

**PROIECT STATISTIC AL
SCHEMELOR DE ÎNCERCĂRI DE COMPETENȚĂ CANTITATIVE**

Cod PRS-01

1. Definirea criteriilor de participare, a numărului, tipului de participanți și surselor de erori ale Schemelor de Incercari de Competenta de tip cantitativ


1.1 Tipuri de date

Datele care fac obiectul încercărilor de competență cantitative sunt mărimi scalare. Indiferent de tipul datelor, procesele statistice prelucrează exclusiv valori numerice ale unor mărimi și se aplică nediferențiat tuturor acestora.

1.2.Scheme de incercari de competenta (SIC) cantitative

Schemele de tip cantitativ derulate de HEMATROM-IC sunt urmatoarele:

1. Biochimie generala din ser cod CC
2. Electroforeza proteinelor serice cod EL
3. Chimia urinei cod CU
4. Hemoglobina glicata cod HG
5. Markeri cardiaci cod MC
6. Hematologie 3-diff cod HE
7. Hematologie 5-diff cod SY
8. Reticulocite cod RE
9. VSH cod VS
- 10.VSH Alifax cod VSX
- 11.Coagulare cod CO
- 12.Coagulare speciala cod CS
- 13.Proteine speciale cod PS
- 14.Hormoni cod HO
- 15.Markeri tumorali cod MT
- 16.Lichid cefalorahidian cod LC
- 17.Helicobacter pylori cantitativ cod HP
- 18.Imunologie speciala cod IS
- 19.Gaze in sange cod GS
- 20.Co-oximetri cod CX
- 21.Chimie clinica valori de rererinta cod REF-CC
- 22.Proteine speciale valori dereferinta cod REF-PS
- 23.Hematologie valori de referinta cod REF-HE, REF-AD, REF-SY

	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 3 din 15 Data:01.07.2021
---	--	---

1.3 .Definirea criteriilor de participare

La schema de încercări de competență pot participa laboratoare medicale care:

- acceptă condițiile protocolului încercărilor de competență;
- în condițiile convenite între laboratoare și coordonatorul schemei de încercări de competență;
- în condițiile impuse de autorități atunci când acestea sunt aplicabile.

1.4.Definirea numărului și tipului de participanți

Numarul estimat de participanti

Specialiștii HEMATROM-IC estimează numărul și stabilesc tipul potențialilor participanți la SIC până la sfârșitul anului anterior desfășurării SIC.

Numărul estimat al participanților la SIC este stabilit pe baza:

- experienței anterioare a HEMATROM-IC si a numărului contractelor aflate în derulare în anul în curs
- a estimării activității HEMATROM-IC de către Directorul general impreuna cu Directorul IC si Coordonatorii SIC

Numărul estimat de participanți este utilizat de specialiștii HEMATROM-IC la estimarea numărului obiectelor supuse încercării de competență propuse a fi achiziționate pentru fiecare schema

Participanții pot utiliza orice metodă de analiză.

Nu există limitări tehnice ale numărului maxim de participanți.

O rundă a încercării de competență se organizează pentru un număr de minim 4 participanți.


1.5.Determinarea surselor de erori ale SIC

1.5.1.Sursele erorilor majore potențiale ale SIC

Sursele erorilor majore potențiale ale SIC pot fi:

- achiziția de obiecte supuse încercărilor de competență care nu respectă specificațiile tehnice de calitate stabilite;
- recepția necorespunzătoare a obiectelor supuse încercărilor de competență;
- etichetarea necorespunzătoare a obiectelor supuse încercărilor de competență;
- trimiterea către participanții la schemele de IC de instrucțiuni eronate sau incomplete.
- depozitarea necorespunzătoare

1.5.2.Sursele de erori majore potențiale ale participanților

	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 4 din 15 Data:01.07.2021
---	--	---

Sursele erorilor majore potențiale ale participanților pot fi:

- selectarea incorectă a încercării de competență în raport cu analizele executate;
- utilizare inadecvată, la reconstituirea sau diluarea materialului supus încercării de competență, a pipetelor (neetalonate, pipete de volum foarte mare pentru a adăuga volum foarte mic sau invers);
- adăugarea unui volum incorect (prea mare sau prea mic) la reconstituirea sau diluarea materialului supus încercării de competență;
- utilizarea unor instrumente de analiză (analizoare) care nu îndeplinesc condițiile tehnice cerute de încercarea de competență (netalonate, supuse unui program necorespunzător de mentenanță preventivă, calibrate necorespunzător, folosind control intern pe prea puține niveluri care nu acoperă tot domeniul de măsurare, interpretând incorectă a controlului intern etc.);
- utilizarea unor reactivi expirați
- utilizarea pentru raportarea rezultatelor a unor unități de măsură incorecte (de exemplu. g/L în loc de g/dL);
- folosirea unor formule de calcul incorecte pentru transformarea unităților de măsură;
- calcule incorecte;
- transcrierea greșită a rezultatelor obținute la încercări pe formularele de raportare;
- personal de specialitate slab pregătit sau cu experiență insuficientă;
- lipsa personalului competent din laborator.

