

Формирование требований к функциональным/аналитическим (рабочим) характеристикам. Миланская модель

ВНИИМ

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева»

РСТ

Вонский М.С., Чуновкина А.Г.

Докладчик: Вонский М.С.

руководитель НИО государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений, к.б.н.

26.01.2024

РСТ

ВНИИМ
им. Д.И.Менделеева



Аналитическая эффективность медицинского изделия для диагностики *in vitro* - способность медицинского изделия для диагностики *in vitro* выявлять присутствие или определять содержание конкретного аналита в биологической пробе

(Правила проведения клинических и клинико-лабораторных испытаний (исследований) медицинских изделий (с изменениями на 24 декабря 2021 года), утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 года № 29)

Характеристики аналитической эффективности: точность (правильность и прецизионность), систематическая погрешность, аналитическая чувствительность, аналитическая специфичность, предел обнаружения (детекции), аналитический диапазон, линейность, точка отсечения, повторяемость, воспроизводимость, включая условия ее определения, определение возможных интерферентов эндогенной и экзогенной природы и перекрестную реактивность.

(Общие требования безопасности и эффективности медицинских изделий, требования к их маркировке и эксплуатационной документации на них, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 года № 27)

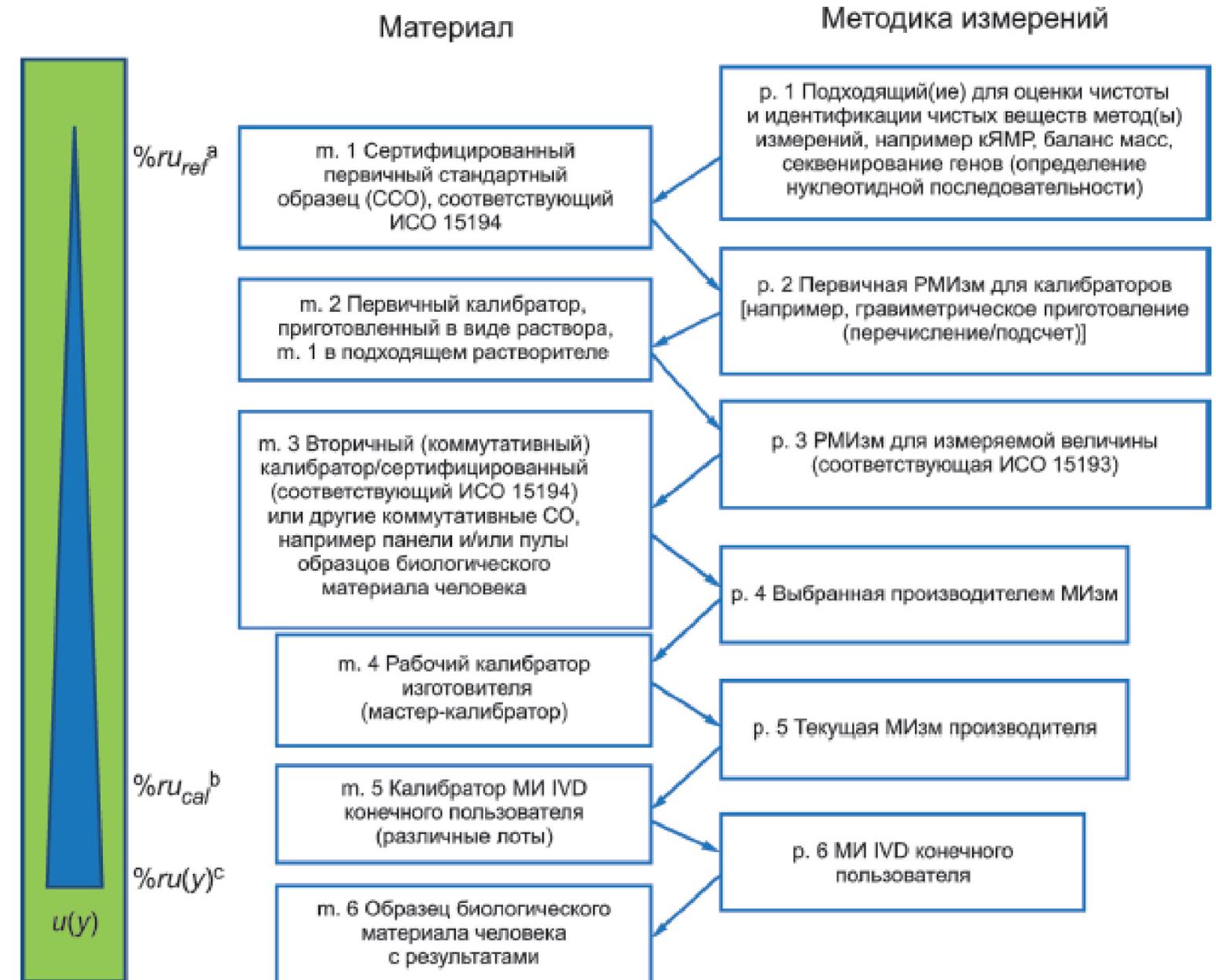
Функциональные характеристики методики исследования должны включать в себя данные о точности измерения, правильности измерения, прецизионности измерения, в том числе повторяемости измерения и промежуточной прецизионности измерения, неопределенности измерения, аналитической специфичности, включая интерферирующие вещества, аналитической чувствительности, пределе обнаружения и пределе количественного определения, интервале измерения, диагностической специфичности и диагностической чувствительности.

