|  |
| --- |
| **Федеральное агентство****по техническому регулированию И МЕТРОЛОГИИ** |
|  | **национальныЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ** | **ГОСТ Р****ИСО 21151–****202Х***(проект,* *первая редакция)* |

**Медицинские изделия для диагностики *in vitro* Требования к международным протоколам гармонизации установления метрологической прослеживаемости значений, приписываемых калибраторам и образцам биологического материала от человека**

**(ISO 21151:2020, IDT)**

*Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его принятия*

**Москва**

**Стандартинформ**

**202Х**

# Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ») Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева (ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

3 Утвержден И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 г. №

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 21151:2020 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Требования к международным протоколам гармонизации установления метрологической прослеживаемости значений, приписываемых калибраторам и образцам биологического материала от человека» (ISO 21151:2020 «In vitro diagnostic medical devices — Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples», IDT).

Международный стандарт разработан Техническим комитетом ISO/TC 212 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системами ин витро».

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВеден впервые

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок – в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*[*www.gost.ru*](http://www.gost.ru/)*)*

© ISO, 2020 – Все права сохраняются

 Стандартинформ, оформление, 202Х

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

**Содержание**

[Предисловие](#_Toc66486592)

[Введение](#_Toc66486593)

[1 Область применения](#_Toc66486594)

[2 Нормативные ссылки](#_Toc66486595)

[3 Термины и определения](#_Toc66486596)

[4 Сокращения](#_Toc66486597)

[5 Требования к протоколу гармонизации](#_Toc66486598)

[5.1 Описание измеряемой величины](#_Toc66486599)

[5.2 Спецификации для согласования между результатами различных МИ *IVD*](#_Toc66486600)

[5.3 Критерии включения или исключения МИ *IVD*](#_Toc66486601)

[5.4 Стандартные образцы гармонизации, необходимые для протокола гармонизации](#_Toc66486602)

[5.5 Измерение значений величин стандартных образцов гармонизации участниками протокола гармонизации](#_Toc66486603)

[5.6 Присвоение единого значения величины каждому стандартному образцу гармонизации, используемому в протоколе гармонизации](#_Toc66486604)

[5.7 Изменение иерархии калибровки для каждого МИ IVD с использованием стандартных образцов гармонизации для достижения гармонизированных результатов измерений биологических образцов различными МИ IVD](#_Toc66486605)

[5.8 Присвоение значений величины контрольным материалам для верификации калибровки](#_Toc66486606)

[5.9 Эффективность протокола гармонизации](#_Toc66486607)

[5.10 Устойчивость протокола согласования с течением времени](#_Toc66486608)

[5.11 Гармонизация МИ *IVD*, не включенных в исходную группу](#_Toc66486609)

[6 Информация о метрологической прослеживаемости, указываемая в инструкции по применению](#_Toc66486610)

[Приложение А](#_Toc66486611) [(справочное)](#_Toc66486612) [Пример протокола гармонизации](#_Toc66486613)

[Библиография](#_Toc66486614)

# Введение

Результаты измерений аналита в биологическом материале полученном от человека, должны быть численно эквивалентны в клинически значимых пределах между различными лабораториями, использующими различные медицинские изделия (МИ) для диагностики *in vitro* (*IVD*). Клинические практические руководства по принятию решений в диагностике и лечении, которые используют определенные пределы значений для принятия решений по интерпретации лабораторных результатов, могут быть надлежащим образом применены только тогда, когда результаты эквивалентны независимо от используемого МИ *IVD*. В Лабораторной медицине принят в качестве основы принцип метрологической прослеживаемости калибровки МИ IVD к эталонам более высокого порядка для достижения эквивалентных результатов измерений одной и той же измеряемой величины, которые не зависят от МИ IVD, места или времени проведения измерений.

ISO 17511:2020 описывает шесть калибровочных иерархий эталонных измерительных систем (упоминаемых в примерах с 5.2 до 5.7 ISO 17511:2020), которые удовлетворяют требованию метрологической прослеживаемости калибровки к эталонам более высокого порядка. Метрологическая прослеживаемость значений, присвоенных калибратору конкретных МИ *IVD* для измеряемых величин в примерах 5.2–5.4 основана использовании референтной методики измерений[[1]](#footnote-1). Пример 5.5 включает измеряемые величины, для которых имеется – сертифицированный стандартный образец (ССО)[[2]](#footnote-2) или международный общепринятый калибратор с основанным на консенсусе протоколом присвоения значений, но отсутствует референтная методика измерений. Примеры 5.6 и 5.7 включают в себя измеряемые величины, для которых не существуют ни референтной методики измерения, ни сертифицированного стандартного образца, ни международного общепринятого калибратора. В примере 5.6 стандартизация обеспечивается на основе согласованного протокола гармонизации. Требования к такому протоколу гармонизации описаны в настоящем стандарте. Пример 5.7 включает в себя измеряемые величины, которые не рассматриваются схемами прослеживаемости в предыдущих категориях. Такие измеряемые величины метрологически прослеживаются к калибратору, выбранному изготовителем МИ *IVD*, но для них отсутствует прослеживаемость к общему эталону. В примере 6 результаты, полученные на различных МИ *IVD*, могут быть различными и не сопоставимыми друг с другом или с пределами для принятия решений, используемыми в руководствах по принятию медицинских (диагностических) решений.

Эталоны более высокого порядка для измеряемых величин пример 5.6 технически сложно разработать, что потребовало подхода к стандартизации, основанного на протоколе гармонизации для достижения эквивалентности результатов измерений между двумя или более МИ *IVD.* Исследования по разработке подходящих процессов для гармонизации измеряемых величин из примера 5.6 формируют основу для требований в настоящем документе [5], [11]. Стандартизация результатов на основе протокола гармонизации обеспечивает метрологическую прослеживаемость конкретных калибраторов МИ *IVD* к этому протоколу. Протокол гармонизации разрабатывается и вводится в действие международным органом для достижения эквивалентности между результатами различных МИ *IVD*, что соответствует требованиям к применению результатов для принятия клинических решений.

В [Приложении А](#bookmark41) приведен пример, иллюстрирующий принципы разработки протокола гармонизации и один из возможных подходов реализации протокола гармонизации. Возможны также и другие подходы, которые, вероятно, будут разработаны для конкретных измеряемых величин и МИ *IVD*.

национальный стандарт Российской федерации

**Медицинские изделия для *in vitro* диагностики - Требования к международным протоколам гармонизации установления метрологической прослеживаемости значений, приписываемых калибраторам и образцам биологического материала от человека**

In vitro diagnostic medical devices — Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples

**Дата введения – 202Х–\_\_–\_\_**

# 1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к протоколу гармонизации, применяемому международным органом для достижения эквивалентных результатов между двумя или более медицинскими изделиями для диагностики *in vitro*(МИ *IVD*) для одной и той же измеряемой величины в случаях, когда отсутствуют референтные методики измерений и соответствующие назначению сертифицированные стандартные образцы или международно признанные калибраторы. В этом случае протокол гармонизации определяет наивысший уровень метрологической прослеживаемости для заявленной меры.

Настоящий стандарт может применяться в тех случаях, когда сертифицированные стандартные образцы или международно признанные калибраторы существуют, но не подходят для использования по назначению, поскольку, например, они не коммутативны с биологическими образцами, полученными от человека.

Примечание – В настоящем стандарте рассматривается случай прослеживаемости присвоенных и измеренных значений, описанных в ISO 17511:2020 (пример 5.6).

# 2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты. Для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта; для недатированных – последнее издание (включая все изменения).

ISO 17511:2020, *in vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples* (Медицинские изделия для *in vitro* диагностики - требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, присваиваемых калибраторам, контрольным материалам правильности и образцам биологического материала полученного от человека)

# 3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

Терминологические базы данных ИСО и МЭК доступны по следующим интернет-адресам:

- электронная платформа ИСО с функцией онлайн-просмотра терминов по адресу: <http://www.iso.org/obp>;

- электронная база МЭК Electropedia по адресу: <http://www.electropedia.org/>.

3.1 **аликвота** (aliquot)**:** Часть от большего количества гомогенного материала, при взятии которого допустима незначительная погрешность выборки

[ИСТОЧНИК: ИСО 11074:2015]

3.2 **контрольный материал для верификации калибровки** (calibration verification control)**:** Контрольный материал, предоставленный изготовителем для использования с заявленным МИ *IVD*, для подтверждения пригодности калибровки, выполненной с использованием калибратора(ов) предоставленных конечному пользователю, для использования с этим МИ *IVD*.

