

TEBLİĞ

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan:

**VÜCUT DIŞINDA KULLANILAN TIBBİ TANI CİHAZLARI İÇİN ORTAK
TEKNİK ÖZELLİKLER TEBLİĞİ
BİRİNCİ BÖLÜM**

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Tebliğin amacı; vücut dışında kullanılan (İn Vitro) tıbbi tanı cihazlarının ortak teknik özelliklerini belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) Bu Tebliğ; 9/1/2007 tarihli ve 26398 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliğinin EK-II’sinin “A Listesi” başlıklı (a) bendinde belirtilen cihazların ortak teknik özelliklerini kapsar.

Dayanak

MADDE 3 – (1) Bu Tebliğ, 9/1/2007 tarihli ve 26398 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliğine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 – (1) Bu Tebliğde geçen;

- a) Analitik duyarlılık (saptama limiti): Hedef belirtecin (marker) kesin olarak tespit edilebildiği en düşük miktarı,
 - b) Analitik özgüllük: Yöntemin sadece hedef belirteci belirleyebilme yeteneğini,
 - c) Doğrulama analizi: Tarama analizinde reaktif bulunan bir sonucun doğrulanması için kullanılan analizi,
 - ç) Erken HIV sero-konversiyon örnekleri: p24 antijen ve/veya HIV RNA pozitif olan, tüm antikor tarama testleri ile saptanamayan ve doğrulama analizleri ile şüpheli veya negatif sonuç veren örnekleri,
 - d) Gerçek negatif: Hedef belirteç için negatif olduğu bilinen ve cihaz tarafından negatif tanımlanan örneği,
 - e) Gerçek pozitif: Hedef belirteç için pozitif olduğu bilinen ve cihaz tarafından pozitif tanımlanan örneği,
 - f) HIV sero-konversiyon örnekleri: p24 antijen ve/veya HIV RNA pozitif olan, tüm antikor tarama testleri ile saptanan ve doğrulama analizleri ile pozitif veya belirsiz sonuç veren örnekleri,
 - g) Hızlı test: Otomatik prosedür içermeyen ve hızlı sonuç vermek üzere tasarlanmış olan, tek başına veya küçük serilerde kullanılan kalitatif veya yarı kantitatif in vitro tıbbi tanı cihazlarını,
 - ğ) Nükleik asit çoğaltma (amplifikasyon) teknikleri (NAT): Bir hedef dizisinin çoğaltılması, sinyalinin güçlendirilmesi ya da hibridizasyon ile nükleik asitlerin saptanması ve/veya miktarlarının belirlenmesi için kullanılan testleri,
 - h) Tanısal duyarlılık: Hedef belirteç varlığında cihazın pozitif sonuç verme olasılığını,
 - ı) Tanısal özgüllük: Hedef belirteç yokluğunda cihazın negatif sonuç verme olasılığını,
 - i) Tutarlılık (robustness): Bir analitik işlemin yöntem parametrelerinde küçük ama öngörülen değişkenlerden etkilenmeme kapasitesini ve normal kullanımı süresince güvenilirliğinin bir göstergesini,
 - j) Tüm sistem hata oranı: Tüm sürecin imalatçı tarafından belirtildiği şekilde uygulandığında ortaya çıkan hata sıklığını,
 - k) Virüs tiplendirme analizi: Primer enfeksiyon tanısı veya tarama için kullanılmayan, pozitif olduğu bilinen örneklerin tiplendirilmesi için yapılan analizi,
 - l) Yalancı negatif: Hedef belirteç için pozitif olduğu bilinen ancak cihaz tarafından negatif tanımlanan örneği,
 - m) Yalancı pozitif: Hedef belirteç için negatif olduğu bilinen ancak cihaz tarafından pozitif tanımlanan örneği,
 - n) Yönetmelik: Vücut Dışında Kullanılan (İn Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliğini,
- ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Yönetmeliğin EK-II/A Listesindeki Ürünler İçin Ortak Teknik Özellikler

