥ 100	According to the state of the art
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens		According to the state of the art
Carry-over	High HDV RNA positive; HDV RNA negative	At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.	According to the state of the art
Whole system failure rate	HDV RNA low-positive	≥ 100 HDV RNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.	$\geq 99\%$ positive

⁽¹⁾ Reference: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OF MARKERS OF VARIANT CREUTZFELDT-JACOB (vCJD) DISEASE**Scope**

This Annex applies to devices intended for detection of markers of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD).

Table 1 applies to devices intended for detection of markers of vCJD.

Table 1. Devices for detection of markers of vCJD

Performance characteristic	Material	Number of specimens	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	vCJD brain spikes in human plasma (WHO reference number NHBV0/0003)	≥24 replicates of each of three dilutions of the material WHO number NHBV0/0003 (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	23 of the 24 replicates detected at 1×10^4
	vCJD spleen spikes in human plasma (10% spleen homogenate — NIBSC reference number NHSY0/0009)	≥24 replicates of each of three dilutions of the material NIBSC number NHSY0/0009 (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	23 of the 24 replicates detected at 1×10
Diagnostic sensitivity	Specimens from appropriate animal models	As many specimens as reasonably possible and available, and ≥10 specimens	90%
	Specimens from humans with known clinical vCJD	As many specimens as reasonably possible and available, and ≥10 specimens	90%
		Only in cases where 10 specimens are not available: — the number of specimens tested shall be between 6 and 9 — all available specimens shall be tested	max. one false negative result
Analytical specificity	Potentially cross-reacting specimens	≥100	
Diagnostic specificity	Normal human plasma specimens from area of low bovine spongiform encephalopathy (BSE) exposure	≥5 000	≥ 99,5 %

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTION

Scope

This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of cytomegalovirus (CMV) infection.

Table 1 applies to first-line assays for total antibodies against CMV (total anti-CMV) and IgG antibodies against CMV (anti-CMV IgG).

Table 2 applies to qualitative and quantitative NAT devices for CMV DNA.

Table 1. First-line assays: total anti-CMV and anti-CMV IgG

Performance characteristic	Specimens	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥400 including specimens from recent and past CMV infection, low and high positive titre specimens	≥ 99% sensitivity for confirmable past infection ⁽¹⁾ ; overall sensitivity including recent infection ⁽²⁾ shall be at least equivalent to the comparator device
	Seroconversion panels	To be tested when available	Diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art
Analytical sensitivity	Standards	WHO International Standard anti-CMV IgG (PEI-code 136616/17) In case of titre determinations and quantitative statements	
Diagnostic specificity	Negative specimens	≥400 ⁽³⁾ CMV negative specimens from unselected donors, as compared to another CMV test.	≥ 99%
	Hospitalised patients ⁽⁴⁾	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting ⁽⁵⁾ specimens	≥100 in total (e.g. RF+, related viruses or other infectious agents, pregnant women, etc.)	

⁽¹⁾ Including testing of other CMV parameters (e.g. CMV-IgM, avidity, immunoblot) or previous / follow-up specimens to assess true specimen status.

⁽²⁾ Supplementary testing to confirm recent CMV infection (primary or re-infection): e.g. CMV-IgM, IgG-avidity, immunoblot analysis.

⁽³⁾ Corresponding to an initial number of 1000 donors at an assumed CMV prevalence of 60 %.

⁽⁴⁾ Including pre-transplant recipients.

⁽⁵⁾ Including related β-herpes viruses (HHV-6, HHV-7).

Table 2. Qualitative and quantitative NAT devices for CMV DNA

1. For target sequence amplification devices, a functionality control for each specimen (internal control) shall reflect the state of the art. This control shall as far as possible be used throughout the whole process, i.e. extraction, amplification/hybridisation, detection.
2. Genotype and/or subtype detection shall be demonstrated by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing characterised genotyped specimens.
3. Potential cross-reactivity of non-target nucleic acid sequences shall be analysed by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing selected specimens.
4. Results of quantitative NAT devices shall be traceable to international standards or calibrated reference materials, if available, and be expressed in international units utilised in the specific field of application.

Performance characteristic	Specimens	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	WHO First International Standard Human CMV DNA (09/162; 5 000 000 IU/vial) (or calibrated reference materials)	NAT sensitivity and NAT LOD shall be validated by dilution series of reference materials, testing of replicates (minimum 24) at different analyte concentrations, including those with transition from positive to negative results with the respective NAT device. LOD shall be expressed as 95% positive cut-off value (IU/ml) after statistical analysis (e.g. Probit). ⁽¹⁾ quantitative NAT: definition of lower, upper quantification limit, precision, accuracy, 'linear' measuring range, 'dynamic range'. Reproducibility at different concentration levels	According to the state of the art
Diagnostic sensitivity CMV Strain sensitivity	Patient specimens determined as CMV DNA positive by comparator device Dilution series of CMV positive cell cultures may serve as potential substitutes	Qualitative NAT: ≥ 100 Quantitative NAT: ≥ 100 dilution series for demonstration of quantification efficiencies	According to the state of the art
Diagnostic specificity	Blood donor specimens	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	According to the state of the art

Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥20 specimens in total Including human specimens positive for related human herpesviruses, e.g. EBV, HHV6, VZV Herpesvirus positive cell cultures may serve as potential substitutes	According to the state of the art
Carry-over	High CMV DNA positive; CMV DNA negative	At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.	According to the state of the art
Whole system failure rate	CMV DNA low-positive	≥100 CMV DNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.	≥99% positive

(¹) Reference: European Pharmacopoeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV) INFECTION

Scope

This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of Epstein-Barr virus (EBV) infection.

Table 1 applies to first-line assays for IgG antibodies against viral capsid antigen of EBV (anti-EBV VCA IgG).

Table 2 applies to qualitative and quantitative NAT devices for EBV DNA.

Table 1: First-line assays: anti-EBV VCA IgG

Performance characteristic	Specimens	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥400 including specimens from recent and past EBV infection, low and high positive titre specimens	≥ 99% for confirmable past infection ⁽¹⁾ ; overall sensitivity including recent infection ⁽²⁾ shall be at least equivalent to the comparator device
	Seroconversion panels	To be tested when available	diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art
Analytical sensitivity	Standards	International reference reagents, when available	
Diagnostic specificity	Negative specimens	≥ 200 ⁽³⁾ EBV negatives from unselected donors as compared to another EBV device	≥ 99%
	Hospitalised patients ⁽⁴⁾	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total (e.g. RF+, related viruses or other infectious agents, pregnant women, etc.)	

⁽¹⁾ Including testing of other EBV markers and parameters (e.g. VCA-IgM, EBNA-1 IgG, immunoblot) or previous / follow-up specimens to assess the true specimen status.

⁽²⁾ Supplementary testing to confirm recent EBV infection: e.g. VCA-IgM, IgG-avidity, immunoblot analysis.

⁽³⁾ At an assumed EBV prevalence of 80 % corresponding to an initial number of 1000 donors.

⁽⁴⁾ Including pre-transplant recipients.

Table 2. Qualitative and quantitative NAT devices for EBV DNA

1. For target sequence amplification devices, a functionality control for each specimen (internal control) shall reflect the state of the art. This control shall as far as possible be used throughout the whole process, i.e. extraction, amplification/hybridisation, detection.
2. Genotype and/or subtype detection shall be demonstrated by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing characterised genotyped specimens.
3. Potential cross-reactivity of non-target nucleic acid sequences shall be analysed by appropriate primer or probe design validation and shall also be validated by testing selected specimens.
4. Results of quantitative NAT devices shall be traceable to international standards or calibrated reference materials, if available, and be expressed in international units utilised in the specific field of application.

Performance characteristic	Specimens	Specimen numbers, features, use	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	WHO First International Standard Human EBV DNA (09/260; 5 000 000 IU/vial) (or calibrated reference materials)	NAT sensitivity and NAT LOD shall be validated by dilution series of reference materials, testing of replicates (minimum 24) at different analyte concentrations, including those with transition from positive to negative results with the respective NAT device. LOD shall be expressed as 95% positive cut-off value (IU/ml) after statistical analysis (e.g. Probit). ⁽¹⁾ quantitative NAT: definition of lower, upper quantification limit, precision, accuracy, 'linear' measuring range, 'dynamic range'. Reproducibility at different concentration levels	According to the state of the art
Diagnostic sensitivity EBV strain sensitivity	Patient specimens determined as EBV DNA positive by comparator device Dilution series of EBV positive cell cultures may serve as potential substitutes	Qualitative NAT: ≥ 100 Quantitative NAT: ≥ 100 dilution series for demonstration of quantification efficiencies	
Diagnostic specificity	Negative specimens	Qualitative NAT: ≥ 500 Quantitative NAT: ≥ 100	According to the state of the art
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥ 20 specimens in total Including human specimens positive for related human herpesviruses, e.g. CMV, HHV6, VZV Herpesvirus positive cell cultures may serve as potential substitutes	According to the state of the art

Carry-over	High EBV DNA positive; EBV DNA negative	At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.	According to the state of the art
Whole system failure rate	EBV DNA low-positive	≥100 EBV DNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a virus concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off virus concentration.	≥99% positive

(¹) Reference: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OF MARKERS OF *TREPONEMA PALLIDUM* INFECTION

Scope

This Annex applies to devices intended for detection of markers of *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

Table 1 applies to first-line assays for antibodies against *T. pallidum* (anti-*T.pallidum*).

