

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 1 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 1 of 26



### Israel Laboratory Accreditation Authority

Valid from	בתוקף מתאריך
<b>28/08/2015</b>	
Effective from	מחייב מתאריך
<b>28/08/2015</b>	

## מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה

נוהל מספר G-119-005 Procedure Number G-119-005
---

Authorized by:

מאשרים:

Signature – חתימה	Date – תאריך	Name – שם	Position – תפקיד
		מוריאל כהן Muriel Cohen	עודכן ע"י מנהלת איכות: Approved by Quality Manager:
		אתי פלר Etty Feller	אושר ע"י מנכ"ל: Approved by General Manager:

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 2 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 2 of 26

**עדכוני נוהל:**

<b>The Change</b>	<b>השינוי ומהותו</b>	<b>סעיף Section</b>	<b>תאריך Date</b>
	שינוי פורמט בלבד	כל המסמך	27/07/2015

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 3 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 3 of 26

### תוכן עניינים

4	מטרה	1.0
4	מגבלות	2.0
4	פירוט מרכיבי תכנית העבודה	3.0
7	סיכום	4.0
7	תודות	5.0
8	נספח 1 דוגמא	6.0
13	נספח מספר 2	7.0
24	דיון ומסקנות	8.0
24	המלצות	9.0
24	נספח	10.0

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 4 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 4 of 26

## 1.0 מטרה

מטרת מסמך זה לספק המלצות לבדיקת ערכות בדיקה, תוך התייחסות לשימוש המיועד בתוצאות הבדיקה. מסמך זה מיועד לבחירת שיטות בדיקה.

מומלץ להשתמש בהמלצות אלו למעבדות המעוניינות בהסמכה בהתאם לתקן הבינלאומי ISO/IEC 17025 או בהתאם לתקן ISO 15189 או למעבדות מוסמכות העוסקות בהכנסת ערכות בדיקה מסחריות חדשות. מסמך זה הנו מסמך הדרכה ויש לקרוא אותו יחד עם התקנים הבינלאומיים להסמכת מעבדות. אין לראות בתוכן מסמך זה פתרון יחיד ומתאים לכל סוגי הערכות. על ההנהלה הטכנית של המעבדה לבחון כל מקרה לגופו ולהחליט האם דוגמא זו מתאימה לצרכיה. דוגמאות למקרים בהם יש לביצוע הערכה, כאשר בוחנים שימוש בערכה חדשה למקרים הבאים:

**1.1** ערכה חדשה לעבודה שלא נעשתה עד כה.

**1.2** ערכה נוספת, כגיבוי לערכה קיימת.

**1.3** ערכה חדשה להחלפת ערכה קודמת, שהייתה מוצלחת

**1.4** ערכה חדשה כתחליף לערכה לא מוצלחת.

## 2.0 מגבלות

מעבדות המבקשות לקבל הסמכה לשיטות המבוצעות בערכות בדיקה מסחריות ואחרות, יכולות להיעזר במסמך הדרכה זה.

מסמך זה משמש הנחיה בלבד ואין המעבדה מחויבת להיצמד לעקרונות המוצגים במסמך.

המעבדה מתבקשת לקבוע כללים ולדבוק בהם. במידה והמעבדה אינה מסתמכת על העקרונות המוצגים במסמך זה, עליה להגדיר שיטות דגימה/בדיקה אחרות ואלו לתקבלנה, בתנאי שתהינה מבוססות על שיטות סטטיסטיות מקובלות ותהינה מתאימות לשימושים השונים הנעשים בתוצאות.

## 3.0 פירוט מרכיבי תכנית העבודה

מבצעת המעבדה וולידציה לערכה, עליה לתכנן עבודתה. תכנון זה בה לידי ביטוי בפרוטוקול וולידציה ובנוהל ביצוע בדיקה. תוצאות העבודה תסוכמנה בדו"ח וולידציה הכולל את התוצאות וניתוחן. מבנה דו"ח הוולידציה זהה לזה של הפרוטוקול ומכיל את התוצאות שהתקבלו. קוראי מסמך זה מופנים לנוהל העוסק בוולידציה, נוהל מספר 1-661004, המצוי באתר הרשות ([www.israc.gov.il](http://www.israc.gov.il))

### 3.1 מטרת תכנית ההשוואה

מטרת תוכנית ההשוואה תכלול הצהרה ברורה וחד ערכית של תכולת התוכנית.

מומלץ לפרט את עקרונות שיטת הבדיקה: מה בודקים, במה ובאמצעות איזה מכשיר.

יש לציין מהן הסיבות בגינן נבחנת הכנסת ערכה חדשה לעבודת המעבדה.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 5 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 5 of 26

### 3.2 אזהרה

הפניית תשומת לב המשתמש בתוכנית העבודה לאמצעי זהירות נדרשים, תוך כדי בצוע העבודה :  
זהירות מחומרים מסוכנים, דגימות שיש בהן גורמי סיכון, אורגניזמים מזהמים, שימוש במכשירים וכדומה.

### 3.3 מבוא

יכול: מידע על עקרונות השיטה והסבר על השימוש שנעשה בה במעבדה.  
מידע והנחיות אודות התקנים או הסטנדרטים הנדרשים, התייחסות לחוקי המדינה וכו'.

**המלצה:** כדאי לפרט במבוא את הצורך והעקרון ברמה שתהיה מובנת גם לקורא שזה לא תחום עיסוקו.

### 3.4 מסמכים ישימים

רשימת כל המסמכים ובהם חוקים תקנים, נהלים, מאמרים והוראות יצרן עליהם מסתמכים בביצוע הנוהל.

### 3.5 הגדרות

הגדרת מושגים המוזכרים בתוכנית העבודה, לצורך אישור הכנסת ערכה חדשה ולשם הבהרה חד ערכית של הנאמר.

### 3.6 תכן (design) ותכנון הניסויים

3.6.1 מיפוי רשימת הגורמים שאותם יש לבדוק בניסוי. דוגמאות: עובדים שונים, שונות בין אצוות יצרן, מיקום בפלטה, שונות הקריאה של המכשיר, דוגמאות גבוליות וכו'.

3.6.2 מיפוי הגורמים שיש ביניהם השפעת גומלין ועשויים (עלולים) להשפיע על התוצאה הסופית.

3.6.3 גורם הייחוס: יש לקבוע מהו הערך אליו משווים את התוצאות. למשל, במקרה של הערכה צורך החלפת ערכה קיימת, תבוצע קבלת/דחיית דגימות, לפי תוצאות הבדיקה בערכה הישנה.

