

מדיניות וקווים מנחים כלליים לתיקוף ואשרור שיטות ומכשירי בדיקה

נכתב על ידי
ד"ר רויטל אזולאי
ד"ר ענת בן דור
ד"ר יהודית אטיאס
גב' תמר מרווי
ד"ר אורית פיקאר
ד"ר אושרי נעמני



גירסה 1 תאריך 11.5.2025

תוכן עניינים:

1. כותרת
2. מבוא
3. מטרה
4. מסמכים ישימים
5. אחריות
6. הגדרות מונחים
7. תהליך הערכה מקדים
8. פרוטוקול הבדיקה
9. דוח סיכום הבדיקה
10. סיכום תהליך הבדיקה והטמעת השיטה/בדיקה/מכשיר
11. תפוצה
12. נספחים:
 - 12.1. נספח מס' 1 – רשימת פרמטרים מדידים
 - 12.2. נספח מס' 2 – מבנה פרוטוקול ודוח הסיכום – ראשי פרקים
 - 12.3. נספח מס' 3 - רשימת מאפיינים לתיקוף /אשרור

1. כותרת:

מדיניות וקווים מנחים כלליים בנושא ביצוע תיקוף (ולידציה Validation) ואשרור (ורטיפקציה Verification) לשיטות בדיקה במעבדות הרפואיות ובריאות הציבור. מסמך זה הוא בבחינת המלצה. בשלב זה, מסמך זה אינו מתייחס לתהליכי תיקוף תפעולי.

2. מבוא:

2.1. מסמך זה מתאר בחינת שיטה חדשה/החלפת שיטת בדיקה ו/או מכשיר/ריאגנטים באמצעות תהליך מבוקר של אימות לצורך איתור מגבלות ויתרונות השיטה, הבנת מידת אמינות התוצאות והתאמה לצורך הרפואי. המסמך כולל הערכת הפרמטרים הקריטיים המשפיעים על איכות התוצאה ומהימנותה.

2.2. תיקוף ואשרור לשיטת בדיקה בין אם מכשיר חדש ובין אם ערכות בדיקה חדשות נועדו לוודא התאמה לשימוש הרפואי ועמידה בדרישות אמינות.

2.3. תהליך זה הינו שלב חשוב לבחינת הטמעת שיטה ו/או מכשיר במעבדה הרפואית. על פי תוצאות התיקוף (ולידציה)/אשרור (ורטיפקציה) ייקבעו התנאים האופטימליים לביצוע הבדיקה במעבדה.

2.4. ככלל תהליכי התיקוף ואשרור יעשו בתאום ובכפוף להחלטות מקצועיות, בהתאם לשימוש שעושה הלקוח בתוצאות וכחלק מהטמעת השיטות במעבדה.

2.4 קריטריונים:

2.4.1 תיקוף לשיטת עבודה יעשה:

2.4.1.1 לבחינת שיטה חדשה (מכשור חדש, ערכת בדיקה חדשה) שלא בוצע תיקוף

קודם או שהתיקוף שבוצע לא אושר על ידי גוף בין לאומי (CE/FDA), כולל בחינת שיטה ממקורות מידע מדעיים

2.4.1.2 לבחינת שיטת "In House" חדשה שלא בוצע תיקוף קודם.

2.4.1.3 לבחינת כל שינוי מהותי בשיטה מאושרת לביצוע במעבדה.

2.4.2 אשרור לשיטות ו/או מכשירי בדיקה, שעברו תיקוף יעשה:

2.4.3 לבחינת ביצועי השיטה במעבדה.

2.4.4 לבחינת ביצועי מכשיר / מודול חדש במעבדה.

2.4.5 לבחינת שינויים בתהליכי איכות והשפעתם על תהליכי הבדיקה.

2.4.6 לבחינת השפעת שינוי בגורמים חיצוניים ביניהם תנאי סביבה, כח אדם, ציוד חלופי וכד'

2.4.7 הטמעת שיטת עבודה ו/או מכשיר שתוקפו במעבדה אחרת כאשר נתוני התיקוף תואמים למסמך זה והוצגו למעבדה המאמתת.

3. מטרות:

- 3.1 ניסוח קווים מנחים משותפים ומוסכמים לביצוע תהליכי תיקוף ואשרור במעבדה
- 3.2 שפה אחידה, שיפור האחידות בתכנון וביצוע של ניסויי התיקוף, יצירת האפשרות לשיתופי פעולה
- 3.3 יצירת תהליך אחיד לאישור שיטה או מכשיר חדש המיועד לשמש את המעבדה בבדיקות המבוצעות על ידה.
- 3.4 פירוט הפרמטרים המשמשים כקריטריונים לקבלה/דחייה של תוצאות התיקוף ושל ביצועי השגרה.
- 3.5 קביעת מסגרת כללית לבצוע אימות של בדיקות מעבדה ו/או מכשיר.
- 3.6 הגדרת בסיס לחישוב אי וודאות.

