

Validering- og verifiseringsmetodikk.

Avd. for med. mikrobiologi.

Forfatter: Einar Nilsen, Marie Aslaksen Røed

Gyldig fra: 26.04.2024

Revisjon: 2.1

Godkjent av: Lars Christian Fjørtoft, Einar Nilsen, Marie Aslaksen Røed

Revisjonsfrist: 23.10.2024

ID: 21249

Hensikt/Omfang

Gjennomføre validering/verifisering av metoder for å sikre klinisk nytteverdi ved undersøkelse av pasientprøver.

Prosedyren gjelder for Avdeling for medisinsk mikrobiologi (AMM).

Omfang: se kapittel-oversikt under *innhold* (egen fane i EQS).

Ansvar

Valideringsansvarlig: skal sikre at omfanget av validering og verifisering er tilstrekkelig til å sikre resultater som er relevante og gyldige for klinisk beslutningstaking.

Spesifikke kompetansekrav for valideringsansvarlige - se plan i Kompetanseportalen «HMR, AMM: Valideringsansvarlig».

Valideringsansvarlig ved AMM – se [Nøkkelpersonell, varslingsliste AMM](#)

For øvrig se [Endringskontroll. Avd. for med. mikrobiologi.](#)

Bakgrunnsinformasjon

Verifisering: Er en bekreftelse på at en CE/IVD godkjent metode fungerer ved bruk i vårt laboratorium.

Validering: Validering er en grundigere utprøving av metoden enn verifisering. Validering skal gjøres for egenutviklede metoder, metoder/analyser som ikke er CE/IVD godkjent, eller når vi tilpasser en kommersiell metode til bruk utover metodens CE/IVD godkjenning.

Igangsetting og gjennomføring

Utføres i henhold til [Endringskontroll. Avd. for med. mikrobiologi..](#)

Valg av type validering/verifisering og aktuelle variabler

Årsak til metodevalidering	Valg av variabler
Nye analyser/metoder - CE/IVD godkjent <ul style="list-style-type: none"> Ny analyse Ny metode Ny leverandør Modifisering av eksisterende metode/instrument, men innenfor CE/IVDR-godkjenning 	Verifisering <p>Riktighet</p> <p>Presisjon</p> <p>Sporbarhet skal etableres</p> <p>Evt. andre parametere der dokumentert verifisering fra leverandøren mangler.</p>
Nye instrumenter	Verifisering <p>Presisjon</p>

<p>Lukkede systemer med svært kostbare reagenser; f.eks GeneXpert, FilmArray ol.. – nye instrument/analyser</p>	<p>Enkel verifisering</p> <p>Avhengig av test: Analyser minimum 5 prøver, utvalg av prøver vurderes i hvert tilfelle.</p> <p>Ved ny generasjon av test må det vurderes om det er nødvendig med ny verifisering. Dersom målsekvens er endret må det alltid utføres ny verifisering.</p>
<p>Egenutviklet metode, kommersielle metoder uten CE/IVD godkjenning eller for bruk av CE/IVD godkjente metoder utenfor gjeldende godkjenning.</p>	<p>Validering</p> <p>Riktighet</p> <p>Presisjon</p> <p>Spesifisitet/interferenser</p> <p>Deteksjonsgrense</p> <p>Måleområde</p> <p>Holdbarhet</p> <p>Sporbarhet skal etableres</p> <p>Evt. andre parametere der dokumentert verifisering fra leverandøren mangler.</p>
<p>Flytting av analyseinstrumenter</p>	<p>Dersom flytting innebærer en transport av instrument, skal som hovedregel Riktighet og Presisjon verifiseres.</p>
<p>Innkjøp av inkubator/ kjøleskap/ fryser</p>	<p>Enkel verifisering</p> <p>Sammenlign display/termometer mot Fluke - kalibreringstermometer.</p> <p>Logg variasjon i temperatur i løpet av et døgn.</p>

Kvalitetskrav

Før utprøvingen starter skal det settes kvalitetskrav/prestasjonskrav til resultatene i valideringen/verifiseringen. Metoden skal bare tas i bruk om kravene oppfylles som avgjør om metoden skal tas i bruk.

Riktighet og spesifisitet: Testen skal være like god eller bedre enn allerede etablert test, eller ha sammenlignbar ytelse som andre tester på markedet. Kravene kan også settes på bakgrunn av klinisk nytteverdi, retningslinjer fra strategirapporter, artikler, andre publikasjoner og enighet i fagmiljøet. I de tilfeller man bytter test på grunn av ønske om bedre kvalitet, må man definere hvor mye bedre testen skal yte for at den tas i bruk

Presisjon: Som hovedregel skal presisjon aldri være dårligere enn CV % under 15. Men man vil ofte stille strengere krav enn dette for mange typer tester

Holdbarhet: Holdbarhet for prøvematerialer må være god nok til at analysen kan utføres innenfor vårt transport tilbud og våre åpningstider.