Table 2 applies to confirmatory and supplemental anti-*T.pallidum* assays.

Table 1. First-line assays: anti-*T.pallidum*

Performance characteristic	Specimens	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥200 positive specimens in total, at different stages of the infection if available, including high positive and low positive specimens, identified as positive by at least two different serological tests (one of which is an enzyme immunoassay) for different antibodies to <i>T.pallidum</i>	≥99.5% overall sensitivity
	Seroconversion panels	At least 1 seroconversion panel, ≥1 if possible, including individual specimens from the early infection phase	Diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art.
Analytical sensitivity	Standards	WHO international standards NIBSC code 05/132, when available	
Diagnostic specificity	Unselected blood donors (including first-time donors) ⁽¹⁾	≥5 000	≥99,5%
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total including the following specimens: positive for <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> confirmed by IgG immunoblot; anti-HIV positive; RF+; other related microbial/infectious agents; systemic lupus erythematosus (SLE) patients; antiphospholipid antibody positive; pregnant women etc.	

⁽¹⁾ Blood donor populations shall be investigated from at least two blood donation centres and consist of consecutive blood donations, which have not been selected to exclude first-time donors.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF *TRYPANOSOMA CRUZI* INFECTION

Scope

This Annex applies for devices intended for detection or quantification of markers of *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) infection.

Table 1 applies to first-line assays for antibodies against *T. cruzi* (anti-*T. cruzi*).

Table 2 applies to confirmatory and supplemental anti-*T. cruzi* assays.

Table 3 applies to qualitative and quantitative NAT devices for *T. cruzi* DNA.

Table 1. First-line assays: anti-*T. cruzi*

Performance characteristic	Specimens	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥400 positive specimens, including highly positive confirmed by at least two different serological tests for different antibodies to <i>T. cruzi</i> . Of those 400, ≥25 parasite positive specimens which have been confirmed by direct detection.	99.5% overall sensitivity
	Seroconversion panels	To be defined when available	Diagnostic sensitivity during seroconversion shall represent the state of the art
Analytical sensitivity	Standards	WHO international standards NIBSC code: 09/186 NIBSC code: 09/188	
Diagnostic specificity	Unselected donors (including first-time donors) ⁽¹⁾	≥5 000	≥99,5%
	Hospitalised patients	≥200	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total including the following specimens: positive for anti- <i>Toxoplasma gondii</i> ; at least 5 specimens positive for anti- <i>Leishmania</i> ; RF+; related microbial agents or other infectious agents; SLE patients; antiphospholipid antibody positive patients; pregnant women, etc.	

⁽¹⁾ Blood donor populations shall be investigated from at least two blood donation centres and consist of consecutive blood donations, which have not been selected to exclude first-time donors.

Performance characteristic	Specimens	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Analytical sensitivity	Characterized in-house reference preparation (as long as international reference materials are not available)	NAT sensitivity and NAT LOD shall be validated by dilution series of reference materials, testing of replicates (minimal 24) at different analyte concentrations, including those with transition from positive to negative results with the respective NAT device. LOD shall be expressed as 95% positive cut-off value (IU/ml) after statistical analysis (e.g. Probit). ⁽¹⁾	According to the state of the art
Diagnostic sensitivity: different <i>T.cruzi</i> strains / isolates	Patient specimens from different regions determined as <i>T.cruzi</i> DNA positive by comparator device; sequence variants	≥100 Dilution series of <i>T.cruzi</i> positive cell cultures (isolates) or <i>T.cruzi</i> positive materials from animal models may serve as potential substitutes	According to the state of the art
Diagnostic specificity	Negative specimens	≥100	According to the state of the art
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥10 human specimens positive for other parasites, e.g. <i>Plasmodium</i> species, <i>Trypanosoma brucei</i> . Positive cell cultures may serve as potential substitutes	According to the state of the art
Carry-over		At least five runs with alternating high-positive and negative specimens shall be performed during robustness studies. The <i>T.cruzi</i> titres of the high positive specimens shall be representative of high <i>T.cruzi</i> titres occurring naturally.	According to the state of the art
Whole system failure rate		≥100 <i>T.cruzi</i> DNA low-positive specimens shall be tested. These specimens shall contain a <i>T.cruzi</i> concentration equivalent to three times the 95 % positive cut-off <i>T.cruzi</i> concentration.	≥99% positive

⁽¹⁾ Reference: European Pharmacopeia 9.0, 2.6.21 Nucleic acid amplification techniques, Validation.

COMMON SPECIFICATIONS FOR DEVICES INTENDED FOR DETECTION OR QUANTIFICATION OF MARKERS OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 INFECTION

Scope

This Annex applies to devices intended for detection or quantification of markers of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection.

Table 1 applies to the following first-line assays (including rapid tests) for antibodies against SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2): total antibody, IgG-only, IgG combined with IgM and/or IgA.

Table 2 applies to first-line assays (including rapid tests) for detection of anti-SARS-CoV-2 IgM and/or IgA.

Table 3 applies to confirmatory or supplemental assays for anti-SARS-CoV-2.

Table 4 applies to antigen SARS-CoV-2 tests, including rapid antigen tests.

Table 5 applies to NAT assays for SARS-CoV-2 RNA.

Table 6 applies to SARS-CoV-2 antigen self-tests which have already undergone a performance evaluation for professional use.

Table 7 applies to SARS-CoV-2 antibody self-tests which have already undergone a performance evaluation for professional use.

Table 1: First-line assays (including rapid tests) for anti-SARS-CoV-2: total antibody, IgG-only, IgG combined ⁽¹⁾ with IgM and/or IgA

Performance characteristic	Specimen	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	<p>≥400 including specimens from early infection and post seroconversion ⁽²⁾ (within the first 21 days and after 21 days following the onset of symptoms); including specimens from asymptomatic or subclinical and mildly symptomatic (outpatient treatment) individuals; including specimens with low and high titers; including specimens from vaccinated individuals where appropriate ⁽³⁾; consideration of genetic variants</p>	<p>≥90% sensitivity ⁽⁴⁾ for specimens taken >21 days after onset of symptoms ⁽⁵⁾; overall sensitivity including the early infection phase shall be at least equivalent to the comparator device ⁽⁶⁾</p>
	Seroconversion panels	As far as available	Seroconversion sensitivity comparable to other CE-marked devices

Analytical sensitivity	Reference preparations	WHO International Standard (IS) for anti- SARS-CoV-2 (NIBSC code 20/136); WHO International Reference Panel (RP) for anti-SARS-CoV-2 antibodies (NIBSC codes 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	IS: for titre determinations / quantitative (?) result output; RP: all antibody assays
Diagnostic specificity	Negative specimens ⁽⁸⁾	≥400 specimens from non-infected and non-vaccinated individuals ⁽⁹⁾	>99% specificity ⁽¹⁰⁾
		≥200 hospitalised patients (without SARS-CoV-2 infection)	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total including RF+, pregnant women, specimens with antibodies against endemic human coronaviruses 229E, OC43, NL63, HKU1 and other pathogens of respiratory diseases such as influenza A, B, RSV etc.	

⁽¹⁾ Performance claim of the combined overall result; for devices with separate claims for IgM and/or IgA, see table 2.

⁽²⁾ Details on the time interval between specimen taking and onset of symptoms (or time of infection, if available) shall be provided.

⁽³⁾ The manufacturer shall provide a justification of the suitability and timing for sensitivity evaluation of the relevant antibodies in vaccinated individuals.

⁽⁴⁾ Based on confirmed positive SARS-CoV-2 NAT result.

⁽⁵⁾ Claims for sensitivity shall be specified in relation to the time between specimen taking after symptom onset or the initial PCR diagnosis and the test.

⁽⁶⁾ CE marked under Regulation (EU) 2017/746 as class D, if available.

⁽⁷⁾ This applies to quantitative assays if they are also first-line assays.

⁽⁸⁾ Negative specimens shall be from individuals with no history of SARS-CoV-2 infection (if available pre-pandemic).

⁽⁹⁾ Individuals vaccinated against an antigen different from that used in the device may be included, if appropriate.

⁽¹⁰⁾ False positive results shall be resolved by re-testing in other SARS-CoV-2 serological assays, if necessary with different test design and antigen coating compared to the initial test, and/or confirmatory testing.

Table 2: First-line assays (including rapid tests) for anti-SARS-CoV-2: IgM and/or IgA detection

Performance characteristic	Specimen	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥200 ⁽¹⁾ Specimens ⁽²⁾ with a significant proportion from the early phase of the infection (within 21 days after onset of symptoms) compared to specimens past seroconversion (>21 days after onset of symptoms); including specimens from asymptomatic, subclinical, mildly symptomatic (outpatient treatment) individuals; including freshly ⁽³⁾ vaccinated individuals if appropriate; consideration of genetic variants	≥80% sensitivity ⁽⁴⁾ for specimens taken during the first 21 days after symptom onset ⁽⁵⁾ ; overall sensitivity shall be at least equivalent to the comparator device ⁽⁶⁾ of the same type (i.e. IgM and/or IgA)

Seroconversion panels	As far as available	Seroconversion sensitivity comparable to other CE-marked devices	
Analytical sensitivity	Standards	N/A	N/A
Diagnostic specificity	Negative specimens ⁽⁷⁾	≥200 specimens from non-infected and non-vaccinated individuals ⁽⁸⁾	≥98% specificity ⁽⁹⁾
		≥100 from hospitalised patients (without SARS-CoV-2 infection)	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥100 in total including RF+, pregnant women, specimens with antibodies against endemic human coronaviruses 229E, OC43, NL63, HKU1 and other pathogens of respiratory diseases such as influenza A, B, RSV etc.	

