

# **Praktická aplikace validace výrobků IVD MD v imunochemii**

**B.Friedecký<sup>1)</sup>, J.Kratochvíla<sup>1)</sup>, Z.Plzák<sup>2)</sup>,**

**1) SEKK Pardubice**

**2) Ústav anorganické chemie  
Akademie věd České republiky**

Poděbrady duben 2004

**Vstupujeme do „Europa-parku“ - EU!**  
*(ale jsme připraveni na něj a on na nás..?)*



## Praktická aplikace validace IVD MD v imunochemii

- Pracovní rozsah měření
- Diluční pokus, recovery
- Přesnost
- „Funkční“ ? citlivost (pro CV = 20%)
- Porovnávání (regrese a difference)
- Vychýlení - bias a jeho ověřování
- Referenční a rozhodovací meze

## Návaznost a IVD MD

IVD MD - In Vitro Medical Diagnostic  
Devices (IVD 98/79 EC)

\*

Návaznost kalibrace na referenci  
ISO 17511:2003 („**návaznost bez  
návaznosti**“)

## Návaznost IVD MD

- Imunochemie - doména dobře měřených, ale špatně definovaných analytů.
- Návaznost je problémem (ne)existence standardu – etalonu.
- Existující standard musí být exaktně definován.
- **Musí vykazovat předvídatelné chování při měření – KOMUTABILITU!!!**

## Matricové vlivy („Agnus Dei qui tollis peccata mundi“?)

- Doménou problémů jsou programy EHK (opravdu ji nesdílejí s rutinním měřením?)
- Referenční materiály, nebo i nativní vzorky (*když ano, jak často...?*)
- Protilátky, nebo spíš poměry v reakční směsi?
- Chyby měření nebo nevhodné analytické znaky (meze stanovitelnosti)?

## Verifikace den poté nebo rok předtím?

- **Troponiny** - příklad nehodný následování:
  - *nejdřív vyvinutá klinická kriteria*
  - *pak se vyvíjí dostatečné citlivé kity*
  - *a teprve nakonec přijde standardizace*
  - *a k tomu i zmatečná analytická kriteria*

## HUPO – PROTEOMIKA - STANDARDY

### Světlá budoucnost imunoanalýzy?

- proteomika - proteinové standardy
- důsledné využití pozitivních prvků IVD MD
- „Breaking news“ fT4, fT3, cTnl + T

## VALIDOVAT VALIDOVANÉ?

### Nová (mikro)kvadratura (mikro)kruhu?

- Normy (**A ZÁSADY**) řízení kvality říkají jasně a jednoznačně:  
**ANO / NUTNĚ, ZÁVAZNĚ**
- IVD MD říká nejasně:  
**NE ,SNAD, NĚKDY, NE MOC**

## Problémy validace IVD MD

- stručná (verifikace)
- laciná
- efektivní
- dobře dokumentovaná
- Ano / Ne

### Validace podle Burnetta

What you get is what you ordered!

## Speciální problémy validace v imunoanalýze

- Přesnost – potřeba minimálně 3 hladin, potřeba hladiny blízké hodnotě cut-off
- Mez stanovitelnosti, definice požadované přesnosti, konsistence s klinickou potřebou, zase úsilí v oblasti cut-off
- Vychýlení nelze v současné době vyhodnotit bez akceptování pouze formálních pravidel norem, doporučení, direktiv (včetně IVDD)
- PROSTĚ NÁVAZNOSTI NENÍ DOSTI !!

## Validace klinické interpretace

Stav návaznosti určuje stav interpretace - referenčních intervalů, rozhodovacích limitů

\*

PROTOŽE NÁVAZNOST = SROVNATELNOST

(Hodiny v celé zemi ukazují stejný čas)

## Problém číslo 1 - interpretační kriteria

- IVD MD má poskytovat referenční intervaly
- Laboratoř je má verifikovat (jak a proč)?
- Kdo tedy za ně odpovídá?
- Jak si vytvoří laboratoř své “vlastní referenční intervaly“?
- Proč jsou pak naopak mezinárodní hodnoty cut-off všeobecně platné (a jsou vůbec...?)

## Model validace IVD MD – TSH (Immulite DPC)

### Přesnost

- Výrobce uvádí pro sedm hladin:  
**TSH = 0,016 až 39,0 mU.l<sup>-1</sup>**
- Návrh laboratorní validace - tři vybrané hodnoty TSH v intervalu:  
**cca 0,02 až 6 mU.l<sup>-1</sup>**



## Linearita - diluční pokus - pracovní rozsah

- Stanovena pro rozsah:  
TSH = 0,42 až 58 mU.l<sup>-1</sup>  
a vyhodnocena výtěžností
- Chybí údaj o části pracovního rozsahu 0,01 (0,02) až 0,4 mU.l<sup>-1</sup>
- Měl by být vyhodnocen profilem přesnosti a výpočtem meze stanovitelnosti - funkční citlivosti. *(co to ale je funkční citlivost, asi hodnota obsahu pro CV = 20%?)*


## Validace TSH IVDD - pokračování

- Záměna pojmů analytické a funkční citlivosti, přičemž obě hodnoty jsou nedoložené
- Údaje o kalibraci jsou nedostatečné, reflektují však špatnou úroveň návaznosti
- Adjustace pomocí „standardů“ o udané hodnotě signálů, **bez hodnoty koncentrací!!**
- Uvedeny referenční intervaly, **ale požadovány vlastní modifikace hodnot!!!**

## Validace TSH IVD MD

Nejsou žádné spolehlivé údaje o vychýlení - bias a o systematických chybách. Proto nelze dobře odhadnout nejistotu měření, ale ani jednoduše verifikovat referenční intervaly!

### SHRNUTÍ

- Přiměřeně validovat – verifikovat také IVD MD výrobky navzdory značce  (certifikace shody).
- **Ověřovat zejména oblasti klinické interpretace!**
- Vývoj standardizace (návaznosti) je klíčový a nelze spoléhat na IVVD, že ho vyřeší...

## SHRNUTÍ

- Definice referenčních intervalů se opírá o definici analytů samotných!
- Vývoj referenčních intervalů - “share bussiness“ pro výrobce a uživatele
- **respektování metrologické terminologie v imunoanalytice!**
- Nelze tedy jen prodávat, kupovat a používat.....

\*

**IVDD není DVD!**

### Je IVDD pokrokem v imunoanalýze?

Ano a obrovským, bez něj není zvyšování kvality měření možné!

Nesmí však zakonzervovat daný stav.

Nesmí posunout proces zvyšování kvality k pouhému zabezpečování obchodních privilegií.