**דוגמא נוספת:** ניתן להחליט כי סימנים קליניים מסוימים הם הגורם לפיו תוערך הערכה החדשה.

3.6.4 תכן (design) המביא בחשבון את הגורמים שהוחלט לבדוק בסעיפים 3.6.1-3.6.2.

3.6.5 תכנון הניסוי: מספר החזרות, מספר העובדים, ימי הביצוע, האצוות בהן ישתמשו וכו'.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 6 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 6 of 26

### 3.7 הניתוח הסטטיסטי

הגדרת השיטות הסטטיסטיות בהן יעשה שימוש לניתוח התוצאות. הגדרה זו נובעת ממספר הגורמים בניסוי, סוג הגורמים (בדיד או רציף) ומבנה הנתונים שהתקבל בניסוי. ניתן להיעזר בכלים סטטיסטיים שונים כגון, מבחני T, ניתוח שונות, רגרסיה, מבחני השערות אחרים, רווחי-סמך וכלים נוספים, על-מנת לבחון את תוצאות הניסויים. בכל מקרה, מומלץ מאד להיעזר בסטטיסטיקאי אשר ידע להתאים את מבנה הניסוי ואת כלי הניתוח הסטטיסטיים למקרה הנתון. חשוב לשלב מומחה שכזה כבר בשלב תכנון הניסוי ולא לאחר מעשה. מומלץ מאד להיעזר בתרשימים שונים ובסטטיסטיקה תיאורית, לצורך ניתוח הנתונים, באופן שימחיש את תוצאות הניתוח גם לאלה שאינם מנוסים בכלים סטטיסטיים.

### 3.8 ביצוע הניסוי

3.8.1 בפרק זה יש להפנות לנוהל השיטה בו יפורטו שלבי הבדיקה וכן פירוט כל שלבי התיקוף (הוולידציה) הנבדקת בתכנון זה. התיאור ייכתב במצוות עשה. מידת הפירוט תהיה במידה כזו, כך שכל אדם בעל כישורים בסיסיים, הנדרשים בתחום, אשר יקרא ויעקב אחרי ההוראות, יוכל לבצע את הנדרש ולקבל תוצאה אמינה.

#### המלצה: לצרף תרשים של התהליך.

3.8.2 בפרק זה יפורטו הדגימות בהן יעשה שימוש בניסוי. במידה שיש מגבלות לאיכות הדוגמאות (דוגמאות שנשמרו זמן ארוך במעבדה, דוגמאות גבוליות שיתכן ודעכו וכו'), יש לציין אותן בסעיף זה ולבחון כיצד יתייחסו אליהן בסיכום התוצאות.

### 3.9 חישובים

בפרק זה יש לפרט ולהסביר את מהלך חישוב התוצאות. במקרים בהם מדווחים ערכים כמותיים, יש לכתוב את הטווח המותר. יש להתייחס ליחידות בהן מדווחות תוצאות הבדיקה. מומלץ ללוות בדוגמת חישוב. יש להבדיל בין חישובים הנדרשים כחלק מתהליך הבדיקה בערכה, לבין המבחנים הסטטיסטיים הנדרשים להשוואה בין ערכות שונות.

### 3.10 קביעת מדדי קבלה ודחייה

בפרק זה יפורטו מדדי קבלה או דחייה של תוצאות. יש לקבוע מדדים אלו מראש. לאחר מכן, בעקבות ניתוח סטטיסטי שהשוה בין הערכות, יש לבחון מהי מידת התואמות, בין תוצאות הבדיקה בכל ערכה ובין הערכים אליהם משוות התוצאות, אשר תהיה מקובלת על המעבדה, לצורך הכנסת ערכה חדשה לשימוש במעבדה. בנוסף, יש לקבוע מהי מידת השונות שתהיה מקובלת.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 7 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 7 of 26

### 3.11 דיווח תוצאות

יש לקבוע את צורת דיווח התוצאות. כך שמידת השונויות / תואמות תהיה ברורה ותאפשר תהליך קבלת החלטות שקוף.

### 3.12 סיכום ומסקנות

ניתוח תוצאות וקביעת מידת עמידתן במדדי הקבלה והדחייה. הצגת מסקנות לגבי שימוש, או אי שימוש בערכה החדשה הנבדקת.

### 3.13 המלצות

לאור הממצאים והמסקנות, יש להגדיר רשימת פעולות לביצוע במעבדה: שינוי נוהל עבודה, בדיקת אצוות נוספות וכ"ד. יש להגדיר מראש מהן הפעולות או ההמלצות שניתן להסיק מתוצאות כאלה ואחרות כמו: שינוי נהלי עבודה, בדיקת אצוות נוספות, השוואה לשיטות אחרות וכו'.

### 3.14 נספחים

בפרק זה יפורטו כל המסמכים אשר נמצאו חשובים, אך הכללתם בתוכנית הבדיקה עלולה להכביד על קריאתה. ניתן להוסיף תרשים זרימה של מהלך ביצוע הנוהל, דוגמאות טפסים לביצוע ודיווח תוצאות, כגון: דוגמת תעודה לדיווח תוצאות הבדיקה.

## 4.0 סיכום

מסמך הדרכה לבחינת התאמת ערכת בדיקה נועד לתת מענה לדרישה הבסיסית של התקנים הבינלאומיים להסמכת מעבדות.

המסמך מהווה מקור מידע אשר בו יוכל להיעזר כל ארגון, על מנת לבחור ערכות בדיקה מתאימות לפעילויותיו באופן שיאפשר ביצוע הדיר של שיטות הבדיקה המפורטות בהיקף ההסמכה.

## 5.0 תודות

תודה מיוחדת למעבדת בריאות הציבור באבו כביר על רוח ההתנדבות והנכונות לתרום את הדוגמא למסמך זה.