⁽¹⁾ In case of devices detecting both IgM and IgA, 200 per marker IgM and IgA.

⁽²⁾ Details on the time interval between specimen taking and onset of symptoms (or time of infection, if available) shall be provided.

⁽³⁾ The manufacturer shall provide a justification of the suitability and timing for sensitivity evaluation of IgM and IgA in vaccinated individuals.

⁽⁴⁾ Diagnosis based on confirmed positive SARS-CoV-2 NAT result.

⁽⁵⁾ Claims for sensitivity shall be specified in relation to the time between specimen taking after symptom onset or the initial PCR diagnosis and the test.

⁽⁶⁾ CE marked under Regulation (EU) 2017/746 as class D, if available.

⁽⁷⁾ Negative specimens shall be from individuals with no history of SARS-CoV-2 infection (if available pre-pandemic).

⁽⁸⁾ Individuals vaccinated against an antigen different from that used in the device may be included, if appropriate.

⁽⁹⁾ False positive results shall be resolved by re-testing in other SARS-CoV-2 serological assays, if necessary with different test design and antigen coating compared to the initial test, and/or confirmatory testing. Clarification of false positive results may additionally include testing for presence of other anti-SARS-CoV-2 antibody types (IgA, IgG, total antibody).

Table 3: Confirmatory or supplemental ⁽¹⁾ assays for anti-SARS-CoV-2

Performance characteristic	Specimen	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥200 including specimens pre and post seroconversion (within the first 21 days and after 21 days following the onset of symptoms)	Correct determination as “positive” (or “indeterminate”)
	Seroconversion panels/low titre panels	as far as available	

Analytical sensitivity	Standards	N/A	N/A
Diagnostic specificity	Negative specimens ^(?)	≥200 from non-infected / non-vaccinated population	No false positive results; correct determination as “negative” (or “indeterminate”)
		≥200 from hospitalised patients (without SARS-CoV-2 infection)	
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥50 in total including specimens with antibodies against endemic human coronaviruses 229E, OC43, NL63, HKU1 and other pathogens of respiratory diseases such as influenza A, B, RSV etc.; including specimens with indeterminate or false positive results in other anti-SARS-CoV-2 assays	

⁽¹⁾ E.g. immunoblot with antigens different from those used in the initial antibody test.

^(?) Negative specimens shall be from individuals with no history of SARS-CoV-2 infection (if available pre-pandemic).

Table 4: Antigen assays (including rapid tests): SARS-CoV-2

Performance characteristic	Specimen	Specimen number, features, use	Acceptance criteria
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	≥100 ⁽¹⁾ NAT positive specimens ^(?) from early infection within the first 7 days after symptom onset ^(?) ; specimens shall represent naturally occurring viral loads ⁽¹⁾ ; consideration of genetic variants ^(?) ; consideration of variations in specimen collection and/or specimen handling ⁽⁶⁾	Detection of >80% (rapid tests); detection of >85% (lab-based assays ^(?)); relative to SARS-CoV-2-NAT ⁽⁸⁾ , ^(?)
Analytical sensitivity	Standards	As soon as available	Establishment of a LOD ⁽¹⁰⁾
Diagnostic specificity	Negative specimens	≥300 from non-infected individuals	Specificity >98% (rapid tests) Specificity >99% (lab-based assays ^(?))
		≥100 from hospitalised patients	Potential limitations for specificity, if any, shall be identified
Cross-reactivity	Potentially cross-reacting specimens	≥50 in total including virus-positive specimens of endemic human coronaviruses 229E, OC43, NL63, HKU1; influenza A, B, RSV, and other pathogens of respiratory diseases, eligible for differential diagnosis; including bacteria ⁽¹¹⁾ present in the specimen taking area	

- (¹) If the device is intended to be used for more than one specimen type, 100 specimens shall be required for each specimen type. If this is not possible in exceptional circumstances (e.g. if specimen collection is very invasive), the manufacturer shall provide a justification and evidence of matrix equivalence.
- (²) Specimen taking shall be matched for antigen and NAT testing, e.g., two simultaneous specimens from each individual or optimally NAT- and antigen testing from the same specimen (e.g. from the eluate of one swab); the buffer/transport medium shall be compatible with antigen testing; any volume change in the buffer/medium for specimen uptake between antigen and NAT device shall be clearly communicated.
- (³) Or time of infection, if known, taking into account the incubation time.
- (⁴) I.e., without preselection; the viral loads and their distribution shall be shown, e.g. characterized by Ct-values of RT-PCR; or transformed into viral load per ml of specimen, if applicable.
- (⁵) Depending on the design of the device and nature of the genetic variant. For the purpose of evaluation, at least 3 specimens shall be represented for each relevant genetic variant.
- (⁶) Specimen collection and extraction items such as swabs, extraction buffers, etc., shall be part of the evaluation. If proprietary specimen taking/preparation is not included in the device, device performance shall be investigated for an applicable range of specimen taking devices. If the specimen is not tested immediately, e.g. after a certain transport time, stability of the antigen shall be investigated.
- (⁷) Other than rapid tests, i.e. formal laboratory-based devices e.g. enzyme immunoassay, automated tests, etc.
- (⁸) The sensitivity of $\geq 80\%$, $\geq 85\%$ respectively, shall be for all specimen types claimed. All claimed specimen types shall be compared with paired NAT results from nasopharyngeal specimens.
- (⁹) The relationship between the sensitivity of the antigen test and of the NAT shall be demonstrated; sensitivity may be shown relating to different viral load ranges and to the threshold of infectivity. The NAT and extraction method used shall be described.
- (¹⁰) Unless there is an available international standard, analytical sensitivity may be tested by dilution series of in-house virus preparations, comparatively with other antigen tests and NAT; if inactivated virus is used, the effect of inactivation and freeze/thawing on the antigen shall be investigated.
- (¹¹) E.g. staphylococci and streptococci expressing protein A or G.

Table 5: NAT devices for SARS-CoV-2 RNA

Performance characteristic	Specimen	SARS-CoV-2 RNA qualitative	SARS-CoV-2 RNA quantitative
Sensitivity			
Analytical sensitivity; LOD	WHO First International Standard SARS-CoV-2 RNA (NIBSC code 20/146; 7.70 Log ₁₀ IU/mL) Secondary standards calibrated against WHO IS	According to Ph. Eur. NAT validation guideline: several dilution series into borderline concentration; statistical analysis (e.g. Probit analysis) on the basis of at least 24 replicates; calculation of 95 % cut-off value	According to Ph. Eur. NAT validation guideline: several dilution series of calibrated reference preparations into borderline concentration; statistical analysis (e.g. Probit analysis) on the basis of at least 24 replicates; calculation of 95 % cut-off value as LOD
Quantification limit; quantification features	WHO First International Standard SARS-CoV-2 RNA (NIBSC code 20/146; 7.70 Log ₁₀ IU/mL) Secondary standards calibrated against WHO IS		Dilutions (half-log ₁₀ or less) of calibrated reference preparations; determination of lower, upper quantification limit, LOD, precision, accuracy, “linear” measuring range, “dynamic range”. Synthetic target nucleic acid may be used as secondary standard to achieve higher concentration levels. Reproducibility at different concentration levels to be shown

Diagnostic sensitivity: different SARS-CoV-2 RNA strains	Patient specimens determined as SARS-CoV-2 RNA positive by comparator device from different regions and outbreak clusters; sequence variants Dilution series of SARS-CoV-2 positive cell cultures (isolates) may serve as potential substitutes	≥100 ⁽¹⁾	
Quantification efficiency	SARS-CoV-2 RNA positive patient specimens from different regions and outbreak clusters; sequence variants with quantitative values obtained by comparator device Dilution series of SARS-CoV-2 RNA positive cell cultures may serve as potential substitutes		≥100
Inclusivity	<i>In silico</i> analysis ⁽²⁾ ; at least two independent target gene regions in one test run (dual-target design)	Evidence of suitable device design: primer/probe sequence alignments with published SARS-CoV-2 sequences	Evidence of suitable device design: primer/probe sequence alignments with published SARS-CoV-2 sequences

Specificity

Diagnostic specificity	SARS-CoV-2 RNA negative human specimens	≥500	≥100
<i>In silico</i> analysis ⁽²⁾		Evidence of suitable device design (sequence alignments); regular check of primer/probe sequences against sequence data bank entries	Evidence of suitable device design evidence (sequence alignments); regular check of primer/probe sequences against sequence data bank entries
Cross-reactivity	specimens positive (various concentrations) for related human coronaviruses 229E, HKU1, OC43, NL63, MERS coronavirus; SARS CoV-1 if available; Influenza virus A, B; RSV; <i>Legionella pneumophila</i> ; positive cell cultures may serve as potential substitutes	≥20 in total	≥20 in total

Robustness

Carry-over		At least 5 runs using alternating high positive and negative specimens. The virus titres of the high positive specimens shall be representative of high virus titres occurring naturally.	At least 5 runs using alternating high positive (known to occur naturally) and negative specimens
------------	--	---	---

Inhibition		Internal control preferably to go through the whole NAT procedure	Internal control preferably to go through the whole NAT procedure
Whole system failure rate leading to false negative results: 99/100 assays positive		≥100 specimens virus-spiked with 3 × the 95 % positive cut-off concentration (3 x LOD)	≥100 specimens virus-spiked with 3 × the 95 % positive cut-off concentration (3 x LOD)

(¹) If the device is intended to be used for more than one specimen type, 100 specimens shall be required for each specimen type. If this is not possible in exceptional circumstances (e.g. if specimen collection is very invasive), the manufacturer shall provide a justification and evidence of matrix equivalence.

