1. **Anwendungsbereich**

*Hier wird der Geltungsbereich des Dokuments genannt, alle am Prozess beteiligten Einrichtungen sind zu nennen (Name Biobank und* ***assoziierte Einrichtungen****)*

# Diese VA beschreibt das Vorgehen bei Einführung und/oder Änderung von Verfahren.

1. **Zuständigkeiten**

*Nennung der für den Prozess zuständigen und verantwortlichen Personen (Funktionsbeschreibung, keine Namen, siehe auch separat anzufertigende „Verantwortlichkeitsmatrix“)*

*Die Biobank muss die prozessrelevanten Zuständigkeiten kommunizieren, festlegen, und dokumentieren*

*• Neueinführung einer Methode*

*• Validierung (nach Validierungsplan)*

*• Freigabe der Methode/ Verfahren*

1. **Begriffe und Abkürzungen**

siehe Dokument „Begriffe und Abkürzungen“

für dieses Dokument gelten zusätzlich:

1. **Allgemein**

*Allgemeine Aussagen hinsichtlich der Durchführung des jeweiligen Verfahrens:*

*Wenn ein bestehendes Verfahren für einen bestimmten Zweck eingesetzt oder ein neues Verfahren entwickelt wird, muss nachgewiesen werden, dass das Verfahren in der Lage ist, das angestrebte Ziel zu erreichen. Dieser Nachweis gliedert sich bei Mess- und Prüfverfahren oft in viele Schritte und wird in seiner Gesamtheit Validierung (Wertbestimmung, Wertnachweis) genannt. Dabei sind die jeweils unterschiedlichen Einflüsse zu berücksichtigen, ggf. müssen die Verfahren auch bestimmten wirtschaftlichen Anforderungen genügen.*

*Je nach Anwendung des Verfahrens müssen nicht alle Einzelnachweise erfolgen. Manche möglichen Einflüsse können als unbedeutend erkannt oder durch Untersuchungen zu anderen Verfahren oder aus der eigenen Erfahrung zuverlässig abgeschätzt werden. Größere Änderungen an Einrichtungen, Ausrüstung und Prozessen, die die Ergebnisqualität beeinflussen können, sollten validiert werden.*

*Alle Schritte der Validierung müssen dokumentiert werden.*

*Für manche notwendigen Einzelnachweise gibt es standardisierte bzw. genormte Verfahren (Planung, Durchführung, Auswertung). Diese Verfahrensanweisung beschreibt u.a. die bei der Prüfung im Lohnauftrag geltenden GMP Anforderung bzw. Anforderungen der guten fachlichen Praxis.*

*Sie stellt die notwendigen Validierungsarbeiten für den Nachweis der Kontrolle aller kritischen Aspekte der intern vorgenommenen Aktivitäten dar.*

1. **Durchführung (ggf. Flowchart)**

## Auswahl neuer Verfahren

Um ein neues Verfahren oder neue Untersuchungsarten einzuführen, ist zunächst eine Beschaffung von Informationen anhand wissenschaftlicher Publikationen, genormter Verfahren, Beschreibungen von Reagenzien- und Geräteherstellern, aus Tagungen, durch Fachausschüsse oder Gremien erforderlich. Genormte Verfahren werden bevorzugt.

Neben genormten Verfahren, die in der Regel ausreichend evaluiert sind, ist intern die Ausarbeitung und Implementierung neuer Arbeitstechniken durch qualifiziertes Personal aus dem Bereich der Forschung möglich.

Grundsätzlich werden neue Verfahren einer Risikobeurteilung unterzogen aus der erforderliche Validierungs- u/o. Qualifizierungsaktivitäten abgeleitet werden.

## Validierung/ Verifizierung

### *Validierungsmasterplan*

Die Schlüsselelemente des Validierungsprogramms werden im Validierungsmasterplan (VMP) definiert und dokumentiert:

* Validierungumfang
* Revalidierungsaktivitäten
* Umgang mit Abweichungen



### *Validierungsplan*

Dieser beschreibt die Akzeptanzkriterien z.B.:

* Validierungsumfang,
* Probenart und –menge,
* Kenndaten
* Zielgrößen der geplanten Austestung
* Zeitplan

### *Neue Analyseverfahren*

#### Validierung neuer Analyseverfahren (ggf. anwendbar im Biobank Prüflabor)

*Vorgehen bei der Einführung kommerzieller Methoden, die nicht vom Hersteller geräteadaptiert sind, Einführung von In-house Methoden, kein CE-Kennzeichen*

*Das Laboratorium validiert Analyseverfahren, die den folgenden Quellen entnommen wurden:*

* *nicht genormten Verfahren;*
* *für das Laboratorium gestaltete oder entwickelte Verfahren;*
* *Standardverfahren, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereichs benutzt werden;*
* *validierte und anschließend modifizierte Verfahren*.

