

Validatie en verificatie van onderzoeksprocedures in medische laboratoria

dr. ir. Roseri Roelofsen–de Beer
AIOS Klinische Chemie ErasmusMC



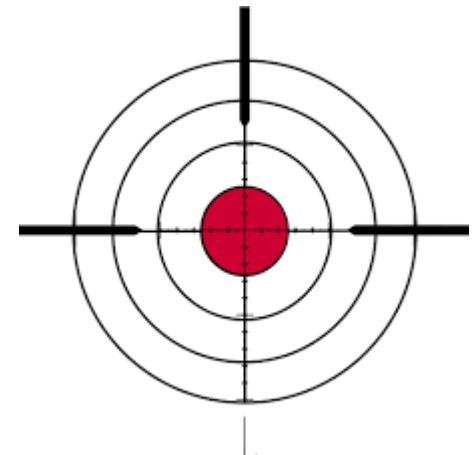
Samenstelling werkgroep

- Dr. ir. J.P.M. Wielders, voorzitter
- Dr. ir. R.J.A.C. Roelofsen-de Beer, secretaris
- Dr. A.K. Boer
- Dr. W.H.A. de Jong
- Dr. K. Mohrmann
- Dr. ir. A.H.L. Mulder
- Dr. ing. M.A.M.A. Roelofs-Thijssen
- Dr. N.C.J. de Wit
- Dr. M.H.M. Thelen



Doelstellingen en Scope

- Het leveren van betrouwbare informatie voor de medicus/aanvrager ten behoeve van diagnose, prognose, behandeling of vervolgen van therapie
- Ondersteuning en uitleg van verificatie en validatie zoals beschreven in NEN-EN-ISO 15189+C11:2015 nl
- Vrijheid die ISO15189 biedt behouden
- Breed toepasbaar



ISO15189



■ 5.5 Onderzoeksprocessen

■ 5.5.1 Selectie, verificatie en validatie van onderzoeksprocessen

■ 5.5.1.1 Algemeen

5.5.1.1 Algemeen

Het laboratorium moet onderzoeksprocedures selecteren die voor de beoogde toepassing zijn gevalideerd. De **identiteit** van personen die in onderzoeksprocessen handelingen verrichten **moet worden vastgelegd**.

De specifieke eisen (prestatiespecificaties) voor elke onderzoeksprocedure moet gerelateerd zijn aan de **beoogde toepassing** van dat onderzoek.

OPMERKING Voorkeursprocedures zijn procedures die zijn vermeld in de gebruiksaanwijzingen van in-vitro diagnostica of zijn gepubliceerd in erkende/gezaghebbende studieboeken, door vakgenoten getoetste teksten of tijdschriften, of in internationale consensusnormen of -richtlijnen, of nationale of regionale regelgeving.

ISO15189



■ 5.5.1.2 Verificatie van onderzoeksprocedures

5.5.1.2 Verificatie van onderzoeksprocedures

Gevalideerde onderzoeksprocedures die zonder aanpassing gebruikt worden, moeten onderworpen worden aan **onafhankelijke verificatie** door het laboratorium alvorens te worden ingezet in routinetoepassingen.

Het laboratorium moet **informatie verkrijgen van de fabrikant/ontwikkelaar** van de methode om de prestatiekenmerken van de procedure te kunnen bevestigen.

De onafhankelijke verificatie door het laboratorium moet, door het **verkrijgen van objectief bewijs** (in de vorm van prestatiekenmerken) bevestigen dat de prestatieclaims van de onderzoeksprocedure worden gehaald. De prestatieclaims voor de onderzoeksprocedure die tijdens het verificatieproces worden bevestigd moeten relevant zijn voor het **beoogde gebruik** van de onderzoeksresultaten.

Het laboratorium moet de voor de verificatie toegepaste procedure **documenteren** en de verkregen resultaten vastleggen. Medewerkers met de **juiste bevoegdheid** moeten de verificatieresultaten beoordelen en verslag opmaken van de beoordeling.



ISO15189



■ 5.5.1.3 Validatie van onderzoeksprocedures

5.5.1.3 Validatie van onderzoeksprocedures

Het laboratorium **moet** onderzoeksprocedures die van de volgende bronnen zijn afgeleid, valideren:

- a) niet-standaardmethoden;
- b) door het laboratorium ontworpen of ontwikkelde methoden;
- c) standaardmethoden die buiten hun beoogde toepassingsgebied worden toegepast;
- d) gevalideerde methoden die vervolgens zijn aangepast.