Ortak teknik özellikler

MADDE 5 – (1) İnsan örneklerinde, HIV enfeksiyonu (HIV 1 ve 2), HTLV I ve II ile Hepatit B, C, D’nin belirteçlerinin saptanması, doğrulanması ve miktar ölçümü için kullanılan reaktiflerin ve reaktif ürünlerin performans değerlendirmesine yönelik ortak teknik özellikler aşağıdaki genel ilkeleri sağlar:

a) Tarama veya tanısal testler olarak piyasaya arz edilen virüs enfeksiyonlarını tespit etmeye yönelik cihazlar Ek-1’de yer alan Tablo 1’de öngörülmüş olan duyarlılık ve özgüllük gerekliliklerini karşılar. Tarama analizleri için ayrıca (1) bendi hükmü uygulanır.

b) İmalatçı tarafından, serum veya plazma dışındaki vücut sıvılarını (idrar, tükürük ve benzeri) test etmek için tasarlanan cihazlar, serum veya plazma testlerinde duyarlılık ve özgüllük için belirtilen ortak teknik özellikler ile ilgili

aynı gereklilikleri karşılar. Performans değerlendirmesinde; aynı bireylerden alınan örnekler, hem onaylanacak testlerde hem de serum veya plazma analizlerinde test edilir.

c) İmalatçı tarafından kişisel test cihazı olarak tasarlanan cihazlar, profesyonel kullanım amaçlı cihazlardaki duyarlılık ve özgüllük için belirtilen ortak teknik özellikler ile ilgili aynı gereklilikleri karşılar. Cihazın çalışması ve kullanım kılavuzunun/talimatlarının doğrulanması için performans değerlendirmesinin ilgili bölümleri uygun son kullanıcılar tarafından yürütülür veya tekrarlanır.

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

d) Değerlendirme sırasında uyumsuz sonuçlar belirlendiyse, bu sonuçlar;

- 1) Uyumsuz örneğin ileri test sistemleriyle değerlendirilmesi,
- 2) Alternatif yöntem veya belirteç kullanılması,
- 3) Hastanın klinik durumunun ve tanısının yeniden gözden geçirilmesi,
- 4) Takip örneklerinin test edilmesi,

ve benzeri diğer yöntemlerle mümkün olduğunca çözüme kavuşturulur.

e) Performans değerlendirmeleri Türkiye popülasyonuna eşdeğer bir popülasyon üzerinde yapılır.

f) Performans değerlendirmesinde kullanılan pozitif örnekler, söz konusu hastalık veya hastalıkların farklı evreleri, farklı antikor paternleri, farklı genotipleri, farklı alt tipleri, mutantları ve benzerlerini yansıtacak şekilde seçilir.

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

1) Sero-konversiyon sırasındaki tanısız test duyarlılığı geçerli ve güncel teknolojiye uygun olur. Ek-1'de yer alan Tablo 1'e uygun olarak, onaylanmış kuruluş ya da imalatçı firma tarafından yapılmış olan aynı ya da ek sero-konversiyon panellerinin ileri test sonuçları ilk performans değerlendirme verilerini doğrular. Sero-konversiyon panelleri, negatif kan örneği ile başlar ve kısa aralıklı kan örneklerini içerir.

2) HBsAg ve anti-HBc testleri hariç olmak üzere, kan taramaya yönelik cihazların CE işareti alabilmesi için Ek-1'de yer alan Tablo 1'e uygun olarak tüm gerçek pozitif örneklerin pozitif olarak tespit edilmesi gerekir. (ç) bendi dikkate alınarak HBsAg ve anti-HBc testleri için yeni cihaz asgari olarak geçerliliği gösterilmiş olan mevcut kullanımdaki cihaza eşdeğer bir performansa sahip olmalıdır.

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

ğ) Tarama analizlerinin performans değerlendirmesi, örnek alma işleminden itibaren en fazla bir gün olacak şekilde 25 adet pozitif 'aynı güne ait' taze serum ve/veya plazma örneğini içerir. Nadir görülen enfeksiyonlar durumunda ise mevcutsa 25 adet pozitif örnek içerir.

h) Performans değerlendirmesinde kullanılan negatif örnekler, testin kullanımının amaçlandığı hedef popülasyonu (kan bağışçıları, yatarak tedavi gören hastalar, hamile kadınlar ve benzeri) yansıtacak şekilde tanımlanır.