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 8 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 8 of 26

## 6.0 נספח 1 דוגמא

# פרוטוקול ניסוי לבחירת ערכות מסחריות לבדיקת

## נוכחות נוגדנים מסוג IgM כנגד

### *Toxoplasma gondii* בנסיוב

### המעבדה לבריאות הציבור ת"א -

### מרכז ארצי לטוקסופלזמוזיס

#### 6.1 רקע

טוקסופלזמוזיס היא מחלה הנגרמת ע"י הטפיל התוך תאי *Toxoplasma gondii*. ברוב המקרים, ההדבקה היא תוצאה של בליעת ציסטות (כמו למשל, אכילת בשר נא). במבוגרים בריאים ההדבקה ע"י *T. gondii* חולפת בד"כ ללא סימנים קליניים. אולם, בתנאים מסוימים, תוצאות ההדבקה עלולות להיות חמורות. במיוחד, הדבקה בטוקסופלסמה במהלך הריון (טוקסופלסמוזיס מולד), עלולה לפגוע בהתפתחות העובר. למרות, שהסבירות להדבקה בראשית ההריון, לפני התפתחות השלייה, נמוכה, הרי שככל שההדבקה מתרחשת בשלב מוקדם יותר של ההריון, כך חמור יותר הנזק העלול להיגרם לעובר. כפועל יוצא, חשוב מאוד להעריך את מועד ההדבקה.

אבחון מעבדתי של טוקסופלסמוזיס, מבוסס בעיקר על מדדים אימונולוגיים : נוכחות נוגדנים (מכל הסוגים) ספציפיים לטוקסופלסמה, הזיקה בין האנטיגן לנוגדנים ספציפיים מסוג IgG (ספציפיות פונקציונאלית = Avidity), שינויים בכייל הנוגדנים בין דגימות עוקבות. מאחר ונוגדנים מסוג IgG ימצאו בנסיוב לאורך שנים, רק כייל נוגדנים גבוה באופן יוצא דופן, עשוי לשמש אינדיקציה להדבקה, שארעה לאחרונה. נוכחות נוגדנים ספציפיים מסוג IgM היא, לכן, אחד מהקריטריונים היותר חשובים, להדבקה טרייה, ויש לה משמעות רבה באבחון (בפרט, במקביל לדווח על סימפטומים קליניים). כלומר, כדי שעבודת המעבדה תיתן תמיכה מרבית לאבחון הקליני, יש צורך בתבחין רגיש מאוד וספציפי לזיהוי נוגדני IgM כנגד טוקסופלסמה. בכל מקרה, חשוב לבחור שיטה, שביצועיה יהיו הטובים ביותר לסיטואציה המקומית (המעבדה, אוכלוסיית הנבדקים, הסביבה וכד') ושתתמוך היטב במטרה המוצהרת של התבחין.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017



Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 9 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 9 of 26

המרכז הארצי לטוקסופלסמוזיס, מבצע מגוון תבחינים שתוצאותיהם מסייעים להערכת מועד ההדבקה בנשים הרות, בהן יש חשד להדבקה טרייה. בכלל זה :

(SF) Sabin Feldman (Gold Standard) : משמש למעקב אחר שינוי בכייל הנוגדנים הספציפיים לטוקסופלסמה בדגימות נסיוב עוקבות. II. זיהוי נוכחות נוגדנים מסוג IgM ספציפיים לטוקסופלסמה ע"י שימוש בערכות מסחריות זמינות, המבוססות על עקרונות שונים :

ELISA (Enzyme Linked Immuno Assay),  
 ELFA-IgM (Enzyme Linked Fluorescent Assay),  
 ISAGA-IgM (Immuno Sorbent Agglutination Assay).

התבחין האחרון, משמש בעיקר במקרים של חשד להדבקה בילודים. כיום, זוהי הערכה המסחרית הרגישה והספציפית ביותר, המוכרת אולם מדובר בתבחין יקר, הדורש זמן טיפול ארוך. בכדי לשמור על רמת מיומנות גבוהה, מבצעים כ- 15 עד 20 תבחינים מדי חודש.

תבחין Avidity: תבחין המסייע לזיהוי זמן ההדבקה, על סמך הערכת חוזק. הקשר בין הנוגדנים מסוג IgG בנסיוב לבין האנטיגן.

המרכז הארצי משתתף במספר מבחני השוואה בין מעבדתיים, בהם לוקחות חלק מעבדות, המבצעות תבחיני מעבדה דומים.

## 6.2 מטרת הניסוי

בחירת ערכה מסחרית זמינה לזיהוי נוגדנים מסוג IgM בנסיוב. בשיטת ELISA, שתשמש לביצוע בדיקות שיגרה ותחליף ערכה, שהייתה בשימוש לאורך שנים (שייצורה הופסק). תוצאות שנאספו, תוך שימוש בערכות שונות, הושו למידע הקליני ולתוצאות העבר.

## 6.3 אזהרה

6.3.1 הדגימות הנבדקות העלולות להכיל גורמים מחוללי מחלות, כמו נגיפי צהבת ואייזס, לכן, בעת העבודה עם הדגימות, יש להקפיד על לבישת חלוק מעבדה ושימוש בכפפות חד-פעמיות.

6.3.2 נסיובי הביקורת והנסיובים הנבדקים מכילים 0.1% Sodium azide חומר זה רעיל מאוד ולפיכך, יש לנקוט באמצעי זהירות בעבודה עם חומרים המכילים אותם.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 10 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 10 of 26

## 6.4 מבוא

6.4.1 בשיטת ה- Enzyme Linked Fluorescent Assay מבוסס התבחין על עקרון ה-Capture Elisa, זוהי שיטה בעלת ספציפיות גבוהה והזיהוי הסופי הוא פלואורוצנטי. הבדיקה מבוצעת במרכז הארצי לטוקסופלסמוזיס לכל דגימת נסיוב, שמגיעה לאישור ו/או לפי בקשת השולח.

6.4.2 ככלל נוגדני IgM מתפתחים זמן קצר לאחר ההדבקה (כשבוע) ונעלמים כעבור מספר חודשים. לפיכך, נוכחות נוגדנים אלה חשובה לזיהוי הדבקה טרייה, במיוחד בנשים הרות. במקרים מסוימים ניתן לגלות נוגדני IgM בנסיוב לאורך שנה ויותר.

## 6.5 מסמכים ישימים

6.5.1 הוראות שימוש של ערכות מסחריות זמינות.

