

Validering/Verifiering enligt ISO 15189:2012 & SWEDAC DOC 01:55

Maria Lohmander

Tekniskt ledningsansvarig

Regional Laboratoriemedicin

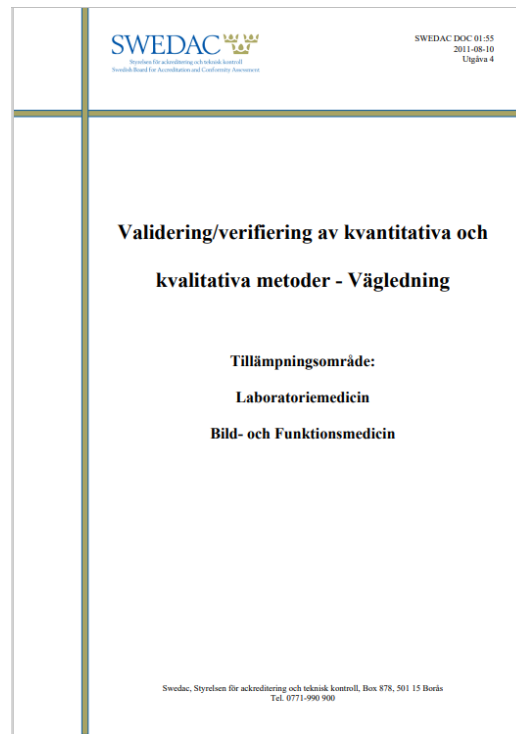
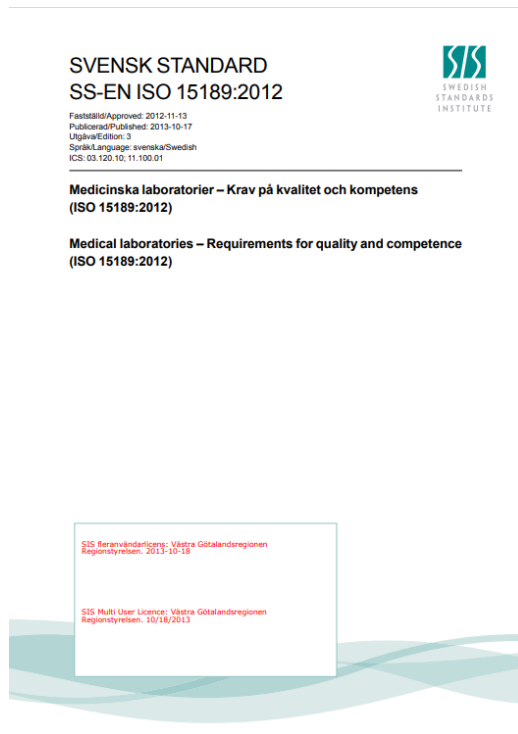
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

2022-08-29



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Vilka dokument handlar det om?



Upplägg

- Vad säger respektive dokument?
- Överensstämmelse?
- Hur ska/kan man tolka det som står?
- Exempel
- Påverkan av ny standardversion? Annat?

Definitioner



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

3 Termer och definitioner

3.26

validering

bekräftelse genom att framlägga bevis för att krav för en specifik, avsedd användning eller tillämpning har uppfyllts

ANM. 1 Termen "validerad" används för att beteckna motsvarande status.

ANM. 2 Anpassad från ISO 9000:2005, definition 3.8.5.

3.27

verifiering

bekräftelse genom att framlägga bevis för att specificerade krav har uppfyllts

ANM. 1 Termen "verifierad" används för att beteckna motsvarande status.

ANM. 2 Bekräftelse kan bestå av att

- göra alternativa beräkningar,
- jämföra en ny konstruktionsspecifikation med en liknande, beprövad, konstruktionsspecifikation,
- genomföra provningar och demonstrationer,
- granska dokument innan de frisläpps.

ISO 15189:2012

Allmänt – *”definitioner”*

Validering innebär en bekräftelse genom undersökning och framläggande av bevis att de särskilda kraven för en specifik, avsedd användning har uppfyllts. Om en metod är väldokumenterad t ex. genom publikation i facktidskrift kan valideringen styrkas med en verifiering.