4. מסמכים ישימים:

- 4.1. נוהל משרד הבריאות "דרישות כלליות לאבטחת איכות במעבדות רפואיות" CL-11-001/5 מאי 2001.
- 4.2. נוהל משרד הבריאות "דרישות כלליות לבקרת איכות פנימית במעבדות רפואיות" CL-11-002/1 משנת 2001.
- 4.3. פרק העוסק בתיקוף שיטות באתר Westgard <http://www.westgard.com/cliainfinalrule5.htm>
- 4.4. CLSI – EP10A3AMP .
- 4.5. GP26-A: A Quality System Model for Health Care: Approved Guideline-CLSI.
- 4.6. נוהל משרד הבריאות קיום מנחים למעבדות גנטיקה מולקולרית בישראל CL15-001/3

5. אחריות:

- 5.1. מנהל/ת אגף מעבדות ו/או מנהל הבטחת איכות אחריות כללית לעבודה בהתאם להנחיות הנוהל
- 5.2. הנהלת המעבדה אחראית על יישום נוהל זה והפצת המידע לכלל העובדים הרלוונטיים
- 5.3. הנהל חל על כל העובדים השותפים לתהליך ביצוע האשרור או התיקוף.

5 הגדרות ומונחים:

- 6.1. תיקוף (ולידציה) Validation – בשימוש במקרה של שיטות שפותחו במעבדה או עברו שינוי מהותי באחד משלבי התהליך

- 6.2 Ongoing Validation תהליכי תיקוף מתמשכים נועדו להוכיח שהשיטה מספקת את התוצאות הצפויות לאורך זמן ועומדת בצפי הצהרות היצרן אם קיים. באחריות המעבדה לקבוע פרמטרים למעקב באופן מתמשך מתוך מכלול הפרמטרים שנכללו בתיקוף השיטה.
- 6.3 אישור (ורפיקציה) Verification - תהליך להטמעת שיטה מתוקפת במעבדה, לבחינת השליטה במגבלות ואופני שילובה במעבדה. בתהליך זה הצהרת היצרן משמשת כסטנדרט להשוואה לשם הערכת ביצועים.
- 6.4 אנליט [Analyte] - חומר או מרכיב מסוים המצוי במדגם הבדיקה שאותו המעבדה נדרשת לאפיין, לזהות או לכמת.
- 6.5 שיטת בדיקה - תהליך מוגדר מראש לביצוע בדיקה מעבדתית.
- 6.6 דיוק [Accuracy] דיוק-צירוף בין גורמי ההטיה וההדירות של שיטה אנליטית מסוימת המתייחס לשגיאה האנליטית, המייצגת את מידת הקרבה של התוצאה בשיטת בדיקה אנליטית מסוימת במעבדה, לתוצאה האמיתית כפי שנקבעה בשיטה המוסכמת כ- Gold standard או חומר ייחוס מותעד (CRM-Certifies Reference Material)
- 6.7 הטיה [Bias] - סטייה עקבית של ערכים נמדדים שנגרמת על ידי שגיאות סיסטמטיות בתהליך הבדיקה.
- 6.8 הדירות [Precision] - מידת חזרה של התוצאות של דגימה מסוימת בשיטה אנליטית מסוימת, או מקבץ התוצאות של חומרי ייחוס או בקרי איכות, בד"כ מבוטא כסטיית התקן. (למעשה הפרמטר הנמדד הוא אי-הדירות - Imprecision). מבוצע בתנאים דומים.
- 6.8.1 Repeatability - חזרתיות יכולת של שיטה או תהליך להפיק תוצאות דומות בתנאים דומים (אותה מעבדה, אותו עובד)
- 6.8.2 Reproducibility - חזרתיות יכולת של שיטה או תהליך להפיק תוצאות דומות בתנאים שונים (מעבדות שונות או אנשים שונים)
- 6.9 סף הגילוי [Limit of Detection - LOD] - הריכוז הנמוך ביותר של חומר מסוים הניתן לגילוי בבדיקה מסוימת.
- 6.10 סף הכימות [Limit of Quantitation - LOQ] - הערך הכמותי הנמוך ביותר של החומר הניתן לקביעה כמותית בבדיקה מסוימת ועומד ביעדים של TOTAL ERROR המתאימים לאנליט.
- 6.11 סף גילוי של מכשיר [Apparatus Detection Limit - ADL] - הערכים הנמוכים בריכוז של חומר מוגדר שניתן לגלות במכשיר אנליטי מסוים.
- 6.12 רגישות אנליטית [Analytical sensitivity] - הריכוז הנמוך של האנליט אותו ניתן לזהות בשיטה מסוימת ושערכו עולה על $+2SD$ של קריאות תמיסת האפס של האנליט.
- 6.13 רגישות פונקציונלית [Functional Sensitivity] - הריכוז הנמוך ביותר של האנליט שאותו ניתן לזהות בהדירות (CV) שאינה עולה על 20%.

6.14 ערך מטרה (Target value) - הערך הקרוב ביותר לערך המוחלט של דגימת ביקורת מסוימת בריכוז קבוע מסוים. ערך המטרה נקבע בחישוב ממוצע סטטיסטי של סידרת בדיקות גדולה ככל האפשר במספר מעבדות רב ככל שניתן בשיטת בדיקה אחידה ככל האפשר.