(²) The manufacturer shall document evidence of proactive regular surveillance checks against updated data bank entries in the post-market performance follow-up report.

Table 6: Additional requirements for SARS-CoV-2 antigen self-tests (¹)

Performance characteristic	Specimens (²)	Number of lay persons
Result interpretation (³)	Interpretation of results (⁴) by lay persons reflecting the following range of reactivity levels: — non-reactive — reactive — weak reactive (⁵) — invalid	≥100
Diagnostic sensitivity (⁶)	Lay persons that are known antigen positive (⁷) (⁸)	≥ 30
Diagnostic specificity (⁹)	Lay persons that do not know their status (⁵)	≥60

(¹) It is assumed that the underlying performance of the self-test has already been previously demonstrated with the evaluation/assessment of a professional test of the same design as the respective self-test under evaluation. In case for the self-use specimens in question there is no corresponding professional test variant, comparison shall be made with the standard specimen type (e.g. nasopharyngeal swabs for antigen test, serum or plasma for antibody test) of the corresponding professional test.

(²) For each self-use specimen type claimed with the device (e.g. nasal specimen, sputum, saliva, whole blood, etc.).

(³) The result interpretation study shall include reading and interpretation of the test results by at least 100 lay persons, with each lay person subjected to reading results covering the specified range of result reactivity levels. The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

(⁴) Tests shall be performed prior to the result interpretation study using whenever possible the specimen type intended by the manufacturer. Tests may be performed on contrived specimens based on the natural matrix of the respective specimen type.

(⁵) A higher proportion of the specimens shall be in the low-positive range close to the cut-off or LOD of the test.

(⁶) In comparison to RT-PCR. The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

(⁷) Individuals unaware of the professional diagnostic result prior to self-testing, and performing the entire test procedure from specimen collection and specimen pre-treatment (swab, buffer extraction, etc.) to reading.

(⁸) Subjects up to about 7 days after symptom onset.

(⁹) The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

Table 7: Additional requirements for SARS-CoV-2 antibody self-tests ⁽¹⁾

Performance characteristic	Specimens ⁽²⁾	Number of lay persons
Result interpretation ⁽³⁾	Interpretation of results ⁽⁴⁾ by lay persons reflecting the following range of reactivity levels: — non-reactive — reactive — weak reactive ⁽⁵⁾ — invalid	≥100
Diagnostic sensitivity ⁽⁶⁾	Lay persons that are known antibody positive ⁽⁷⁾	≥100
Diagnostic specificity ⁽⁸⁾	Lay persons that do not know their status ⁽⁵⁾	≥100

⁽¹⁾ It is assumed that the underlying performance of the self-test has already been previously demonstrated with the evaluation/assessment of a professional test of the same design as the respective self-test under evaluation. In case for the self-use specimens in question there is no corresponding professional test variant, comparison shall be made with the standard specimen type (e.g. nasopharyngeal swabs for antigen test, serum or plasma for antibody test) of the corresponding professional test.

⁽²⁾ For each self-use specimen type claimed with the device (e.g. nasal specimen, sputum, saliva, whole blood, etc.).

⁽³⁾ The result interpretation study shall include reading and interpretation of the test results by at least 100 lay persons, with each lay person subjected to reading results covering the specified range of result reactivity levels. The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

⁽⁴⁾ Tests shall be performed prior to the result interpretation study using whenever possible the specimen type intended by the manufacturer. Tests may be performed on contrived specimens based on the natural matrix of the respective specimen type.

⁽⁵⁾ A higher proportion of the specimens shall be in the low-positive range close to the cut-off or LOD of the test.

⁽⁶⁾ With previous history of initial RT-PCR-confirmed infection for SARS-CoV-2; in comparison to a previous confirmed antibody result. The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

⁽⁷⁾ Individuals unaware of the professional diagnostic result prior to self-testing, and performing the entire test procedure from specimen collection and specimen pre-treatment (swab, buffer extraction, etc.) to reading.

⁽⁸⁾ The manufacturer shall determine the concordance between lay person reading and professional user reading.

GÖRÜŞ FORMU

Görüş Bildiren Kurum:

Taslağın Genel Üzerindeki Görüş ve Değerlendirme		
Mevcut Metin	Taslak Metin	Öneri/Teklif Metni
Değerlendirme		
Değerlendirme		
Değerlendirme		

NOT: Mevcut metin ve taslak metin sütunları karşılaştırma cetveli ile aynı renk ve biçimde oluşturulur. Teklif metni ile yapılacak değişiklikler ise farklı renkte gösterilir.

EK I

GENEL ORTAK SPESİFİKASYONLAR

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

Performans karakteristikleri	Gereklilik
(AB) 2017/746 Tüzüğü'nün Ek I'inin 9.1 numaralı maddesinin (a) ve (b) bentlerinde, 9.3 numaralı maddesinde ve 9.4 numaralı maddesinin (a) bendinde belirtilen tüm performans karakteristikleri	<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">- uyumsuz numunenin başka cihazlarda değerlendirilmesi ile- alternatif bir yöntem veya belirteç kullanılması ile- hastanın klinik durumunun ve tanısının gözden geçirilmesi ile- takip numunelerinin test edilmesi ile. <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 antikoları saptamaya yönelik cihazlar için imalatçının lot test kriterleri; her lotun ilgili antijenleri, epitoplari ve antikoları tutarlı bir şekilde tespit etmesini ve beyan edilen numune tipleri için uygun olmasını garanti eder. <p>9. Tarama analizleri için imalatçının lot salıverilme testleri, ilgili analit için en az 100 negatif numune içerir ⁽¹⁾.</p>
⁽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 hastalıkların 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 eşdeğerliğinin 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"> — İlişkili enfeksiyonları temsil eden numuneler,

	<ul style="list-style-type: none">— Multigravida (birden fazla gebelik geçirmiş) kadınlardan veya romatoid faktörü (RF) pozitif hastalardan alınan numuneler,— Ekspresyon sisteminin bileşenlerine karşı oluşan insan antikorlarını içeren numuneler (örneğin anti-E. coli veya anti-maya) <p>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.
⁽¹⁾ Bu gereklilik; Ek XIII Tablo 4, 5 ve 6'da atıfta bulunulan cihazlara uygulanmaz.	

TASLAK

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 (“imalatçı 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 ^a), Anti-JK2 (Jk ^b)	≥100	≥500	≥200
Anti-FY1 (Fy ^a), Anti-FY2 (Fy ^b)	≥100	≥500	≥200

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

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

1. Test reaktifleri

Kan grubu reaktifleri	Özgüllük testinin bir parçası olarak test edilecek minimum kontrol hücre 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			
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)			
Anti-JK1 (Anti-Jk ^a)	4					3			
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)			
Anti-JK2 (Anti-Jk ^b)	4					3			
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)			
Anti-FY1 (Anti-Fy ^a)	4					3			
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)			
Anti-FY2 (Anti-Fy ^b)	4					3			

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

(¹) Yalnızca bu antijenlere karşı reaktivitenin beyan edildiği durumlarda.