Verifiering innebär en bekräftelse genom undersökning och framläggande av bevis att specificerade krav på metoden har uppfyllts.

Validering fastställer att metoden mäter det man har för avsikt att mäta, medan verifiering bekräftar att metoden uppför sig på ett specificerat sätt.

Det råder således ett hierarkiskt förhållande mellan validering och verifiering, där validering innefattar verifiering. Validering kan normalt ses som en engångsföreteelse medan verifiering kan utföras vid upprepade tillfällen.

Metoderna ska motsvara den kliniska verksamhetens krav.

SWEDAC DOC 01:55

Ansvar/deltagande



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

5 Tekniska krav

Laboratoriet ska använda undersökningsmetoder som har validerats för deras avsedda användning. Identiteten på personer som är delaktiga i arbetet med undersökningsprocesser ska dokumenteras.

De särskilda kraven (prestandaspecifikationer) för varje undersökningsrutin ska kopplas till undersökningens avsedda användning.

ANM. Företrädesvis används rutiner som specificeras i bruksanvisningarna för medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik eller rutiner som har publicerats i erkända läroböcker, fackgranskade texter eller tidskrifter, eller i internationella standarder eller riktlinjer, eller nationella eller regionala föreskrifter.

ISO 15189:2012

Ansvar

Av laboratoriets ledningssystem ska framgå vilka som är ansvariga för validering och verifiering. Riktlinjer och rutiner för validering och verifiering ska vara upprättade i laboratoriets ledningssystem.
Validerings- respektive verifieringsprotokoll ska alltid vara godkända och signerade innan en metod tas i bruk.

SWEDAC DOC 01:55

Dokumentation



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

5 Tekniska krav

5.5.1.2 Verifiering av undersökningsrutiner

Validerade undersökningsrutiner som används utan modifiering ska undergå en oberoende verifiering av laboratoriet före rutinmässig användning.

Laboratoriet ska inhämta information från tillverkaren/metodutvecklaren för att bekräfta rutinens prestandaegenskaper.

Laboratoriets oberoende verifiering ska bekräfta, genom anskaffande av objektiva bevis (i form av prestandaegenskaper), att undersökningsrutinens angivna prestanda har uppfyllts. De angivna prestanda för undersökningsrutinen som bekräftas under verifieringsprocessen ska vara relevanta för den avsedda användningen av undersökningsresultaten.

Laboratoriet ska dokumentera rutinen som används vid verifiering och registrera de erhållna resultaten. Lämplig behörig personal ska granska resultaten från verifieringen och dokumentera resultatet av granskningen.

ISO 15189:2012

5 Tekniska krav

5.5.1.3 Validering av undersökningsrutiner

Laboratoriet ska validera undersökningsrutiner med följande ursprung:

- a) icke-standardiserade metoder,
- b) metoder som utformats eller utvecklats av laboratoriet,
- c) standardiserade metoder som används utanför avsedd omfattning,
- d) validerade metoder som senare har modifierats.

Valideringen ska tillräckligt omfattande och bekräfta, genom tillhandahållande av objektiva bevis (i form av prestandaegenskaper), att de särskilda kraven för den avsedda användningen av undersökningen har uppfyllts.

ANM. Prestandaegenskaper hos en undersökningsrutin bör inkludera riktighet, noggrannhet, precision inklusive repeterbarhet och mellanliggande precision, mätosäkerhet, analytisk specificitet, inklusive störande ämnen, analytisk känslighet, detektionsgräns och kvantifieringsgräns, mätintervall, diagnostisk specificitet och diagnostisk känslighet.

Svensk ANM. 1 Prefixet mät- bör läggas till termerna riktighet, noggrannhet och precision när sammanhanget inte tydligt markerar att termerna används för att beskriva kvaliteten hos mätningar, provningar, undersökningar etc.

Svensk ANM. 2. Analytisk specificitet benämns även analytisk selektivitet.

Laboratoriet ska dokumentera den rutin som används för validering och de resultat som erhålls. Behörig personal ska granska valideringsresultaten och dokumentera resultatet av granskningen.