6.15 סגוליות-Specificity - יכולת השיטה למדוד במדויק את המדיד בתוך תווך עם חומרים בעלי אופי דומה מבחינה אנליטית

6.16 Linearity: יכולת השיטה להפיק תוצאות שהן ביחס ישיר לריכוז.

6.17 טווח-Reportable Range: הגדרת הערך האנליטי הגבוה והנמוך שהשיטה יכולה לזהות. זהו התחום שבו השיטה עובדת (ללא מיהול). להבדיל מתחום השיטה הקליני שהינו תחום הבדיקה שניתן לדווח לאחר ביצוע מודיפקציות.

6.18 Robustness: יכולת לאמוד באם השיטה אינה מושפעת משינויים קטנים. תימדד ע"י שינוי מכון ומבוקר של פרמטרים בשיטה.

6.19 Reference Material (RM) - חומר ייחוס: חומר, אשר תכונה אחת או יותר בו מבוססים דיים, באופן המאשר להשתמש בו לצורך כיול מכשיר, להערכת שיטת מדידה, או לצורך ייחוס ערכים לחומרים

6.20 Certified reference material (CRM) – חומר ייחוס מאושר: חומר ייחוס אשר ערכה של תכונה אחת או יותר בו אושרו בנוהל טכני תקף, המלווה בתעודה (או במסמך אחר), שהוצאה על ידי גוף מאשר

6.21 TE Total Error - הוא מדד המשמש להערכת הדיוק הכולל של תוצאה אנליטית. הוא משלב את השגיאה האקראית (אי-דיוק) והשגיאה הסיסטמטית (הטיה) כדי לספק תמונה כוללת של כמה קרובה התוצאה הנמדדת לערך האמיתי

6.22 CV(Coefficient of variation) - מדד סטטיסטי. סטיית תקן חלקי ממוצע. משמש למדידת שונות יחסית

7 תהליך הערכה מקדים:

7.1 יש להשוות את נתוני שתי הערכות/השיטות (החדשה מול הקיימת) אם קיימת שיטה נוספת.
7.2 לבדוק ולאתר הנחיות מטעם האיגודים המקצועיים ובדיקה האם האם יש Guidelines כמו במקרה של פתולוגיה, גנטיקה וכד'.

7.3 מומלץ להפנות בקשה לוועדת ההלסינקי ולוודא האם כן/ לא נחוצה הגשה של הליך התיקוף לאישורה.

7.4 המדדים (הפרמטרים של התיקוף/אשרור) אותם יש לבדוק ייבחרו כתלות בסוג השיטה, באנליזת הבדיקה, באנליט הנבדק ובשימוש הרפואי שנעשה בתוצאות הבדיקה.

7.5 מומלץ לבחור במדגם המייצג ערכי תוצאות בהן מתקבלות החלטות אנליטיות, וקליניות, העומדת בדרישות התקנים והתקנות במעבדות בריאות הציבור.

- 7.6 מומלץ לקבוע / לבחור מגדם סטטיסטי מותאם למגוון המגבלות בדיגום, בשינוע, באנליזה ובפרשנות לתוצאה.
- 7.7 מומלץ להגדיר לוחות זמנים, בעלי תפקידים ואחריותם, דרישות לכמות בדיקות לבחינה אשר יינתנו על ידי היצרן/ספק ובהתאמה לבחור גודל מדגם ראוי לצורכי התיקוף/אשרור.
- 7.8 כשניתן, מומלץ להעריך את עלויות התיקוף בכלל זה תקורה.
- 7.9 מומלץ להגיע להסכמות מראש עם הספק בכל הקשור בנשיאה בהוצאות התיקוף ומשמעויות הנובעות ממנו.
- 7.10 יוזם רכישת הטכנולוגיה החדשה יפעל למינוי אחראי לתיקוף, שבמסגרת תפקידו יכתוב ו/או יאשר את תוכנית התיקוף.
- 7.11 יש להגדיר מי מבצע את התיקוף ולקבוע מי מאשר את תכנית ודוח התיקוף

8 פרוטוקול הבדיקה:

