

Požadavky na validace z hlediska norem souvisejících s akreditačními procesy v klinické laboratoři

J.Kratochvíla¹⁾, B.Friedecký¹⁾, Z.Plzák²⁾,

¹⁾ SEKK Pardubice

²⁾ Ústav anorganické chemie
Akademie věd České republiky

Poděbrady duben 2004



Validací rozumíme

získání důkazu ve formě dokumentace, který poskytuje vysoký stupeň jistoty, že určitý proces bude trvale poskytovat produkt odpovídající předem určené specifikaci

„Potvrzení prostřednictvím poskytnutí **objektivních důkazů**, že požadavky na specifické zamýšlené použití nebo specifickou aplikaci byly splněny.“

Objektivní důkaz je informace, jejíž **pravdivost** může být prokázána na základě skutečností získaných pozorováním, měřením, zkoušením nebo jinými prostředky.

Metrologická terminologie v analytické laboratoři. Plzák Z, Koruna I, Friedecký B, Kratochvíla J. CD ROM publikace, SEKK Pardubice 2003.

Pojmy: Validace – Verifikace – Objektivní důkaz

Validace – potvrzení platnosti : Potvrzení zkoumáním, prostřednictvím poskytnutí objektivních důkazů, že specifické požadavky na zamýšlené použití nebo specifickou aplikaci byly splněny.

Verifikace – ověřování: Potvrzení ověřováním (zkoumáním) a poskytnutí objektivního důkazu, že specifikované požadavky pro zamýšlené použití jsou splněny. Průkaz shody, přezkoušení či osvědčení pravdivosti daného jevu.

Objektivní důkaz – Informace, jejíž pravdivost může být prokázána na základě skutečností získaných pozorováním, měřením, zkoušením nebo jinými prostředky.

Objasnění: Validace – Verifikace – Objektivní důkaz

Validace – experimentálně prověřuji veškeré základní a potřebné (analytické znaky aj.) výkonnostní parametry či charakteristiky metody! (Tedy validuji např. všech potřebných 40 interferentů...; validuji anal. znak – je např. v rozmezí 8 až 12%)

Verifikace – vím, že specifikované požadavky existují, jen si je chci dle své potřeby ověřit! (Mám validováno např. 40 interferentů, verifikuji jen 1 či 2 dle potřeby...; verifikuji též anal. znak zda je např. 10,4% či 10%). Verifikuji již validovanou metodu!

Objektivní důkaz – Informace, jejíž pravdivost může být prokázána na základě skutečností získaných pozorováním, měřením, zkoušením nebo jinými prostředky. – zůstává stejné!

Popis validace v ISO 17 025

kapitola 5.4

- Laboratoř **musí (povinně) validovat**
 - Nenormalizované metody
 - Laboratoří vyvinuté metody
 - Normalizované metody modifikované anebo rozšířené (mimo zamýšlený rozsah)
- Validace **musí být tak rozsáhlá**, jak je to nezbytné **pro dané použití**
- Laboratoř musí zaznamenat získané výsledky, postup a **prohlášení** zda metoda (analytický systém) vyhovuje zamýšlenému použití

Standardizovaná (normalizovaná) metoda

„Standard method means a method developed by a standardization body or other well established organizations whose methods are generally accepted by the technical sector in question“

ILAC G18:2000

Pozor!!

Metoda IVDD je standardizovaná (a validovaná)!!!

Popis validace v ISO 15 189 kapitola 5.5.2

- Laboratoř používá jen validované postupy k potvrzení, že „vyšetřovací“ postupy („*examination*“) jsou vhodné pro zamýšlené použití.
- Intenzita a šíře validace musí odpovídat potřebám dané aplikace.
- Klinická laboratoř dokumentuje všechny získané výsledky a postupy použité k validaci.
- Jestliže se použijí „in house“ postupy a metody, musí se tyto přiměřeně validovat pro oblast zamýšleného použití a plně dokumentovat (kap. 5.5.1).

Postup validace

- provedení validačního experimentu
- komplexní prověření experimentu (analytické a technické znaky metody, klinická použitelnost, zajištění kvality)
- dokumentované údaje (SOP analytická, technická, logistická)
- rozhodnutí, že metoda je vhodná pro daný účel
- popis systémů **homogenní a heterogenní analytické systémy**

Pozor!! analytická metoda = virtuální realita!