2. Definirea grupurilor statistice

Abaterile standard și bias-ul procedurilor utilizate de laboratoare diferă semnificativ în funcție de metoda de analiză și procedura de măsurare uzuală a producătorului de echipamente sau reactivi și sunt luate în considerare la definirea grupurilor statistice de participanți.

Participanții sunt împărțiți în grupuri statistice pe criteriul utilizării aceleiași proceduri uzuale de măsurare a producătorului de echipamente și aceluiași tip de echipament.

Grupurile statistice poartă, după caz, numele echipamentului, al reactivului sau al metodei de analiză.

Valorile transmise de un grup statistic de participanți la o rundă a IC se grupează și se prelucrează separat. Suplimentar, se formează un grup statistic comun (global) care cuprinde valorile tuturor participanților la runda IC.

Grupurile statistice stabilite de specialiștii Hematrom-IC:



Denumire schema	Cod schema	Grup statistic	Observatii
Chimie Clinica	CC	Echipament /Metoda	In cazul in care pentru o anumita metoda nu pot fi realizate grupuri cu mai mult de 4 participanti, interpretarea acestor rezultate se va face numai pentru global.
Chimia urinei	CU	Echipament /Metoda	
Proteine speciale	PS	Reactiv	
Hormoni	HO	Reactiv	
Markeri tumorali	MT	Reactiv	
Helicobacter Pylori - cantitativ	HP	Reactiv	
Coagulare	CO	Reactiv	
Markeri cardiaci	MC	Reactiv	
Electroforeza	EL	Reactiv	
Hematologie 3-diff	HE	Echipament	
Hematologie 5-diff	SY	Echipament (Grup unic pt esantioane BC si AD)	
Hemoglobina Glicozilata	HG	Reactiv	
Reticulocite	RE	Metoda	
VSH	VS	Reactiv	
VSX	VSX	Grup unic	
Lichid cefalorahidian	LC	Reactiv	
Imunologie speciala	IS	Reactiv	
Gaze in sange	GS	Echipament / Metoda	
Co-oximetrie	CX	Echipament / Metoda	

Exista cazuri in care echipamente diferite ale aceluasi producator furnizeaza rezultate care nu pot fi incadrate in acelasi grup statistic.

Analizoarele cu intervale diferite de acceptabilitate ale controalelor interne:

DOMENIU	PRODUCATOR	MODEL	GRUP	TIP INSTRUMENT
HEMATOLOGIE	ABBOTT	RUBY	ABBOTT RUBY	RUBY
	SIEMENS	ADVIA 560	SIEMENS ADVIA	ADVIA 560
	SYSMEX	XE 2100	SYSNEX XE/XT	2100
		XT 1800i/2000i	SYSNEX XE/XT	1800i/2000i
	SYSMEX	XT 4000i	SYSNEX XT	4000i
		XS 500i	SYSMEX XS	500i
	SYSMEX	XS 800i	SYSMEX XS	800i
		XS 1000i	SYSMEX XS	1000i
		XN 350	SYSMEX XN-L	350
		XN 450	SYSMEX XN-L	450
	SYSMEX	XN 550	SYSMEX XN-L	550
		XN 1000	SYSMEX XN	1000
		XN 2000	SYSMEX XN	2000
		XN 3000	SYSMEX XN	3000
	MINDRAY	BC-5120	MINDRAY BC-5120/5150	BC-5120
	MINDRAY	BC-5150	MINDRAY BC-5120/5150	BC-5150
	MINDRAY	BC-5390	MINDRAY BC-5390	BC-5390
	MINDRAY	BC-5600	MINDRAY BC-5600/5800	BC-5600
	MINDRAY	BC-5800	MINDRAY BC-5600/5800	BC-5800
	MINDRAY	BC-6000	MINDRAY BC-6000/6200/6800	BC-6000
	MINDRAY	BC-6200	MINDRAY BC-6000/6200/6800	BC-6200
	MINDRAY	BC-6800	MINDRAY BC-6000/6200/6800	BC-6800
	HORIBA ABX	PENTRA 60	HORIBA PENTRA 60 SERIES	PENTRA 60/60C+
PENTRA 80		HORIBA PENTRA 80 SERIES	PENTRA ES	
PENTRA 120		HORIBA PENTRA 120 SERIES	PENTRA 80 XL	
YUMIZEN		HORIBA YUMIZEN SERIES	PENTRA XLR	
BIOCHIMIE	ROCHE	AVL 9180	ROCHE AVL	9180
	SIEMENS	ADVIA 1200	SIEMENS ADVIA	ADVIA 1200
	SIEMENS	ADVIA 1650	SIEMENS ADVIA	ADVIA 1650
	SIEMENS	ADVIA 1800	SIEMENS ADVIA	ADVIA 1800
IMUNOLOGIE	SIEMENS	ADVIA CENTAUR	SIEMENS ADVIA	CENTAUR