- יש לתכנן פרוטוקול תיקוף/אשרור במתכונת שתכלול את אופן ביצוע התהליך, כפי שמופיע בנספח מס' 3 ועל פי הסעיפים להלן:
- 8.1 מבוא (כולל עיקרון השיטה/מכשיר): רקע על שיטת הבדיקה ומאפייניה, תיאור הצורך הרפואי, הסביבתי והמעבדתי -מדוע נבחרה שיטה זו ולא אחרת.
- 8.2 מטרת התיקוף: תיאור הסיבה לשמה מתקיים הליך הבחינה, לדוגמא: בחינת שיטה/טכנולוגיה חדשה, הכנסת בדיקה חדשה ללא חלופה מעבדתית, שינוי שיטה קיימת.
- 8.3 גורמי אי וודאות: רשימת גורמים העלולים להשפיע על הבדיקה והתוצאה. לרוב רשימה זו מצויה בפרק מגבלות השיטה.
- 8.3.1 אפיון גורמים חיצוניים אפשריים להטיית תוצאות- יש לציין דרישות פרה אנליטיות, סוג מבחנה, נפח מבחנה, נפח דגימה, תנאי שינוע דגימה, אחסון הדגימה וטריות הדגימה.
- 8.3.2 אפיון חומרים העשויים להשפיע על תוצאות הבדיקה בשיטה החדשה (תרופות, תוספי מזון)
- 8.4 רשימת מסמכים ישימים:
- 8.4.1 נהלים, הנחיות, דפי השיטה, ספר הפעלה, מאמרים, מסמכי רגולציה ואיגודים מקצועיים.
- 8.4.2 יש לצרף לפרוטוקול הוראת עבודה זמנית ובה מפורטים שלבי ביצוע הבדיקה. בכתיבת ההוראה ניתן להסתמך על הוראות היצרן לביצוע הבדיקה, לשיקול המעבדה.
- 8.5 אחריות: חלוקת אחריות ותפקיד רלוונטי לתיקוף לדוגמא: כתיבת דוח, ביצוע הבדיקות ואיסוף נתונים.

8.6 אזהרות: ככל שיש אזהרות רלוונטיות לתהליך הנבדק יש לפרט אותן. מומלץ לבחון מידע זה מתוך SDS.

8.6.1 מומלץ לציין אמצעי הזהירות הרלוונטיים לשיטה/טכנולוגיה בתיקוף.

8.6.2 מומלץ לפרט סיכונים ודרכים למזעורם לדוגמא האפשרות לזיהום צולב.

8.7 מהלך התיקוף/אישור Study design: (ראה נספח 3 ובו פירוט כל אחד מתת הסעיפים בסעיף זה)

8.7.1 תיאור המדגם:

8.7.1.1 סוג הדגימות שייבדקו (סרום, פלזמה, שתן, מים, סוגי מזונות וכו').

8.7.1.2 מאפייני הדגימות לפי צפי ערך התוצאה ו/או אופן דיווחה, לדוגמא:

דגימות ידועות, שימוש בצבר דגימות.

8.7.1.3 בחירת גודל המדגם והליך ניתוח הנתונים יעשו בהסתמך על כלים ומבחנים סטטיסטיים, ככל שניתן.

8.7.1.4 שימוש בבקרים והגדרת סוג ורמות הבקרים שייבדקו. בכלל זה בקרה פנימית, חיצונית קליברטורים ודגימות ביקורת סטנדרטיות.

8.7.1.5 רשימת חומרי ייחוס (Reference Material).

8.7.2 ראגנטים:

8.7.2.1 ככלל יש לציין את כל החומרים ו/או המגיבים המשמשים בבדיקה כולל אפיוניהם (ריכוז, צפיפות, ניקיון, וכד') יחידות הצפיפות תצוינה באופן ברור (נפח בנפח או מסה בנפח). מספר אצווה, תאריך תפוגה

8.7.2.2 אם יש צורך בהכנת תמיסות יכלול הפרוטוקול את תיאור אופן הכנתה. תצוין הטמפרטורה בה הנפח או הנפחים ימדדו ותנאי השמירה שלה.

8.7.2.3 יש לציין מקור ויצרן החומרים בהם משתמשים - כולל מק"ט יצרן, דרך השמירה של תמיסות וחומרי גלם, שימוש והתייחסות לתאריכי תפוגה

8.7.2.4 ניתן לבדוק האם ביצועי המערכת/שיטה עומדים בהגדרות הבדיקה גם לאחר חריגה מתאריך התפוגה

8.7.3 מכשור וציוד:

8.7.3.1 מכשיר/שיטת ייחוס - השיטה הקיימת כיום והציוד בו משתמשים - יצרן, מודל, מק"ט מעבדה.

8.8 עריכת רשימת מאפייני התיקוף:

8.8.1 עריכת רשימה של המאפיינים שייבחנו בתיקוף.

8.8.2 עבור כל מאפיין תיאור אופן הביצוע והדרכים לאיסוף ותיעוד הנתונים.

8.8.3 הגדרת ערכי סף לאישור התוצאות לתיקוף, כשרלוונטי. לדוגמא הגדרת טווחים ייעודיים לקיבוץ תוצאות בדיקות המתקבלות במהלך התיקוף.

8.8.4 יש להתאים את המאפיינים לסוג השיטה: כמותית, איכותית או סמי כמותית.

8.8.5 אחריות ביצוע התיקוף וכוח אדם שיבצע.

8.8.6 תאריך יעד לסיום התיקוף.

8.9 קריטריונים לקבלה או דחייה: יש לקבוע מראש תנאי הקבלה והדחייה של כל אחד ממאפייני הביצוע שייבדקו במהלך התיקוף/אישור.

8.9.1 הקריטריונים יקבעו בהתאם להצהרות היצרן,

8.9.2 צרכים של המעבדה ולשימוש המיועד בתוצאות הבדיקה.

8.9.3 מומלץ להגדיר קריטריונים מותאמים למטרה לשמה מבוצע הליך התיקוף.

לדוגמא: תגובה לחוסר עמידה בדרישות.