De validatie moet **zo uitgebreid zijn als noodzakelijk** is en door het verschaffen van objectief bewijs (in de vorm van prestatiekenmerken) bevestigen dat aan de specifieke eisen voor het beoogde gebruik van het onderzoek is voldaan.

Het laboratorium moet de voor de validatie toegepaste procedure **documenteren** en de verkregen resultaten vastleggen. Medewerkers met de **juiste bevoegdheid** moeten de validatieresultaten beoordelen en verslag opmaken van de beoordeling.

Als een gevalideerde onderzoeksprocedure wordt gewijzigd, moet **de invloed van dergelijke wijzigingen worden gedocumenteerd** en, voor zover van toepassing, moet een nieuwe validatie worden uitgevoerd.

Termen en definities

- Beoogde toepassing
- Prestatiekarakteristieken
- Acceptatiecriteria
- Analyt / measurand



Beoogde toepassing

■ De "beoogde toepassing" van een medische onderzoeksprocedure omvat zowel de klinische conditie en/of de vraagstelling waarvoor de onderzoeksprocedure wordt ingezet, als ook de wijze waarop de onderzoeksprocedure inclusief de voorbereidingen wordt uitgevoerd. Er bestaat een verband tussen de acceptatiecriteria en de beoogde toepassing. Versmalling van de beoogde toepassing tot bepaalde situaties, doelgroepen of beslissingen kan ertoe leiden dat de acceptatiecriteria milder of juist strenger zijn dan wanneer de beoogde toepassing een brede of algemeen gangbare toepasbaarheid suggereert.





pH van IVF media

- controle van pH is essentieel om stress van oöcyt en embryo te minimaliseren
- een acceptabele pH range ligt tussen 7.2 en 7.4
- gewenste pH wordt bereikt door injectie van CO₂ in incubator
- overgang van HANNA pH meter naar Siemens Rapidpoint 500



Prestatiekarakteristieken

■ Vaststaande kwaliteitskenmerken van een onderzoeksprocedure waaraan, na beargumentering en afhankelijk van de beoogde toepassing, acceptatiecriteria kunnen worden toegekend, die vervolgens getoetst worden door middel van een verificatie of validatie. Een prestatiekarakteristiek omvat zowel de grootte als de uitkomst.

Acceptatiecriteria

■ Specifieke eisen die gesteld worden aan de prestatiekarakteristieken, afhankelijk van de beoogde toepassing van die onderzoeksprocedure. Acceptatiecriteria, in ISO15189 prestatiespecificaties genoemd, worden doorgaans in een kwantitatieve maat uitgedrukt.



Opstellen acceptatiecriteria

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 833–835

Consensus Statement

Sverre Sandberg*, Callum G. Fraser, Andrea Rita Horvath, Rob Jansen, Graham Jones, Wytze Oosterhuis, Per Hyltoft Petersen, Heinz Schimmel, Ken Sikaris and Mauro Panteghini

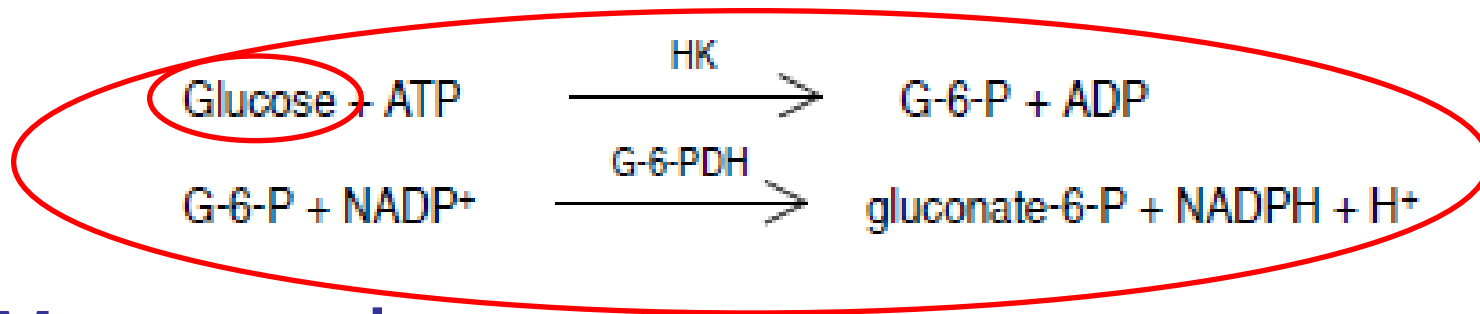
Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

- effect van de analytische performance op de klinische uitkomst
- effect van biologische variatie op de measurand
- state-of-the-art

Analyt

- Component of chemische entiteit die gemeten kan worden.