3. Valoarea atribuită OIC

Valoarea atribuită și incertitudinea asociată acesteia se determină prin utilizarea valorilor de consens provenite de la participanți – utilizând metodele statistice descrise în ISO 13528: 2015, cu luarea în considerare a efectelor valorilor aberante.

Valoarea de consens atribuită prin utilizarea rezultatelor provenite de la participanți se utilizează pentru realizarea scopului schemelor privitor la:

- stabilirea eficacității și a caracterului comparabil al metodelor de analiză;
- identificarea diferențelor dintre laboratoare;
- validarea unor declarații referitoare la incertitudine;
- evaluarea caracteristicilor de performanță ale unei metode-echipament.
- asigurarea trasabilității valorii atribuite OIC pe baza rezultatelor furnizate de grupul comun de comparare.

	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 7 din 15 Data:01.07.2021
---	--	---

Este cunoscut faptul că laboratoarele care utilizează același calibrator (etalon) dar proceduri de analiză diferite, atunci când măsoară aceeași mărime obțin rezultate semnificativ diferite. Motivul este faptul că multe din aceste mărimi sunt amestecuri de specii moleculare cu proprietăți clinice comune relevante, dar cu diferite structuri și mase moleculare, în diferite proporții. Deoarece valoarea OIC poate fi semnificativ diferită pentru grupuri de laboratoare care utilizează echipamente și/sau metode de analiză diferite este evident că acestea formează grupuri statistice pentru care este necesară atribuirea de valori ale OIC particulare pentru fiecare grup de laboratoare în parte.

În cazul în care, după analiza datelor primite de la participanți, este necesară utilizarea altui tip de atribuire a valorii OIC decât cel menționat în planul sau protocolul schemei, documentarea acestei situații se menționează în raportul runde de încercări de competență. Valorile transmise de laboratoarele participante, sortate pe grupuri statistice, formează eşantioane de valori prelucrate statistic separat.

Ca valoare a OIC se atribuie mediana valorilor transmise de laboratoarele participante, notată cu x_{PT} , conform SR ISO 13528:2015:

$$x_{PT} = \text{mediana}(x_i)$$

Pentru schemele de încercări de competență în care se utilizează materiale de referință, valoarea atribuită este valoarea din certificatele emise de producătorul materialului de referință, însoțită de incertitudinea asociată.

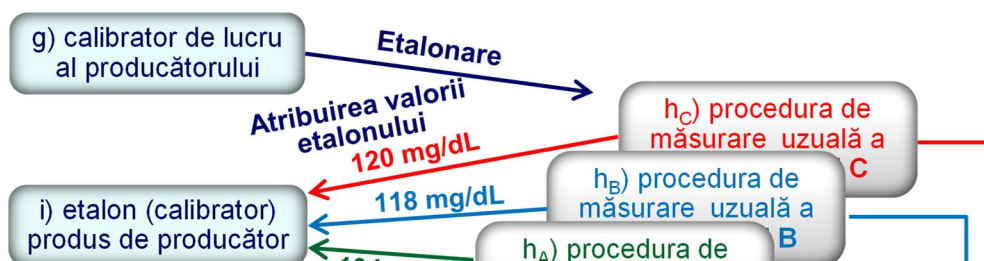
Obiectivul schemelor în cazul utilizării materialelor de referință este evaluarea competenței participanților de a obține rezultate apropiate de valoarea de referință, în limita incertitudinii declarate.