8.9.4 יש לשקול מה ההליך לפעולה- בדיקה מול שיטה אחרת, ויתור על האימות וכד'.

כאשר מדובר בשיטה חצי כמותית, תסווג המעבדה מראש את כל התוצאות

האפשריות לכל ערך אמיתי "מתקבל" ו"לא מתקבל".

8.9.5 טיפול באי התאמות: אם תתגלה אי התאמה נקודתית בין תוצאות התיקוף

למכשיר הייחוס יש לאמת ולתעד אותה. בכל מקרה יש לבצע אימות נוסף לצורך

קבלת בטחון באמינות התוצאה. למשל: לשלוח את הדגימות להשוואה בשיטה

שלישית.

8.10 חריגות: הגדרת מצבים חריגים המחייבים תיעוד. לדוגמא: תקלות בלתי צפויות במכשירים,

ביצוע כיוול באיחור, ביצוע שונה מהמתואר בפרוטוקול.

8.11 הנתונים יעברו עיבוד סטטיסטי והמסקנות תרשמנה בדוח מסכם.

ניתן לצרף לפרוטוקול - הוראת עבודה זמנית ובה מפורטים שלבי ביצוע הבדיקה בכתיבת

ההוראה ניתן להסתמך על הוראות היצרן לביצוע הבדיקה, לשיקול המעבדה.

9 דוח סיכום הבדיקה:

9.1 בגמר הביצוע יש לכתוב דוח מפורט ומסכם הכולל נתוני מקור RAW DATA, נתונים לאחר עיבוד סטטיסטי.

9.2 הנתונים יסוכמו על פי הגדרת המאפיין הרלוונטי ובהתאמה לערכי הסף ומידת העמידה בקריטריונים שהוגדרו לקבלה או דחייה של התיקוף.

9.3 במקרה בהן רשימת החריגות פוסלות את השיטה יש לתאר את החלופות האפשריות מומלץ לנסח המלצות והתרשמות כללית מהבדיקה, שירות החברה, המוצר וכד'.

9.4 במקרה של אי עמידה בקריטריון קבלה המוביל לדחיית מאפיין התיקוף מומלץ להסביר את ההחלטה שתתקבל לדוגמא: הגדלת המדגם, שינוי אופן ניתוח הנתונים.

9.5 תוצאות התיקוף/אישור יוצגו באופן ברור כולל ציון תאריך ביצוע, תיעוד אצוות, תוקף ריאגנטים, חזרות ואי התאמות.

9.6 יש לפרט את מהלך חישוב התוצאות. עבור כל הפרמטרים הכמותיים, ביניהם חישוב הדירות ודיוק, לינאריות, קורלציה, סף גילוי וסף כימות (ראה התייחסות בנספח מס' 2)

9.7 יש לתאר ולתחקר כל אירוע חריג

9.8 כאשר מתקבלת תוצאה חריגה ו/או לא צפויה מומלץ לתאר את הגורמים התורמים להופעתה לדוגמא: ריבוי הפשרות, דגימה לא טרייה. כמו כן מומלץ לבחון את ההתכנות להופעה של תוצאה דומה בשגרה.

9.9 סיכום ומסקנות: סיכום מקצועי של מנהל המעבדה או מרכז התחום של תוצאות התיקוף/אישור שנערך. יש לציין מה מידת ההתאמה של כל אחד ממאפייני הביצוע לקריטריון שנקבע, ולהמליץ על שימוש או אי שימוש בבדיקה/שיטה או מערכת אנליטית שנבדקה, במידת הצורך במעבדות רפואיות נדרשת חוות דעת של רופא מומחה בתחום.

9.10 יש לאשר את דוח הבדיקה על ידי חתימת הגורם המוסמך כמוגדר בנהלי המעבדה.

9.11 התיעוד יבוצע במסגרת דו"ח הבדיקה ויישמר כמסמך מבוקר אשר יכלול חתימה ותאריך של מבצעי הבדיקה ושל מאשר התהליך. יש לעדכן את הוראת העבודה הזמנית לקבועה.

9.12 יש להסביר כל חריגה אם היתה בתוצאה, על מה מעידה, האם יכולה להתרחש גם בתהליך הבדיקה השגרתי ואם כן מה יש לעשות במקרה זה. יש לכלול את הפרמטרים שישמשו לתיקוף המתמשך של השיטה על מנת להבטיח המשך מהימנות השיטה ותוצאותיה.

10 סיכום תהליך הבדיקה והטמעת השיטה/בדיקה/מכשיר:

10.1 אחר אישור השיטה החדשה לשימוש במעבדה יחל תהליך ההטמעה בשת"פ עם הגורמים הרלוונטים ובהתאם למסמך תוכנית ההטמעה

10.2 יש לכתוב נוהל עבודה עדכני מותאם לממצאי התיקוף.

10.3 בבדיקות מסוימות לפי דרישות המחלקה למעבדות במשרד הבריאות יש לדווח להם על ביצוע הוולידציה.