3.3 **гармонизация, гармонизированный** (harmonisation, harmonised)**:** Достижение эквивалентных значений измеряемых величин (в диапазоне клинически значимых пределов) для образцов биологического материала от человека, исследованных для заявленной измеряемой величины двумя или более МИ *IVD*, путем применения международного согласованного протокола в их калибровочных иерархиях, когда недоступны соответствующие назначению стандартные образцы более высокого порядка или референтные методики измерений.

Примечание 1 – Гармонизация представляет одну из моделей иерархии калибровок, описанных в ISO 17511:2020 для достижения метрологически прослеживаемых количественных значений для образцов биологических материалов.

Примечание 2 – Гармонизация – это особый случай не прослеживаемой к СИ стандартизации, где калибровка двух или более МИ *IVD* прослеживается к международному протоколу гармонизации, определяющему самый высокий уровень метрологической прослеживаемости для заявленной измеряемой величины, но не прослеживается к СИ.

Примечание 3 – Гармонизированным является состояние, при котором гармонизация (эквивалентность значений величин) достигается между двумя и более МИ *IVD*.

3.4 **стандартный образец гармонизации** (harmonisation reference material)**:** Образец, используемый в качестве калибратора в международном протоколе *гармонизации* (см. [3.3](#bookmark11))

3.5 **международный протокол гармонизации, протокол гармонизации** (international harmonisation protocol harmonisation protocol)**:** Процесс стандартизации, осуществляемый международным органом для достижения эквивалентности между измеренными значениями величины для двух или более МИ *IVD*, предназначенных для исследования одной и той же измеряемой величины, в случаях, когда отсутствуют референтные методики измерений более высокого порядка и нет соответствующих назначению сертифицированных стандартных образцов или международно признанных калибраторов.

Примечание 1 – Протокол гармонизации может быть использован для обеспечения стандартизации измеренных значений заявленной измеряемой величины, когда отсутствуют другие пригодные для использования компоненты референтной системы более высокого порядка,

Примечание 2 –Протокол гармонизации определяет самый высокий уровень метрологической прослеживаемости для заявленной измеряемой величины.

3.6 **стандартизация, стандартизированность** (standardization, standardized)**:** Достижение эквивалентных (в клинически значимых пределах) измеренных значений заявленной величины образцов биологического материала от человека, исследованных двумя или более МИ *IVD*, где каждый «стандартизованный» МИ *IVD* калибруется в соответствии с определенной иерархией отношений к эталонам более высокого порядка (материалам и/или методикам измерений).

Примечание 1 – Стандартизация МИ *IVD* достигается предпочтительно путем внедрения калибровочной системы, прослеживаемой до эталонов более высокого порядка, в идеале прослеживаемой к единицам величин международной системы SI.

Примечание 2 – Не все подходы к стандартизации обеспечивают прослеживаемость значений конечных результатов измерений к SI, однако они могут являться наилучшими доступными средствами обеспечения эквивалентности результатов для биологического материала от человека для различных МИ *IVD.* Такие подходы к стандартизации должны быть заменены при появлении подхода, обеспечивающий прослеживаемость к SI.

Примечание 3 – Стандартизированность – это условие, при котором стандартизация результатов измерений биологического материала от человека достигается для двух или более МИ *IVD*.

# 4 Сокращения

КВ – коэффициент вариации;

IVD – ин витро диагностика;

МИ – медицинские изделия;

SI– Международная система единиц.

# 5 Требования к протоколу гармонизации

[На рисунке 1](#bookmark15" \o "Current Document) приведена блок-схема основных этапов протокола гармонизации, описанных в настоящем стандарте. Последующие подразделы содержат подробные требования и предложения для реализации протокола гармонизации. Разработка и внедрение протокола гармонизации – это сотрудничество между одной или несколькими организациями по гармонизации, изготовителями МИ *IVD* и регулирующими органами.

* Создать протокол согласования
* Создать стандартные образцы гармонизации
* КвалифицироватьМИ *IVD*
* Присвоить значение стандартным образцам гармонизации

Измерить стандартные образцы гармонизации с использованием МИ *IVD*, калиброванных с помощью калибраторов конечного пользователя (с существующими присвоенными значениями)

* Разработать алгоритмы коррекции, специфичные для каждого МИ *IVD*
* Применить соответствующий алгоритм коррекции к каждому МИ *IVD*

Измерить подтвержденные стандартные образцы гармонизации гармонизированным калибровкой МИ *IVD*

Предоставить окончательный гармонизированный МИ *IVD* для конечного пользователя

Валидировать эффективность гармонизации

* Предоставить отдельный набор подтвержденных стандартных образцов гармонизации
* Подтвердить гармонизацию результатов МИ *IVD*

Поддерживать протокол гармонизации с течением времени

Использовать гармонизированный МИ *IVD* для:

* Получения гармонизированных результатов для образцов биологического материала
* Участия в PT/EQA с коммутируемыми материалами для оценки устойчивой производительности и обеспечения обратной связи с производителями МИ *IVD* и организацией по гармонизации

Международная организация по гармонизации

Производители МИ *IVD*

Медицинские лаборатории и другие пользователи МИ *IVD*

Рисунок 1 — Блок-схема этапов в протоколе гармонизации

## **5.1 Описание измеряемой величины**

Измеряемую величину определяют в соответствии с ISO 17511:2020 (подраздел 4.2).

## **5.2 Характеристики согласования результатов измерений между различными МИ *IVD***

5.2.1 Характеристики согласования результатов измерений различных МИ *IVD* должны изначально быть определены на основе эффективности клинических решений, базирующихся на этих результатах.

5.2.2 Характеристики для согласования должны быть определены при различных значениях измеряемой величины, когда это применимо.

Примечание – Характеристики устанавливают критерии для принятия решения о том, достигает ли протокол гармонизации эквивалентных результатов[[12](#bookmark76)] [[13](#bookmark77)].

## **5.3 Критерии включения или исключения МИ *IVD***

5.3.1 Должны быть заявлены критерии включения или исключения МИ *IVD* в протокол гармонизации.

5.3.2 Критерии должны определять следующие эксплуатационные характеристики:

- точность;

- пропорциональность извлечения измеряемой величины в наборе образцов с известными пропорциями измеряемой величины, представленными в диапазоне измерений;

- аналитическая селективность[[3]](#footnote-3), проявляющаяся, например, как пропорциональные и линейные зависимости для измеренных значений от различных МИ *IVD* на панели образцов биологического материала, охватывающих значительную часть диапазона измерений;

 и другие соответствующие эксплуатационные характеристики, если применимы.

5.3.2.1 Критерии должны учитывать, как результаты МИ *IVD* влияют на принятие клинического решения.

5.3.2.2 Решение об отказе от МИ *IVD* из-за очевидной плохой селективности должно быть тщательно рассмотрено. МИ *IVD*, которое, по-видимому, генерирует выбросы[[4]](#footnote-4) по сравнению с результатами других МИ *IVD*, претендующих на измерение той же самой величины, может иметь более высокую эффективность в клинических решениях. В таких случаях следует пересмотреть определение измеряемой величины и значения фактически измеряемой величины.

5.3.2.3 Аналитические характеристики некоторых МИ *IVD* могут быть неудовлетворительны и требовать корректирующих действий до включения в протокол гармонизации. Например, перед включением МИ *IVD* в протокол гармонизации может потребовать улучшение его селективности или прецизионности.

## **5.4 Стандартные образцы гармонизации, необходимые для протокола гармонизации**

5.4.1 Должны быть указаны материалы, необходимые для протокола гармонизации, и их стабильность.

5.4.1.1 Эти материалы могут представлять собой панель образцов биологических материалов с ограниченным сроком годности и ограниченным количеством материала. Материалы могут быть доступны только в течение ограниченного периода времени для выполнения протокола гармонизации.

5.4.1.2 Другие типы материалов могут включать: пулы образцов биологического материала, образцы биологического материала или пулы, дополненные измеряемым веществом, или другие препараты, содержащие измеряемое вещество, которые не отвечают требованиям, предъявляемым к сертифицированному стандартному образцу или международному признанному калибратору. При использовании таких материалов они должны быть как можно более близки (соответствовать по матрице) к типам образцов, предназначенных для измерения конечным пользователем МИ *IVD* (см. 5.4.9 относительно требований к коммутативности для стандартных образцов гармонизации).

5.4.2 Число и значения величин стандартных образцов гармонизации должны соответствовать интервалам измерений МИ *IVD*, необходимым для осуществления протокола гармонизации.

5.4.3 Подготовка материалов должна быть описана достаточно подробно, чтобы можно было подготовить повторные партии с аналогичными характеристиками.