Opmerking: Het verschil tussen analyt en measurand toegelicht in een voorbeeld: ALAT is een enzym (het analyt), dat indirect gemeten wordt. De ALAT activiteit in serum gemeten met de IFCC methode is de measurand.



Measurand

- Kwantiteit, bedoeld om te worden gemeten. Hierbij moeten de te meten stof, de onderzoeksprocedure en de matrix gedefinieerd zijn. Bijvoorbeeld D-glucose in bloedserum via de hexokinase methode.

Validatie

■ Via objectief bewijs **aantonen** dat een **nieuwe of gewijzigde** onderzoeksprocedure in de eigen werksituatie (of eigen laboratorium) geschikt is voor een specifiek beoogde toepassing binnen de medische diagnostiek en voldoet aan de daartoe door het medisch laboratorium omschreven acceptatiecriteria.

Verificatie

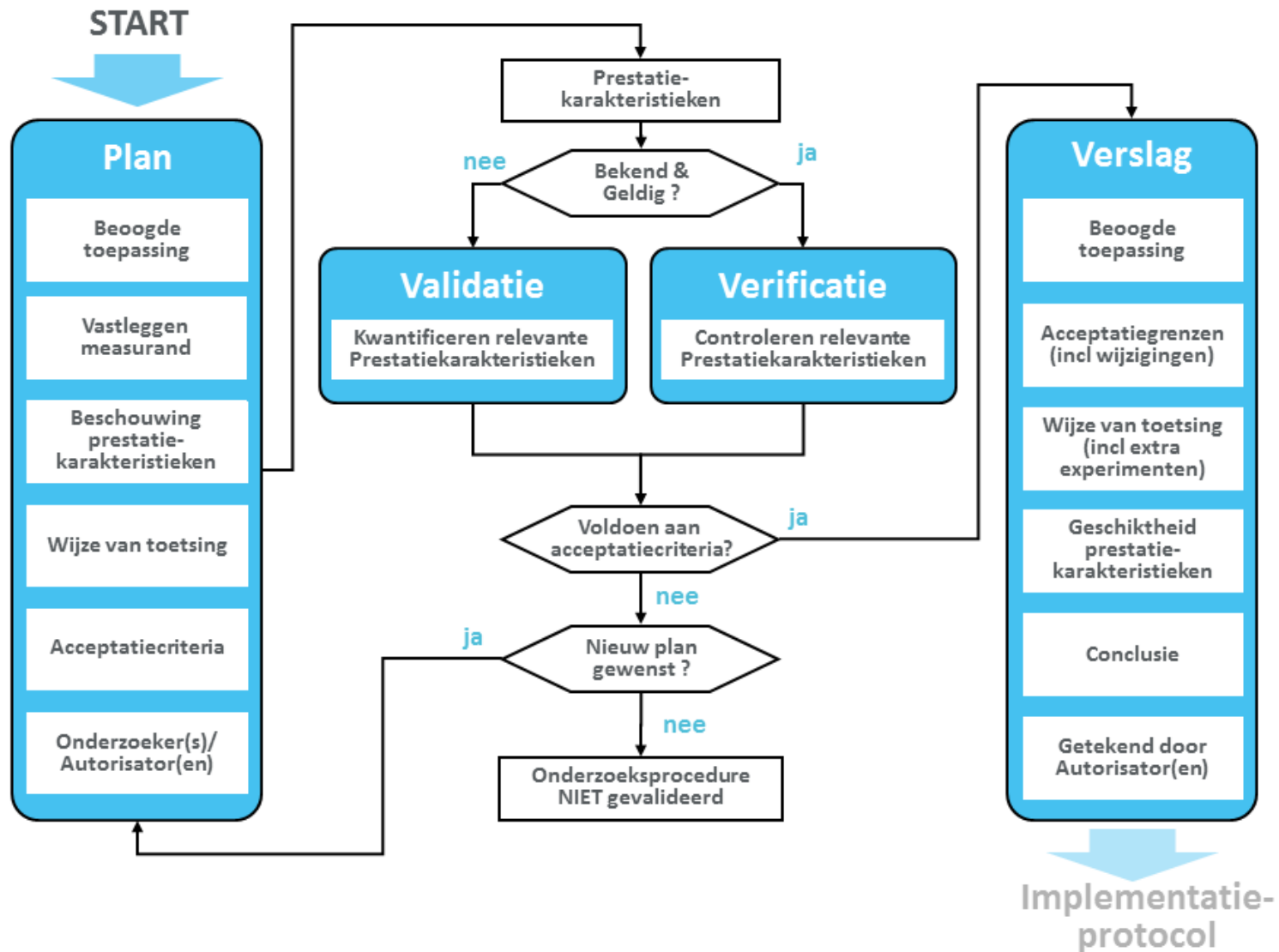
■ Via objectief bewijs **bevestigen** dat een **reeds gevalideerde** onderzoeksprocedure in de eigen werksituatie (of eigen laboratorium) geschikt is voor een specifiek beoogde toepassing binnen de medische diagnostiek en voldoet aan de daartoe door het medisch laboratorium omschreven acceptatiecriteria.