11 הפצה:

11.1 מנהלי אגפי מעבדות

11.2 מנהלי מעבדות

11.3 מנהלי הבטחת איכות

11.4 בקרת תיעוד

12 נספחים:

12.1 נספח מס' 1 – רשימת פרמטרים מדידים

12.2 נספח מס' 2 – מבנה פרוטוקול ודוח הסיכום – ראשי פרקים

12.3 נספח מס' 3 - רשימת מאפיינים לתיקוף/אשרור

נספח מס' 12.1 – רשימת פרמטרים מדידים

שיטה	תיאור
Accuracy – דיוק Bias – הטיה	
אם קיימת בקרת איכות חיצונית מומלץ לבצעה במהלך תהליך הבדיקה, מומלץ לבקש מנציג תכנית בקרת איכות חיצונית, דו"ח לדוגמה שישקף את בקרת האיכות של האנליט. אם קיים Reference Material זמין, מומלץ לבדוק אותו בערכה או השיטה הנבדקת. הדיוק יקבע ע"י חישוב ממוצע התוצאות $A = \frac{\bar{X} - X_0}{X_0}$ $\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$ חישוב הממוצע ואז חישוב הדיוק X_0 ערך ה"אמת" בשיטה איכותית: $\frac{TP + TN}{N} * 100\%$ $N = TP + TN + FP + FN$ ההטיה היחסית Bias תחושב כ- % מערך המטרה. בחירת הדגימות ואופן הרצתן: תיבדקנה לפחות 40-100 דגימות נבדקים כתלות בסוג האנליט הנבדק וזמינות הדגימה. אך לא פחות מ-20 דגימות במקרה של בדיקות נדירות או יקרות, יערך ניסוי במדגם קטן והחלטה על הגדלתו תיעשה בהתאם לממצאים. תיבחרנה דגימות כך שיכוסה טווח המדידה המוצהר ע"י היצרן ואזור ההחלטה הקליני. הרצת הדגימות תבוצע במשך מספר ימי עבודה שונים (במידת האפשר וכתלות בבדיקה), בשתי השיטות הנבדקות, ובתנאים פרה אנליטיים זהים.	דיוק והטיה ייבדקו על ידי השוואת תוצאות נבדקים ו/או בקרת איכות חיצונית. בדיקה מול שיטה או ערכה קיימת ניתן לבצע כאשר: הצטברו תוצאות עבר והקשר קליני עבור תוצאות אלה במשך תקופה ארוכה, וכן תוצאות של בקרים למיניהם. אם לא קיימת שיטה להשוואה יש לשקול את דרך להשוות על-פי מדדים שונים (חומר ייחוס, בקרת איכות חיצונית בפילוח לפי שיטות, או הצהרת היצרן על עקרון בדיקת האנליט).
Precision-הדירות	
ניתן לחשב את ההדירות מתוצאות הרצת הבקרים. <u>Intra assay CV%</u> בצוע הרצת בקרים 10 פעמים לפחות בכל רמה בהרצה אחת והשוואה לערך המוצהר על ידי היצרן באותם תחומים. <u>Inter assay CV%</u> בצוע חישוב על סמך כל תוצאות בקרת האיכות עבור כל רמה מהביצוע בימים שונים (5 לפחות), והשוואה לערך המוצהר על ידי היצרן באותם תחומים הדירות: סטיית תקן או סטיית התקן היחסית השוואה בין עובדים: אם השיטה החדשה כוללת עבודה ידנית משמעותית (פיפטציה, מיהולים וכד') יש לבצע את התהליך על ידי מספר עובדים ולהשוות את התוצאה המתקבלת	ההדירות היא סטיית התקן יחסית לממוצע ומבוטאת באחוזים CV% (Coefficient of variation) מתן מידע על ביצועי Within day & Between days בהשוואה לשיטה הקיימת, או להצהרת היצרן, תוך שימוש במאגרי דגימות (Pools) ו/או בבקרים. כל זאת בתלות במהות הבדיקה, זמינות הדגימות והעלויות הנלוות. הדירות יומית within day תתבצע ע"י חזרה של מספר דגימות נבחרות שייקבע מראש/בבקרים, 10 פעמים במהלך אותו יום עבודה, הן בטווח המדידה הקליני והן בטווח המדידה הפתולוגי הדירות בין יומית between days תתבצע על ידי הרצת דגימות/בקרים במשך עשרה ימים שונים (5 לפחות) בכל יום הרצה בדופליקט בראשית יום העבודה ובדופליקט בסוף היום. תתקבלנה 20 תוצאות לכל