När en validerad undersökningsrutin ändras ska inverkan av ändringarna dokumenteras och vid behov ska en ny validering genomföras.

ISO 15189:2012

Ansvar

Av laboratoriets ledningssystem ska framgå vilka som är ansvariga för validering och verifiering.

Riktlinjer och rutiner för validering och verifiering ska vara upprättade i laboratoriets ledningssystem.

Validerings- respektive verifieringsprotokoll ska alltid vara godkända och signerade innan en metod tas i bruk.

SWEDAC DOC 01:55

Dokumentation

Resultat av validering och verifiering ska dokumenteras i en rapport alternativt checklista med angivande av bilagor och referenser. Rapporten ska även innehålla en slutsats beträffande funna resultat. Validerings/verifieringsrapporter ska arkiveras tillsammans med primärdata i tillräcklig utsträckning. Om validering/verifiering är utförd på annat laboratorium ska åtminstone kopia på valideringsrapport med slutsats beträffande funna resultat finnas lokalt där metoden används.

Hänvisa alltid till aktuell validering/verifiering i aktuell metodbeskrivning. Arkiveringstid för validerings/verifieringsdokumentation ska finnas. Leverantörens valideringsresultat ska finnas tillgängligt. Valideringsdata finns vanligen i medföljande metodblad.

SWEDAC DOC 01:55

Prestandakrav/specifikationer



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

5 Tekniska krav

5.5.1.1 Allmänt

Laboratoriet ska använda undersökningsmetoder som har validerats för deras avsedda användning. Identiteten på personer som är delaktiga i arbetet med undersökningsprocesser ska dokumenteras.

De särskilda kraven (prestandaspecifikationer) för varje undersökningsrutin ska kopplas till undersökningens avsedda användning.

ANM. Företrädesvis används rutiner som specificeras i bruksanvisningarna för medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik eller rutiner som har publicerats i erkända läroböcker, fackgranskade texter eller tidskrifter, eller i internationella standarder eller riktlinjer, eller nationella eller regionala föreskrifter.

ISO 15189:2012

5 Tekniska krav

5.5.1.2 Verifiering av undersökningsrutiner

Validerade undersökningsrutiner som används utan modifiering ska undergå en oberoende verifiering av laboratoriet före rutinmässig användning.

Laboratoriet ska inhämta information från tillverkaren/metodutvecklaren för att bekräfta rutinens prestandaegenskaper.

Laboratoriets oberoende verifiering ska bekräfta, genom anskaffande av objektiva bevis (i form av prestandaegenskaper), att undersökningsrutinens angivna prestanda har uppfyllts. De angivna prestanda för undersökningsrutinen som bekräftas under verifieringsprocessen ska vara relevanta för den avsedda användningen av undersökningsresultaten.

Laboratoriet ska dokumentera rutinen som används vid verifiering och registrera de erhållna resultaten. Lämplig behörig personal ska granska resultaten från verifieringen och dokumentera resultatet av granskningen.

ISO 15189:2012

5 Tekniska krav

5.5.1.3 Validering av undersökningsrutiner

Laboratoriet ska validera undersökningsrutiner med följande ursprung:

- a) icke-standardiserade metoder,
- b) metoder som utformats eller utvecklats av laboratoriet,
- c) standardiserade metoder som används utanför avsedd omfattning,
- d) validerade metoder som senare har modifierats.

Valideringen ska tillräckligt omfattande och bekräfta, genom tillhandahållande av objektiva bevis (i form av prestandaegenskaper), att de särskilda kraven för den avsedda användningen av undersökningen har uppfyllts.

ANM. Prestandaegenskaper hos en undersökningsrutin bör inkludera riktighet, noggrannhet, precision inklusive repeterbarhet och mellanliggande precision, mätosäkerhet, analytisk specificitet, inklusive störande ämnen, analytisk känslighet, detektionsgräns och kvantifieringsgräns, mätintervall, diagnostisk specificitet och diagnostisk känslighet.

Svensk ANM. 1 Prefixet mät- bör läggas till termerna riktighet, noggrannhet och precision när sammanhanget inte tydligt markerar att termerna används för att beskriva kvaliteten hos mätningar, provningar, undersökningar etc.