Verskil validatie en verificatie

■ In de praktijk ontstaat regelmatig verwarring over de vraag of een validatie dan wel een verificatie noodzakelijk is. Dit is afhankelijk van het **beschikbaar zijn van betrouwbare en geldige gegevens** over de prestatiekenmerken van de in gebruik te nemen onderzoeksprocedure. Die gegevens kunnen bijvoorbeeld afkomstig zijn van de diagnostische leverancier (CE of FDA-markering) of van een peer-reviewed publicatie of van validatie-/verificatiegegevens van andere geaccrediteerde laboratoria. Met geldig wordt bedoeld dat de data verkregen zijn onder gedocumenteerd vergelijkbare condities als in de beoogde toepassing.





Opstellen validatie- dan wel verificatieplan

VIII Minimumnorm

Validatie/verificatie moet geschieden volgens een vooraf opgesteld en geautoriseerd validatie/verificatieplan, dat tenminste de volgende onderdelen bevat:

- 1) beoogde toepassing van de onderzoeksprocedure*
- 2) vastleggen van de measurand (geldt alleen bij validatie)*
- 3) selectie van de relevante prestatiekenmerken*
- 4) onderbouwde acceptatiecriteria in licht van beoogde toepassing*
- 5) wijze van toetsing*
- 6) identiteit van onderzoekers en bevoegde autorisator(en).*

Juistheid en traceerbaarheid van de kalibratie

“ *De Rapidpoint 500 wordt op continue basis gecontroleerd met betrekking tot de juistheid van de pH meting (SKML). Daarnaast is een interne kalibratie vloeistof aanwezig; de kalibratie trace is opgenomen onder “reproduceerbaarheid”.*

■ *Eventuele verschillen in pH meting in kweekmedia (i.e. Rapidpoint 500 is niet intended use) door matrix effecten worden ondervangen door een referentie electrode meting (HANNA Instruments, pH checker 1) uit te voeren gedurende 5 dagen.*

■ *De HANNA Instruments pH checker wordt vóóraf en achteraf aan iedere meetdag op 2 niveau's gekalibreerd (pH ~7.0 en pH ~10.0). Alle kalibratie buffers zijn traceerbaar naar de IUPAC/NIST pH schaal (kalibratie buffer insert in de tabel hieronder). Norm: de uitslag van de kalibrator meting achteraf wijkt niet meer af van de meting vóóraf dan de maximale meetvariatie van de HANNA Instruments pH checker (0.2 pH eenheden).*

”



Prestatiekarakteristieken

X Minimumnorm

*De professioneel verantwoordelijke moet **bij verificatie** minimaal de volgende prestatiekarakteristieken in beschouwing nemen: precisie, juistheid, bepalingsgrenzen, stabiliteit, referentie-interval en medische besliswaarden en interferenties.*

XI Minimumnorm

*De professioneel verantwoordelijke moet **bij validatie** alle onder hoofdstuk 10 genoemde prestatiekarakteristieken in beschouwing nemen, exclusief accuraatheid.*

XII Minimumnorm

Indien bepaalde prestatiekarakteristieken niet van toepassing zijn of gelet op de aard van de onderzoeksprocedure of de prevalentie van pathologie niet haalbaar, dan wordt dit meegenomen in de afweging en gedocumenteerd.