5.4.4 При использовании образцов биологического материала или материалов, произведенных из них, их описание должно содержать характеристики и критерии, используемые для взятия образцов биологического материала. Такие характеристики и критерии должны учитывать популяцию, из которой отбирают доноров, состояние их здоровья или заболевания и требования к отбору образцов, которые должны выполнять доноры.

5.4.5 Должны быть описаны процедуры сбора, обработки, хранения и транспортировки материалов, используемых в протоколе гармонизации.

5.4.6 Должны быть указаны источник и чистота любых добавляемых компонентов (например, измеряемого вещества, вещества, аналогичного измеряемому веществу, стабилизаторов).

5.4.7 Характеристики стабильности должны быть установлены и гарантированы в течение предполагаемого периода использования материалов. Влияние любой процедуры (процедур) стабилизации и хранения должно быть подтверждено на предмет соответствия предполагаемому применению.

Примечание 1 – Замораживание и оттаивание могут изменить значение величины или матрицу по сравнению с количеством или матрицей в образцах биологического материала, предназначенных для измерения.

Примечание 2 – Необходимо учитывать стабильность стандартных образцов гармонизации при транспортировке и хранении в месте нахождения пользователя.

5.4.8 Методики, должны быть разработаны таким образом, чтобы гарантировать высокую вероятность однородности подготавливаемых материалов и аликвот. Должен быть представлен отчет о методиках, обеспечивающих однородность аликвот материалов.

Примечание – Проверка однородности путем отбора проб аликвот может оказаться нецелесообразной для таких материалов, как аликвоты образцов биологического материала от одного человека, из-за ограниченного количества материала. Методики, используемые для приготовления материалов и их аликвот, могут быть разработаны таким образом, чтобы обеспечить высокую вероятность однородности, например, путем смешивания большого количества сыворотки в процессе разделения на аликвоты.

5.4.9 Должен быть представлено отчет о коммутативности материалов с образцами биологического материала полученного от человека. При необходимости должна проводится оценка коммутативности [14].

5.4.9.1 Проверка коммутативности может не требоваться, например, при использовании панели образцов биологического материала, полученного от одного индивида. Однако, следует учитывать возможное влияние на коммутативность любой методики стабилизации образцов. Следует, например, учитывать возможность специфических воздействий интерферирующих веществ на образцы, поскольку такие воздействия могут повлиять на возможность использования одного или нескольких образцов биологического материала от одного индивида в качестве стандартных образцов гармонизации. Для таких образцов биологического материала следует применять критерии исключения результатов.

5.4.9.2 Проверка коммутативности может быть выполнена для другой партии материалов в условиях их ограниченного количества и предполагаемой приемлемой коммутативности повторной партии. Это предположение подразумевает надлежащий контроль за процессом производства, обеспечивающий согласованность с характеристиками партии, для которой была подтверждена коммутативность. Различные характеристики материалов могут отличаться в разных партиях или могут изменяться во время хранения материала, представляя собой условия, при которых может быть применима повторная оценка коммутативности.

5.4.9.3 Коммутативность должна быть подтверждена, когда для стабилизации или дополнения значения величины (например, концентрации) измеряемого вещества используют добавки или при использовании такого процесса подготовки, как объединение клинических образцов.

Примечание – Введение добавок или пулирование могут изменить матрицу по сравнению с ожидаемой для образцов биологического материала того типа, который должен быть измерен.

5.4.9.4 Коммутативность должна быть подтверждена при использовании стандартных образцов гармонизации, отличных от биологических материалов человека.

## **5.5 Измерение значений величин стандартных образцов гармонизации участниками протокола гармонизации**

5.5.1 Процедура обработки проб и протокол выполнения измерений для измерения значений величины материалов, используемых в протоколе гармонизации должны быть документированы.

5.5.1.1 Описание обработки образцов должно быть достаточно подробным, чтобы обеспечить использование одного и того же протокола всеми участниками. Эта информация должна учитывать процедуры получения образцов, хранения и обработки, подготовку к измерению и утилизацию материалов.

5.5.2 Спецификация должна быть установлена либо для стандартного отклонения нескольких измерений, либо для неопределенности среднего результата каждого МИ *IVD* либо для обоих показателей. Соответствие спецификации для неопределенности может потребовать проведения выборки нескольких компонентов дисперсии в процессе измерения (например, МИ *IVD*, партий реагентов, проведения калибровок, и дней измерений). Для наилучшей оценки среднего результата может потребоваться учет результатов нескольких измерений по определенному компоненту дисперсии. Однако многократные измерения могут увеличить стандартное отклонение, наблюдаемое в результатах. Тем не менее, несоответствие спецификации для неопределенности или стандартного отклонения может быть основанием для исключения МИ *IVD* из процесса гармонизации.

## **5.6 Присвоение единого значения величины каждому стандартному образцу гармонизации, используемому в протоколе гармонизации**

5.6.1 Процедуры присвоения значений величины материалам, используемым в протоколе гармонизации должны быть документированы.

5.6.2 Научное обоснование процесса присвоения значений также должно быть документировано. Научное обоснование должно объяснять, пригодность процесса присвоения значений предполагаемому использованию материалов для достижения эквивалентности результатов измерений образцов биологического материала человека двумя или более МИ *IVD* конечного пользователя.

5.6.3 Должны быть документированы аналитические и статистические процессы и математические алгоритмы, используемые для присвоения значений величины (например, концентрации) материалам, используемым в протоколе гармонизации.

## **5.7 Изменение иерархии калибровки для каждого МИ *IVD* с использованием стандартных образцов гармонизации для достижения гармонизированных результатов измерений образцов биологического материала человека различными МИ IVD**

5.7.1 Имеющаяся калибровочная иерархия каждого МИ *IVD* должна быть изменена с учетом гармонизации результатов для биологических образцов.

5.7.2 Протокол гармонизации должен описывать общий подход к изменению калибровочной иерархии для МИ *IVD*, который будет использован для присвоения значений величины образцам биологического материала, чтобы сделать их эквивалентными значениям величин от других МИ *IVD* в протоколе гармонизации.

5.7.3 Подробная процедура разработки и применения алгоритма гармонизации, изменяющего иерархию калибровок, должна разрабатываться каждым изготовителем в соответствии с его производственным процессом.

Примечание – Детальная процедура разработки и применения алгоритма гармонизации может быть различной для разных изготовителей.

Следующие подходы могут быть рассмотрены для применения алгоритма гармонизации для присвоения результатов образцам биологического материала для достижения гармонизированных результатов (см. рисунок 2):

- Коррекция калибровки, основанная на алгоритме гармонизации, может быть применена к результатам, измеренным в настоящее время МИ *IVD,* без изменения значений, присвоенных существующим калибраторам конечного пользователя (продукта).

Это изменение добавит дополнительный шаг в иерархии калибровок между калибратором конечного пользователя (продукта) и значением, присвоенным образцу биологического материала человека.

- Изготовитель может переназначить значение(я) своего(их) калибратора(ов) конечного пользователя (продукта) в соответствии с алгоритмом гармонизации. Это переназначение вводит дополнительный шаг в иерархии калибровок между установленной процедурой измерения и калибратором(ами) конечного пользователя.

- Изготовитель может переназначить значение(я) своего рабочего калибратора(ов) в соответствии с алгоритмом калибровки, который затем будет распространен на новые значения, присвоенные калибраторам конечного пользователя (продукта). Это переназначение вводит дополнительный шаг в иерархии калибровки между выбранной процедурой измерения и рабочим(и) калибратором(ами).

%r*u*m.3 a

%r*u*cal b

%r*u*(y) c

m.3. стандартные образцы гармонизации; коммутативные стандартные образцы (например, панели и/или пулы образцов биологического материала); применение схемы присвоения гармонизированных значений

m.4. рабочий калибратор производителя (мастер-калибратор(ы))

m.5. калибратор МИ *IVD* конечного пользователя (различных партий)

m.6. образец биологического материала человека с результатом

**материал**

**методика измерения**

m.1. сертифицированные стандартные образцы (чистое вещество) [N/A]

m.2. первичные калибраторы [N/A]

p.1. подходит для процедуры измерения для оценки чистоты чистых веществ [N/A]

p.2. первичная референтная методика измерения для чистого материала (например, гравиметрия) [N/A]

p.3. международный протокол гармонизации для присвоения значений, применяемый к МИ *IVD* (предварительная гармонизация) с использованием произвольных калибровок

p.4. выбранная изготовителем методика измерения

p.5. методика измерения, установленная изготовителем

p.6. гармонизированные МИ *IVD*

***специфический для МИ IVD алгоритм гармонизации - может быть применен в p. 4, p. 5 или p. 6***

*u*(y)

a Относительную суммарную неопределенность присвоенного значения стандартного образца, в процентах [м. 3], вычисляют по формуле

где – относительное стандартное отклонение CV, %, для методики измерений [p.3] в условиях повторяемости, т. е. неопределенность протокола присвоения значения стандартного образца(ов) гармонизации [m.3].

b Относительную суммарную неопределенность калибратора МИ *IVD* в процентах [m.5], вычисляют по формуле

где и представляют собой относительные стандартные неопределенности в процентах для каждой применяемой методики измерений в иерархии калибровки.

c Относительную суммарную стандартную неопределенность измерения для сообщаемых значений измеряемой величины для МИ *IVD* конечного пользователя, вычисляют по формуле

где – относительная стандартная неопределенность в процентах для МИ *IVD* конечного пользователя, основанная на долговременной прецизионности (условия повторяемости измерений).