Die Auswahl der Validierungskenndaten hängt entscheidend von der Art des Verfahrens, dem Umfang seiner vorangegangenen Evaluation sowie der Verwendung ab. Der Validierungsverantwortliche (gem. Kompetenzmatrix) legt Anforderungen fest. Die Spezifikationsgrenzen zu den gewählten Kenndaten werden festgelegt.

Zur Durchführung der Validierung wird ein Plan erstellt. Nach Auswahl der Kenndaten wird festgelegt und schriftlich dokumentiert, unter welchen Versuchsbedingungen die Ermittlung der Daten erfolgt.

Die gewonnenen Daten werden statistisch ausgewertet, mit den vorab festgelegten Spezifikationsgrenzen auf deren Erfüllung geprüft und in einem Bericht zusammengefasst. Die Genehmigung und Freigabe obliegt dem Validierungsverantwortlichen (gem. Kompetenzmatrix).

*Für quantitative Analyseverfahren im Biobank Prüflabor wird anhand der gewonnenen Kenndaten nach einem festgelegten Verfahren die Messunsicherheit geschätzt und kann auf Anfrage angegeben werden*.

*Im Biobank Prüflabor ist experimentell zu bestimmen und zu bewerten:*

1. **Linearität mittels Doppelbestimmung** *einer linear verdünnten Probe (Verdünnungsmatrix sollte der Patientenmatrix gleichen),*
2. ***Interassaypräzision*** *und* ***Interassayrichtigkeit*** *durch Messung von mindestens 2 Kontrollmaterialien (apathol. und pathol. Konzentration) an mindestens 10 aufeinander folgenden Tagen (wenn vom Hersteller vorgegeben SOLL/IST Vergleich der Performance),*
3. *Intrassaypräzision und Intrassayrichtigkeit durch 10-fache Messung von mindestens 2 Kontrollmaterialien (apathol. und pathol. Konzentration, wenn vom Hersteller vorgegeben SOLL/ IST Vergleich Performance),*
4. *angepasst an Probenaufkommen Messung einer geeigneten Menge (mindestens n=10) von Patientenproben (apathol. und pathol.),*
5. *Vergleichsmessung bei Methodenwechsel,*
6. *Dokumentation,*
7. *Statistische Auswertung (z.B. Berechnung von Slope=Anstieg der Geraden und Abweichung der Geraden vom Nullpunkt durch geeignete Methoden,*
8. *Auswertung des Anteils apathol. und pathol Proben im Vergleich der beiden Methoden und damit ggf. Überprüfung bzw. Ermittlung eines neuen Referenzbereichs,*
9. *Ggf. Bestimmung:*

* *Analytischen Sensitivität (Mittelwert + 2 x Standardabweichung Mehrfachmessung (n=10) einer an die Patientenmatrix angepassten Probe ohne Analyt)*
* *Funktionellen Sensitivität (Mehrfachmessung von Proben einer Verdünnungsreihe, Konzentration bei der Variationskoeffizient <= 20% entspricht der funktionellen Sensitivität) ,*

1. *Durchführung geeigneter Interferenzstudien, wenn notwendig,*
2. *falls erforderlich Evaluation möglicher Matrixeffekte (z.B. Bilirubinämie, Hämoglobinämie, Lipämie),*
3. *falls erforderlich, Evaluation bestimmter präanalytischer Effekte, wie z.B. Probenstabilität in bestimmten Gefäßen,*
4. *ggf. Ermittlung der Reagenzienstabilität.*

#### Verifizierung von Analyseverfahren (mit CE-Kennzeichen)

Validierte Analyseverfahren von Verfahrensentwicklern, die ohne Veränderung benutzt werden, sind vor der Einführung in den routinemäßigen Gebrauch einer Verifizierung zu unterziehen.

Die Verifizierung muss durch Dokumentation der Leistungsmerkmale bestätigen, dass die für die vorgesehene Verwendung der Untersuchungsergebnisse relevanten Leistungsanforderungen für das Analyseverfahren erfüllt wurden.

Das für die Verifizierung benutzte Verfahren und die erhaltenen Ergebnisse werden durch autorisierte Mitarbeiter aufgezeichnet.

Wird in einzelnen Punkten der Methodendurchführung von der Anleitung des Herstellers abgewichen, so ist dies im Verifizierungsbericht aufzuführen, die Auswirkung dieser Abweichung zu erörtern und durch die Änderung ggf. beeinflusste Leistungskenndaten sind erneut zu ermitteln und zu validieren**.**

#### Schätzung der Messunsicherheit

Alle Komponenten der Messunsicherheit sind zu ermitteln und eine vernünftige Schätzung sicherzustellen.

Unsicherheitskomponenten:

* Bezugsnormale,
* Referenzmaterial,
* Umgebungsbedingungen,
* Zustand des zu prüfenden oder zu kalibrierenden Gegenstands.