4. Trasabilitatea valorii atribuite

Atribuirea de valori pe baza rezultatelor transmise de participanți asigură trasabilitatea metrologică a valorii atribuite OIC, abaterii standard utilizate la evaluare performanței și valorii raportate de participant utilizate în calculul unui scor Z.

Utilizarea valorii atribuite de consens „atunci când se utilizează probe cu matrici naturale, este de multe ori singura modalitate de a stabili o estimare a valorii reale”, situație strict aplicabilă și tipurilor de matrici utilizate de HEMATROM-IC în SIC furnizate.

Laboratoarele participante asigură trasabilitatea la unitățile SI prin intermediul „documentației cu specificații referitoare la reactivi, proceduri sau sistemul de analize, atunci când trasabilitatea este asigurată de furnizor sau fabricant”. Din acest motiv, valorile adevărate care ar putea fi atribuite OIC diferă semnificativ între ele, în funcție de traseul de trasabilitate definit (și documentat prin certificatul calibratorului) de furnizorul de calibrator pentru procedura fabricantului de echipament și/sau reactiv. Lanțul de trasabilitate metrologică se realizează prin intermediul unei succesiuni de etaloane și etalonări și este utilizat pentru racordarea rezultatului unei măsurări la o referință



Pornind de la aceeași origine, dar utilizând proceduri diferite specificate în instrucțiunile de utilizare ale dispozitivelor medicale de diagnostic în vitro, care își propun să măsoare aceeași mărime, se pot obține rezultate diferite atunci când se examinează un eșantion de pacient sau un material de referință particular. Motivul este faptul că multe din aceste mărimi sunt amestecuri de specii moleculare cu proprietăți clinice comune relevante, dar cu diferite structuri și mase moleculare, în diferite proporții.


În exemplul de mai sus, același tip de multicalibrator (etalon) furnizat de același producător, pentru trei echipamente diferite, utilizat ca referință, poate avea valoarea atribuită de:

- 104 mg/L, atunci când se utilizează echipamentul „A”;
- 118 mg/L, atunci când se utilizează echipamentul „B”;
- 120 mg/L, atunci când se utilizează echipamentul „C”;

cea ce implică o diferență de aproape 15% între cea mai mică și cea mai mare valoare, atunci când se utilizează același calibrator și trei echipamente diferite.

Metoda de analiză și procedura de măsurare uzuală a producătorului de echipamente influențează și determină bias-ul și abaterea standard care diferă semnificativ în funcție de acestea și de aceea sunt luate în considerare la:

- definirea grupurilor statistice ale valorilor raportate de către participanți – a grupurilor de comparare comune – pe baza consecvenței valorilor cu un set de date;
- atribuirea valorii OIC – prin utilizarea valorilor de consens provenite de la participanți;

 HEMATROM	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 9 din 15 Data:01.07.2021
---	--	---

- determinarea abaterii standard utilizată la analiza performanței laboratoarelor participante – calculată pornind de la rezultatele participantului.

5. Abaterea standard a IC

Ca estimator consistent al abaterii standard utilizate la evaluarea performanței (simbol σ_{PT}) se utilizează abaterea standard robustă mediană absolută (simbol MAD - median absolute deviation) multiplicată cu coeficientul 1,483 (coeficient de echivalare cu abaterea standard a distribuției de probabilitate normală)

$$MAD = \text{median} (|x_i - x_{PT}|)$$

unde $i = 1 \dots n$ (indexul valorilor abaterilor mediane absolute ale valorilor x_i) și n numărul de laboratoare participante al grupului statistic, după eliminarea valorilor aberante.

Abaterea standard se estimează cu formula:

$$\sigma_{PT} = s^* = 1,483 \times MAD$$

În cazul în care MAD este 0 (mai mult de 50% din laboratoarele participante au obținut aceeași valoare), se înlocuiește MAD cu Mean AD (media aritmetică a abaterii absolute), exprimată cu formula: $Mean AD = \frac{\sum |x_i - x_{PT}|}{n}$, iar abaterea standard se estimează cu formula:

$$\sigma_{PT} = s^* = 1,2533 \times Mean AD,$$

unde 1,2533 este coeficientul de echivalare cu abaterea standard a distribuției de probabilitate normală.

Participanții raportează rezultatele de tip cantitativ cu numărul de zecimale raportat de către laborator pe buletinul de analize eliberat pacienților. Numărul de zecimale afișat în raportul de evaluare pentru valoarea atribuită este de 2.