Рисунок 2 — Калибровочная иерархия — Измеряемая величина, определенная международным протоколом гармонизации (нет сертифицированных стандартных образцов; нет прослеживаемости до SI). Материалы [m.1], [m.2], а также методики [p.1] и [p.2] не применимы [N/A]

[Источник: ИСО 17511:2020, 5.6, Рис. 5]

5.7.4 Подход, используемый для присвоения значений величины образцам биологического материала человека, должен быть прозрачным для конечного пользователя и автоматически включаться в процесс калибровки конечного пользователя для МИ *IVD*.

5.7.5 Изготовитель должен описать в документации для конечного пользователя подход, применяемый для достижения гармонизации результатов измерений биологических образцов.

5.7.6 Неопределенность шага, добавляемого процессом гармонизации, должна учитываться при определении суммарной стандартной неопределенности калибраторов конечного пользователя. Результаты вычисления неопределенности должны соответствовать требованиям, указанным в 5.2.

Примечание – неопределенность этого дополнительного шага является мерой степени согласования, достигнутой после применения алгоритма калибровки. Эта неопределенность для каждого МИ *IVD* определяется как стандартная ошибка среднего смещения по выборке образцов биологического материала человека, используемой для демонстрации эффективности процесса гармонизации (см. 5.9).

## **5.8 Присвоение значений величины контрольным материалам для верификации калибровки**

5.8.1 Изготовитель должен документировать процесс, используемый для присвоения значений величинам и стандартным неопределенностям контрольным материалам верификации калибровки при предоставлении этих материалов.

Примечание – Изготовитель может включать в процесс реализации протокола гармонизации контрольные материалы верификации калибровки, также, как и рабочие калибраторы и калибраторы конечного пользователя. В этом случае процесс присвоения значений калибраторам конечного пользователя может также использоваться для присвоения значений контрольным материалам верификации калибровки.

## **5.9 Эффективность протокола гармонизации**

5.9.1 Эффективность протокола гармонизации для достижения эквивалентных результатов среди различных МИ *IVD* должна быть подтверждена на основе результатов отдельных биологических образцов от человека или других коммутативных образцов.

Примечание – Критерии, используемые для подтверждения достижения эквивалентных результатов, указаны в 5.2.

Образцы, используемые для подтверждения достижения гармонизации, должны соответствовать требованиям, приведенным в 5.4.

5.9.2 Образцы, используемые для подтверждения достижения эквивалентности результатов измерений различными МИ *IVD*, должны отличаться от образцов, используемых в качестве стандартных образцов гармонизации.

## **5.10 Устойчивость протокола согласования с течением времени**

5.10.1 Процесс поддержания гармонизации с течением времени должен быть описан достаточно подробно, чтобы любые материалы и другие ресурсы, необходимые для этого процесса, могли быть разработаны и внедрены компетентной организацией.

5.10.1.1 По крайней мере одна организация должна взять на себя обязательство поддерживать ресурсы, необходимые для осуществления протокола гармонизации.

5.10.2 Должна быть описана подготовка и квалификация повторных партий материалов, используемых для гармонизации.

Примечание – Тип образцов, используемых для обеспечения устойчивости, может отличаться от типа образцов, используемых для первоначального процесса гармонизации.

5.10.2.1 Должна быть указана метрологическая прослеживаемость к первоначальному протоколу гармонизации.

5.10.2.2 Должно быть представлено руководство по оценке неопределенности значений, присвоенных повторным партиям материалов для гармонизации, должна учитываться сумарная неопределенность, связанная с процессом обеспечения согласованности от партии к партии.

5.10.3 Должны быть представлены рекомендации по надзору за тем, чтобы гармонизация поддерживалась в течение длительного времени.

Примечание 1 – Программа надзора или сертификации может быть предоставлена организацией, разработавшей протокол гармонизации, или сотрудничающей организацией.

Примечание 2 – Желательно, чтобы одна или несколько организаций взяли на себя обязательство по обеспечению надзора за гармонизацией измеряемой величины, к которой применяется настоящий стандарт.

5.10.3.1 Образцы, используемые для надзорных функций, должны быть образцами биологического материала человека или коммутативными с образцами биологического материала человека [15], [16].

5.10.3.2 Рекомендации в отношении материалов, пригодных для надзорных функций, должны включать: инструкции по изготовлению, целевые значения величин (например, концентрации), присвоение значений величин, критерии оценки результатов надзора для определения того, что гармонизация поддержана, и инструкции по уведомлению поставщиков МИ *IVD*, которые не соответствуют критериям оценки.

5.10.3.3 Критерии гармонизации должны быть такими же, как указано в 5.2.

5.10.4 Должны быть представлены рекомендации относительно частоты повторной оценки того, что гармонизация поддерживаться.

## **5.11 Гармонизация МИ *IVD*, не включенных в исходную группу**

5.11.1 Должен быть документирован процесс гармонизации МИ *IVD*, не включенных в группу, участвовавшую в первоначальном внедрении и валидации протокола гармонизации.

Примечание 1 – При внедрении протокола гармонизации рекомендуется включать как можно больше МИ *IVD*.

Примечание 2 – МИ *IVD*, которые не соответствовали требованиям эффективности для включения в протокол гармонизации (см. 5.3), будут нуждаются в процессе гармонизации, после того когда улучшится их производительность, а эксплуатационные характеристики соответствовать требованиям критериев.

Примечание 3 – Могут быть введены новые МИ *IVD*, которые не существовали в то время, когда протокол гармонизации был внедрен первоначально.

Примечание 4 – Новое МИ *IVD*, которое имеет клинические характеристики отличные от других, уже используемых для измерения данной величины, не может претендовать на включение в существующий протокол гармонизации. Результаты такого нового МИ *IVD* могут иметь более высокую значимость для принятия клинических решений, чем других изделий, уже используемых.

# 6 Информация о метрологической прослеживаемости, указываемая в инструкции по применению

Должны применяться требования ISO 18113 (подраздел 7.5) [1]. Эта информация должна указывать на то, что в иерархии калибровки использован протокол гармонизации, и указывать организацию, ответственную за этот протокол гармонизации.

***Пример – Калибровочная иерархия [вставить наименование измеряемой величины] соответствовала международному протоколу гармонизации [вставить наименование профессиональной организации].***

# Приложение А(справочное) Пример протокола гармонизации

**А.1 Введение**

Следующий пример иллюстрирует принципы протокола гармонизации и представляет собой один из возможных подходов к реализации протокола гармонизации. Возможны также и другие подходы, которые, вероятно, будут разработаны для конкретных измеряемых величин МИ *IVD*. Этот пример не следует рассматривать как рекомендуемый подход.

Шаги, описанные в настоящем приложении, относятся к примерам расчетов, приведенным в таблице, доступной на веб-сайте ИСО по адресу: https://standards.iso.org/iso/21151 /ed-1/en/.

**А.2 Описание измеряемой величины**

Измеряемой величиной является пептид-*R* (фиктивная мера, используемая для примера), измеряемая в сыворотке крови человека в произвольных единицах на литр (Ед/л). Пептид-*R* имеет генетические варианты 68-98 аминокислот, которые присутствуют в плазме крови и сыворотке в виде комплекса не менее чем с одним иным пептидом, с переменным числом сайтов гликозилирования в каждом из них. Пептид-*R* присутствует в плазме крови в низких концентрациях, его содержание повышается при раке поджелудочной железы. Пептид-*R* стабилен в течение не менее 24 ч в крови, хранящейся при температуре 4 C – 8 °C, и не менее одного года в сыворотке, хранящейся при температуре минус 70 °C (должна быть предоставлена ссылка на источник для реальной измеряемой величины).

**А.3 Технические характеристики МИ *IVD***

Рекомендуемые подходы к определению аналитических технических характеристик должны преимущественно основываться на влиянии результатов измерений на клинический исход или на биологической вариабельность измеряемой величины [12][13].

