

# Verifikace a validace prostředků IVD

B. Friedecký, J. Kratochvíla

## POJEM A JEHO APLIKACE

Validace je objektivní získání průkazů, že specifikované požadavky jsou adekvátní zamýšlenému použití (1). Zamýšleným použitím se v laboratorní medicíně rozumí vhodnost pro diagnostická a terapeutická rozhodování. Výrobce IVD má povinnost poskytnout uživatelům definovanou sadu výkonostních charakteristik postupu měření, sloužících k takovému objektivnímu průkazu. V řadě bodů se jedná o základní znaky analytické metody.

Verifikace je objektivní získání průkazu, že specifikované požadavky jsou výrobcem IVD splněny a laboratoři dosaženy.

Laboratoř musí průběžně sledovat analytickou kvalitu měření a poskytovat objektivní průkazy, že je schopná dosáhnout výkonostních parametrů, které výrobce garantuje (2,3,4,5,6). Toho dosáhne právě verifikací.

Validace je předmětem aktivit výrobce nebo zejména laboratoří, používajících vlastní „in home“ metody.

Verifikace je předmětem aktivit uživatelů IVD, ověřujících:

- schopnosti výrobce dodat to, co slibuje/garantuje (6)
- schopnosti laboratoře dosáhnout výrobcem IVD uvedených parametrů.

## VERIFIKACE / VALIDACE A SMĚRNICE IVD 98/79 ES

Směrnice IVD uvádí povinnost výrobce poskytnout zákazníkovi soubor hodnot výkonostních charakteristik měřících postupů měření (7).

Tento soubor je popsán v jejím odstavci 1.7.2.

V odstavci 1.7.14. se zmiňuje nutnost dodání informací, potřebných k ověření správné a bezpečné funkce analytického měřícího systému po jeho instalaci. To by mělo být chápáno jako povinnost výrobce poskytnout uživateli informace a nástroje pro provedení verifikace.

V odstavci 7.13 je uvedena nutnost identifikace vhodných kombinací jednotlivých IVD do jednoho měřícího systému. Tento odstavec má být patrně chápán tak, že kombinace neuvedené výrobcem (nebo výrobci pokud se jedná o kombinaci např.

více analytických systémů a kitů různých výrobců) v pracovním návodě nejsou validované. Řada laboratoří pracujících kontroverzními (z hlediska validace a i z hlediska textu Směrnice IVD a vládního nařízení 453) kombinacemi kitů, přístrojů, kalibrátorů toho využívá a výrobci jim to často volnými kanály svých analytických měřících přístrojů umožňují. Směrnice IVD nemá přímou souvislost s prováděním procesů validace a verifikace. Směrnice je text legislativní, zaměřený na definování podmínek uvedení prostředků IVD na trh.

Dodání validačních parametrů (vyjmenovaných v odstavci 1.7.2) však dovoluje redukovat rozsah verifikace na přijatelnou míru, a to na verifikaci několika základních výkonostních parametrů:

- kalibrace a kalibračních bodů
- přesnosti
- bias / vychýlení
- pracovního rozsahu
- referenčních intervalů.

**V žádném případě však nelze považovat Směrnici IVD za důvod proč verifikaci neprovádět vůbec!**

Verifikace by měla být prováděna:

- s využitím programů vnitřní kontroly a externího hodnocení kvality (často VKK a EHK svými výsledky tuto verifikaci přímo iniciují)
- podle laboratoří stanoveného minimálního programu.

## CLIA A VERIFIKACE IVD (8,10)

CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment) je zákon, ustanovený v USA v roce 1988, jehož předmětem je soubor požadavků na kvalitu činnosti zdravotnických služeb včetně klinických laboratoří. Požadavky na klinické laboratoře byly aktualizovány verzí „CLIA regulations“ z roku 2004 a s platností od 1. 1. 2005 a jsou dostupné na adrese <http://www.cdc.gov/clia>.

CLIA rozeznává podle požadavků na verifikaci/validaci tři druhy diagnostik in-vitro:

- nepodléhající požadavkům na verifikaci („waived“)
- podléhající „krátké“ verifikaci, popsané předpisy CLIA („non-waived“, FDA approved)
- podléhající rozsáhlé validaci, popsané podrobně předpisy CLIA (not waived modified a „in home“).

## „NON-WAIVED“ SYSTÉMY, SCHVÁLENÉ FDA A UŽIVATELEM NEMODIFIKOVANÉ.

Tyto systémy jsou ekvivalentem evropských systémů IVD – „CE“.

U nich je kontrola a verifikace měřících postupů popsána v níže uvedených paragrafech:

Paragraf 493.1256. Control procedures – Vnitřní kontrola kvality.

Paragraf 493.901 – 493.959. Proficiency testing. Programy externího hodnocení kvality.

Paragraf 493.1253. Establishment and verification of performance specifications. Verifikace výkonnostních charakteristik metod.