ı) Ek-1'de yer alan Tablo 1 kapsamında tarama analizlerinin performans değerlendirmeleri için en az iki kan bağış merkezinden bağışçı popülasyonları incelenir ve ilgili popülasyonlar, ilk kez kan veren bağışçıları dışarıda bırakmayacak şekilde seçilmiş olan ardışık kan bağışlarından oluşturulur.

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

j) Performans değerlendirmesinin bir parçası olarak cihazlar potansiyel girişime yol açabilecek maddelerin etkisini belirlemek üzere değerlendirilir. Potansiyel girişime yol açabilecek maddelerin değerlendirilmesi bir dereceye kadar reaktifin yapısına ve analizin konfigürasyonuna bağlı olacaktır. Her bir yeni cihaz için temel gerekler kapsamında ihtiyaç duyulan risk analizinin bir parçası olarak potansiyel girişime yol açabilecek maddeler tanımlanır. Bu tanımlamada;

1) İlişkili enfeksiyonları temsil eden örnekler,

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

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

ve benzeri diğer örnekler yer alabilir.

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

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

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

n) Eğer Yönetmeliğin Ek II'sinin "A Listesi"nde yer alan yeni bir in vitro tıbbi tanı cihazı spesifik olarak ortak teknik özellikler kapsamında yer almıyorsa, ilgili bir cihaza ait ortak teknik özellikler dikkate alınır. İlgili cihazlar, farklı esaslar (aynı veya benzer kullanım amacı ya da benzer riskler gibi) temelinde tanımlanabilir.

(2) HIV antikor/antijen kombine testlerine ilişkin ek gereklilikler aşağıdaki hususları kapsar:

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

b) Tek p24 tespitine yönelik beyan içermeyen, anti HIV ve p24 tespitine yönelik HIV antikor/antijen kombine testleri, p24 için analitik duyarlılık kriteri hariç Ek-1'de yer alan Tablo 1 ve Tablo 5'e uygun olmalıdır.

(3) Nükleik asit çoğaltma (amplifikasyon) teknikleri (NAT) için ek gereklilikler aşağıdaki hususları kapsar:

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

b) NAT analizleri için analitik duyarlılık veya saptama limiti % 95 pozitif eşik değeri olarak ifade edilir. Bu değer, bir uluslararası referans materyalinin (örneğin, bir Dünya Sağlık Örgütü standardı veya kalibre edilmiş referans materyali) seri dilüsyonlarını izleyen test çalışmalarının % 95'inin pozitif sonuçlar verdiği durumdaki analit konsantrasyonudur.

c) Genotip saptaması uygun primer veya prob tasarımı validasyonu ile gösterilir ve ayrıca belirlenmiş genotip örnekleri test edilerek geçerli kılınır.

ç) Kantitatif NAT analizlerinin sonuçları, uluslararası standartlara veya kalibre edilmiş referans materyallerine göre izlenebilir nitelikte olur ve mümkünse belirli uygulama alanlarında yararlanılan uluslararası birimlerle ifade edilir.

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

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

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

g) NAT yöntemlerine ilişkin performans değerlendirme kriterleri Ek-1'de yer alan Tablo 2'de belirtilmiştir.

(4) İnsan örneklerinde sadece immünojenik analizler için HIV enfeksiyonu (HIV 1 ve 2), HTLV I ve II, Hepatit B,C,D test hedeflerinin saptanması, doğrulanması ve miktar tayini amacıyla kullanılan reaktiflerin ve reaktif ürünlerin imalatçı tarafından salıverilme testleri için ortak teknik özellikler aşağıdaki hususları kapsar:

a) İmalatçının salıverilme test kriterleri; her lotun ilgili antijenleri, epitoplari ve antikorları tutarlı olarak belirlediğini garanti eder.