Было оценено, что внутрииндивидуальная и внутригрупповая биологическая вариабельность пептида-*R* составляет 10 % и 30 % соответственно. Таким образом модель биологической вариабельность предполагает технические характеристики МИ *IVD*:

- общая непрецизионность как коэффициент вариации (CV) < 5 %,

- смещение среднего в пределах ± 8 % от значений, присвоенных образцам биологического материала для всех МИ *IVD*.

Технические характеристики, приведенные в этом примере, предназначены только для иллюстрации, чтобы представить упрощенный пример того, как может быть разработан и реализован протокол гармонизации. Технические характеристики, которые должны быть выбраны при разработке протокола гармонизации для данной измеряемой величины, должны соответствовать этой конкретной измеряемой величине и определяться в соответствии с опубликованными руководствами [12], [13].

**А.4 Квалификация МИ *IVD*, включенная в протокол гармонизации**

МИ *IVD*, включенные в этот протокол гармонизации (для измеряемого количества вещества концентрации пептида-*R* в сыворотке крови), должны иметь следующие технические характеристики:

- внутрилабораторная общая прецизионность (в соответствии с руководством Института клинических и лабораторных стандартов EP05 [3]) как % CV составляет 5% или менее вблизи верхнего предела референтного интервала концентраций,

- для панели образцов биологического материала, охватывающих значительную часть интервала измерений, измеренные значения каждым МИ *IVD* имеют пропорциональную и линейную связь по отношению к результатам измерений другими МИ *IVD*, рассматриваемыми для включения в протокол гармонизации. Критерием приемлемой взаимосвязи является максимальное 10 % - ное отклонение для отдельного результата от линии взвешенной регрессии Деминга для всех результатов двух МИ *IVD* и оценка пересечения, 95 %-ный доверительный интервал для которой включает ноль.

Результаты для образцов с значениями выбросов могут быть исключены, если эти образцы составляют менее 10 % от общего числа образцов биологического материала от человека в данном сравнении.

Четыре МИ *IVD*, включенные в [таблицу А.1](#bookmark49), соответствуют техническим характеристикам и включены в пример протокола гармонизации.

Таблица A. 1 — Пример МИ *IVD* для измерения пептида-R в сыворотке крови человека

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **А** | **В** | **С** | **D** |
| Интервал измерения | 10–500 ЕД/Л | 2–225 ЕД/Л | 10–500 ЕД/Л | 20–700 ЕД/Л |
| Верхний предел опорного интервала для положительного результата | 50 ЕД/л | 20 ЕД/л | 45 ЕД/л | 70 ЕД/л |
| Внутрилабораторная непрецизионность на верхнем пределе референтного интервала (как CV) | 3,7 % | 3,9 % | 3,4 % | 3,6 % |

**A.5 Стандартные образцы гармонизации**

A.5.1 Группа из 120 отдельных образцов сыворотки крови человека подготовлена для использования в качестве стандартных образцов гармонизации настоящего протокола. Для экспериментальной схемы гармонизации используют восемьдесят (80) образцов. Остальные 40 образцов используют для подтверждения эффективности протокола гармонизации.

A.5.2 Доноров выбирают следующим образом (примечание: характеристики образцов биологического материала являются произвольными и предназначены только для примера):

- 25 % не имеют известных хронических заболеваний и скрининговые значения в пределах референтных интервалов для пептида-*R*, панкреатической амилазы, липазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, *γ*-глутамилтрансферазы, общего билирубина и гемоглобина,

- 75 % имеют значения пептида-*R*, равномерно распределенные в пяти поддиапазонах, представляющих собой 20 %-ные интервалы между верхним пределом референтного интервала и верхним пределом измерительного интервала при использовании одного МИ *IVD*, включенного в протокол гармонизации.

A.5.3 Человеческую сыворотку собирают и обрабатывают в соответствии с руководством C37 [2] Института клинических и лабораторных стандартов без стадий пулирония или фильтрации. Донорскую сыворотку, при наличии гемолиза, иктеричности, хилеза или положительную на маркеры инфекционных заболеваний, отбрасывают. Для обеспечения однородности аликвот каждую единицу донорской сыворотки перемешивают при температуре 4– 8 °C. Аликвоты по 0,5 мл готовят при температуре 4 до - 8 °С и замораживают в полипропиленовых криовиалах с силиконовыми уплотнительными кольцами при температуре минус 70 °С или ниже в течение 24 ч после донации. Из каждого образца биологического материала получают приблизительно 360 аликвот. Аликвоты транспортируют участникам протокола гармонизации на сухом льду CO2.

A.5.4 Предполагается, что отдельные сыворотки человека, хранящиеся при температуре ниже минус 70 °C, могут быть заменены свежевзятыми образцами. Это предположение основано на руководстве Института клинических и лабораторных стандартов C37 [2] по процедуре аналогичной той, по которой обрабатывается человеческая сыворотка из образца биологического материала при взятии, обработке и мерам безопасности обращения с кровью и сывороткой. В опубликованных материалах было подтверждено, что один цикл замораживания-оттаивания не изменяет результатов измерения пептида-*R* и что аликвоты, замороженные при температуре минус 70 °C, были стабильны в течение одного года, при выполнении измерений пятью находящимися в обращении МИ *IVD* (должна быть предоставлена ссылка на источник для реальной измеряемой величины).

A.5.5 Стабильность хранящихся образцов после одного года должна быть подтверждена рассылкой два раза в год образцов четырех аликвот включающих каждую из шести комбинаций доноров и поддиапазонов концентраций для измерения МИ *IVD* по исходному протоколу. Образцы будут считаться стабильными, если измеренные значения находятся в пределах ± 5 % от тех, которые были измерены во время первоначальной подготовки (см. пример А.10).

**A.6 Присвоение значений величины стандартным образцам гармонизации**

A.6.1 Произвольные значения величины пептида-*R* присваивают каждому образцу сыворотки в качестве среднего значения результатов измерений всеми МИ *IVD*, которые могут быть включены в протокол гармонизации. Выбор способа присвоения значения будет зависеть от количества МИ *IVD* и распределения полученных данных. Ниже приведена схема процедуры по присвоению значения.

A.6.1.1 Аликвоты каждого образца измеряют в трех повторах и в три разных дня ежедневно выполняя калибровку каждого МИ *IVD*. Внутренний контроль качества изготовителя и другие параметры качества проверяют на соответствие техническим требованиям до проведения измерений аликвот. В каждый день проведения измерений используют то же МИ *IVD*, партию реагентов и партию калибраторов[[5]](#footnote-5). Выбросы могут быть удалены из-за ошибок или явно отличающихся от других результатов для той же выборки значений. Один выброс может быть удален из набора результатов в трех повторах или все результаты могут быть удалены для образца, если все результаты явно отличаются от результатов других дней измерений с данным МИ *IVD*. Среднее значение остальных результатов в выборке будет использоваться в качестве результата для данного МИ *IVD* (МИ в электронной таблице (см. А1). В рабочем примере файла электронной таблицы на вкладке «Данные» отсутствуют значения выбросов среди реплик, поэтому все данные были использованы в последующем анализе.

Примечание – В этом примере определено, что следует провести исследования изменений от дня ко дню для уменьшения влияние данного компонента дисперсии на точность оценки среднего значения. Различные МИ *IVD*, партии реагентов и/или проведения калибровок могут быть отобраны при других схемах исследованы.

A.6.1.2 См. вкладку “*Analysis* 1” рабочего примера файла электронной таблицы. Для каждой выборки вычисляют начальное среднее значение для всех МИ *IVD* (столбец *AV*). Для каждого МИ *IVD* строят график среднего значения для каждого образца МИ *IVD* против начального среднего. График проверяют визуально для выявления образцов со значениями выбросов, которые четко отделены от кластера других результатов. Статистический тест на выбросы может быть использован для подтверждения визуальных наблюдений. В этом примере использовалось только визуальное обнаружение выбросов. Например, для МИ *IVD* *В* – два значения выбросов и для МИ *IVD* *С* – один выброс. Данные для образцов с результатами, которые явно являются выбросами по крайней мере для одного МИ *IVD*, удаляют для всех МИ *IVD*. Такие выбросы, вероятно, обусловлены специфическими влияниями образца на данные МИ *IVD*, отражающими недостаточную селективность для измеряемой величины. Необходимо удалить все результаты для образца, результаты измерений которого идентифицированы как выброс для одного МИ *IVD*, чтобы избежать смещения расчета среднего значения всех МИ *IVD* при удалении данных этого МИ *IVD*. МИ *IVD* с результатами измерений более чем 10 % образцов, идентифицированными как выбросы, будет исключен из протокола гармонизации, а результаты для образцов с выбросами будут повторно оценены для остальных МИ *IVD*. В этом примере результаты для трех образцов (*ID* 42, 70 и 71 с выбросами, выделенными желтым цветом) удаляют из данных, и все МИ *IVD* включают в следующий шаг протокола гармонизации.