Paragraf 493.1255. Calibration and calibration verification. Kalibrace a její verifikace

V těchto paragrafech je shrnut obsah verifikace, zahrnující sledování:

- přesnosti
- bias
- pracovního rozsahu
- referenčních intervalů.

Verifikace se aktualizuje :

- při instalaci nového měřícího přístroje
- po velké opravě a preventivní údržbě měřícího přístroje
- při změně důležitého dílu přístroje
- při změně trendu výsledků kontrol
- při aplikaci nové generace kitu nebo šarže kalibrátoru.

Paragraf 493.1281. Comparison of test results. Srovnávání výsledků.

Pokud je používáno v jedné laboratoři k měření stejného analytu různých analytických měřících systémů, požaduje se provést minimálně po půl roce jejich srovnání. Totéž platí pro záložní měřící systémy.

*Poznámka autorů: Počet kontrolních vzorků a limity pro hodnocení jsou více méně věci vedoucího laboratoře. V tomto ohledu je zachována nepsaná zásada dřívějšího slušného chování laboratoří. Občas vezmi pár lahviček staršího a nového činidla a udělej pár měření, ať máš dobrý pocit jistoty, že dodáváš svým zákazníkům kvalitní výsledky!*

## „WAIVED“ SYSTÉMY

Tyto systémy jsou typické zejména pro USA. Obvykle slouží pro potřebu samoplátců. V roce 2004 zahrnovaly 76 analytů a 58% všech amerických laboratoří (105 138) se věnovalo pouze jim. CLIA nemá požadavky na jejich verifikaci s výjimkou povinnosti uživatele striktně dodržovat instrukce výrobce. Nicméně problémy, vyvolávané vyšetřeními typu „waived“ jsou značné a patrně povedou v budoucnu k většímu stupni regulace jejich používání včetně provádění a dokumentace vnitřní kontroly kvality

a jejího externího hodnocení (9). Paletu těchto testů lze rovněž vyhledat na webové adrese <http://www.cdc.gov/clia>.

## MODIFIKOVANÉ “NON-WAIVED” ANALYTICKÉ POSTUPY A METODY „IN HOME”

Jsou zařazeny do jedné skupiny a tedy posuzovány shodně. U nich se vyžaduje poměrně širší validace. Jmenovitě se oproti verifikaci vyžaduje navíc:

- analytická specifická - interference
- analytická citlivost (mez detekce/mez stanovitelnosti)
- u separačních metod pak hodnota výtěžnosti.

## SHRNUTÍ:

- Verifikace není vázaná na proces akreditace. Žádná laboratoř se nemůže zbavit konečné odpovědnosti za výsledky svých měření, takže je její povinností a slušností provádět verifikaci
- Podceňování verifikačních procesů zvyšuje míru rizika zdravotní péče
- Je věcí odborné společnosti, aby verifikaci vyžadovala a prověřovala
- Výrobky IDV patří samy mezi objekty verifikace, a proto musí být uživateli verifikované
- Výrobci IDV neurčují rozsah verifikace, není to jejich záležitost
- Výrobci mají nabádat své zákazníky k verifikaci, nikoliv je od ní odrazovat
- Směrnice IVD ES 98/79 má naprosto rozhodující roli pro kvalitu a distribuci diagnostik, ale netýká se řízení laboratoří a řízení kvality jejich práce
- Obchodování a zisk nemohou být ve zdravotnictví nadřazeny nad péči o zdraví
- Doposud byly verifikační procesy v laboratořích považovány i za projev samozřejmé lidské slušnosti a profesionální cti.

## LITERATURA

1. Mezinárodní metrologický slovník VIM-3, 2007, odstavec 2.44 a 2.45. (dostupné na webové adrese: <http://www.bipm.org>).
2. Haeckel R.: Verification, validation and evaluation of analytical procedures in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2004 42 111-112.
3. ISO 17025:2005. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
4. ISO 15189:2003. Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence.

5. Eurachem/CITAC. Eurachem Guide The Fitness for purpose 1998. Dostupné na webové adrese <http://www.eurachem.org>.
6. Burnet DA.: A practical guide to accreditation in laboratory medicine. London, ACB Venture Publications 2002 (dostupné na webové adrese <http://www.acb.org.uk>).
7. Directive 987/79 EC, její transpozice do národní legislativy (Nařízení vlády č.453 2004 Sb ze dne 7.července 2004, kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro) (dostupné na webové adrese <http://www.czedma.cz>).
8. Current CLIA regulations. 2004.(dostupné na webové adrese <http://http://www.cdc.gov/clia>).
9. Good laboratory practices for waived testing sites. CDC MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report), November 2005 54 No RR-13. (dostupné na webové adrese <http://www.cdc.gov/clia>).
10. Westgard JO.: Assuring the Right Quality Right. Westgard QC Inc. 2007. (dostupné na webové adrese <http://www.westgard.com>).