נוהל אנליטי לתיקוף ואשרור שיטות ומכשירי בדיקה

	דגימה. מתוך התוצאות הללו יחושבו, ערכי Mean, SD ו- CV% ויבדקו לעומת הצהרות היצרן. עבור בדיקות IN HOUSE גודל מדגם CV ייקבע על ידי המעבדה בכפוף למקורות מידע מקובלים בספרות
Reportable Range	
ניתן לבדוק את תחום המדידה על ידי הרצה של בקרים בתחום הגבוה והנמוך של השיטה או לחלופין הרצה של דגימות נבדקים עם ערכים ידועים באותם תחומים. יש לבדוק האם התחום שהיצרן מספק מתאים לשימוש קליני	תחום תוצאות שניתן להפיץ כתוצאות למטופלים
Linearity	
יש לכלול לפחות 3 נקודות בריכוזים שונים בתווך של תחום המדידה האנליטי של השיטה. יש לבצע את הבדיקה בדופלקטים ולהתחיל מהריכוז הנמוך ביותר עד לגבוה על מנת למנוע סחף. תשורטט עקומה ויזוהה הטווח הלינארי. ניתן להשתמש גם בנתוני בקרת איכות חיצונית הבודקים לינאריות של שיטת בדיקה, או לחלופין לבדוק את נתוני היצרן כפי שמפורסם בעלון הבדיקה/שיטה ולתעד התאמה לדרישות המעבדה בסיכום הפרוטוקול	בדיקת לינאריות בטווח המדידה - דגימה בריכוז גבוה אשר תמהל חיצונית למספר מיהולים בטווח המדידה המוצהר של היצרן
סף הגילוי LOD	
רגישות אנליטית. יבדקו דגימות המכילות ריכוזים ידועים, הולכים ויורדים של האנליט הנבדק (אפשר למהול את הנקודה הנמוכה של עקומת הכיול, או להשתמש בדגימות נמוכות של בקר פנימי או מתוכניות בקרת איכות חיצונית). LOD יחושב כריכוז הדגימה הגבוה לפחות פי 3 מערך סטיית התקן של הבלנק Limit Of Blank $LOD=LOB1.65+SD$	אימות נתוני היצרן לערך האנליט הנמוך ביותר אותו ניתן לזהות על ידי שימוש בערכה
סף הכימות LOQ - רגישות פונקציונלית	
יבדקו דגימות נמוכות של בקר פנימי או מתוכנית בקרת איכות חיצונית או דגימות נבדקים שתוצאותיהן נמוכות מערך גבול הכימות המוצהר במספר חזרות (3 לפחות) מיהול דגימות באזור הערך המוצהר על-ידם לקבלת הערך שבו ה CV% מגיע לגבול הרצוי על פי הגדרת היצרן. מקובל להגדיר הדירות של עד 20% כהדירות קבילה מומלץ לבצע את הבדיקה לאורך תקופה של מס' שבועות ולא להתבסס על נתוני יום בודד.	הכמות הנמוכה ביותר של האנליט הנמדד אותה ניתן להפיץ כתוצאת מדידה מאושרת. סף הכימות חייב להיות גבוה משמעותית מערך הרקע. ההדירות שתתקבל בבדיקות חוזרות תשווה יחסית להדירות המתקבלת בריכוזים של טווח המדידה כולו.
רגישות - Sensitivity	
רגישות קלינית $Sensitivity = \frac{True\ Positive}{True\ Positive + False\ Negative} * 100$	רגישות אנליטית - יכולת השיטה להבחין בין שתי כמויות קרובות, כלומר שיפוע העקומה בין שתי נקודות מדידה. מידת השינוי בתוצאות המדידה עם שינוי ריכוז האנליט הנבדק. למעשה מודגם בתרשים המתאר את שיפוע התחום