A.6.1.3 См. вкладку “Analysis 2.” рабочего примера файла электронной таблицы. Все результаты для образцов, идентифицированных как имеющие выбросы на предыдущем шаге, удаляют из данных. Стандартные отклонения (SDs) повторов увеличиваются более чем в 10 раз от низких до высоких концентраций образцов (столбцы *BT–BW*). Следовательно, взвешенная регрессия Деминга, предполагающая, что вариабельность (*SD*) пропорциональна концентрации (как описано в руководстве Института клинических и лабораторных стандартов *EP*09is), применялась для среднего значения каждого оставшегося результата выборки для каждого МИ *IVD* (столбцы *AQ–AT*) по сравнению с выбросами, удаленными из всех средних значений МИ *IVD* (столбец *AU*). Линии регрессии исследуются, и любой МИ *IVD*, результаты которого отклоняются более чем на 10 % от линейного отклика в интервале значений концентрации, будет исключен из протокола гармонизации. В этом примере все результаты для каждого МИ IVD имеют линейный отклик на интервале данных и сохраняются в протоколе гармонизации. Кроме того, CV для каждой выборки рассчитывается на основе девяти повторных измерений (см. столбцы BE–BH). Объединенный CV для значений из всех выборок (столбцы BO–BR) составляет < 5 % для каждого МИ *IVD*. Исследование CVs для отдельных образцов вблизи пределов принятия решения (столбцы BE–BH; идентификаторы образцов 13–24) подтверждает, что CV составляет < 5 % для каждого МИ *IVD* в тех концентрациях, которые указаны в критериях включения в протокол гармонизации. Все остальные данные для всех МИ *IVD* являются приемлемыми и сохраняются.

Среднее значение для всех МИ *IVD* с удаленными выбросами (колонка AU) становится значением концентрации, присвоенным каждому образцу, который используется в качестве стандартного образца гармонизации.

**A.7 Разработка специфического алгоритма гармонизации МИ *IVD***

МИ *IVD*, включенные в протокол гармонизации, являются представителями методик измерений каждого изготовителя. Соотношение между присвоенными значениями стандартных образцов гармонизации и значениями, измеренными каждым МИ *IVD*, используют для получения специфического алгоритма гармонизации МИ *IVD*, применяемого к калибровочной иерархии каждого соответствующего изготовителя таким образом, чтобы была достигнута гармонизация результатов для образцов биологического материала для всех МИ *IVD*. Подробное описание разработки алгоритма и его применения для присвоения значений образцам биологического материала, являются обязанностью каждого изготовителя и может включать в себя конфиденциальную информацию. Следовательно, протокол гармонизации определяет, что такой процесс происходит, но не содержит подробных математических или процедурных инструкций о том, как этот процесс реализуется изготовителями. В этом примере используется один из возможных подходов к разработке и применению калибровочной коррекции на основе алгоритма гармонизации для иллюстрации концепции, но он не предназначен для представления рекомендуемого подхода.

Примечание – Количество МИ *IVD*, количество партий калибратора и реагентов, повторность измерений и др. детали дизайна эксперимента определяются каждым изготовителем на основе технических характеристик и внутренних процессов калибровки изготовителя МИ *IVD*, выполняемых при реализаций этой методики измерения.

A.7.1 См. вкладку пример файла электронной таблицы “*Analysis* 3”. График относительной разности (как разность в ln(значение) в Столбцах *J-M*) между значениями, присвоенными референтным материалам гармонизации, и средними измеренными значениями по данному МИ *IVD* исследуется для определения того, является ли разброс приблизительно постоянным в течение интервала измерений. В этом примере разброс согласован для каждого МИ *IVD* на интервале измеренных значений, что подтверждает существование пропорциональной зависимости между результатами МИ *IVD* и то, что значения для образцов биологического материала могут быть согласованы между МИ *IVD*.

Примечание – В этом примере исследования некоторые относительные различия (в процентах) между МИ *IVD* велики при численно малых количественных значениях, поэтому график данных в виде процентных различий будет представлять искаженную картину их эффективности. Для предотвращения этого неуместного искажения используют разности ln значений.

A.7.2 См. вкладку “*Analysis* 4” рабочего примера файла электронной таблицы. Взаимосвязь между присвоенными значениями стандартных образцов гармонизации и значениями, измеренными каждым МИ IVD, устанавливается на основе взвешенной линейной регрессии Деминга, выполненной на вкладке электронной таблицы “*Analysis* 2”. Параметры линейной регрессии показаны в столбце В и используются в качестве алгоритма гармонизации для присвоения значений калибраторам конечного пользователя. Когда оценка пересечения значительно отличается от нуля, как в МИ*–B* и МИ–*D*, изготовитель может разделить данные на более низкие и более высокие значения и разработать два алгоритма гармонизации для двух различных интервалов концентраций. В этом примере изготовитель В решил не разбивать данные, а изготовитель D решил разбить данные на две концентрации, представленные образцами IDs 1–25 и IDs 26–80. Можно было бы использовать другой подход к разделению данных или подгонке отношений, но выбранный пример иллюстрирует, что разные изготовители могут использовать разные подходы для алгоритма гармонизации

A.7.3 На вкладке электронной таблицы файла примера “*Analysis* 4” каждый изготовитель присвоил значение (столбец H) своему калибратору(ам) конечного пользователя с использованием своей установленной процедуры измерения, калиброванной с использованием существующего рабочего калибратора(ов) в соответствии со стандартной рабочей процедурой каждого изготовителя. В этом примере каждый изготовитель использует регрессионные параметры для МИ *IVD* из вкладки электронной таблицы “*Analysis* 2”, показанные на вкладке электронной таблицы “*Analysis* 4”, в качестве алгоритма гармонизации (столбец I) для присвоения нового значения каждому калибратору конечного пользователя (столбец J), что позволит достичь гармонизации результатов между МИ *IVD*.

A.7.4 На рисунке A.1 показано, как этот процесс изменяет иерархию калибровки. Калибратор(ы) конечного пользователя с новым алгоритмом гармонизации присвоенных значений будет использоваться для калибровки МИ *IVD* конечного пользователя, базируясь на каждой из процедур измерения. Неопределенность этого этапа гармонизации определяется с использованием валидации эффективности протокола гармонизации, описанной в A.9.5.

Калибратор конечного пользователя

Выбранная производителем процедура измерения

Производители рабочих калибраторов

образец биологического материала, полученного от человека с результатом

Действующая процедура измерения производителя

Конечный пользователь медицинского изделия *IVD*

Калибратор конечного пользователя

Выбранная производителями процедура измерения

Производители рабочих калибраторов

Настроенный калибратор конечного пользователя

Действующая процедура измерения производителя

Алгоритм гармонизации

Внутренний стандартный образец производителя

Внутренний стандартный образец производителя

образец биологического материала, полученного от человека с результатом

Конечный пользователь медицинского изделия *IVD*

**До гармонизации**

**После применения протокола гармонизации**

Рисунок A.1 — Калибровочная иерархия до и после применения алгоритма гармонизации к калибратору конечного пользователя

Примечание – В этом примере алгоритм гармонизации применяется на уровне калибратора конечного пользователя. Как указано в 5.7.3, алгоритм гармонизации мог бы быть разработан и применен на внутреннем референтном материале изготовителя или на уровне рабочего калибратора изготовителя.

**A.8 Присвоение значений контрольным материалам верификации калибровки**

Если изготовитель предоставляет конечному пользователю материалы для контроля калибровки, предназначенные для использования с МИ *IVD* этого изготовителя для проверки правильности выполненной калибровки, то такие значения таким контрольным материалам присваиваются в соответствии с процедурой изготовителя, аналогичной той, которая используется для калибраторов конечного пользователя, описанных в примере А7. Для этой ситуации не приводят никакого примера.

**A.9 Подтверждение эффективности протокола гармонизации**

A.9.1 Эффективность протокола гармонизации проверяют в данном примере путем измерения набора валидации из 40 индивидуальных образцов биологического материала с использованием каждого из МИ *IVD* в протоколе гармонизации, которые теперь откалиброваны с использованием соответствующего калибратора(-ов) конечного пользователя с новым скорректированным значением(-ями), присвоенными на основе протокола гармонизации. Отмечаем, что валидационный набор образцов биологического материала был подготовлен вместе с теми, которые использовались в качестве стандартных материалов гармонизации в протоколе гармонизации, но не были использованы в протоколе гармонизации для присвоения новых значений калибраторам конечного пользователя.