Die Messunsicherheit im medizinischen Labor ist abhängig von:

* Präanalytischer Varianz,
* Analytischer Varianz (Qualität und Zustand des Messinstruments Analyseverfahren, Matrix des Untersuchungsmaterials),
* Biologischer Varianz,
* Intrapersoneller Varianz (Fachkompetenz aller am Prüfvorgang beteiligter Personen).

#### Ermittlung der Messunsicherheit

* Analyse von zertifiziertem Referenzmaterial,
* Ringversuchsdaten,
* Durchführung von Wiederfindungsexperimenten,
* gemessene Laborpräzision mit Präzisionskontrollproben.

Messunsicherheit (nach DIN EN ISO/IEC 17025) muss angegeben werden, wenn sie:

* für das Prüfergebnis von Bedeutung ist,
* die Einhaltung von Grenzwerten in Frage stellt,
* Entscheidung bzgl. der Einhaltung einer Spezifikation,
* vom Kunden verlangt wird.

Die Bestimmung der Messunsicherheit ist nicht notwendig bei qualitativen und halbquantitativen Verfahren.

### *Computer- /Softwarevalidierung:*

Der Gerätehersteller sollte Softwareentwicklung und –validierung ggf. nach "GAMP - Good Practice Guide: Validation of Laboratory Computerized Systems" bescheinigen

die Validierung umfasst folgende Kriterien:

* korrekter, vollständiger Lieferumfang
* korrekte Installation
* Testung kritischer Funktionen
* Testung dass das computergesteuerte System erwartungsgemäß arbeitet

## Freigabe neuer Verfahren

Nach Genehmigung und Freigabe durch die Verantwortlichen (gem. Kompetenzmatrix) erfolgt parallel zu notwendigen Beschaffungen die Einübung des Verfahrens.

Im Anschluss erfolgt die Erstellung der Arbeitsanweisung unter Einbeziehung der in der Validierungsphase ermittelten Kenndaten und aller relevanten Informationen.

Für qualitätsrelevante Prüf- und Prozessmittel, die zur Durchführung des Verfahrens zum Einsatz kommen, erfolgt die Planung von Wartung, Kalibrierung, Justierung sowie die Vorbereitung zur Dokumentation der Prüf- und Prozessmittelüberwachung.

Ein wichtiger Schritt in der Implementierungsphase ist die Einübung des Verfahrens unter Aufsicht. Dabei ist ggf. die Absicherung der Methoden bei Personalwechsel zu berücksichtigen. Die Entscheidung über den Erfolg des Trainings obliegt dem Arbeitsbereichsleiter.

Es wird festgelegt, wie die interne und externe Qualitätskontrolle durchgeführt wird.

Die Einführung des neuen Verfahrens, wird freigegeben und kommuniziert.

Die Biobank hält eine aktualisierte Liste der (Prüf-)Verfahren (Prozesse) einschließlich der modifizierten, neu eingeführten oder weiterentwickelten (Prüf-)verfahren vor.

## Änderungsmanagement

Bei beabsichtigter Änderung an einem Ausrüstungsgegenstand, der Prozessumgebung, der Testmethode oder jeder anderen Änderung, die die Reproduzierbarkeit qualitätsrelevanter Prozesse beeinflussen könnte, erfolgt erneut eine Verifizierung/Validierung.

Alle Änderungen werden formal dokumentiert und freigegeben. Die wahrscheinlichen Auswirkungen der Änderung werden bewertet (siehe auch interne Risikoanalyse).

Das Ausmaß der Requalifizierung oder Revalidierung wird intern festgelegt.

## Revalidierung

Der regelhafte Nachweis, dass die intern verwendeten Einrichtungen, Systeme, Ausrüstung und Prozesse den vorgeschriebenen Anforderungen entsprechen, erfüllt die Notwendigkeit einer Revalidierung.

Der Probenempfang wird durch die Biobank dokumentiert und die Probe ggf. in einer Datenbank registriert. Die Proben müssen zu jedem Zeitpunkt eindeutig identifizierbar und zuordenbar sein.

# Mitgeltende Unterlagen

CEN 16835-1, -2, -3

DIN EN ISO 17025, DIN EN ISO 15189

Gefahrstoffverordnung

# Querverweise

06.2a\_GBN\_FB\_Kompetenz-\_und\_Verantwortungsmatrix

08.2b\_GBN\_Begriffe\_und\_Abkürzungen

# Anhänge

07.9a\_GBN\_FB\_Validierungsplan

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Erstellt: | Name Ersteller | Datum und Unterschrift: |
| Geprüft: | Name der prüfenden Person | Datum und Unterschrift: |
| Freigegeben: | Name der freigebenden Person | Datum und Unterschrift: |