Svensk ANM. 2. Analytisk specificitet benämns även analytisk selektivitet.

Laboratoriet ska dokumentera den rutin som används för validering och de resultat som erhålls. Behörig personal ska granska valideringsresultaten och dokumentera resultatet av granskningen.

När en validerad undersökningsrutin ändras ska inverkan av ändringarna dokumenteras och vid behov ska en ny validering genomföras.

ISO 15189:2012

Dokumentation

Resultat av validering och verifiering ska dokumenteras i en rapport alternativt checklista med angivande av bilagor och referenser. Rapporten ska även innehålla en slutsats beträffande funna resultat. Validerings/verifieringsrapporter ska arkiveras tillsammans med primärdata i tillräcklig utsträckning. Om validering/verifiering är utförd på annat laboratorium ska åtminstone kopia på valideringsrapport med slutsats beträffande funna resultat finnas lokalt där metoden används.

Hänvisa alltid till aktuell validering/verifiering i aktuell metodbeskrivning. Arkiveringstid för validerings/verifieringsdokumentation ska finnas. **Leverantörens valideringsresultat ska finnas tillgängligt.** Valideringsdata finns vanligen i medföljande metodblad.

SWEDAC DOC 01:55

Hur mycket behöver man göra? Tolkningar



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Omfattning – verifiering men tolkningsutrymme finns

Alternativ 1

Metod/procedur som är utvecklad och validerad för ett speciellt instrument/apparatur (avser även ”kitbundna” manuella metoder).

Leverantörens validering kan accepteras efter bedömning av leverantörens bifogade dokumentation. I förekommande fall kan annan extern instans validering accepteras, t ex ett annat laboratoriums validering, efter bedömning av valideringsprotokollet.

Exempel:

1. Originalmetod från leverantör på instrument från samma leverantör, flera instrument, flera lab.
 - a) verifiera metoden på ett instrument gentemot leverantörens uppgifter
 - b) nyttja kontroller/patientprov i ”rätt” nivåer för att säkerställa att alla instrument ger samma nivå

SWEDAC DOC 01:55

Omfattning – tolkningsutrymme finns verifiering/validering

Alternativ 2

Metod som anpassas till ett instrument/mätstation och som avser vedertagen metod där flera än en leverantör alternativt egna program/moment/komponenter förekommer.

Om validerade komponenter från flera leverantörer används åligger det laboratoriet att verifiera att specificerade krav i metoden uppfylls i sin helhet. Om komponenter inte är validerade ska laboratoriet genomföra en tillräckligt omfattande validering.

Exempel:

1. Reagens från en leverantör och våtkemi-instrument från en annan, där färdig applikation finns framtagna.
2. Originalmetod från leverantör på instrument från samma leverantör, men där någon av leverantörens parametrar ändrats (mätintervall, HIL-gränser, spädningar etc.)

SWEDAC DOC 01:55

Omfattning – mindre validering, validering av vissa delar

Alternativ 3

Tillämpning av en metod publicerad i vetenskaplig litteratur eller modifiering av tidigare ackrediterad metod.

I detta fall måste valideringen/verifieringen vanligen ges en större omfattning än i fall 1 och 2. I de fall där metoden är allmänt etablerad inom professionen kan validering/verifiering ges en mindre omfattning (motsvarande den för Alternativ 1).

Exempel:

- Reagens från en leverantör och våtkemi-instrument från en annan, där applikation måste utvecklas.

SWEDAC DOC 01:55

Omfattning – full validering

Alternativ 4

Egenutvecklad metod.

För egenutvecklade metoder krävs en utförlig validering.

Exempel:

- Egna (eller modifierade från litteraturen) uppsatta metoder för analys på LC-MS/MS.