A.9.2 В соответствии с критериями, установленными в начале деятельности по гармонизации, среднее смещение по отношению ко всем назначенным значениям МИ *IVD* должно находиться в пределах ± 8 % от всех назначенных значений МИ *IVD* для образцов биологического материала.

A.9.3 Экспериментальный дизайн, подобный описанному в примере А6, может быть использован для проверки эффективности протокола гармонизации. Отмечаем, что этот валидационный эксперимент представляет собой новый набор измерений, при этом каждый МИ IVD калибруется с использованием калибратора(-ров) конечного пользователя с новым скорректированным значением(-ями), назначенным в соответствии с алгоритмом гармонизации, определенным в примере A.7.

A.9.4 См. вкладку пример файла электронной таблицы “Analysis 5.” Резервный набор образцов биологического материала *ID* 81-120 первоначально измерялся каждым МИ IVD одновременно с измерениями для образцов ID 1-80. Значение, присвоенное каждому из резервных образцов, представляет собой среднее значение всех МИ *IVD* (колонка *С*) с использованием тех же критериев для выявления и удаления образцов с значениями выбросов, которые были использованы для 80 стандартных материалов гармонизации. Полный набор данных для этих 40 образцов не показан в примере электронной таблицы.

Резервный набор образцов биологического материала повторно измеряют с каждым из МИ *IVD* после применения алгоритма гармонизации и отображения среднего значения трехкратных измерений (столбцы *D-G*). Оценки наклонов, пересечений и малый разброс результатов для взвешенной регрессии Деминга против присвоенных значений для резервного набора образцов биологического материала теперь являются однородными (регрессионные графики в столбце *K*). Средние отклонения, показанные на разностных графиках (в колонке W), соответствуют критериям гармонизации. Для сравнения также показаны разностные графики для исходных данных (в колонке *AD*) перед разработкой алгоритмов гармонизации каждым изготовителем МИ *IVD*. Эти данные для резервных образцов подтверждают, что протокол гармонизации был эффективен при разработке алгоритмов гармонизации и достиг желаемой эквивалентности результатов четырех МИ *IVD*.

A.9.5 Снова обратитесь к вкладке примера файла электронной таблицы “*Analysis* 5.” Расчет неопределенности дополнительного шага гармонизации в иерархии калибровок производят с использованием резервного набора образцов. Резервный набор можно считать валидационным набором выборок в отличие от исходного обучающего (пробного) набора, который использовался для разработки алгоритмов гармонизации. Набор валидации, поскольку он является независимым набором измерений и поскольку размер выборки меньше, обеспечивает более консервативную оценку неопределенности. Основополагающие предположения заключаются в том, что:

- изменчивость пропорциональна концентрации и таким образом относительная неопределенность постоянна во всем диапазоне измерений каждого МИ *IVD*;

- процесс гармонизации эффективно обеспечивает пропорциональную корректировку, приводящую к нулевому пересечению, и

- любое оставшееся смещение после корректировки не играет никакой роли в оценке неопределенности до тех пор, пока оставшееся смещение соответствует требованиям протокола гармонизации.

В соответствии с этими предположениями стандартная ошибка смещения для МИ *IVD* использует распределение % - ных разностных результатов для образца (среднее значение трех повторов на выборку) для определения стандартной неопределенности шага гармонизации для этого МИ *IVD*, как показано в примере файла электронной таблицы вкладка “*Analysis* 5” столбцы *P-S* в строке 47 (желтое выделение). Стандартная неопределенность этапа гармонизации объединяется с неопределенностями других этапов иерархии калибровки для оценки комбинированной стандартной неопределенности, назначенной калибратору конечного пользователя. Если вышеуказанные допущения не могут быть сделаны, следует использовать альтернативный подход для оценки неопределенности.

A.10 Устойчивость протокола гармонизации

В этом примере приводится достаточно подробная информация для иллюстрации концепций, касающихся устойчивости протокола гармонизации, но подробные схемы экспериментов проекты и примеры анализа данных не приводятся. Разработка схемы эксперимента требует учета таких деталей, как количество репрезентативных МИ *IVD*, количество партий калибраторов и реагентов, повторность и других деталей, обеспечивающих надлежащую статистическую достоверность выводов.

A.10.1 Подготовка стандартных образцов гармонизации и образцов для валидации, описанных в примере A.5, позволила получить приблизительно 360 аликвот каждого образца биологического материала. Примерно 300 аликвот остаются доступными после завершения первоначального протокола гармонизации и подтверждения эффективности гармонизации для МИ *IVD*, включенных в протокол. Организация X подготовила исходные стандартные образцы по гармонизации и будет хранить их для последующего использования.

A. 10.2 Организация Y организовала и управляла протоколом гармонизации и несет ответственность за координацию с изготовителями и организацией X для проверки стабильности хранящихся стандартных образцов гармонизации и дальнейшей гармонизации результатов между МИ *IVD*. В этом примере каждые два года организуется обмен образцами, включающий 24 образца биологического материала, соответствующих 4 образцам из каждых первоначальных шести комбинаций доноров и поддиапазонов концентраций, вновь подготовленных в соответствии с характеристиками, описанными в примере А.5, которые охватывают интервал концентраций стандартных образцов гармонизации. Замороженные аликвоты этих 24 новых подготовленных образцов биологического материала и замороженные аликвоты 24 хранящихся стандартных образцов гармонизации, которые охватывают одни и те же комбинации доноров и поддиапазонов концентраций, измеряют с помощью МИ *IVD*, представляющего каждую из процедур измерения, которые были гармонизированы в соответствии с протоколом. Можно использовать схему эксперимента, аналогичную той, что приведена в примере А.6. Анализ данных, например, А.10.2, состоит из трех частей.

А.10.2.1 Первая часть анализа данных определяет, подтверждают ли результаты от МИ *IVD* устойчивость гармонизации. Средние значения и их неопределенность рассчитывают для результатов 24 новых подготовленных образцов биологического материала, измеренных с использованием каждого МИ *IVD*. Смещение для каждой выборки по отношению к среднему значению для всех МИ *IVD* вычисляют для каждого МИ *IVD*. Устойчивость гармонизации для МИ *IVD* считают приемлемой, если смещение находится в пределах исходного критерия среднего смещения в пределах ± 8 % от всех значений МИ *IVD*, присвоенных выборкам пациентов (пример А.3). Статус гармонизации МИ *IVD* является приемлемым, если смещение для всех или большинства МИ *IVD* соответствует этому критерию. Если статус гармонизации не является приемлемым, то протокол гармонизации может быть повторен после подтверждения того, что референтные материалы гармонизации остались стабильными (пример А.10.2.2).

A.10.2.2 Во второй части анализа данных оценивают, остались ли стандартные образцы для гармонизации стабильными по отношению к вновь подготовленным образцам. Средние значения вновь измеренных результатов для 24 новых образцов биологического материала и 24 сохраненных стандартных образцов гармонизации рассчитывают для каждого МИ *IVD*. Среднее смещение между типами образцов для каждого МИ *IVD* вычисляют и сравнивают с критерием среднего смещения в пределах ± 8 % от всех значений МИ *IVD*, присвоенных образцам биологического материала (пример А.3). Вывод о том, что стандартных образцов гармонизации остаются стабильными, подтверждается, если этот критерий удовлетворяется для всех или большинства МИ *IVD*.

A.10.2.3 Третья часть анализа данных оценивает, остались ли значения, присвоенные стандартных образцов гармонизации, стабильными. Смещение и его неопределенность между средними значениями недавно измеренных результатов для 24 сохраненных стандартных образцов гармонизации и их присвоенными значениями рассчитывают для каждого МИ *IVD*. Присвоенные значения считают стабильными, если смещение, включая его неопределенность, удовлетворяет критерию среднего смещения в пределах ± 8 % от всех присвоенных значений МИ *IVD* для образцов биологического материала (см. пример А.3). Если смещение и присвоенные значения приемлемы для всех МИ *IVD*, обоснованным выводом является то, что значения, присвоенные референтным материалам гармонизации, остались стабильными.

A.10.2.4 В примерах A.10.2.2 и A.10.2.3 недопустимое смещение не является окончательным доказательством того, что стандартные образцы гармонизации ухудшились из-за того, что калибровка одного или нескольких МИ *IVD* могла измениться с момента выполнения первоначального протокола гармонизации; результаты примера A.10.2.1 могут предоставлять информацию об этой возможности. Поскольку существуют различные возможности, для вынесения наиболее обоснованного вывода, относительно ухудшения качества стандартных образцов гармонизации или изменения калибровки МИ *IVD* необходимо изучить данные из примера А.10.2. В случае, если эти данные неубедительны, следует провести второй, более масштабный эксперимент.