## 6.6 הגדרות

6.6.1 לא ישים ;

## 6.7 תאור הניסוי

### 6.7.1 גורמים משפיעים

כשלב מקדים לניסוי, התבצע סיעור מוחות שמטרתו הגדרת הגורמים, שייתכן שיש להם השלכות על התוצאות. חשוב לציין, כי מטרת סיעור המוחות להעלות רעיונות וייתכן שחלקם יתבררו כמוטעים, אולם, בעצם התהליך, ניתן לאתר גורמים שלא נחשדו קודם לכן. בסיכום הדברים, הוגדרו הגורמים הבאים לניסוי:

- שכנים – זהים או שונים. במהלך הדיון עלתה האפשרות כי תיתכן "זליגה" של ערכים, במובן זה שבארית שיש בה תוצאה חיובית חזקה עלולה להשפיע על תוצאות הקריאה בבאריות שכנות גבוליות/שליליות. משתנה זה סומן ב- "I" עבור שכנים זהים ו- "NI" עבור שכנים שונים (Identical ו- Non-Identical בהתאמה).
- מיקום – באופן דומה, הועלתה השערה, כי מיקום הבאריות בהיקף, לעומת כאלה שנמצאות בפנים הפלטה עלול להשפיע על התוצאה הנמדדת. משתנה זה סומן ב- "C" ו- "NC" (Contour ו- Non-Contour בהתאמה). כ"היקף" הוגדרה השורה החיצונית בכל פלטה.
- ערכה –. במקרה זה נבחנו 4 ערכות המצוינות בשם היצרן.

יש לשים לב כי הגורם הנבדק הוא ערכה. שאר הגורמים הם "גורמי רעש" אשר נכללו בניסוי, אולם, אינם מהווים חלק ממטרת הניסוי.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 11 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 11 of 26

## 6.8 גורמים נוספים ("גורמי רעש")

6.8.1 עובד – כל הרצה בניסוי התבצעה ע"י עובדת אחרת.

6.8.2 אצווה – בניסוי נכללו שתי אצוות מכל ערכה.

## 6.9 גורם הייחוס

משתנה הייחוס הוגדר כ- "תאימות ל-Trinity" שהיא הערכה, שהייתה בשימוש עד אז והיה צורך להחליפה. התוצאות בערכה זו משמשות כבסיס וכמסקנה מוחלטת ( מאחר ובמקרים ששימשו בניסוי, הייתה התאמה בין תוצאות אלה לבין המידע הקליני שהיה בידינו).

## 6.10 תכנון

הדגימות שנבדקו :

נבדקו 36 נסיונים אשר תוצאות בדיקתם בעזרת הערכה Trinity, אותה היה צורך להחליף, תואמות

### לנתונים הקליניים :

- 6 דגימות שליליות
- 4 דגימות אשר בהן קיימת סבירות נמוכה להדבקה טרייה (steady low total Ig + Positive IgM)
- 12 דגימות אשר בהן קיימת אפשרות להדבקה טרייה + (Positive IgM גדולים מ 250IU)
- 10 דגימות אשר בהן קיימת סבירות גבוהה להדבקה טרייה (Positive IgM) + עליה משמעותי בכייל (total Ig)
- 3 דגימות אשר בהן הדבקה טרייה ודאית (seroconversion)
- דגימה אחת המהווה ביקורת פנימית = "חיובי חלש" – pool
- הדגימות נבדקו בעזרת ארבע ערכות שונות, שכולן עושות שימוש בפלטה של 96 באריות (ולכן ניתנות לבדיקה במכשיר, שהיה קיים במעבדה). מכל ערכה נבדקו שתי אצוות ייצור עוקבות.
- הבדיקות התבצעו על ידי שלושה עובדים ב-16 הרצות שונות. כל אצווה נבדקה על ידי שני עובדים בלבד : כל פלטה נבדקה על ידי עובד אחר.

### אילוצי הניסוי :

- מערך הניסוי מבוסס על תבנית מתמטית. היה צורך להתאים את המבנה המתמטי של הניסוי, למבנה הפיזי של הפלטה, כך שיהיה בר ביצוע.
- קיימים בשוק שני סוגים של פלטות עם 96 באריות : בעלי באריות שקופות וכאלו בעלי באריות אטומות בהן קטן החשש ל"זליגה" של פלואורוסצנציה מנסויב חיובי לשכן שלילי). מחיר הפלטות בעלות באריות אטומות גבוה פי שלושה בערך. מסיבה זו התבצע הניסוי בעזרת פלטות שקופות.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 12 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 12 of 26

- פיזור נקודות הניסוי נעשה באופן מודולרי על-גבי הפלטה, כך שניתן יהיה לחזור על אותו מערך בפלטות נוספות (אצווה, קיט, עובד).
- צורך בהשלמת באריות, מחוץ לנקודות הניסוי, כך שיתאימו לתנאים הדרושים (הקפת כל באריות הניסוי בבאריות נוספות, בהתאם להגדרת באריות הניסוי).
- בכל פלטה ניתן לבדוק ערכה מסוימת אחת בלבד ואצווה אחת בלבד.

#### רישום התוצאות:

- עבור כל הרצה תועד מיקום כל נסיוב בהיקף או במרכז הפלטה, כמו כן תועדו ה"שכנים" של כל דגימה, במידה שהם דומים או שונים מן הדגימה (חיוביים או שליליים).
- התוצאות שהתקבלו נבחנו יחסית לתוצאות שהתקבלו בעזרת הערכה המוכרת, התואמות לנתונים הקליניים.

#### 6.11 ביצוע הניסוי

נבדקו 36 נסיובים ב 4 סוגי ערכות שונות. כל ערכה נבדקה בהתאם להוראות היצרן. מכל ערכה נבדקו 2 אצוות יצור עוקבות. כל אצווה נבדקה ע"י עובד/ת אחר/ת של המרכז הארצי לטוקסופלסמוזיס. התוצאות סווגו בהתאם להוראות היצרן של כל ערכה וערכה.

#### 6.12 דוגמאות לחישוב

בניסוי, נמדדים ערכי בליעה אופטית (Optimal Density), בכל באריות נבדקת, בהשוואה לערכים של Positive control ו Negative control, שהם שונים בערכות השונות. חישוב הערך לכל באריות נעשה באמצעות נוסחה (המשתנה בין ערכות שונות), והתוצאה הסופית נקבעת בהתאם לערכי cutoff (שגם הם שונים בערכות השונות).

#### לדוגמא בערכה A:

ערכי Positive Control (PC) צריכים להיות בעלי ערך ממוצע גבוה מ 0.7 OD  
 ערכי Negative Control צריכים להיות בעלי ערך ממוצע נמוך מ 0.2 OD.  
 בנוסף היחס בין ממוצע ערכי ה PC לממוצע ערכי ה NC צריך להיות גדול או שווה ל 3.5.  
 ערכי Cutoff (CO) גדולים מ 0.14 OD והערך הממוצע של ה CO צריך להיות גדול או שווה לפי 1.5 ערך ה NC. טווח ערכים גבוליים מחושב כ  $CO \pm 15\% CO$ .