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

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

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

b) Değerlendirmenin bir bölümünde uyumsuz sonuçlar belirlendiyse bu sonuçlar;

1) Uyumsuz örneğin ileri test sistemleriyle değerlendirilmesi,

2) Alternatif bir metot kullanılması,

ve benzeri yöntemler aracılığıyla mümkün olduğunca çözüme kavuşturulmalıdır.

c) Performans değerlendirmeleri Türkiye popülasyonuna eşdeğer bir popülasyon üzerinde yapılır.

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

d) Performans değerlendirmesinin bir parçası olarak cihazlar, potansiyel girişime yol açabilecek maddelerin etkisini belirlemek üzere değerlendirilir. Potansiyel girişime yol açabilecek maddelerin değerlendirilmesi, bir dereceye kadar reaktifin yapısına ve analizin konfigürasyonuna bağlı olacaktır. Her bir yeni cihaz için temel gerekler kapsamında ihtiyaç duyulan risk analizinin bir bölümü olarak potansiyel girişime yol açabilecek maddeler tanımlanır.

e) Plazma ile kullanılmak üzere tasarlanan cihazlar için performans değerlendirmesi, imalatçının cihazla kullanım için belirttiği bütün antikoagülanları kullanarak cihazın performansını doğrular. Bu doğrulama, en az 50 bağışçı örneği için gösterilir.

f) ABO kan grubu sistemi ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); Rh kan grubu sistemi RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5(e) ve Kell kan grubu sistemi KEL1 (K) olarak listelenen kan grubu antijenlerinin tespit edilmesi için reaktiflerin ve reaktif ürünlerin performans değerlendirmesine ilişkin kriterler Ek-1'de yer alan Tablo 9'da belirtilmiştir.

(6) ABO kan grubu sistemi ABO1 (A), ABO2 (B), ABO3 (A, B); Rh kan grubu sistemi RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5(e) ve Kell kan grubu sistemi KEL1 (K) olarak listelenen kan grubu antijenlerinin tespitine yönelik reaktiflerin ve reaktif ürünlerin imalatçı tarafından salıverilme testleri için ortak teknik özellikler aşağıdaki genel ilkeleri sağlar:

a) İmalatçının salıverilme test kriterleri; her lotun ilgili antijenleri, epitoplari ve antikorları tutarlı olarak belirlediğini garanti eder.

b) İmalatçı için lot salıverilme test gereklilikleri Ek-1'de yer alan Tablo 10'da belirtilmiştir.

(7) Kan taraması için Varyant Creutzfeldt Jakob hastalığı (vCJD) analizlerine ilişkin ortak teknik özellikler, Ek-1'de yer alan Tablo 11'de belirtilmiştir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM **Çeşitli ve Son Hükümler**

Avrupa Birliği mevzuatına uyum

MADDE 6 – (1) Bu Tebliğ;

a) İn vitro tıbbi tanı cihazları için ortak teknik özellikler hakkında 2002/364/AT sayılı Komisyon kararını tadil eden 27/11/2009 tarihli ve 2009/886/AT sayılı Komisyon Kararı,

b) İn vitro tıbbi tanı cihazları için ortak teknik özellikler hakkında 2002/364/AT sayılı Komisyon kararını tadil eden 27/11/2009 tarihli ve 2009/886/AT sayılı Komisyon Kararının 4/12/2009 tarihli Düzeltici Kararı,

c) İn vitro tıbbi tanı cihazları için ortak teknik özellikler hakkında 2002/364/AT sayılı Komisyon kararını tadil eden 20/12/2011 tarihli ve 2011/869/AB sayılı Komisyon Kararı,

dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

Atıf

MADDE 7 – (1) 7/4/2005 tarihli ve 25779 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan Tıbbi Tanı Cihazları İçin Ortak Teknik Özellikler Tebliğine yapılan atıflar bu Tebliğe yapılmış sayılır.

Yürürlükten kaldırılan tebliğ

MADDE 8 – (1) 7/4/2005 tarihli ve 25779 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Vücut Dışında Kullanılan Tıbbi Tanı Cihazları İçin Ortak Teknik Özellikler Tebliği yürürlükten kaldırılmıştır.

Yürürlük

MADDE 9 – (1) Bu Tebliğ yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 10 – (1) Bu Tebliğ hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.