2.Kontrol materyalleri (eritrositler)

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

TASLAMA

EK III

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

Kapsam

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

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

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

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

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

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

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

Tanımlar

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

(1) "HIV serokonversiyon numuneleri":

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

(2) "erken HIV serokonversiyon numuneleri":

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

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

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

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

Tanısal özgüllük	Kan bağışçıları	≥ 200	nötralizasyondan sonra veya nötralizasyon testi mevcut değilse, numune durumunun ayrıştırılmasından sonra (after resolution) $\geq \%99,5$
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥ 200	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpraz reaktivite	Potansiyel olarak çarpraz reaksiyon veren numuneler	≥ 50	

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

1. Hedef dizi amplifikasyon (çoğaltma) cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması uygun primer veya prob tasarımı validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri kleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çarpaz 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 yararlanan uluslararası birimlerle ifade edilir.
5. Transfüzyon, transplantasyon veya hücre uygulamasına uygunluğunu değerlendirmek için kanda, kan bileşenlerinde, hücrelerde, dokularda veya organlarda veya bunların herhangi bir türevinde HIV varlığını saptamak için kullanılması amaçlanan kalitatif HIV NAT cihazları, hem HIV-1 hem de HIV-2'yi saptamak için tasarlanır.
6. Virüs tiplendirme cihazları dışındaki kalitatif HIV NAT cihazları, iki bağımsız hedef bölge kullanarak bir HIV-1 NAT hedef bölgesinin potansiyel hatasını telafi edecek şekilde tasarlanır.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	HIV-1 RNA WHO Uluslararası Standardı; HIV-2 RNA WHO Uluslararası Standardı; veya kalibre referans materyalleri	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır. LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir.(¹) Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
HIV geno-/alt tip duyarlılığı	Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler, Nadir HIV alt tipleri için potansiyel ikameler (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek) : hücre kültürü 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 yansıtabilecek şekilde pozitif numuneler (örneğin numuneler önceden seçilmemeli)	Kantitatif NAT: ≥ 100 Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
	Serokonversiyon panelleri	Kalitativ NAT: ≥ 10 panel Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

Tanısal özgüllük	Kan bağışçısı numuneler	Kalitatif NAT: ≥ 500 Kantitatif NAT: ≥ 100	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	≥ 10 insan retrovirüs pozitif numunesi (örneğin HTLV)	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma (carry-over)	Yüksek HIV RNA pozitif; HIV RNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Antikor durumuyla ilgili saptama	HIV-RNA pozitifler: anti-HIV negatif, anti-HIV pozitif	Serokonversiyon öncesi (anti-HIV negatif) ve serokonversiyon sonrası (anti-HIV pozitif) numuneler	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	HIV RNA düşük pozitif	≥ 100 HIV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir.	≥ 99 pozitif

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

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

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

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

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

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

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

TASLAK

EK IV

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

Kapsam

Bu Ek, insan T-hücresi lenfotropik virüsü (HTLV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır. Tablo 1, HTLV I veya II'ye karşı oluşan antikorlara (anti-HTLV I/II) yönelik hızlı test olmayan tarama analizlerine uygulanır. Tablo 2, anti-HTLV I/II'ye yönelik hızlı testler olan tarama analizlerine uygulanır. Tablo 3, anti-HTLV I/II'ye yönelik doğrulama analizlerine uygulanır. Tablo 4, HTLV I/II'ye yönelik NAT cihazlarına uygulanır.

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Tüm gerçek pozitif numuneler pozitif olarak tespit edilir.
	Serokonversiyon panelleri	Mevcut olduğunda tanımlanacaktır	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılığı uygulanabilir olduğunda geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde)	≥ 1000	$\geq \%99$
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 çarpaz reaksiyon veren diğer numuneler (örneğin, ilgili enfeksiyonlardan, RF+)	

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

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

Tablo 4. HTLV I/II'ye yönelik NAT cihazları

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında, her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol) geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol; mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarımı 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	<p>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.</p> <p>LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1)</p> <p>Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık".</p> <p>Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik</p>	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
HTLV I ve HTLV II genotip duyarlılığı	<p>Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler</p> <p>Nadir HTLV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): hücre kültürü süpernatantları, in vitro transkriptler, plazmidler</p>	<p>Kalitativ NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip</p> <p>Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri</p>	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

EK V

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

Kapsam

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

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

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

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

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

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

Tablo 6, HCV kişisel testlerine uygulanır.

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

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

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

		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.	HCV Ag/Ab testleri, HCV antikoruna özgü testlere kıyasla erken HCV enfeksiyonunda gelişmiş duyarlılık gösterir.
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) ⁽¹⁾	≥1 000	≥%99
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 bağışçıları dışında bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

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

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

Tanısal özgüllük	Kan bağışçıları	≥200	Yalancı pozitif sonuç olmaması /nötralizasyon olmaması
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	
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. Antijen testleri: HCV antijeni, HCV Ag/Ab (antijen saptamaya yönelik gereklilikler)

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

Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	≥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 tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çarpaz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	HCV RNA WHO Uluslararası Standardı (veya kalibre referans materyalleri)	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır. LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir.(¹) Kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

Tablo 6. HCV kişisel testlerine yönelik ilave gereklilikler

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

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

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

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

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

EK VI

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

Kapsam

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

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

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

Tablo 3, HBsAg'ye yönelik doğrulama analizlerine uygulanır.

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

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

Tablo 6, HBV kişisel testlerine uygulanır.

Tablo 1. Tarama analizleri: HBsAg, anti-HBc

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tamamsal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥ 400 anti-HBc: farklı HBV belirteçlerinin değerlendirilmesini içerecek şekilde HBsAg: farklı HBV genotiplerini / alt tiplerini / mutantlarını içerecek şekilde anti-HBc veya HBsAg: 25 adet pozitif "aynı güne ait" (numune alma işleminden itibaren ≤ 1 gün) taze serum numunesini içerecek şekilde	Genel performans, asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur.

	Serokonversiyon panelleri	HBsAg analizleri: ≥30 panel anti-HBc analizleri: Mevcut olduğunda tanımlanacaktır	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur (bu durum, uygulanabilir olduğu durumlarda anti-HBc için geçerli olur).
Analitik duyarlılık	HBsAg (ayw1/adw2 alt tipleri, HBV B4 genotipi, NIBSC kodu: 12/226) WHO Üçüncü Uluslararası Standardı		HBsAg analizleri için: <0,130 IU/ml
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) (¹)	≥5 000	≥%99,5
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)	

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

Tablo 2. Hızlı testler: HBsAg, anti-HBc

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400 farklı HBV belirteçlerinin değerlendirilmesini içerecek şekilde farklı HBV genotiplerini / alt tiplerini / mutantlarını içerecek şekilde	Genel performans, asgari olarak karşılaştırma cihazına eşdeğer olur.
	Serokonversiyon panelleri	HBsAg analizleri: ≥30 panel anti-HBc analizleri: mevcut olduğunda tanımlanacaktır.	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur (bu durum, uygulanabilir olduğu hallerde anti-HBc için geçerli olur).
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) (¹)	≥1 000	HBsAg analizleri: ≥ %99 anti-HBc analizleri: ≥ %99
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpaz 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
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz 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 aşılınmış ≥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) immünooglobulin 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 kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Analitik duyarlılık	HBV DNA WHO Uluslararası Standardı (veya kalibre referans materyalleri)	NAT duyarlılığı ve NAT LOD, ilgili NAT cihazı ile pozitiften negatif sonuçlara geçiş olanlar da dâhil olmak üzere, farklı analit konsantrasyonlarında tekrar örnekleri (en az 24) test edilerek, referans materyallerinin dilüsyon serileri ile geçerli kılınır. LOD, istatistiksel analiz (örneğin Probit) sonrasında %95 pozitif eşik değeri (IU/ml) olarak ifade edilir. (1) kantitatif NAT: alt, üst sayısal ölçüm limitlerinin tanımlanması, kesinlik, doğruluk, "lineer" ölçüm aralığı, "dinamik aralık". Farklı konsantrasyon seviyelerinde tekrarlanabilirlik	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
HBV genotip duyarlılığı	HBV DNA WHO Uluslararası Referans Paneli (HBV genotipleri) Tercihen uluslararası referans materyallerinden ilgili tüm genotipler/alt tipler, nadir HBV genotiplerinin potansiyel ikameleri (uygun yöntemlerle sayısal olarak belirlenecek): plazmidler; sentetik DNA	Kalitatif NAT: en az 10 numune/genotip veya alt tip Kantitatif NAT: sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tanısal duyarlılık	Kullanıcıların rutin koşullarını yansıtacak şekilde pozitif numuneler (numuneler önceden seçilmemeli)	Kantitatif NAT: ≥ 100 Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

	Serokonversiyon panelleri	Kalitatif NAT: ≥ 10 panel Başka bir NAT sistemi ile karşılaştırmalı sonuçlar paralellik oluşturur.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tanısal özgüllük	Kan bağışçısı numuneleri	Kalitatif NAT: ≥ 500 Kantitatif NAT: ≥ 100	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
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	≥ 100 HBV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonu içerir.	≥ 99 pozitif

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

Tablo 6. HBV kişisel testlerine yönelik ilave gereklilikler

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

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

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

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

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

TASLAK

EK VII

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

Kapsam

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

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

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

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

Performans karakteristikleri		anti-HDV	anti-HDV IgM	Delta antijen	Kabul kriterleri
Tansal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥100 HBV koenfeksiyonunun belirteçlerini gösteren	≥50 HBV koenfeksiyonunun belirteçlerini gösteren	≥10 HBV koenfeksiyonunun belirteçlerini gösteren	≥% 98
Tansal 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	Kalitativ NAT: ≥ 100 Kantitatif NAT: ≥ 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	≥ 100 HDV RNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonu içerir.	≥ 99 pozitif