#### לדוגמא:

$$\overline{NC} = (0.186 + 0.9) / 2 = 0.188 \text{ OD} < 0.2 \text{ OD}$$

$$PC / \overline{NC} = 2.397 / 0.188 = 12.75 > 3.5$$

$$\overline{CO} = (0.349 + 0.359 + 0.348 + 0.353) / 4 = 0.352 \text{ OD} > 0.14 \text{ OD}$$

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAQ ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAQ computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 13 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 13 of 26

$$1.5 \times NC = 1.5 \times 0.188 = 0.282 \text{ OD} < CO$$

$$\text{Borderline values: } 0.352 \text{ OD} + 0.352 \text{ OD} \times 15\% = 0.405 \text{ OD}$$

- $0.352 \text{ OD} - 0.352 \text{ OD} \times 15\% = 0.299 \text{ OD}$

כל ערך נמדד בטווח זה (0.299-0.405 OD) יחשב כערך "גבולי".

## 6.13 תוצאות

התוצאות שהתקבלו מצורפות בנספח מספר 2.

## 7.0 נספח מספר 2

### 7.1 ניתוח הסטטיסטי

הניתוח הסטטיסטי כולל בחינת ההשפעה של גורמי הבקרה שכנים, מיקום וערכה על משתנה הייחוס המקבל את הערכים חיובי או שלילי (הניתוח אינו כולל התייחסות לגורמים עובדת ואצווה). יש להדגיש כי הניתוח הסטטיסטי המובא כאן, הוא מקרה פרטי אשר הותאם למבנה הנתונים בניסוי זה. הניתוח הוא מסוג של רגרסיה לוגיסטית שכן, משתנה הייחוס יכול לקבל שני ערכים בלבד. כדי להחליט האם גורם כלשהו בעל השפעה מובהקת סטטיסטית יש לבחון את ערך P שהתקבל עבורו (Prob>ChiSq). במידה והערך גדול מ-0.05 אומרים שהגורם אינו בעל השפעה מובהקת.

### בניית מודל למשתנה: תאימות לTrinity

#### Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	23.23536	5	46.47071	<.0001
Full	388.99207			
Reduced	412.22743			

#### Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	-0.1992259	0.1171162	2.89	0.0889
שכנים [I]	-0.0404579	0.1150557	0.12	0.7251
מיקום [C]	0.44355128	0.0940385	22.25	<.0001
ערכה [A]	-0.7727977	0.1690136	20.91	<.0001
ערכה [M]	0.2706194	0.1494206	3.28	0.0701
ערכה [O]	0.38856956	0.1417208	7.52	0.0061

#### Effect Likelihood Ratio Tests

Source	Nparm	DF	L-R ChiSquare	Prob>ChiSq
שכנים	1	1	0.12387906	0.7249
מיקום	1	1	22.7567916	0.0000
ערכה	3	3	24.4289885	0.0000

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 14 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 14 of 26

תוצאות הניתוח הסטטיסטי מראות כי למיקום הבארית ("C" – היקף, "NC" – פנים) ולסוג הערכה השפעה סטטיסטית מובהקת על מידת התאימות לערכה בה נעשה השימוש עד כה ("ערכה קיימת" – Trinity), אם כי השפעת המיקום אינה מובהקת בכל הערכות.

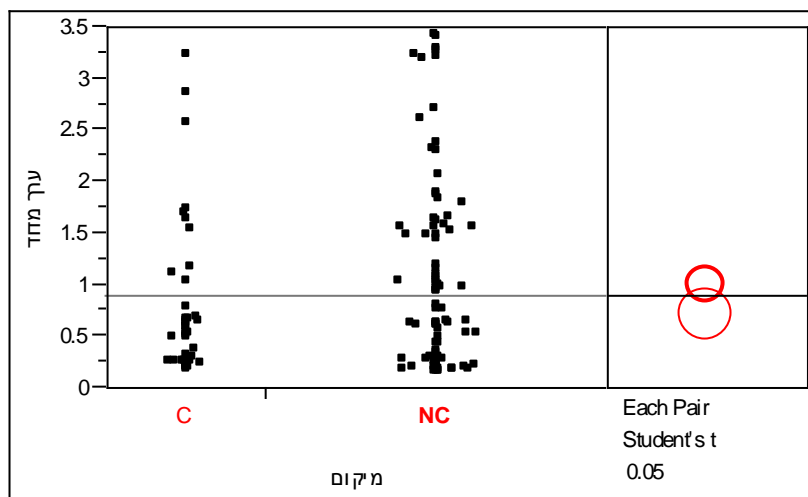
מתוך כך, יש צורך לנתח האם השפעות אלה מופיעות בכל הערכות או רק בחלק מהן. ניתוח מדוקדק יותר, מציג את ההשפעה של גורם זה לכל ערכה בנפרד.

התרשימים הבאים מציגים את התפלגות התוצאות לפי מיקום. בחלק הימני מופיע תרשים נוסף ובו שני עיגולים. מרכז העיגול (בציר האופקי) מייצג את ממוצע הקבוצה. קוטר העיגול נובע מהפיזור ומכמות הנתונים של הקבוצות. תרשים זה הוא ייצוג גרפי של מבחן t להשוואת שני מדגמים בלתי תלויים. ככל ששני העיגולים חופפים יותר, כך מסיקים שאין הבדל מובהק בין הממוצעים. עיגולים הרחוקים זה מזה מובילים למסקנה כי יש הבדל מובהק בין הממוצעים.

התרשים מציג את מסקנת המבחן ע"י סימון בצבע. במידה ושני העיגולים מופיעים בצבע אדום, הרי שאין הבדל מובהק בין ממוצעי הקבוצות, בעוד שצבע עיגולים שונה מצביע על הבדל מובהק.