Лаборатория **должна определить неопределенность измерения** для каждой методики измерения в аналитической фазе, использованной для отчета о значениях измеренной величины в пробах пациента. Лаборатория должна определить требования функциональных характеристик для неопределенности измерения каждой методики измерения и регулярно пересматривать оценки неопределенности измерения.

(ГОСТ Р ИСО 15189-2015 НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ. Частные требования к качеству и компетентности).

Метрологическая прослеживаемость - свойство результата измерения, в соответствии с которым результат может быть соотнесен с установленной основой для сравнения, через документированную непрерывную цепь калибровок, каждая из которых вносит вклад в неопределенность измерений.

(Международный словарь по метрологии. Основные и общие понятия и соответствующие термины (VIM 3))





Неопределенность (измерения): Параметр, относящийся к результату измерения и характеризующий разброс значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны измеряемой величине.

Примечание 1 - Параметром может быть, например, стандартное отклонение (или величина, пропорциональная стандартному отклонению) или полуширина интервала, которому соответствует заданный уровень доверия.

....

Примечание 3 - Предполагается, что результат измерения является лучшей оценкой измеряемой величины, а все составляющие неопределенности, включая обусловленные систематическими эффектами (разного рода поправками, используемым эталоном сравнения), вносят вклад в разброс значений измеряемой величины.

(ГОСТ 34100.3-2017/ISO/IEC Guide 98-3:2008 МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ. НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ИЗМЕРЕНИЯ. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения)

"Определение требований к аналитической эффективности спустя 15 лет после Стокгольмской конференции по требованиям к качеству лабораторной медицины

1-я стратегическая конференция Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM),
(Милан, 24-25 ноября 2014 г.)

Предложены 3 модели, формулирующие требования к APS (характеристикам аналитической/функциональной эффективности) лабораторных тестов

Сформулированы подходы к оценке аналитических характеристик, с фокусом на максимальную допустимую неопределенность (MAU) результатов измерений и на желаемую неопределенность результатов измерений в зависимости от модели.

Значение MAU должно быть в границах, обеспечивающих возможность использования результатов измерения для принятия клинического решения

Модель 1. На основе влияния аналитических результатов на клинические исходы.

Применима для случаев, когда возможно установить прямую связь между проведением исследования, принятием клинического решения и клиническим исходом (центральная, хорошо определенная роль измеряемой величины четко установлены пределы значений для принятия решений)

1А Аналитическая эффективность выполняемого исследования прямо влияет на клинический исход

1В Аналитическая эффективность исследования влияет на клиническую классификацию или принятие решений и, таким образом, на вероятность исхода для пациента

3.26 измеряемая величина (measurand): Величина (см. 3.38), которую предполагается измерить.