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

EK VIII

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

Kapsam

Bu Ek, varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı (vCJD) belirteçlerinin saptanmasına yönelik cihazlara 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 ≥ 24 tekrar örneği (1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6)	1×10^4 '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 ≥ 24 tekrar örneği (1×10 , 1×10^2 , 1×10^3)	1×10 'da saptanan 24 tekrar örneğinin 23'ü
Tamsal duyarlılık	Uygun hayvan modellerinden numuneler	≥ 10 numune olması kaydı ile mümkün olduğunca fazla sayıda numune	%90
	Klinik vCJD'li olduğu bilinen insanlardan numuneler	≥ 10 numune olması kaydı ile mümkün olduğunca fazla sayıda numune	%90
		Sadece 10 numunenin mevcut olmadığı durumlarda: — Test edilen numune sayısı 6 ile 9 arasında olur. — Mevcut tüm numuneler test edilir.	En fazla bir yalancı negatif sonuç
Analitik özgüllük	Potansiyel olarak çapraz reaksiyon gösteren numuneler	≥ 100	
Tamsal özgüllük	Bovın süngerimsi ensefalopati (BSE) ile karşılaşmanın az olduğu bölgelerden normal insan plazma numuneleri	≥ 5 000	%99,5

	CMV pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir	Sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	
Tanısal özgüllük	Kan bağışçısı numuneleri	Kalitatif NAT: ≥ 500 Kantitatif NAT: ≥ 100	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Çarpraz-reaktivite	Potansiyel olarak çarpraz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥ 20 numune EBV, HHV6, VZV gibi ilişkili insan herpes virüslerine yönelik pozitif insan numunelerini içerecek şekilde Herpesvirüs pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Taşınarak bulaşma	Yüksek CMV DNA pozitif; CMV DNA negatif	Tutarlılık çalışmaları süresince, en az beş kez ardışık yüksek pozitif ve negatif numunelerle çalışılır. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Geçerli ve güncel teknolojiye göre
Tüm sistem hata oranı	CMV DNA düşük pozitif	≥ 100 CMV DNA düşük pozitif numune test edilir. Bu numuneler, %95 pozitif eşik virüs konsantrasyonunun üç misline eşdeğer bir virüs konsantrasyonunu içerir.	≥ 99 pozitif
(1) Referans: Avrupa Farmakopesi 9.0, 2.6.21 Nükleik asit amplifikasyon teknikleri, Validasyon.			

EK X

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

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

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

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

Tablo 1: Tarama analizleri: anti-EBV VCA IgG

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

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

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

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

⁽⁴⁾ Transplantasyon öncesi alıcılar dâhil.

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

1. Hedef dizi amplifikasyon cihazlarında her bir numunedeki işlevsellik kontrolü (internal kontrol), geçerli ve güncel teknolojik özellikleri yansıtır. Bu kontrol mümkün olduğunca ekstraksiyon, amplifikasyon/hibridizasyon ve saptama gibi tüm süreç boyunca kullanılır.
2. Genotip ve/veya alt tip saptaması, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip numuneleri test edilerek geçerli kılınır.
3. Hedef olmayan nükleik asit dizilerinin potansiyel çapraz reaktivitesi, uygun primer veya prob tasarım validasyonu ile analiz edilir ve ayrıca seçilen numuneler test edilerek geçerli kılınır.
4. Kantitatif NAT cihazlarının sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama 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 suş duyarlılığı	Karşılaştırma cihazı tarafından EBV DNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri EBV pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir	Kalitatif NAT: ≥ 100 Kantitatif NAT: ≥ 100 Sayısal ölçüm verimliliğinin gösterilmesine yönelik dilüsyon serileri	

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

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

EK XI

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

Kapsam

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

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	Toplamda ≥ 200 pozitif numune, mevcutsa enfeksiyonun farklı evrelerinde, yüksek pozitif ve düşük pozitif numuneler içerecek şekilde, <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 ≥ 1	Serokonversiyon sırasındaki tanısal duyarlılık, geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur.
Analitik duyarlılık	Standartlar	WHO uluslararası standartları Mevcutsa, NIBSC kodu 05/132	
Tanısal özgüllük	Rastgele kan bağışçıları (ilk defa bağışta bulunanları içerecek şekilde) ⁽¹⁾	$\geq 5\ 000$	$\geq \% 99,5$
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥ 200	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥ 100	

EK XII

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 antikorlara (anti-*T. cruzi*) yönelik tarama analizlerine uygulanır.

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

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

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

Performans karakteristikleri	Numuneler	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥400 pozitif numune, <i>T. cruzi</i> 'ye karşı oluşan farklı antikorlar için en az iki farklı serolojik testle doğrulanmış yüksek düzeyde pozitif numune içerecek şekilde, Bu 400 numunenin ≥25'i doğrudan saptama ile doğrulanan parazit pozitif 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) ⁽¹⁾	≥5 000	≥ % 99,5
	Yatarak tedavi gören hastalar	≥200	
Çarpaz reaktivite	Potansiyel olarak çarpaz reaksiyon veren numuneler	Toplamda ≥100 Anti- <i>Toxoplasma gondii</i> pozitif; en az 5 anti- <i>Leishmania</i> için pozitif numune; RF+; ilişkili mikrobiyal ajanlar veya diğer enfeksiyöz ajanlar;	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar -varsa- tespit edilir.

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>	Geçerli ve güncel teknolojiye göre

EK XIII

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

Kapsam

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Serokonversiyon panelleri	Mümkün olduğu sürece	Diğer CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir serokonversiyon duyarlılığı
Analitik duyarlılık	Referans preparatları	Anti-SARS-CoV-2 için WHO Uluslararası Standardı (IS) (NIBSC kodu 20/136); Anti-SARS-CoV-2 antikorları için WHO Uluslararası Referans Paneli (RP) (NIBSC kodları 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	IS: titre tayini / kantitatif ⁽⁷⁾ sonuç çıktısı için; RP: tüm antikor analizleri
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler ⁽⁸⁾	≥400 enfekte olmayan ve aşılınmamış bireylerden alınan numuneler ⁽⁹⁾	> %99 özgüllük ⁽¹⁰⁾
		≥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	

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

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

⁽³⁾ İmalatçı, aşılınmış bireylerdeki ilgili antikorların duyarlılık değerlendirilmesi için uygunluk ve zamanlamaya ilişkin bir gerekçe sağlar.

⁽⁴⁾ Doğrulanmış pozitif SARS-CoV-2 NAT sonucunu temel alarak.

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

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

⁽⁷⁾ Bu, aynı zamanda tarama analizleriyse, kantitatif analizlere de uygulanır.

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

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

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

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

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

Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥ 200 ⁽¹⁾ Serokonversiyon sonrası (semptomların başlangıcından >21 gün sonra) numunelerle karşılaştırıldığında önemli bir oranda erken enfeksiyon evresinden (semptomların başlangıcından sonraki 21 gün içinde) numuneler ⁽²⁾ ; asemptomatik, subklinik, hafif semptomatik (ayakta tedavi gören) bireylerden alınan numuneler içerecek şekilde; uygun olduğu durumlarda henüz yeni ⁽³⁾ aşılanmış bireyleri içerecek şekilde; genetik varyantların dikkate alınması	Semptom başlangıcından sonraki ilk 21 gün içinde ⁽⁵⁾ alınan numuneler için $\geq 80\%$ duyarlılık ⁽⁴⁾ ; Genel duyarlılık, asgari olarak aynı tipteki (yani IgM ve/veya IgA) karşılaştırma cihazına ⁽⁶⁾ eşdeğer olur.
Serokonversiyon panelleri	Mümkün olduğu sürece	Diğer CE işaretli cihazlarla karşılaştırılabilir serokonversiyon duyarlılığı	N/A
Analitik duyarlılık	Standartlar	N/A	
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler ⁽⁷⁾	≥ 200 enfekte olmayan ve aşılanmamış bireylerden alınan numuneler ⁽⁸⁾	>%98 özgüllük ⁽⁹⁾
		≥ 100 Yatarak tedavi gören hastalardan (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan)	Özgüllüğe yönelik potansiyel sınırlamalar - varsa- tespit edilir.
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.	

- (¹) Cihazların hem IgM hem de IgA'yı saptaması durumunda, IgM ve IgA belirteci için 200 numune.
- (²) Numune alınması ile semptomların başlaması (veya varsa, enfeksiyon zamanı) arasındaki zaman aralığına ilişkin ayrıntılar sağlanır.
- (³) İmalatçı, aşılanmış bireylerde IgM ve IgA'nın duyarlılık değerlendirmesi için uygunluk ve zamanlamaya ilişkin bir gerekçe sağlar.
- (⁴) Doğrulanmış pozitif SARS-CoV-2 NAT sonucunu temel alan tanı
- (⁵) Duyarlılığa yönelik beyanlar, semptom başlangıcından sonra numune alınması veya ilk PCR tanısı ile test arasındaki süre ile ilişkili olarak belirtilir.
- (⁶) Mevcutsa, İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti ileştirilen sınıf D cihaz.
- (⁷) Negatif numuneler, SARS-CoV-2 enfeksiyon geçmişi olmayan bireylerden alınır (mevcutsa pandemi öncesi).
- (⁸) Uygun olduğu durumlarda, cihazda kullanılan farklı bir antijene karşı aşılanmış bireyler dâhil edilebilir.
- (⁹) Yalancı pozitif sonuçlar, gerektiğinde başlangıçtaki teste kıyasla farklı test tasarımı ve antijen kaplamasına sahip diğer SARS-CoV-2 serolojik analizlerinde ve/veya doğrulama testiyle yeniden test edilerek ayrıştırılır. Yalancı pozitif sonuçların netleştirilmesi, ilave olarak diğer anti-SARS-CoV-2 antikor tiplerinin (IgA, IgG, total antikor) varlığının test edilmesini de içerebilir.