Prestatiekarakteristieken

■ Als mogelijk relevante karakteristieken voor validatie worden in ISO15189 paragraaf 5.5.1.3 voorgesteld (onder “Opmerking” opgesomd): juistheid, accuraatheid*, precisie met inbegrip van herhaalbaarheid en ‘intermediate’ precisie** en meetonzekerheid***, analytische specificiteit, met inbegrip van interfererende substanties, analytische sensitiviteit, detectielimiet en kwantificatielimiet, meetinterval, diagnostische specificiteit en diagnostische sensitiviteit van de meting. De wijze waarop deze prestatiekarakteristieken ingevuld worden is aan de verantwoordelijke ter beoordeling en dient **statistisch verantwoord** te zijn. Belangrijk element bij de selectie van de te beschouwen prestatie karakteristieken kan een **risicoanalyse** zijn.



■ Precisie

- Herhaalbaarheid ▪ 'Intermediate' precisie ▪ Reproduceerbaarheid

■ Juistheid

- Juistheid ▪ Bias ▪ Referentiemateriaal ▪ Herleidbaarheid / metrologische traceerbaarheid ▪ Methodevergelijk / methodecorrelatie

■ Bepalingsgrenzen

- Detectielimiet ▪ Kwantificeringslimiet ▪ Meetbereik

■ Lineariteit

- Lineariteit ▪ Vergroten van meetbereik ▪ Maximale verdunning



- Stabiliteit

- Carry-over

- Analytische interferenties

- Interferentie ▪ Analytische specificiteit ▪ Analytische sensitiviteit
- Matrix effect

- Diagnostische karakteristieken

- Referentie-interval ▪ Streefwaarde ▪ Beslisgrens ▪ Afkapwaarde
- Diagnostische sensitiviteit ▪ Diagnostische specificiteit



Doe beargumenteerd niet wat niet nodig is

■ *Lineariteit*

Er wordt geen verdunning gemaakt van het kweekmedium; er is geen indicatie dat dit later noodzakelijk is. De target waarden liggen ruim binnen het meetbereik van de Rapidpoint 500. Derhalve wordt er geen lineariteitsonderzoek uitgevoerd.

■ *Detectielimiet*

Deze wordt niet vastgesteld; er is geen absolute waarde welke gedetecteerd moet worden. Derhalve wordt de kwantificatielimiet niet onderzocht.

■ *Carry-over*

Geen apparaat validatie, derhalve niet getoetst.

”

Verslaglegging en Implementatie

XIV Minimumnorm

De verkregen resultaten moeten aantoonbaar worden getoetst aan de hand van de in het validatie-/verificatieplan vastgestelde acceptatiecriteria. De conclusie van de toetsing en daarmee het al dan niet geschikt zijn voor het beoogde doel worden vastgelegd en gearhiveerd in een validatie-/verificatierapport. Het validatie-/verificatierapport dient door de bevoegde leidinggevende of professioneel verantwoordelijke te worden beoordeeld en geautoriseerd.