Примечание 1 — Определение измеряемой величины требует знаний вида величины (3.38), описания состояния явления, тела или вещества, несущего эту величину (см. 3.38), включая любой соответствующий компонент и задействованные химические соединения.

.....

Примечание 4 — В химии «аналит» (см. 3.1) или наименование вещества или соединения являются терминами, иногда применяемыми для обозначения измеряемой величины. Такое применение ошибочно, поскольку эти термины не относятся к величинам

Примечание 5 — В лабораторной медицине описание измеряемой величины включает наименование величины (см. 3.38) (например, молярная концентрация вещества), компонент/аналит (см. 3.1) (например, β -D-глюкоза) и биологическую систему, в которой она обнаружена (например, плазма крови)

(ГОСТ Р ИСО 17511—2022 ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ IN VITRO. Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, приписанных калибраторам, контрольным материалам правильности и образцам биологического материала человека)

"Определение требований к аналитической эффективности спустя 15 лет после Стокгольмской конференции по требованиям к качеству лабораторной медицины"

1-я стратегическая конференция Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM),
(Милан, 24-25 ноября 2014 г.)

Предложены 3 модели, формулирующие требования к APS (характеристикам аналитической/функциональной эффективности) лабораторных тестов, для измерений содержания аналитов:

Модель 1. На основе влияния аналитических результатов на клинические исходы.

Применима для случаев, когда возможно установить прямую связь между проведением исследования, принятием клинического решения и клиническим исходом.

1А Аналитическая эффективность выполняемого исследования прямо влияет на клинический исход

1В Аналитическая эффективность исследования влияет на клиническую классификацию или принятие решений и, таким образом, на вероятность исхода для пациента

Модель 2. На основе биологической вариации измеряемой величины.

Позволяет минимизировать отношение "аналитического шума" к изменениям значения измеряемого биологического показателя. Модель может быть применена к большинству измеряемых величин, для которых могут быть получены данные о биологической вариации (популяционной или индивидуальной).

Ограничения - необходимость тщательной оценки релевантности и достоверности данных о биологической вариации, например, наличия "устойчивого состояния", учета временных интервалов, влияния интеркуррентных заболеваний и влияния значений измеряемой величины (концентрации аналита).

Создана РГ EFLM для создания БД БВ

EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

EFLM Biological Variation Database

Search for analyte

Search

Meta - Analysis

List of all BV Estimates

Measurands

List of BV estimates for all
measurands

Go

View individual BV estimates

Go

Show all Measurands

Go

Overview of meta-analysis derived BV
estimates

Overview of all BV records with

Overview of BV data sets

The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluating Studies on Biological Variation

Aasne K. Aarsand,^{1,2*} Thomas Røraas,² Pilar Fernandez-Calle,^{3,4} Carmen Ricos,⁴ Jorge Díaz-Garzón,^{3,4} Niels Jonker,⁵ Carmen Perich,^{4,6} Elisabet González-Lao,^{4,7} Anna Carobene,⁸ Joana Minchinela,^{4,9} Abdurrahman Coşkun,¹⁰ Margarita Simón,^{4,11} Virtudes Álvarez,⁴ William A. Bartlett,¹² Pilar Fernández-Fernández,⁴ Beatriz Boned,^{4,13} Federica Braga,¹⁴ Zoraida Corte,^{4,15} Berna Aslan,¹⁶ and Sverre Sandberg^{1,2,17} on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Biological Variation and Task and Finish Group for the Biological Variation Database