A.10.3 Если стандартных образцов гармонизации стабильны, но статус гармонизации не подтвержден, то набор стандартных образцов гармонизации используют для повторения протокола гармонизации с целью восстановления алгоритмов гармонизации для каждого МИ IVD, отличающегося от других, или для всех МИ *IVD*, если это необходимо.

A.10.4 Новая партия стандартных образцов гармонизации должна быть подготовлена, если будет установлено, что стандартные образцы гармонизации не являются стабильными или если прежняя партия близка к истощению. В этом примере новая партия будет подготовлена в соответствии с инструкциями в примере А5 и значением, присвоенным в соответствии с инструкциями в Примере А. 6.

A.10.4.1 Когда стандартные образцы гармонизации стабильны при хранении, подготовка новой партии будет организована таким образом, чтобы использовать оставшиеся образцы из предыдущей партии для проверки значений, присвоенных новой партии. Репрезентативные образцы всех шести комбинаций типов доноров и поддиапазонов концентраций предыдущей партии будут включены в схему эксперимента проект для подтверждения того, что калибровка МИ *IVD* не изменилась по сравнению с калибровкой, установленной первоначальной гармонизацией, проверенной в соответствии с примером А.10.2. В этом примере, основанном на критериях примера А.3, среднее смещение в пределах ± 8 % от всех значений МИ *IVD*, присвоенных репрезентативным образцам из предыдущей партии, согласуется со стабильной гармонизацией между МИ *IVD* и приемлемым назначением значений для новой партии стандартных образцов гармонизации.

A.10.4.2 Если стандартные образцы гармонизации не являются стабильными при хранении, новой партии будут присвоены значения, описанные в примере A.6. В этом случае описание отбора образцов в примере А.5 предназначено для получения набора стандартных образцов гармонизации, которые имеют характеристики, максимально близкие к характеристикам исходной или предыдущей партии. Следовательно, предполагается, что характеристики выборки и присвоение значений будут согласованными. Это предположение может быть проверено путем сравнения результатов для свежеприготовленной панели образцов биологического материала с измерениями, выполненными каждым МИ *IVD*, который был откалиброван с использованием текущей гармонизированной калибровки конечного пользователя каждого изготовителя, и калибровки конечного пользователя со значением(-ями), присвоенными с использованием новой партии стандартных образцов гармонизации. Исходя из критериев, приведенных в примере А.3, среднее смещение в пределах ± 8 % для вновь подготовленных образцов биологического материала между текущей калибровкой и калибровкой на основе новой партии стандартных образцов гармонизации согласуется с приемлемой новой партией стандартных образцов гармонизации. Если эти критерии не будут соблюдены, организация *Y* в консультации с изготовителями и конечными пользователями, включая представителей клинических обществ, определит, следует ли отказаться от новой партии стандартных образцов гармонизации и подготовить замену, или же изменение статуса гармонизации может быть допущено для использования пептида-*R* в клинических решениях и необходимо ли скорректировать пороговые значения принятия решений относительно медицинского состояния, основанного на результатах измерений пептида-*R*.

A.11 Применение протокола гармонизации к новым МИ *IVD*

A.11.1 Организация *Y* будет продолжать поддерживать применение протокола гармонизации для новых МИ *IVD* и для МИ *IVD*, которые не были включены в первоначальный протокол гармонизации, для которых изготовитель впоследствии изменил свое МИ *IVD* в соответствии с квалификационными критериями. Для такого МИ *IVD* будет предоставлен набор стандартных образцов гармонизации с присвоенными значениями, и изготовитель может реализовать A.7 примерного протокола для присвоения новых значений своему калибратору(-рам) конечного пользователя. После завершения назначения нового значения(-ий) для калибратора(-ров) конечного пользователя изготовителя, изготовителю будет предоставлен валидационный набор образцов с ослепленными назначенными значениями для подтверждения того, что калибровка его МИ *IVD* с помощью нового калибратора(-ров) конечного пользователя успешно извлекает назначенные значения. Оценка извлечения производится организацией *Y*.

A.11.2 Если стандартные образцы гармонизации не являются стабильными при хранении, гармонизацию для новых МИ *IVD* необходимо будет координировать с подготовкой новой партии стандартных образцов гармонизации, как описано в примере A.10.4.

# Библиография

1. ISO 18113-2, *In vitro diagnostic medical devicess - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use"* (Медицинские приборы для инвитро диагностики — информация, предоставленная производителем (маркировка) — Часть 2: диагностические реагенты инвитро для профессионального использования*)*
2. *Danilenko U et al. , An updated protocol based on CLSI document C37 for preparation of off -the-clot serum from individual units for use alone or to prepare commutable pooled serum reference materials. Clin Chem Lab Med 2020; 58 pp. 368-374..*
3. *CLSI Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline — Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2014*
4. *CLSI Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline — Third Edition. CLSI document EP09-A3. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013*
5. *Miller W.G. et al., Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures. Clin. Chem. 2011, 57 (8) pp. 1108–1117*
6. *Thienpont LM et al. Traceability to a common standard for protein measurements by immunoassay for in-vitro diagnostic purposes. Clin Chim Acta. 2010;411(23 – 24):2058-61.*
7. *Van Uytfanghe K. et al. , A “Step-Up” approach for harmonization. Clin. Chim. Acta. 2014, 432 pp. 62-67*
8. *Van Houcke S.K. et al. , Harmonization of immunoassays to the all-procedure trimmed mean - proof of concept by use of data from the insulin standardization project. Clin. Chem. Lab. Med. 2013, 51 (5) pp. e103-e105*
9. *Stöckl D. et al. , A statistical basis for harmonization of thyroid stimulating hormone assays using a robust factor analysis model. Clin. Chem. Lab. Med. 2014, 52 (7) pp. 965-972*
10. *Thienpont L.M. et al. , Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurements paves the way for the adoption of a more uniform reference interval. Clin. Chem. 2017, 63 (7) pp. 1248-1260*
11. *Miller W.G., Harmonization: its time has come. Clin. Chem. 2017, 63 (7) pp. 1184-1186*
12. *Panteghini M. et al. , Defining analytical performance goals – 15 years after the Stockholm Conference. Clin. Chem. Lab. Med. 2015, 53 (6) pp. 829-958*
13. *Panteghini M. et al. , Strategies to define performance specifications in laboratory medicine: 3 years on from the Milan Strategic Conference. Clin. Chem. Lab. Med. 2017, 55 (12) pp. 1849-1856*
14. *Miller W. G. et al. , IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 1: General Experimental Design. Clin. Chem. 2018, 64 (3) pp. 447-454*
15. *Miller W. G. et al. , Proficiency Testing/External Quality Assessment: Current Challenges and Future Directions. Clin. Chem. 2011, 57 (12) pp. 1670-1680*
16. *De Grande L.A.C. et al. , Monitoring the stability of the standardization status of FT4 and TSH assays by use of daily outpatient medians and flagging frequencies. Clin. Chim. Acta. 2017, 467 pp. 8-14*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| УДК \_\_\_\_\_\_\_ | ОКС 11.100.10 | IDT |
| Ключевые слова: международный протокол гармонизации, метрологическая прослеживаемость, значения, приписываемые калибраторам, образцам биологического материала от человека, *МИ IVD* |

1. «В РФ требования к первичным референтным методикам измерений, референтным методикам измерений и аттестованным методикам измерений регламентированы Приказом Минпромторга от 15 декабря 2015 г. № 4091 «Об утверждении Порядка аттестации первичных референтных методик (методов) измерений, референтных методик (методов) измерений и методик (методов) измерений и их применения» [↑](#footnote-ref-1)
2. «Необходимо разграничивать термины «стандартный образец» и «сертифицированный стандартный образец». Термин стандартный образец» применяется как родовое понятие. Подробнее см. ГОСТ ISO Guide 30-2019 «Стандартные образцы. Некоторые термины и определения» [↑](#footnote-ref-2)
3. Руководство ISO/IEC Guide 99-12:2007 (VIM 3) заменило термин "специфичность" термином "селективность" (избирательность), термин "аналитическая специфичность" сохранен в ИСО 18113, поскольку он является предпочтительным термином при маркировке медицинских изделий для диагностики *in vitro*. [↑](#footnote-ref-3)
4. Выброс – результат измерения, существенно отличающийся от других значений выборки (ГОСТ Р ИСО 16269-4-2017) [↑](#footnote-ref-4)
5. Инструмент для диагностики *in vitro. Р*еагент для диагностики *in vitro* [ИСТОЧНИК ГОСТ Р ИСО 18113 -1-2015 3.26 и 3.28] [↑](#footnote-ref-5)