XIX Minimumnorm

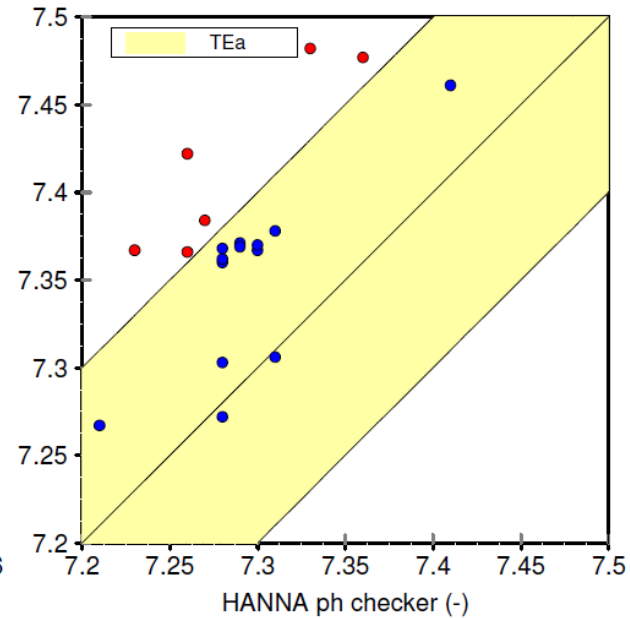
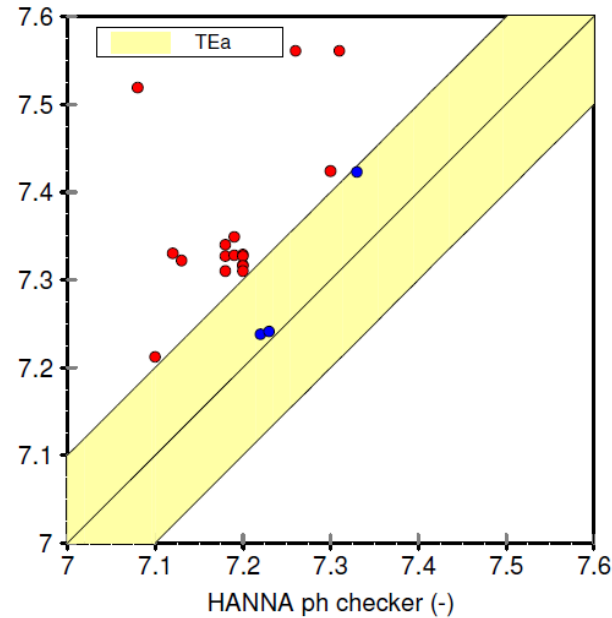
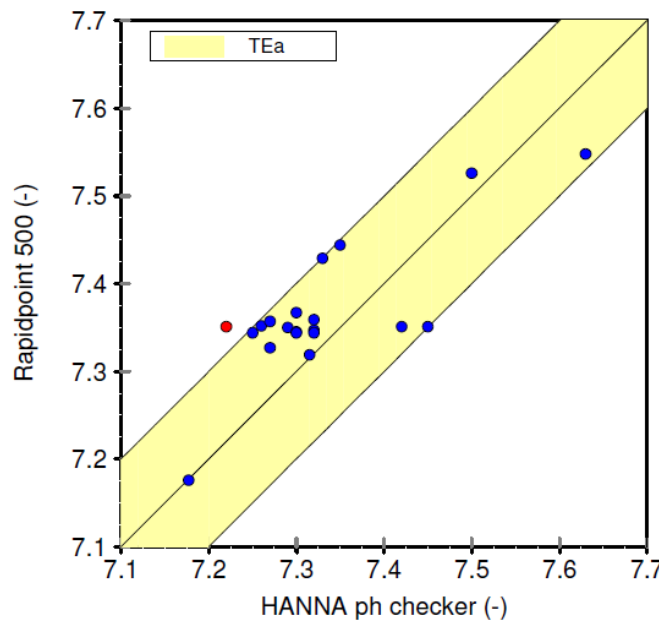
Indien er sprake is van veranderingen die van belang zijn voor de aanvragers, dient vastgelegd te zijn hoe aanvragers hierover worden geïnformeerd.

Resultaten methodevergelijking

1. fertilisatie medium: 7,35

2. Klieving medium: 7,20

3. Blastocyst medium: 7,30



Conclusie / beoordeling resultaten

“ Voor medium 2 geldt dat er een slechte vergelijkbaarheid is, waarbij de Rapidpoint niet gelijkwaardige uitslagen levert aan die van de referentie electrode. Er is met name sprake van proportionele bias. Dit wordt veroorzaakt door een asymptotische respons van de Rapidpoint naarmate de CO₂ toeneemt ($\geq 6\%$); de pH waarde neemt daar wel af wanneer deze wordt gemeten met de referentie methode maar niet met de Rapidpoint. De reden waarom er geen verdere afname in pH wordt gemeten is niet bekend, mogelijk interfereert een component in het medium met de pH meting. De mate van interferentie is zodanig dat de laagst te meten pH waarde met de Rapidpoint op het niveau ligt van de hoogst acceptabele pH waarde (7.3). Lager dan dit werd niet gemeten, ook niet bij een CO₂% waarbij de referentiemethode een pH van < 7.2 rapporteerde. Op basis van de uitkomsten van deze studie kan de Rapidpoint niet in gebruik worden genomen om pH te meten in IVF medium 2. ”



Vrijgave en Borging

XVII Minimumnorm

Bij de implementatie van de methode dient een passende kwaliteitsborgingsprocedure opgezet te zijn met acceptatiecriteria voor interne en externe kwaliteitscontroles en rekening houdend met medisch belangrijke beslisgrenzen.

XX Minimumnorm

Er moet een procedure zijn waarbij periodiek beschouwd wordt of nog aan de oorspronkelijke eigen acceptatiecriteria ten tijde van de validatie/verificatie voldaan wordt. Indien bij nader inzien soepelere criteria verdedigbaar zijn, dient te dit worden onderbouwd.



■ Vragen?