	הלינארי של הבדיקה. ככל שהשיפוע גדול יותר רגישות השיטה גבוהה יותר.
גוליות Specificity	
מדוד את המדיד הנבדק בסוגי תווך שונים, כמו נוזלי גוף שונים, וודא שאין לתווך השונה השפעה על דיוק והדירות התוצאה. הוסף לדגימה בעלת ערך ידוע של אנליט חומרים בעלי אופי דומה, כגון, תוצרי פירוק, איזומרים, מטבוליטים, מרכיבי התווך. ניתן להשתמש בנתונים של בקרת איכות חיצונית או בדיקות שנעשו ע"י היצרן (בקיטים מסחריים) ולתעד התאמה לדרישות מעבדה בסיכום הפרוטוקול ספציפיות: $\frac{TN}{TN + FP} * 100\%$	סגוליות השיטה - מתי נקבל תשובה חיובית כוזבת false positive או תשובה שלילית כוזבת false negative. תשובה חיובית כוזבת מתקבלת באם השיטה רגישה מדי, תשובה שלילית כוזבת מתקבלת אם השיטה ספציפית מדי. מתבטאת על ידי הערך True Negative ז"א ספציפיות של 90% משמעותה 10% מהתוצאות יתקבלו כFalse positives
עמידות – Robustness	
העמידות תבחן ע"י קביעות חוזרות של מאפייני השיטה השונים שתוקפו בתנאי קיצון (טמפ', זמני אינקובציה, תווך, מספר עובדים וכו'). ההפרשים בין ערכי המדדים בתנאי הקיצון וערכם בתנאים רגילים יבטאו את עמידות השיטה. בדיקות העמידות תכלול גם את השלבים הפרה-אנליטיים. באימות שיטה המתבצעת בקיט מסחרי יש לתקף רק את חוסן השיטה ואת השינויים שנעשו מהוראות היצרן. אם לא נעשו שינויים מהוראות היצרן אפשר להסתפק באימות תיקוף היצרן בתנאי המעבדה.	חוסן השיטה (robustness, ruggedness) : היכולת של השיטה לא להיות מושפעת משינויים המתרחשים במהלך הבצוע השפעת תנאי הסביבה על רגישות הבדיקה כמו טמפ' החדר, טיב הריאגנטים כולל המים, השוואה בין עובדים, טריות הדגימה, השוואה בין מכשירים, תנאי אחסון הדגימות והריאגנטים, טיפול וכיול המכשירים המשמשים לבדיקה.
בדיקת Carryover	
מומלץ לבדוק Carryover בבדיקות או ערכות בהן תהליך זה אינו קיים כחלק אינטגרלי מהמערכת: אם בהרצה לאחר הדגימה הגבוהה מתקבל ערך גבוה של הבלנק יש לחזור ולנסות ריכוזי ביניים וכך לאתר את הריכוז שאין בו בעיה של Carryover ומעליו עלולה להיות הבדיקה תתבצע ע"י הרצת הבלנק מספר פעמים לפני ואחרי דגימה בעלת ריכוז גבוה חריג של האנליט. נוסחה לחישוב: בוחרים דגימה בריכוז גבוה (H) ודגימה בריכוז נמוך (L) ומריצים בסדר הבא: H1 H2 L1 L2 $\% \text{ carryover} = (L2 - L1) / (H2 - L2) < 1-2\%$ (Journal of Automatic chemistry Vol 6(2) Apr-Jun 1984 p/94-95 או לפי המאמר מ-1993: H1 H2 H3 L1 L2 L3 $\% \text{ carryover} = (L1 - L3) / (H3 - H1) * 100$ Vol/15 (4) Jul-Aug 1993 p.127-132	קבלת תוצאה חיובית כוזבת בדגימה הנבדקת לאחר מדידה של דגימה חיובית, כתוצאה מהעברת החומר הנבדק מדגימה חיובית לדגימה שנמדדת אחריה או כתוצאה של "זיכרון" (זיהום) של המכשיר

12.2 מבנה פרוטוקול ודוח הסיכום – ראשי פרקים

פרוטוקול - הפרוטוקול לבחינת שינויים בתהליכי איכות ותהליכי בדיקה המשפיעים על איכות השירות ואמינות התוצאות.

לביצוע הבדיקות יותאמו לצורך ויכילו לפחות את הפרקים הבאים:

- מבוא:
- מטרת השינוי
- בעלי תפקידים: יוזם השינוי, האחראי למימוש השינוי, רשימת המעורבים בביצוע השינוי:
- תיאור השינוי המבוקש והשפעתו על תהליך הבדיקה או אמינות התוצאה
- תיאור אופן ביצוע השינוי וחלוקת אחריות
- ניסוח מאפיין/ מדד לבחינת אפקטיביות השוני
- ניסוח קריטריונים לאישור הטמעת השינוי או דחייתו
- תיאור לוחות זמנים לביצוע שלבי השינוי ובחינתו

דוח סיכום

הצגת סיכום וממצאי התיקוף/אשרור

לביצוע הבדיקות יותאמו לצורך ויכילו לפחות את הפרקים הבאים:

- מבוא
- תקציר המתאר את השינויים שנדרשו לביצוע ביחס לתכנון וסיבותיהם.
- סיכום השלמת מטרות התיקוף.
- מסמכים ישימים – יש לציין מסמכים שנוספו במהלך ביצוע התיקוף
- תיאור מהלך השינוי
- הצגת נתונים מסוכמים בטבלאות, תרשימים המתייחסים למאפיינים / מדדים שנבחרו.
- סיכום ביצוע מול תכנון במידת הצורך יש לתעד הסבר לפערים.
- תיאור חריגות במהלך ביצוע התיקוף, יש להתייחס לחריגות מתועדות בלבד.
- רשימת מסמכים נלווים (מסמכים שנשמרו בהם נתונים גולמיים ונוספים.)
- סיכום עמידה בקריטריונים לקבלה/דחיה
- מסקנות והמלצות
- תאריך אישור הדוח
- תפוצה

12.3 - רשימת מאפיינים לתיקוף/אשרור

	verification (אישור)	validation (תיקוף)	Samples N	איכותי/כמותי
Precision	+	+	WITHIN DAYS, BETWEEN DAYS 10 DAYS	איכותי וכמותי
Accuracy	+	+		איכותי וכמותי
BIAS	+	+		איכותי וכמותי
LOD	-	+	20	איכותי וכמותי
LOQ	-	+	20	כמותי
Linearity range	+	+	מיהול דגימה בריכוז גבוה שתימהל לטווח היצרן. בבדיקה איכותית הרצת דגימה שלילית לאחר חיובי גבוה ולראות שאין השפעה	כמותי
Specificity	+	+	TN/(TN+FP)	
Sensitivity	+	+		
Reproducibility	+	+		
CARRY OVER	+	+		
SAMPLECOMPARISON	+	+	40-100	
ROBUSTNESS נקודות קיצון טמפ, עמידות ריאגנטים לאחר פגות תוקף		+		
Reportable Range	+	+		