**ערכה = A**

השוואת ממוצעים של ערך מדוד לפי מיקום



### Means Comparisons

Dif=Mean[i]-Mean[j]	NC	C
NC	0.00000	0.28360
C	-0.28360	0.00000

Comparisons for each pair using Student's t

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 15 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 15 of 26

t                      Alpha  
1.97756                0.05

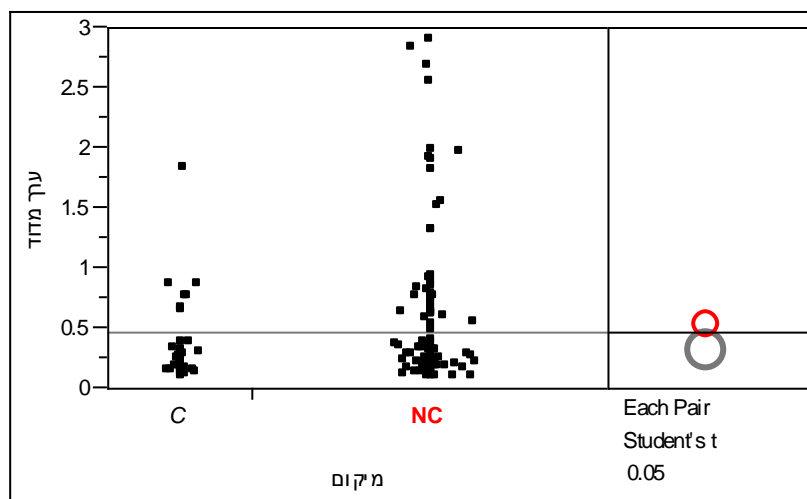
Level		Mean
NC	A	0.99648936
C	A	0.71288636

Levels not connected by same letter are significantly different

- באריות הנמצאות בפנים הפלטה מספקות ערכים מעט גבוהים יותר מאלו המתקבלים מהיקף הפלטה, אולם, לא נמצאה עדות להבדל מובהק בין שני הממוצעים
- כלומר, בערכה מסוג זה, אין השפעה מובהקת למיקום הברית, בהיקף לעומת פנים על התוצאה המתקבלת וניתן למקם את הבדיקות בהתאם לשיקולי המבצע.

**M=ערכה**

השוואת ממוצעים של ערך מדוד לפי מיקום



### Means Comparisons

Dif=Mean[i]-Mean[j]	NC	C
NC	0.00000	0.21222
C	-0.21222	0.00000

Comparisons for each pair using Student's t

t                      Alpha

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 16 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 16 of 26

t	Alpha
1.97601	0.05

Level		Mean
NC	A	0.53065421
C	B	0.31843182

Levels not connected by same letter are significantly different

- ברמת ביטחון 95%, נמצא הבדל בין ממוצעי הקבוצות.
- באריות בפנים הפלטה מספקות ערכים הגבוהים, בממוצע, ב- 0.21 מאלו המתקבלים מהיקף הפלטה.
- כלומר, כאשר משתמשים בערכות מסוג M, יש לשים לב לכך שמיקום הבארית הנבדקת עלול להשפיע על התוצאה בסדר גודל של 0.21 כלפי מטה כאשר הבארית נמצאת בהיקף.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

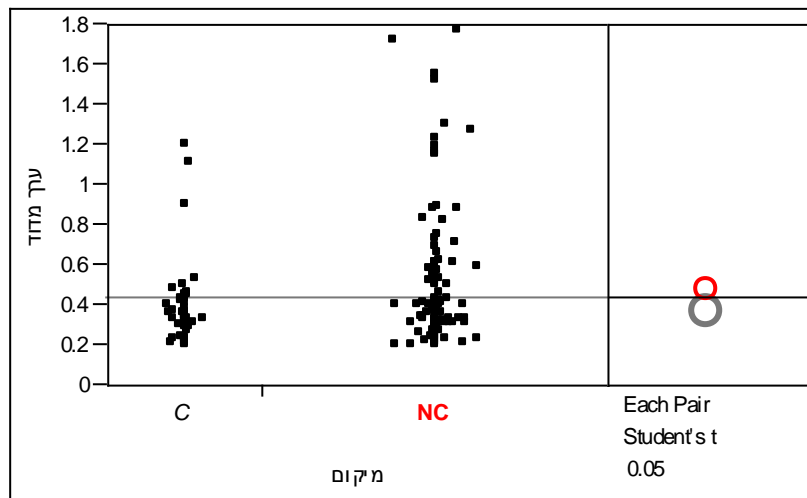
The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017



Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 17 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 17 of 26

ערכה=O:

השוואת ממוצעים של ערך מדוד לפי מיקום



### Means Comparisons

Dif=Mean[i]-Mean[j]	NC	C
NC	0.00000	0.11001
C	-0.11001	0.00000

Comparisons for each pair using Student's t

t	Alpha
1.97410	0.05
Level	Mean
NC A	0.48110169
C B	0.37109434

Levels not connected by same letter are significantly different

- ברמת ביטחון 95%, נמצא הבדל בין ממוצעי הקבוצות.
- באריות בפנים הפלטה מספקות ערכים הגבוהים, בממוצע, ב- 0.11 מאלו המתקבלים מהיקף הפלטה.
- כלומר, גם שימוש בערכות מסוג O גורם לירידה, בתוצאה הנמדדת, בסדר גודל של 0.11, כאשר מודדים באריות הנמצאות בהיקף הפלטה.

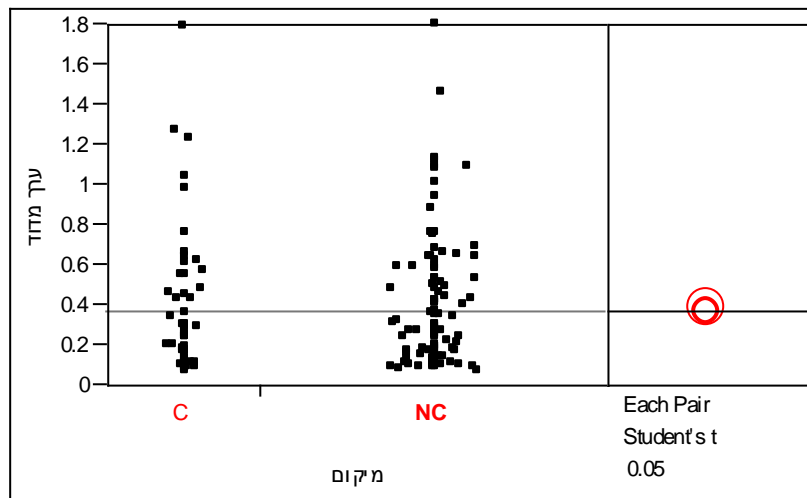
העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 18 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 18 of 26

ערכה=Z:

**השוואת ממוצעים של ערך מדוד לפי מיקום**



**Means Comparisons**

Dif=Mean[i]-Mean[j]	C	NC
C	0.00000	0.01607
NC	-0.01607	0.00000

Comparisons for each pair using Student's t

	t	Alpha
	1.97509	0.05
Level		Mean
C	A	0.38763265
NC	A	0.37156757

Levels not connected by same letter are significantly different

- לא נמצאה עדות להבדל מובהק בין ממוצעי הקבוצות.
  - כלומר, שימוש בפלטות מסוג Z מאפשר יישום על כל הפלטה ללא השפעה של מיקום בהיקף על התוצאה.
- כעת, יש לבחון את מידת ההתאמה של כל ערכה מוצעת, לערכה הקיימת. במקרה זה, רוצים לבחון את ההסתברות לתוצאה תואמת, כפונקציה של הערך המדוד. עבור כל ערך מדוד, יש הסתברות לתוצאה תואמת והסתברות לתוצאה שאינה תואמת. חישוב ההסתברויות הנ"ל, לכל ערך מדוד, מייצר זוגות של הסתברויות המוגדרות כך:

**רגישות (Sensitivity)** – ההסתברות לזהות מופע (תאימות) עבור ערך מדוד מסוים. הרגישות מוגדרת גם כ- True Positive.

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 19 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 19 of 26

**ספציפיות (Specificity)** – ההסתברות עבור ערך מדוד לזהות נכון שאין מופע. המשלים להגדרת הרגישות מוגדר כ- **1-Specificity** שזאת ההסתברות לזהות מופע, כאשר זה אינו קיים (False Positive).

ניתן לתאר את "יכולת" הגילוי של כל ערכה, ע"י רישום של כל זוגות ההסתברויות של 1-Specificity כנגד Sensitivity. תרשים זה קרוי **(ROC) Receiver Operating Curve**. כל נקודה על הגרף מציגה את זוג ההסתברויות הנ"ל כפונקציה של ערכים של המשתנה ערך מדוד. במצב אידיאלי, הגרף עולה בחדות מהנקודה 0,0 לנקודה 0,1 וממשיך ברמת רגישות של 1.00 (100%) עד לנקודה 1,1. מצב זה מבטא True Positive וודאי בכל מצב. במצב שכזה, השטח מתחת לתרשים שווה 1.00. כמובן שזהו מצב לא מעשי, ברוב המקרים. מנגד, עקומה בה True Positive = (1 - Specificity) מעיד על חוסר רגישות מוחלט של הערכה שכן ההסתברות לזיהוי נכון, שווה להסתברות לזיהוי בטעות (קו אלכסוני המחבר בין הנקודות 0,0 ו-1,1). במצב שכזה, השטח תחת התרשים שווה ל-0.50. בדרך כלל, מצפים מערכה שתהיה בעלת רגישות מסוימת. הביטוי לכך בתרשים יהיה של עקומה קעורה (כאשר מסתכלים מראשית הצירים) ומתוך כך, שטח תחת העקומה אשר גדול מ-0.50.

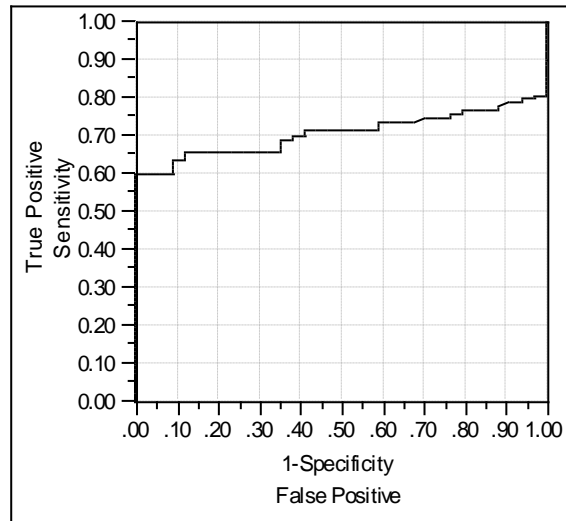
למרות שהשימוש המקורי בתרשים מסוג זה, מסייע לאפיין את תכונות הערכה ובעזרתו אפשר לזהות את הסף ממנו מגדירים כי קיום של מופע, ניתן באופן דומה, להעזר בתרשימים אלו כדי לבחון עד כמה כל אחת מהערכות המוצעות מספקת תוצאות הדומות מבחינה איכותית, לתוצאה שהתקבלה משימוש בערכה הקיימת.

עבור כל ערך מדוד שהתקבל בניסוי, חושבו, לכל ערכה, ההסתברויות ל- True Positive ו- False Positive ונבנה תרשים ROC, עבור המשתנים "ערך מדוד" כנגד תאימות ל- Trinity. מכיוון שלמשתנה זה שני ערכים אפשריים ("Yes" ו- "No"), צריך להגדיר מהי תוצאה חיובית וזו הוגדרה כ- "Yes".

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 20 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 20 of 26

ערכה=A:

### Receiver Operating Characteristic



- Trinity = 'Yes' to be the positive level Using תאימות

Area Under Curve = 0.71029

- הרגישות גבוהה בערכים נמוכים, אולם, עולה במתינות עד ל- 0.80 ומשם עולה בחדות עד ל- 1.00.
- בין 0.8 ל- 1.00 קיימת הסתברות גבוהה ל- False Positive.
- השטח תחת העקומה שווה ל- 0.71.

התרשים הבא מציג את ההסתברות לקבל תאימות כפונקציה של ערך מדוד. ברור שאם ערך גבוה מעיד על קיום, הרי שככל שהערך המדוד גבוה יותר, כך ה"ביטחון" שבגילוי שלו גבוה יותר. נשאלת השאלה איזו ערכה נותנת ביטחון גבוה יותר והחל מאיזה ערכים מדודים. ככל שהעקומה תלולה יותר, ומטפסת ל- 1.00 מהר יותר, כך הערכה הנבדקת תואמת יותר לזו הקיימת ומספקת תאימות טובה יותר, החל מערכים מדודים נמוכים יותר.

כדי להדגיש את הדבר סומן הערך המדוד כאשר ההסתברות לכך חוצה את 95%.

### Prediction Profiler

- ההסתברות לתאימות ב- 95% מתקבלת החל מערך מדוד של 1.31.