SWEDAC DOC 01:55

Egenskaper – prio 1

Det lokala laboratoriet ska för alla typer av metoder alltid genomföra en verifiering. Den ska omfatta, men inte vara begränsad till:

- bestämning av repeterbarhet och mellanliggande precision
- skattning av metodens riktighet t ex genom jämförelser med certifierat referensmaterial eller ackrediterat laboratorium eller annat publicerat tillvägagångssätt
- under en inkörningsperiod bör laboratoriet använda en hög frekvens kontroller på mer än en nivå för att under driftsförhållanden säkerställa angiven mätosäkerhet och riktighet
- fastställa att laboratoriets referensintervall inte förändrats. Om så är fallet ska nya referensintervall beräknas
- bedömning av metoders stabilitet över tiden. Detta ska tjäna som underlag för antal kontroller, kontrollfrekvens och kontrollregler

SWEDAC DOC 01:55

Egenskaper – prio 2

Följande egenskaper för en metod ska finnas dokumenterade om det är kliniskt relevant.
Data från leverantör eller annat laboratorium kan accepteras.

- metodens mätområde
- detektionsgräns
- interferenser
- utöver ovan angivna egenskaper kan det finnas speciella egenskaper beroende på metodens/instrumentets princip som ska vara dokumenterat, ex smitta mellan prover, antigenöverskott mm

SWEDAC DOC 01:55

Egenskaper – prio 3

Följande punkter bör också uppmärksammas:

- Provsystem
- Kontrollmaterial
- Referensintervall
- Diagnostisk sensitivitet och specificitet
- Prediktivt värde
- Mätosäkerhet
- Dataöverföring

SWEDAC DOC 01:55

Ny version av standard på gång –
kommer det att bli annorlunda?



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

3 Termer och definitioner

- Nuvarande version

3.26

validation

confirmation, through the provision of objective evidence, that the requirements for a specific intended use or application have been fulfilled

ISO 15189:2012

- Kommande version

3.31

validation

confirmation of plausibility for a specific intended use or application through the provision of objective evidence that specified requirements have been fulfilled

ISO FDIS 15189

3 Termer och definitioner

- Nuvarande version

3.27

verification

confirmation, through provision of objective evidence, that specified requirements have been fulfilled

ISO 15189:2012

- Kommande version

3.32

verification

confirmation of truthfulness, through the provision of objective evidence that specified requirements have been fulfilled

ISO FDIS 15189

5 Tekniska krav

- Nuvarande version

5.5.1.3 Validation of examination procedures

The laboratory shall validate examination procedures derived from the following sources:

- a) non-standard methods;
- b) laboratory designed or developed methods;
- c) standard methods used outside their intended scope;
- d) validated methods subsequently modified.

ISO 15189:2012

- Kommande version

- a) The laboratory shall validate examination methods derived from the following sources:

- 1) laboratory designed or developed methods;
- 2) methods used outside their originally intended scope (i.e. outside of the manufacturer's instructions for use, or original validated measurement range, third party reagents other than on intended instruments and where no validation data is available);
- 3) validated methods subsequently modified.

ISO FDIS 15189

5 Tekniska krav

- Nuvarande version

5.5.1.2 Verification of examination procedures

Validated examination procedures used without modification shall be subject to independent verification by the laboratory before being introduced into routine use.

The laboratory shall obtain information from the manufacturer/method developer for confirming the performance characteristics of the procedure.

The independent verification by the laboratory shall confirm, through obtaining objective evidence (in the form of performance characteristics) that the performance claims for the examination procedure have been met. The performance claims for the examination procedure confirmed during the verification process shall be those relevant to the intended use of the examination results.

The laboratory shall document the procedure used for the verification and record the results obtained. Staff with the appropriate authority shall review the verification results and record the review.

ISO 15189:2012

5 Tekniska krav

- Kommande version

7.3.2 Verification of examination methods

- b) The performance specifications for the examination method confirmed during the verification process shall be those relevant to the intended use of the examination results.

Nytt:

- c) The laboratory shall ensure the extent of the verification of examination methods is sufficient to ensure the consistent validity of results pertinent to clinical decision making.

ISO FDIS 15189

Annan påverkan?



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Nya IVD?
- Annat?

Slutsats



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Dokumenten är samstämmiga, men på olika detaljnivå
- Kompletterar varann
- Inga direkta motsägelser
- Finns utrymme för tolkning – pedagogik viktig – motivering till varför
- Förenkla vardagen – tänk pragmatiskt!
- I ny version av standard finns en del förändringar – principer samma

Tack för uppmärksamheten!