$$MAU < 2 \times k * CV_I$$

Аналиты, относящиеся к Моделям 1 и 2

1. альбумин (сыворотка)
2. **альбумин (моча),**
3. сывороточная щелочная фосфатаза (ALP),
4. аспартатаминотрансфераза в сыворотке крови (АСТ),
5. сывороточная креатинкиназа (СК),
6. сывороточный дигоксин,
7. γ -глутамилтрансфераза (GGT),
8. **холестерин липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови (HDL)**
9. гомоцистеин плазмы,
10. сывороточные иммуноглобулины А (IgA),
11. G (IgG) и
12. M (IgM),
13. лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в сыворотке крови,
14. магний в сыворотке крови,
15. сывороточная панкреатическая амилаза (P-AMY),
16. **тромбоциты,**
17. эритроциты (RBC),
18. **общий холестерин в сыворотке крови,**
19. сывороточный простат-специфический антиген (ПСА),
20. общий белок в сыворотке крови,
21. **триглицериды в сыворотке крови,**
22. ураты в сыворотке крови
23. лейкоциты в крови (WBC).

Perspectives

Federica Braga, Sara Pasqualetti, Francesca Borrillo*, Alessia Capoferri, Mariia Chibireva, Leila Rovegno and Mauro Panteghini

Definition and application of performance specifications for measurement uncertainty of 23 common laboratory tests: linking theory to daily practice

"Определение требований к аналитической эффективности спустя 15 лет после Стокгольмской конференции по требованиям к качеству лабораторной медицины"

1-я стратегическая конференция Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM),
(Милан, 24-25 ноября 2014 г.)

Предложены 3 модели, формулирующие требования к APS (характеристикам аналитической/функциональной эффективности) лабораторных тестов, для измерений содержания аналитов:

Модель 1. На основе влияния аналитических результатов на клинические исходы.

Применима для случаев, когда возможно установить прямую связь между проведением исследования, принятием клинического решения и клиническим исходом.

1А Аналитическая эффективность выполняемого исследования прямо влияет на клинический исход

1В Аналитическая эффективность исследования влияет на клиническую классификацию или принятие решений и, таким образом, на вероятность исхода для пациента

Модель 2. На основе биологической вариации измеряемой величины.

Позволяет минимизировать отношение "аналитического шума" к изменениям значения измеряемого биологического показателя. Модель может быть применена к большинству измеряемых величин, для которых могут быть получены данные о биологической вариации (популяционной или индивидуальной).

Ограничения - необходимость тщательной оценки релевантности и достоверности данных о биологической вариации, например, наличия "устойчивого состояния", учета временных интервалов, влияния интеркуррентных заболеваний и влияния значений измеряемой величины (концентрации аналита). $MAU < 2 \times k * CV_I$, $k=0,5$

Модель 3. На основе новейших достижений (*state-of-the art*)

Относится к случаям наивысшей технически достижимой аналитической эффективности, аналитическим показателям, достигаемым лишь рядом лучших лабораторий. Свидетельствует о необходимости развития технологий.

Отражает различия между технически достижимой и клинически необходимой аналитической эффективностью.

Performance specifications for measurement uncertainty of common biochemical measurands according to Milan models



March 2021 · [Clinical Chemistry and Laboratory Medicine](#) 59(8):000010151520210170

DOI: [10.1515/cclm-2021-0170](#)

License · [CC BY 4.0](#)

Federica Braga · Mauro Panteghini

Модель 3:

- Оценить комбинированную стандартную U для выбранной измеряемой величины, основанную на U_{cal} и случайных эффектах для используемых измерительных систем;
- Определить комбинированную стандартную U от системы с наилучшими показателями как желаемый критерий аналитических характеристик;
- Установить требования к значению MAU на 50% больше чем значение наилучшей U

Неопределенность в медицинских лабораториях. Нормативные документы

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕТРОЛОГИИ
им. Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА»



УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
А.Н. Пронин
М.П. А.Н. Пронин
«14» марта 2022 г.