Carryover: Som hovedregel godtas ikke carryover/kontaminasjon. Nødvendige ekstratiltak må dokumenteres å ha effekt.

Riktighet

Sammenligninger med eksisterende metoder ved eget eller andre laboratorier eller med prøver fra ekstern kvalitetsvurdering (SLP). Det er gunstig å ha med både pasientprøver og materiale fra SLP. Om ulike deler av måleområdet definerer pasientene i kliniske kategorier, må man ta med prøver fra alle kategoriene.

Korrelasjon

Utførelse:		Statistiske beregninger
Minst 20 positive prøver, eller 20 prøver fra hver kategori testen kan dele inn pasientene etter	Prøvene settes opp med etablert metode og med ny metode.	Sammenligning av korrelasjon mellom POS/NEG svar gjøres enklest ved utregning av kappaverdi. Bruk SPSS – crosstabs. Sammenligning av målte tallverdier gjøres enklest med paired-sample T-test.
Minst 20 negative prøver	Prøvene settes opp med etablert metode og med ny metode.	
For analyser hvor eksisterende metode har spesifisitetsproblemer: 20 prøver hvor man mistenker falsk positivt/negativt resultat ved eksisterende metode	Prøvene settes opp med etablert metode og med ny metode.	

Spesifisitet og Interferens

For CE/IVD godkjente produkter:

Det kan være svært omfattende å gjøre forsøk som gir et meningsfullt bilde av spesifisitet og effekt av interferenter. For de fleste tester vil man derfor måtte innhente data fra leverandør eller publiserte 3.parts dokumentasjon (artikler).

For infeksjonsimmunologiske analyser hvor det er kjente spesifisitetsproblemer bør man ha med et utvalg på minimum 20 prøver hvor man har indikasjon for at eksisterende test har vært falsk positiv.

For egenutviklede analyser, kommersielle metoder uten CE/IVD godkjenning eller for bruk av CE/IVD godkjente metoder utenfor gjeldende godkjenning:

For genteknologi og bakteriologi kan spesifisitet testes med et panel av andre mikrober enn den aktuelle. Nært beslektede mikrober til den som påvises i testen bør være med.

Presisjon

Der det er mulig skal repeterbarhet og reproduserbarhet vurderes i henhold til positivt/negativt resultat og variasjon i målte tallverdier (OD/IU/SCOFF/CT osv).

Repeterbarhet – variasjon innen samme oppsett

Vi skal ha minst mulig variasjoner; samme oppsett, samme reagenslot, samme operatør.

Utførelse:		Statistiske beregninger
Kontrollmateriale i 2 nivåer	Hvert målområde analyseres i 10 replikanter i samme oppsett	Mean, SD og varians, CV %.

Reproduserbarhet - dag til dag variasjon

Få med flest mulige variasjoner; flere analyseserier, flere operatører, evt flere reagenslot osv.

Utførelse:		Statistiske beregninger
Kontrollmateriale i 2 nivåer	Hvert nivå/prøve analyseres en gang pr.dag i 2 paralleller i minst 4 dager. Gjøres analysen på flere instrument, analyseres materialene på begge.	Mean, SD og varians, CV %.

Holdbarhet

Holdbarhet skal etableres for egenproduserte analyser og for analyser der det er vanskelig å forholde seg til det leverandøren oppgir.

Minimum 5 prøver oppbevares i romtemperatur og i kjøleskap i 1 uke og testes etter 1,3,5 og 7 dager. Dersom det er aktuelt å fryse materialet før analysering kan dette analyseres etter minimum 7 dager.

Carry over

Dokumenterte data innhentes hos leverandøren. Carry over er spesielt viktig å undersøke for analyser der konsentrasjonsområdet er stort, eller dersom analysen har arbeidsprosesser hvor det er kjent fare for kontaminering.

Undersøkes ved å sette annenhver positiv og negativ prøve i samme oppsett. Minimum 20 sterk positive prøver og 20 negative prøver. Gjentas i 5 oppsett.

Måleområde og måleusikkerhet

Måloområdet skal være oppgitt av leverandør.

For genteknologiske analyser etableres deteksjonsgrense, dette er beskrevet i «Etablering av in-house analyser»

Testens måleusikkerhet overvåkes i henhold til prosedyre EQS 37426

Sporbarhet

Alle nye analyser/metoder som skal etableres meldes på aktuelle eksterne kvalitetskontrollprogram (SLP).

Dokumentasjon rundt endringskontroller/Valideringer/verifiseringer oppbevares i EQS.

Relaterte dokumenter:

 [Endringskontroll. Avd. for med. mikrobiologi.](#)