V současnosti:

analytická metoda = analytický systém(POCT) = měřidlo


Validační parametry - charakteristiky analytického měřicího procesu

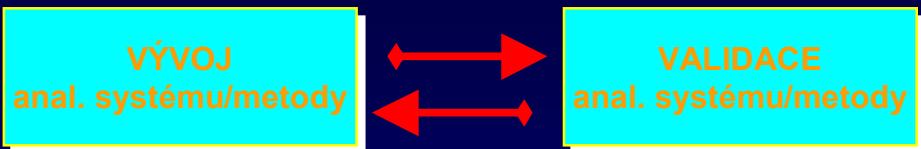
- přesnost
- správnost a pravdivost (bias)
- měřicí rozsah
- mez detekce
- linearita
- kritéria vnitřní kontroly kvality
- mez stanovitelnosti
- selektivita a specifita
- citlivost
- robustnost
- návaznost a nejistota
- diagnostická specifita a citlivost

výběr validačních parametrů - základní kritérium jak získat dostatek údajů, aby bylo možno posoudit, zda metoda či systém, jsou vhodné pro zamýšlený účel

Validační zpráva

- cíl, vymezení aplikace validované metody
- popis principu metody či anal. systému
- použité chemikálie, reagentie, standardy, včetně čistoty a jejich ověření
- výběr prověřovaných parametrů a způsob jejich určení
- popis experimentů
- statistické postupy
- výsledky
- zhodnocení výsledků,
- definice kritických kontrolních bodů (HACCP)
- návrh postupů řízení jakosti
- vypracování SOP
- kritéria pro revalidaci metody
- postupy odhadu nejistoty měření
- souhrn a závěry
- autoři validační studie, schválení

- **Kdo provádí validaci metody (anal. systému)?**
 - odpovědnost klinické laboratoře
 - možnosti (a problémy) mezilaboratorního porovnávání zkoušek (MPZ)
 - (odpovědnost analytika – když ano, v jakém rozsahu?)
- **Validace standardních, oficiálních metod a analytických přístrojových systémů**
 - určitý stupeň validace je nutný již u výrobce (viz IVD MD)
 - výrobcem validované metody jsou označeny 
 - prověření, zda laboratoř je schopna dosáhnout deklarovanou výkonnost metody
 - prokázat způsobilost analytika
 - prokázat způsobilost zařízení a prostředí
 - prokázat způsobilost řízení kvality



Zlatá pravidla validace

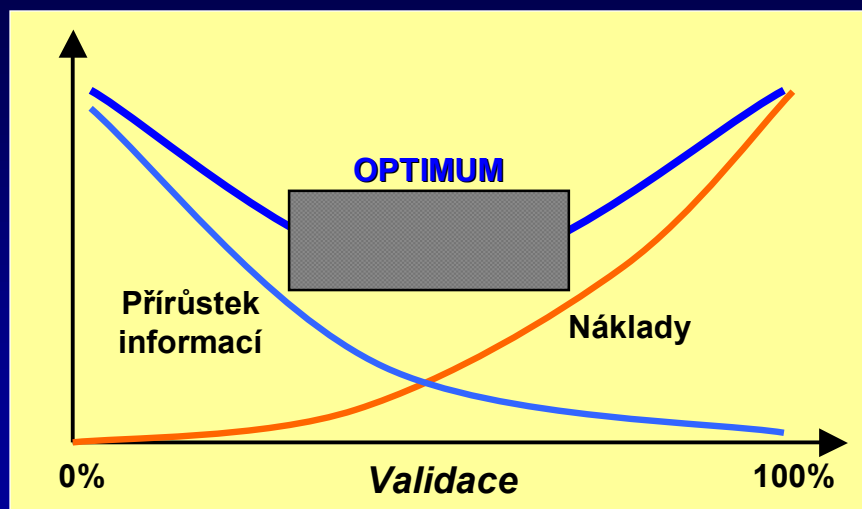
- validovat celou analytickou metodu (event. celý analytický systém = metoda (POCT aj.))
- validovat celý rozsah hodnot obsahu, množství
- validovat v rozsahu všech uvažovaných matic a hodnot obsahu

mezilaboratorní validace - vnitřní validace

Zlatá pravidla validace

- validovat celou **analytickou metodu – celý analytický systém**
- validovat celý rozsah obsahu – množství zkoušeného parametru či analytu
- validovat v rozsahu všech uvažovaných zkoušených/kalibrovaných parametrů a analyzovaných složek

Rozsah validace



Revalidace (vždy nutná při) nebo spíš verifikace....?