РЕКОМЕНДАЦИЯ
Государственная система обеспечения единства измерений
МЕДИЦИНСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ.
ОЦЕНИВАНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ
ИММУНОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОМ АНАЛИЗЕ.
ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО
МИ 3664-2022

г. Санкт-Петербург
2022

ГОСТ Р 70413-2022/ISO/TS 20914:2019
Лаборатории медицинские. Практическое
руководство по оценке неопределенности
измерений

МИ 3664-2022
Медицинские лаборатории.
Оценивание неопределенности измерения при
количественном иммунохемилюминесцентном анализе.
Практическое руководство

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ГОСТ Р
70413—
2022/
ISO/TS 20914:2019

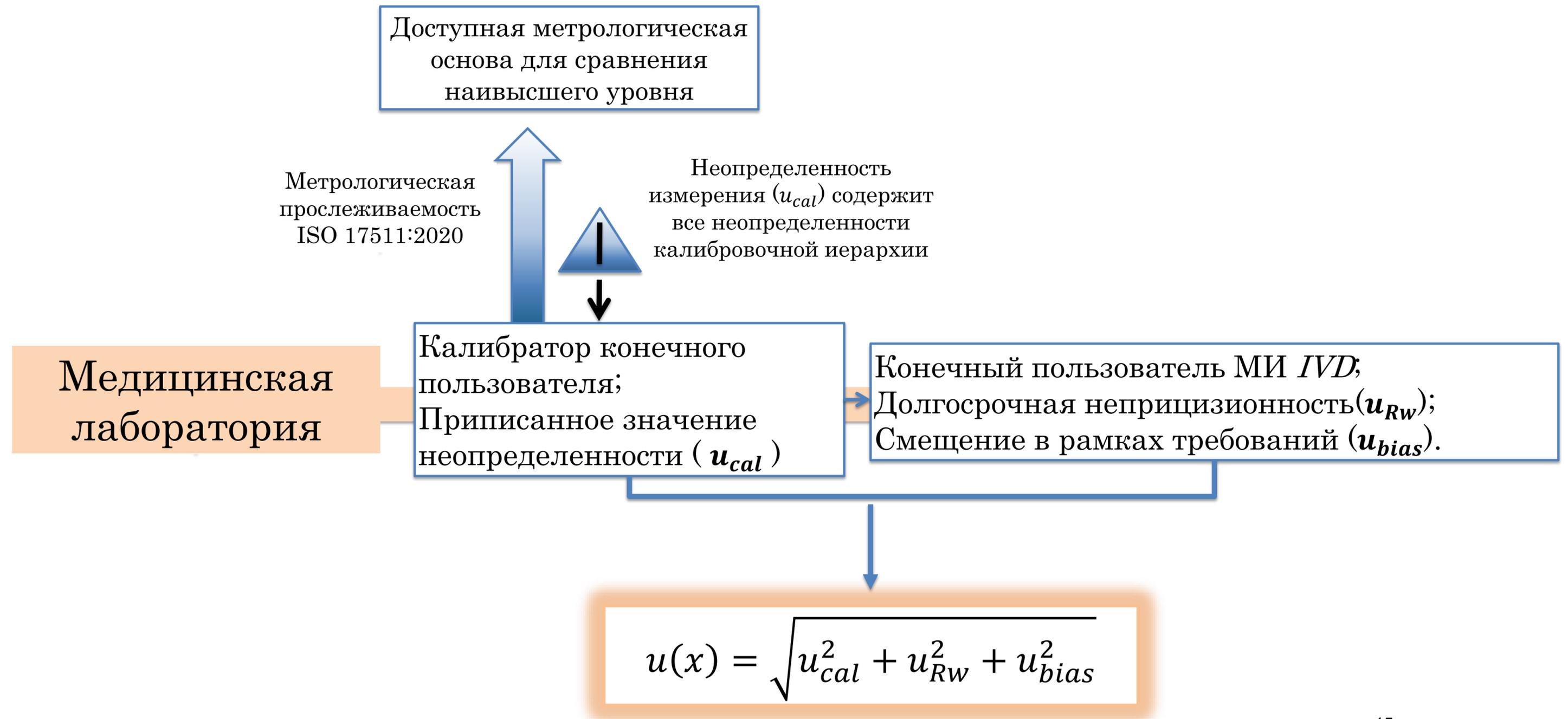
ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ
Практическое руководство по оценке
неопределенности измерений