Dacă abaterea standard este mai mică de 5% din valoarea atribuită, abaterea se consideră 5%.

Schemele VS și VSX - valorile pentru parametrul VSH trebuie să fie de tip întreg astfel ca valoarea atribuită și abaterea standard vor fi rotunjite în sus pentru a se încadra în multimea numerelor naturale.

6. Coeficientul de variație

Coeficientul de variație, simbol CV se estimează cu formula:

$$CV = \frac{s^*}{x^*}$$

7. Incertitudinea valorii atribuite OIC

7.1. Funcția de model a incertitudinii asociate valorii atribuite OIC

Incertitudinea valorii atribuite OIC cuprinde componentele exprimate de ecuația:

$$u(x_{PT}) = \sqrt{u_{char}^2 + u_{hom}^2 + u_{trans}^2 + u_{stab}^2}$$

	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 11 din 15 Data:01.07.2021
---	--	--

unde:

$u(x_{PT})$ - incertitudinea compusă a valorii atribuite încercării de competență;

u_{char} - componenta la bugetul de incertitudine datorată caracterizării OIC de către participanți;

u_{hom} - componenta la bugetul de incertitudine datorată neomogenității valorii atribuite OIC

u_{transp} - componenta la bugetul de incertitudine datorată transportului OIC;

u_{stab} - componenta la bugetul de incertitudine datorată instabilității valorii atribuite OIC.

Incertitudinea asociată valorii atribuite OIC se datorează în principal justeții și fidelității rezultatelor obținute de laboratoarele participante, dar cuprinde și componentele asociate neomogenității, instabilității și transportului, care nu se datorează participanților.

7.2. Calculul incertitudinii

Incertitudinea standard a valorii atribuite OIC prin utilizarea valorilor de consens, $u(x_{PT})$ conform ISO 13528:2015, cap 7.7.3 este estimată cu formula:

$$u(x_{PT}) = \frac{1.25 * s^*}{\sqrt{n}}$$

În acest caz, unde valoarea atribuită și abaterea standard sunt determinate din rezultatele participanților, incertitudinea valorii atribuite înglobează componentele de omogenitate, stabilitate și transport și calculul se face cu ecuația de la acest punct.

7.3. Utilizarea incertitudinii valorii atribuite OIC

Incertitudinea asociată valorii atribuite OIC se ia în considerare în criteriile de evaluare utilizând metodele descrise în ISO 13528:2015, după cum urmează.

Dacă:

- $u(x) \leq 0,3s^*$ atunci efectul incertitudinii este neglijabil și aceasta nu se ia în considerare în criteriile de evaluare;
- $u(x) \geq 0,3s^*$ atunci efectul incertitudinii nu este neglijabil și aceasta se ia în considerare în criteriile de evaluare.

8. Validarea rezultatelor

8.1. Verificarea datelor introduse

În prima etapă a validării rezultatelor, valorile transmise de laboratoarele participante, după introducerea completă a acestora, se listează și verifică vizual pentru:

	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 12 din 15 Data:01.07.2021
---	--	--

- depistarea discrepanțelor majore dintre acestea și valorile normale ca nivel, număr de cifre semnificative și număr de zecimale;
- unități de măsură incorecte sau diferite de cele ale IC
- număr insuficient de participanți pentru anumite teste

Valorile transmise de participanți nu se pot modifica. După caz, coordonatorul schemei informează laboratorul de eroarea sesizată pentru a nu se mai repeta la rundele viitoare.

8.2. Tratarea valorilor aberante

Se consideră valori aberante valorile x_i pentru care:

$\left| (x_i - x_{PT})/MAD \right| \geq 3.5$ or $\left| (x_i - x_{PT})/Mean\ AD \right| \geq 3.5$ („How to detect and handle outliers” – Boris Igliewicz and David C. Hoaglin)

Valorile care nu îndeplinesc inegalitatea anterioară nu sunt utilizate la determinarea valorii atribuite OIC și abaterii standard utilizate la evaluarea performanțelor participanților.

Valorile aberante nu vor fi evaluate pentru grupul statistic din care fac parte. Laboratoarele participante vor primi doar evaluarea globală a rezultatului raportat.