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

Performans karakteristikleri	Numune	Numune sayıları, özellikleri, kullanımı	Kabul kriterleri
Tanısal duyarlılık	Pozitif numuneler	≥200 serokonversiyon öncesi ve sonrası numuneleri içerecek şekilde (ilk 21 gün içinde ve semptomların başlangıcını takip eden 21 günden sonra)	“Pozitif” (veya “belirsiz”) olarak doğru tanımlama
	Serokonversiyon panelleri/düşük titreli paneller	Mümkün olduğu sürece	
Analitik duyarlılık	Standartlar	N/A	N/A
Tanısal özgüllük	Negatif numuneler (²)	Enfekte olmayan / aşılanmamış popülasyondan ≥200	Yalancı pozitif sonuç olmaması; “negatif” (veya “belirsiz”) olarak doğru tanımlama
		Yatarak tedavi gören hastalardan ≥200 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan)	
Çarpaz 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	

(¹) Örneğin başlangıçtaki antikor testinde kullanılanlardan farklı antijenlere sahip immünoelot.

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

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

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

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

⁽²⁾ Numune alımı, antijen ve NAT testiyle eşleştirilir, örneğin her bir bireyden eş zamanlı iki numune veya aynı 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 alımına yönelik tampondaki/ortamdaki herhangi bir hacim değişikliği açıkça iletir.

⁽³⁾ Veya, biliniyorsa inkubasyon süresi dikkate alınarak, enfeksiyon zamanı.

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

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

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

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

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

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

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

(11) Örneğin protein A veya G salgılayan stafilkoklar ve streptokoklar.

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

Performans karakteristikleri	Numune	SARS-CoV-2 RNA kantitatif	SARS-CoV-2 RNA kalitatif
Duyarlılık			
Analitik duyarlılık: LOD	SARS-CoV-2 RNA WHO Birinci Uluslararası Standardı (NIBSC kodu 20/146; 7.70 Log ₁₀ 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 ₁₀ IU/mL) WHO Uluslararası Standarda göre kalibre ikincil standartlar		Kalibre referans preparatlarının dilüsyonları (yarım log ₁₀ 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

Tanımsal duyarlılık: farklı SARS-CoV-2 RNA suşları (strain)	Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden karşılaştırma cihazı ile SARS-CoV-2 RNA pozitif olarak belirlenen hasta numuneleri; dizi varyantları. SARS-CoV-2 pozitif hücre kültürlerinin (izolatların) dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir.	≥ 100 ⁽¹⁾	
Sayısal ölçüm verimliliği	Farklı bölgelerden ve salgın kümelerinden SARS-CoV-2 RNA pozitif hasta numuneleri; karşılaştırma cihazı ile elde edilen kantitatif değerler ile birlikte; dizi varyantları SARS-CoV-2 RNA pozitif hücre kültürlerinin dilüsyon serileri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir		≥ 100
Kapsayıcılık	<i>In silico</i> analiz ⁽²⁾ ; bir test çalışmasında en az iki bağımsız hedef gen bölgesi (çift hedefli tasarım)	Uygun cihaz tasarımının kanıtı: yayımlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle birlikte primer/prob dizisi hizalamaları	Uygun cihaz tasarımının kanıtı: yayımlanmış SARS-CoV-2 dizileriyle primer/prob dizisi hizalamaları
Özgüllük			
Tanımsal özgüllük	SARS-CoV-2 RNA negatif insan numuneleri	≥ 500	≥ 100
<i>In silico</i> analizler ⁽²⁾		Uygun cihaz tasarımının kanıtı (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girdilerine göre primer/prob dizilerinin düzenli kontrolü	Uygun cihaz tasarımı kanıtının kanıtı (dizi hizalamaları); dizi veri bankası girdilerine göre primer/prob dizilerinin düzenli kontrolü
Çarpaz reaktivite	İlgili 229E, HKU1, OC43, NL63 insan koronavirüsleri MERS koronavirüsü, mevcutsa SARS CoV-1; İnfluenza virüsü A, B; RSV; <i>Legionella pneumophila</i>	Toplamda ≥ 20	Toplamda ≥ 20

	yönünden (çeşitli konsantrasyonlarda) pozitif numuneler; pozitif hücre kültürleri potansiyel ikameler olarak kullanılabilir		
Tutarlılık			
Taşınarak bulaşma		Yüksek pozitif ve negatif numuneler ardışık test edildiği en az 5 çalışma. Yüksek pozitif numunelerin virüs titreleri, doğal olarak var olan yüksek virüs titrelerini temsil eder.	Yüksek pozitif (doğal olarak var olduğu bilinen) ve negatif numunelerin ardışık test edildiği en az 5 çalışma
İnhibisyon		Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol	Tercihen tüm NAT prosedürü süresince çalışılan internal kontrol
Yalancı negatif sonuçlara yol açan tüm sistem hata oranı: 99/100 pozitif analiz		3 x %95 pozitif eşik değer konsantrasyonu (3 x LOD) ile birlikte virüs ile yoğunlaştırılmış (virus-spiked) ≥ 100 numune	3 x %95 pozitif eşik değer konsantrasyonu (3 x LOD) ile birlikte virüs ile yoğunlaştırılmış ≥ 100 numune
<p>(¹) Cihaz birden fazla numune tipi için kullanılacak şekilde tasarlanmışsa, her numune tipi için 100 numune gerekir. Bunun istisnai durumlarda mümkün olmaması halinde (örneğin numune toplama fazla invaziv ise), imalatçı matris eşdeğerliğine ilişkin kanıt ve bir gerekçe sağlar.</p> <p>(²) 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 (¹)

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

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

- (²) Cihazla birlikte beyan edilen her kişisel kullanım numune tipi için (örneğin nazal numune, balgam, tükürük, tam kan ve benzeri gibi).
- (³) Sonuç yorumlama çalışması, her bir meslekten olmayan kişinin belirtilen reaktivite sonuç seviyesi aralığındaki sonuçları okumaya tabi olduğu en az 100 meslekten olmayan kişi tarafından test sonuçlarının okunmasını ve yorumlanmasını içerir. İmalatçı, meslekten olmayan kişi okuması ile profesyonel kullanıcı okuması arasındaki uyumu belirler.
- (⁴) Testler, mümkün olduğunca imalatçı tarafından amaçlanan numune tipi kullanılarak, sonuç yorumlama çalışmasından önce gerçekleştirilir. Testler, ilgili numune tipinin doğal matrisini temel alan yapay numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir.
- (⁵) Numunelerin büyük bir oranı, testin eşik değerine veya LOD'sine yakın düşük pozitif aralıkta olur.
- (⁶) RT-PCR ile karşılaştırıldığında. İmalatçı, meslekten olmayan kişinin okuması ile profesyonel kullanıcının okuması arasındaki uyumu belirler.
- (⁷) Kişisel test cihazını kullanmadan önce profesyonel tanı sonucundan habersiz olan ve numune toplama ve numune ön işleminden (sürüntü alma, tampon ekstraksiyonu ve benzeri) okumaya kadar tüm test prosedürünü gerçekleştiren bireyler.
- (⁸) Semptom başlangıcından yaklaşık 7 gün 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 aralığını yansıtan sonuçların yorumlanması (⁴): — reaktif olmayan — reaktif — zayıf reaktif (⁵) — geçersiz	≥100
Tanısal duyarlılık (⁶)	Antikor pozitif olduğu bilinen meslekten olmayan kişiler (⁷)	≥100
Tanısal özgüllük (⁸)	Statüleri bilinmeyen meslekten olmayan kişiler (⁵)	≥100

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

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

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

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

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

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

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

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

Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumundan:

BELİRLİ SINIF D İN VİTRO TANI AMAÇLI TIBBİ CİHAZLARA YÖNELİK ORTAK SPESİFİKASYONLARIN BELİRLENMESİ HAKKINDA TEBLİĞ

BİRİNCİ BÖLÜM Başlangıç Hükümleri

Amaç ve kapsam

MADDE 1- (1) Bu Tebliğin amacı; 2/6/2021 tarihli ve 31499 sayılı İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek I'inin 9.1 numaralı maddesinin (a) ve (b) bentlerinde, 9.3 numaralı maddesinde ve 9.4 numaralı maddesinin (a) bendinde belirtilen performans karakteristiklerine ilişkin gereklilikler bakımından belirli sınıf D in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlar (in vitro tanı cihazı) için ortak spesifikasyonları belirlemektir.

(2) Ek I'de belirtilen ortak spesifikasyonlar, bu Ek'te belirtildiği üzere Ek II ila XIII kapsamındaki cihazlara uygulanır.

(3) Ek II'de belirtilen ortak spesifikasyonlar; ABO, Rh, Kell, Duffy ve Kidd kan grubu sistemlerinde kan grubu antijenlerinin saptanmasına yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(4) Ek III'te belirtilen ortak spesifikasyonlar, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu belirteçlerinin (marker) saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(5) Ek IV'te belirtilen ortak spesifikasyonlar, insan T-hücre lenfotropik virüsü (HTLV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(6) Ek V'te belirtilen ortak spesifikasyonlar, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(7) Ek VI'da belirtilen ortak spesifikasyonlar, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlar uygulanır.