(ISO/TS 20914:2019, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2022

Метрологическая прослеживаемость результатов, полученных в медицинской лаборатории




$$U_{\text{result}} = (U_{\text{cal}}^2 + U_{\text{Rw}}^2)^{1/2} \leq \text{MAU}$$

$$U_{\text{cal}} = (U_{\text{ref}}^2 + U_{\text{value assignment}}^2 + U_{\text{bias}}^2)^{1/2}$$

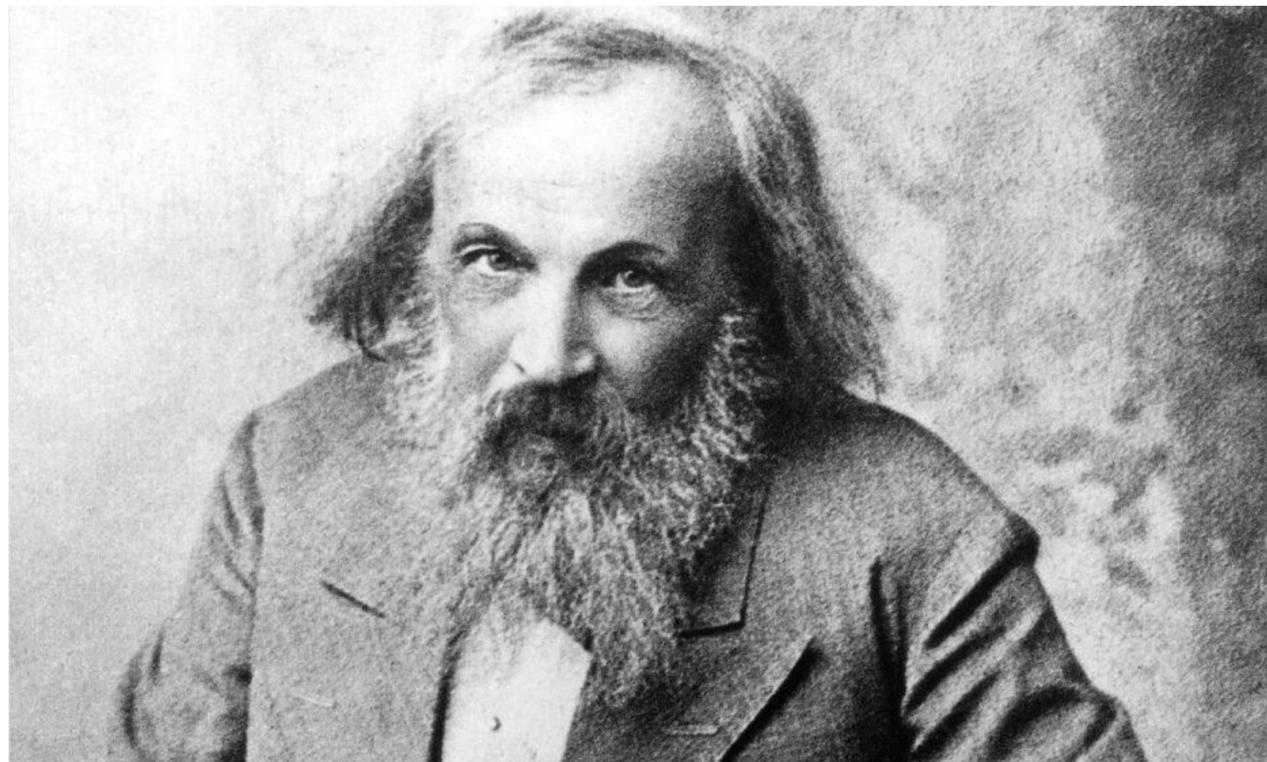
$U_{\text{value assignment}}$ – неопределенность калибратора заявленная производителем

U_{ref} – неопределенность СО / РМИ / основы для сравнения

Расчёт U_{Rw} выполняют в соответствии с рекомендациями ISO/TS 20914:2019

Table 2: Characteristics of measuring systems and measurement uncertainty contributions for measurands evaluated in this study.