	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 13 din 15 Data:01.07.2021
---	--	--

9. Statistici de performanță

9.1. Bias

Bias-ul reprezintă diferența dintre o valoare raportată de laboratorul participant, x_i , și valoarea atribuită OIC, x_{PT} :

$$D = x_i - x_{PT}$$

Bias-ul relativ reprezintă raportul dintre abatere și valoarea atribuită OIC, exprimat în procente:

$$D\% = \frac{x_i - x_{PT}}{x_{PT}} \cdot 100$$

9.2. Scorul Z și Z':

- a) Dacă incertitudine de măsurare este ne semnificativă, valorile z se calculează cu ecuația:

$$Z = \frac{x_i - x_{PT}}{\sigma_{PT}}$$

- b) Dacă incertitudinea de măsurare este semnificativă, se utilizează scorul z', estimat cu ecuația:

$$Z' = \frac{x_i - x_{PT}}{\sqrt{\sigma_{PT}^2 + u^2(x_{PT})}}$$

9.3. Scorul En (pentru schemele cu valori de referință)

$$E_n = \frac{x_i - x_{PT}}{\sqrt{U^2(x_i) + U^2(x_{PT})}}$$

unde :

x_i este valoarea participant

x_{PT} este valoarea de referință

$U(x_i)$ incertitudinea extinsă a valorii furnizate de participant

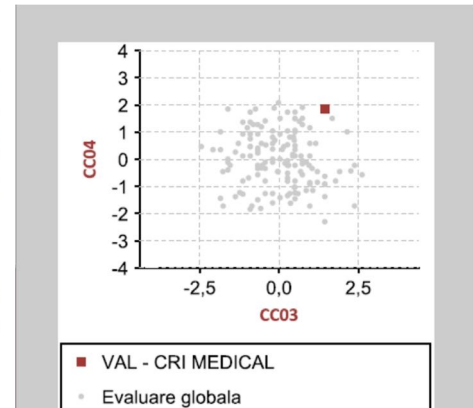
$U(x_{PT})$ incertitudinea extinsă a valorii de referință

10. Reprezentarea grafică a rezultatelor participanților

10.1. Graficul Youden

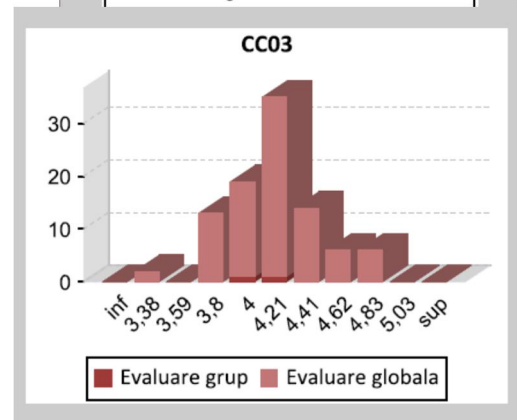
Graficul Youden se furnizează participanților care participă la ambele nivele ale unei încercări de competență cantitativă, ca reprezentare a poziției scorului Z al nivelului superior reprezentat în funcție de scorul Z al nivelului inferior

Poziția laboratorului participant care primește rezultatul obținut este reprezentată accentuat față de restul rezultatelor.



10.2. Histograma

Histograma de frecvență reprezintă cumulat valorile furnizate de participanți la nivel de grup și pe total grup.



	PROIECT STATISTIC SIC CANTITATIVE Cod: PRS-01	Ediția : 1 Revizia : 0 pag. 15 din 15 Data:01.07.2021
---	--	--

11. Evaluarea performanței

Evaluarea performanței participanților la o rundă a încercării de competență se efectuează prin :

scorul Z

- $u(x) \leq 0,3 s^*$ atunci efectul incertitudinii este neglijabil și aceasta nu se ia în considerare în criteriile de evaluare;

scorul Z'

- $u(x) \geq 0,3 s^*$ atunci efectul incertitudinii nu este neglijabilă aceasta se ia în considerare în criteriile de evaluare, conform cap. 8.9.2 aliniatul b.

Criteriile de evaluare sunt:

- $|z| \leq 2$ performanța se consideră „corect” și nu generează niciun semnal,
- $2 < |z| < 3$ performanța se consideră „acceptabil” și generează un semnal de avertizare
- $|z| \geq 3$ performanța se consideră „incorect” și generează un semnal de acțiune SAU
- $|z'| \leq 2$, atunci performanța este considerată „corect” ;
- $2 < |z'| < 3$, atunci performanța este considerată „acceptabil” și generează un semnal de avertizare;
- $|z'| \geq 3$, atunci performanța este considerată „incorect” și generează un semnal de acțiune.

scorul En

$-1 \leq \text{scor En} \leq 1$ este considerat “corect”

Scor En < -1 sau Scor En > 1 este considerat “incorect”