- oprava či úprava analytického systému
- změna matrice - osnovy vzorku
- změna typu analytické instrumentace
- řízení kvality indikuje, že systém se dostává mimo kontrolu (VKK-SIKK a EHK)
- změna postupu vedoucí k změně parametru přesahující rozsah měření

Validace analytického měřicího přístroje

(klíčový současný problém zabezpečení
způsobilosti)

- Jak má být imunoanalytický přístroj testován?
- Jak často se mají tyto testy provádět?
- Co má testování anal. instrumentace zahrnovat (*potřebná míra pro daný účel*)?
- Jaké existují právní předpisy a normy?
- Jak jsou definována stanovená měřidla ze zákona?
- Co je to metrologická confirmace (dle ČSN ISO 10012-1) a proč ještě confirmace?
- Jaké jsou intervaly metrol. confirmací?

Právní předpisy a normy

- Definice stanovených měřidel dle zákona o metrologii č. 119/2000 Sb. (po inovaci z roku 2002)

Stanovená měřidla jsou měřidla, která Ministerstvo průmyslu a obchodu stanoví vyhláškou k povinnému ověřování s ohledem na jejich význam v zákonem stanovených oblastech používání!

Příloha k vyhlášce č. 345/2002 Sb.


<http://www.mpo.cz>

Právní předpisy a normy

- zákon č. 505/1990 o metrologii ve znění zákona č. 119/2000 (**jednou z nejdůležitějších částí zákona o metrologii je kategorizace měřidel – jejich inovace!**):
 - Etalony
 - pracovní měřidla stanovená („stanovená měřidla“)
 - pracovní měřidla nestanovená („pracovní měřidla“) = **imuno-analytické systémy!!!!**
 - referenční materiály (pokud jsou určena funkcí etalonu měřidla)

IVD MD a metrologické normy

Shrnutí

- Pracovní měřidla nestanovená („pracovní měřidla“) – musí být **navázaná a validovaná....** – platí i pro IVD MD (**certifikace shody !!!!**)
- Pracovní měřidlo v imunochemii často zahrnuje v jeden celek:

část preanalytické fáze - analytický proces a postanalytickou fází!

Metrologická konfirmace (přístroje) (ČSN ISO 10012-1)

- **Metrologický systém dodavatele** (konfirmační systém) je definován jako efektivní dokumentovaný systém pro řízení, konfirmaci a používání měřicího zařízení včetně etalonů, používaný pro prokazování souladu se specifikovanými požadavky)

1. Konfirmace – soubor činností požadovaných k zajištění, aby daná složka/parametr měřicího zařízení vyhovovala zamyšlenému použití

2. Kalibrace

- přístrojová - metrologická (ČSN 01 0115)
- analytická - běžná („zjištění kvant. vztahu....“)

Interval konfirmací

(stanovení intervalů = produktivita laboratoře)

Dvě protichůdná hlediska:

- nebezpečí, že měřicí zařízení přestane vyhovovat požadované specifikaci musí být co nejmenší
- náklady na konfirmaci musí být minimální

Faktory četnosti konfirmací:

1. Realizace výrobce dle IVD MD, jeho doporučení, značení „CE“, technická SOP výrobce (EN 13612; EN 14485 aj.)
2. rozsah a náročnost používání
3. podmínky okolního prostředí a umístění (vibrace, el.proud aj)
4. určená spolehlivost požadovaných měření
5. zaznamenaný průběh údržby a servisu

Počítačové systémy, jejich validace a zabezpečení kvality

- příjem, sběr a zpracování dat, jejich přenos a jejich uchovávání
- definice a provedení pozitivní identifikace
- textové a tabulkové editory
- LIRS, NIMS - laboratorní a nemocniční informační systémy
- přístroje nebo systémy řízené počítačem - mikroprocesorem
- systémy pro manipulaci nebo zpracování dat, integrační systémy
- přístrojová technika řízená komplexně počítačem

U počítačových systémů se očekává od validace:

1. uživatel má počítačový systém trvale a dlouhodobě pod kontrolou
2. uživatel počítačový systém otestoval a je schopen doložit, že má požadovanou funkčnost
3. očekává se trvalá on – line interakce na úrovni výrobce ↔ uživatel počítačového systému

Pouze certifikát ze strany výrobce není dostačující!
Za to, že počítačový systém byl dostatečně validován, odpovídá výhradně **UŽIVATEL!!!**