Platform/Measurand	Reagent code	Method principle	Calibrator type	Stated traceability	U_{ref} , %	$U_{value\ assign-ment}$, %	U_{Rw} , %	$U_{result}^{a,b}$, %	Tested concentration ^c
Abbott Alinity c									
Serum albumin	DiAgam ALTUR-L00/ALI	Immunoturbidimetry	MPREK-000 DiAgam	ERM-DA470k/IFCC	1.61	2.50	1.93	3.54	40.5 g/L ^d (119)
Urine albumin	08P04	Immunoturbidimetry	08P04 Microalbumin calibrator	BCR CRM 470	1.01	1.67	3.81	4.28	194.3 mg/L ^e (92)
Serum digoxin	08P37	Particle-enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINIA)	08P74 Multiconstituent calibrator	USP Grade Digoxin	NA	1.88	4.79	5.15	3.4 µg/L ^d (55)
Serum HDL cholesterol	07P75	Homogeneous assay	09P14/5P56 Lipid Multiconstituent Calibrator	CRMLN-HDL verification set	3.06	0.47	2.33	3.87	65.1 mg/dL ^d (97)
Serum magnesium	08P19	Enzymatic U.V.	08P60 Multiconstituent Calibrator	NIST SRM 956d	0.36	0.21	1.62	1.67	3.83 mg/dL ^d (159)
Serum pancreatic amylase	01R04	Immuno-inhibition – enzymatic EPS	08P65 Clin Chem Calibrator	p-Nitrophenol molar absorptivity	NA	2.95	0.87	3.08	347 U/L ^d (168)
Serum total cholesterol	07P76	Enzymatic	08P60 Multiconstituent Calibrator	CRMLN – Total cholesterol verification set	0.20	0.27	1.16	1.21	255.1 mg/dL ^d (164)
Serum triglycerides	07P77	Enzymatic colorimetric	08P60 Multiconstituent Calibrator	ACS Grade Glycerol	NA	0.27	1.08	1.11	189.5 mg/dL ^d (164)
Serum urate	08P56	Enzymatic colorimetric	08P60 Multiconstituent Calibrator	NIST 913b	0.10	0.13	1.70	1.71	9.9 mg/dL ^d (137)
					U_{bias} , % ^f		U_{Rw} , %	$U_{result}^{a,b}$, %	
Serum alkaline phosphatase	08P20	Enzymatic	Calibration factor (2290)	IFCC RMP	1.30		1.18	1.70	428 U/L ^d (99)
Serum aspartate aminotransferase	08P23	Enzymatic	Calibration factor (6835)	IFCC RMP	2.70		0.96	2.87	209 U/L ^d (132)
Serum creatine kinase	08P42	Enzymatic	Calibration factor (9081)	IFCC RMP	2.20		1.06	2.44	531 U/L ^d (161)
Serum γ-glutamyltransferase	07P73	Enzymatic	Calibration factor (8372)	IFCC RMP	1.40		1.30	1.91	174 U/L ^d (167)
Serum lactate dehydrogenase	07P74	Enzymatic	Calibration factor (11180)	IFCC RMP	1.60		1.47	2.17	420 U/L ^d (163)
					U_{ref} , %	$U_{value\ assign-ment}$, %	U_{Rw} , %	$U_{result}^{a,b}$, %	
Abbott Alinity i									
Plasma homocysteine	09P28	Chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA)	09P28-01 Homocysteine Calibrator	Internal Standard (S-adenosyl-L-homocystein in phosphate buffer)	NA	2.34	5.16	5.67	8.9 µmol/L ^d (130)



Наука начинается с тех пор, как начинают измерять.

Точная наука немислима без меры.

Д.И. Менделеев





ВНИИМ

ФГУП "Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И.Менделеева"

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Вонский М.С.
m.s.vonsky@vniim.ru



ВНИИМ
им. Д.И.Менделеева