(8) Ek VII'de belirtilen ortak spesifikasyonlar, hepatit D virüsü (HDV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(9) Ek VIII'de belirtilen ortak spesifikasyonlar, varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı (vCJD) belirteçlerinin saptanmasına yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(10) Ek IX'da belirtilen ortak spesifikasyonlar, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(11) Ek X'da belirtilen ortak spesifikasyonlar, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu (EBV) belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(12) Ek XI'da belirtilen ortak spesifikasyonlar, *Treponema pallidum* enfeksiyonu belirteçlerinin saptanmasına yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(13) Ek XII'de belirtilen ortak spesifikasyonlar, *Trypanosoma cruzi* enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

(14) Ek XIII'te belirtilen ortak spesifikasyonlar, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu belirteçlerinin saptanması veya miktar tayinine yönelik tasarlanan cihazlara uygulanır.

Dayanak

MADDE 2- (1) Bu Tebliğ; 5/3/2020 tarihli ve 7223 sayılı Ürün Güvenliği ve Teknik Düzenlemeler Kanununa, 4 sayılı Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin 508 inci ve 796 ncı maddelerine ve İn vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 3- (1) Bu Tebliğde geçen;

- a) % 95 pozitif eşik değeri: Mevcutsa Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) Uluslararası Standardı veya WHO Uluslararası Standardına göre kalibre edilmiş referans materyali gibi bir uluslararası referans materyalinin seri dilüsyonlarının test çalışmalarında %95 pozitif sonuç verdiği durumdaki analit konsantrasyonunu,
- b) Çapraz reaktivite: Spesifik olmayan antikorların bir antikor analizinin bir test antijenine bağlanma yeteneği veya hedef olmayan nükleik asitlerin bir NAT analizinde reaktif olma yeteneği gibi hedef olmayan analitlerin veya belirteçlerin benzerlik nedeniyle bir testte yalancı pozitif sonuçlara neden olma yeteneğini,
- c) Destekleyici analiz: Başka bir analiz test sonucunun yorumlanması için daha fazla bilgi sağlamak amacıyla kullanılan cihazı,
- ç) Doğrulama analizi: Tarama analizinde reaktif bulunan bir sonucun doğrulanması için kullanılan cihazı,
- d) Gerçek pozitif: Hedef belirteç için pozitif olduğu bilinen ve cihaz tarafından pozitif tanımlanan numuneyi,
- e) Girişim (İnterferans): Birbiriyle ilgisi olmayan maddelerin bir analizdeki sonuçları etkileme yeteneğini,
- f) Hızlı test: Otomatik prosedür içermeyen (sonuçların okunması hariç) ve hızlı bir sonuç vermek üzere tasarlanmış olan, tek başına veya küçük serilerde kullanılan, kalitatif veya yarı kantitatif bir in vitro tanı cihazını,
- g) NAT sistemi: Nükleik asitlerin ekstraksiyonu, amplifikasyonu ve saptanması için kullanılan cihazların kombinasyonunu,
- ğ) Nükleik asit amplifikasyon (çoğaltma) teknikleri (NAT): bir hedef dizisinin amplifikasyonu, sinyalinin güçlendirilmesi ya da hibridizasyon yoluyla nükleik asitlerin saptanması ve/veya miktarlarının belirlenmesi için kullanılan metotları,
- h) Saptama limiti (LOD): hedef belirtecin saptanabildiği en düşük miktarı,
- ı) Tarama analizi: Yalnızca, önceden belirlenmiş bir belirteç veya analiti izlemek için kullanılması amaçlanan cihazlar hariç olmak üzere, bir belirteci veya analiti saptamak için kullanılan ve kullanımının ardından bir doğrulama analizinin kullanılabileceği cihazı,
- i) Tutarlılık (robustness): Bir analitik işlemin, yöntem parametrelerinde küçük ama öngörülen değişkenlerden etkilenmeme kapasitesini ve normal kullanım süresince güvenilirliğinin bir göstergesini,
- j) Tüm sistem hata oranı: Tüm sürecin imalatçı tarafından belirtilen şekilde gerçekleştirildiğinde ortaya çıkan hata sıklığını,
- k) Virüs tiplendirme cihazı: Primer enfeksiyon tanısı veya tarama için kullanılmayan, halihazırda pozitif olduğu bilinen örneklerin tiplendirilmesi için kullanılan cihazı,
- l) Yalancı negatif: Hedef belirteç için pozitif olduğu bilinen ancak cihaz tarafından negatif tanımlanan numuneyi,
- m) Yalancı pozitif: Hedef belirteç için negatif olduğu bilinen ancak cihaz tarafından pozitif tanımlanan numuneyi, ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM Çeşitli ve Son Hükümler

Avrupa Birliği mevzuatına uyum

MADDE 4- (1) Bu Tebliğ; in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlara ilişkin 5/4/2017 tarihli (AB) 2017/746 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü uyarınca belirli sınıf D in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlarına yönelik ortak spesifikasyonları belirleyen 4/7/2022 tarihli ve (AB) 2022/1107 sayılı Komisyon Uygulama Tüzüğü dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

Yürürlükten kaldırılan tebliğ

MADDE 5- (1) 10/3/2019 tarihli ve 30710 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan Tıbbî Tanı Cihazları İçin Ortak Teknik Özellikler Tebliği yürürlükten kaldırılmıştır.

Geçiş hükümleri

GEÇİCİ MADDE 1- (1) 5 inci madde ile yürürlükten kaldırılan Tebliğde belirtilen ortak teknik spesifikasyonlara uygun olan cihazların 25/7/2022 tarihinden 25/7/2024 tarihine kadar İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek I’inin 9.1 numaralı maddesinin (a) ve (b) bentlerinde, 9.3 numaralı maddesinde ve 9.4 numaralı maddesinin (a) bendinde belirtilen performans karakteristiklerine ilişkin gerekliliklere uygun olduğu varsayılır.

(2) Birinci fıkrada atıfta bulunulan dönem boyunca 5 inci madde ile yürürlükten kaldırılan Tebliğde belirtilen ortak teknik spesifikasyonlara uygun olmayan cihazların imalatçıları, asgari olarak bunlara eşdeğer bir güvenilirlik ve performans düzeyi sağlayan çözümleri kabul ettiklerini usulüne uygun olarak gerekçelendirir.

(3) Bu Tebliğde belirtilen ortak spesifikasyonlara uygun olan cihazların 25/7/2022 tarihinden 25/7/2024 tarihine kadar İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek I’inin 9.1 numaralı maddesinin (a) ve (b) bentlerinde, 9.3 numaralı maddesinde ve 9.4 numaralı maddesinin (a) bendinde belirtilen performans karakteristiklerine ilişkin gerekliliklere uygun olduğu varsayılır.

Yürürlük

MADDE 6- (1) Bu Tebliğin;

- Geçici 1 inci maddesi 25/7/2022 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere,
- Diğer hükümleri 25/7/2024 tarihinden geçerli olmak üzere yayımı tarihinde, yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 7- (1) Bu Tebliğ hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

GEREKÇE

Bilindiği üzere ülkemizde in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlarla ilgili olarak, Avrupa Birliği (AB) Uyum Mevzuatı çerçevesinde (AB) 2017/746 sayılı Tüzük dikkate alınarak hazırlanan 2/6/2021 tarihli ve 31499 Mükerrer sayılı İn vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği yürürlüktedir.

Bununla birlikte, Avrupa Komisyonunca 98/79/AT sayılı Direktif kapsamındaki belirli cihazlar için 2002/364/AT sayılı Komisyon Kararında belirtilen ortak teknik spesifikasyonlar, (AB) 2017/746 sayılı Tüzük kapsamında kamu sağlığı ve hasta güvenliği açısından geçerli ve güncel teknolojiyi yansıtacak şekilde güncellenmiş olup bahse konu 4 Temmuz 2022 tarihli ve (AB) 2022/1107 sayılı Komisyon Uygulama Tüzüğü, 5 Temmuz 2022 tarihli ve L 178/3 sayılı Avrupa Birliği Resmi Gazetesinde 25 Temmuz 2024 tarihinden itibaren yürürlüğe girecek şekilde yayımlanmıştır.

Bu doğrultuda yürütülen Avrupa Birliği (AB) uyum çalışmaları kapsamında, 2002/364/AT sayılı Komisyon Kararına paralel olarak hazırlanan 10/3/2019 tarihli ve 30710 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan Tıbbî Tanı Cihazları İçin Ortak Teknik Özellikler Tebliği yürürlükten kaldırılarak “*İn vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlara ilişkin 5/4/2017 tarihli (AB) 2017/746 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü uyarınca belirli sınıf D in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlarına yönelik ortak spesifikasyonları belirleyen 4/7/2022 tarihli ve (AB) 2022/1107 sayılı Komisyon Uygulama Tüzüğü*” çerçevesinde “*Belirli Sınıf D İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlara Yönelik Ortak Spesifikasyonların Belirlenmesi Hakkında Tebliğ*” taslağı hazırlanmıştır.