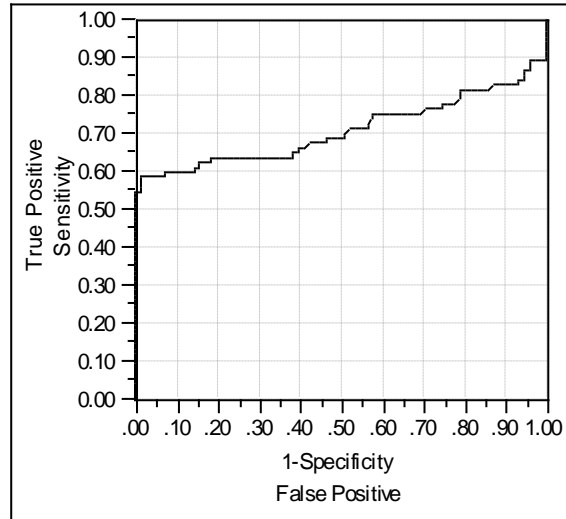
העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 21 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 21 of 26

ערכה=M:

### Receiver Operating Characteristic

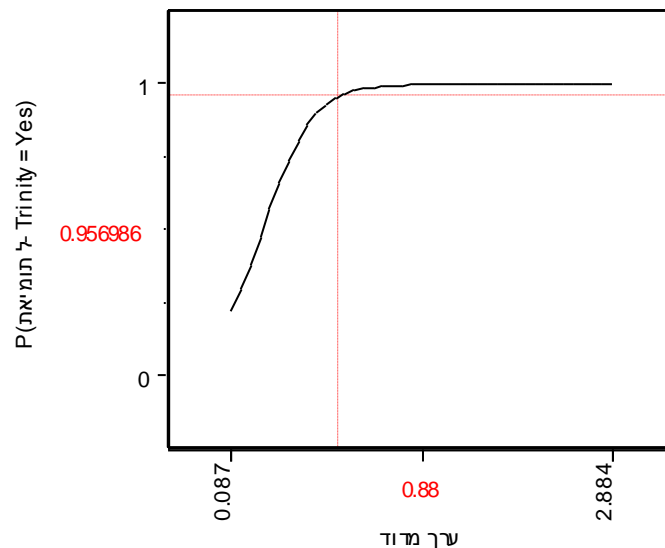


Using ל Trinity = 'Yes' to be the positive level

Area Under Curve = 0.71307

- הרגישות מטפסת בתלילות לאזור ה- 60% ומשם עולה במתינות עד ל- 90%.
- החל מ- 80%, ההסתברות ל- False Negative גדולה מההסתברות ל- False Positive.
- השטח מתחת לעקומה שווה ל- 0.713.

### Prediction Profiler



- מתקבלת עליה תלולה של הגרף, כאשר הסתברות הגילוי עולה על 95% כבר בערך מדוד של 0.88.

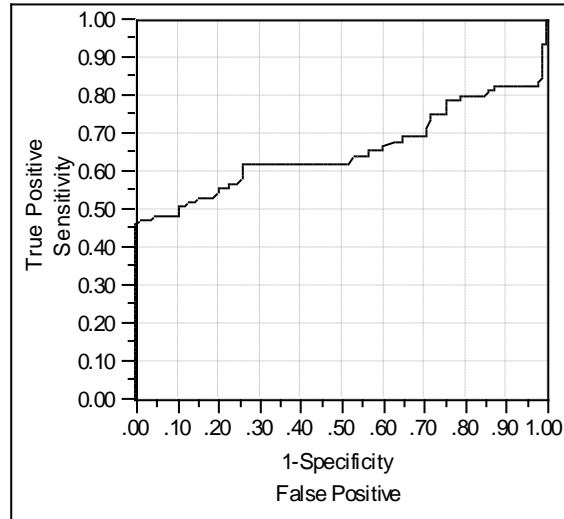
העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 22 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 22 of 26

ערכה=O:

### Receiver Operating Characteristic

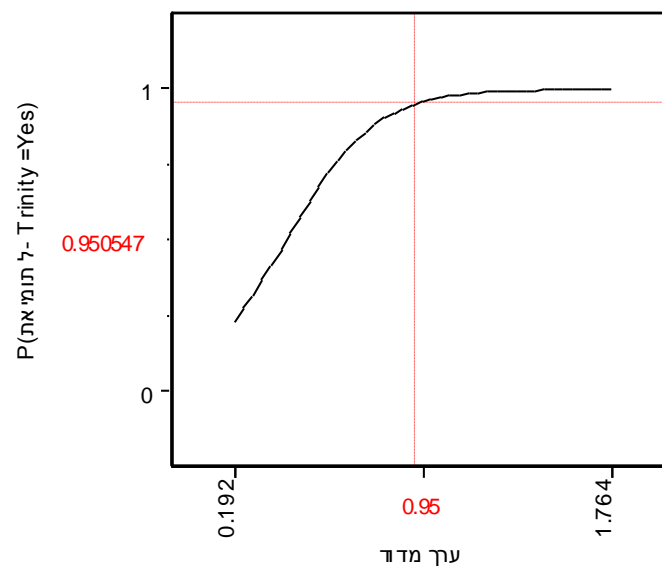


Using ל Trinity = 'Yes' to be the positive level

Area Under Curve = 0.66033

- הרגישות מטפסת בתלילות לאזור ה- 45% בלבד ומשם עולה עד ל- 95%.
- החל מ- 80%, ההסתברות ל- False Negative גדולה מההסתברות ל- False Positive.

### Prediction Profiler



- קצב העלייה מתון יחסית וחוצה את 95% ב- 0.95 (חוסר יכולת הבחנה).

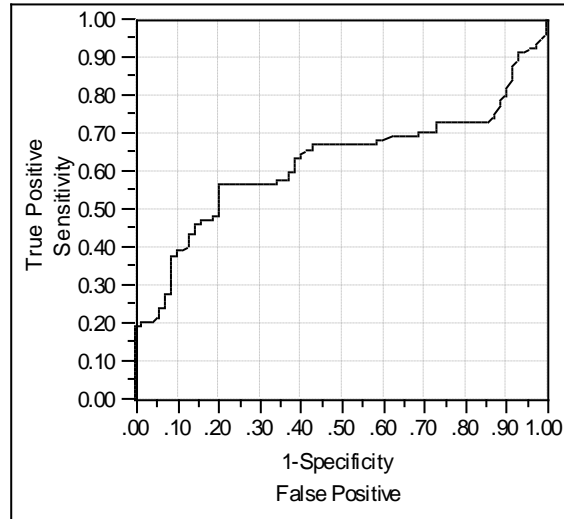
העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 23 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 23 of 26

ערכה = Z:

### Receiver Operating Characteristic

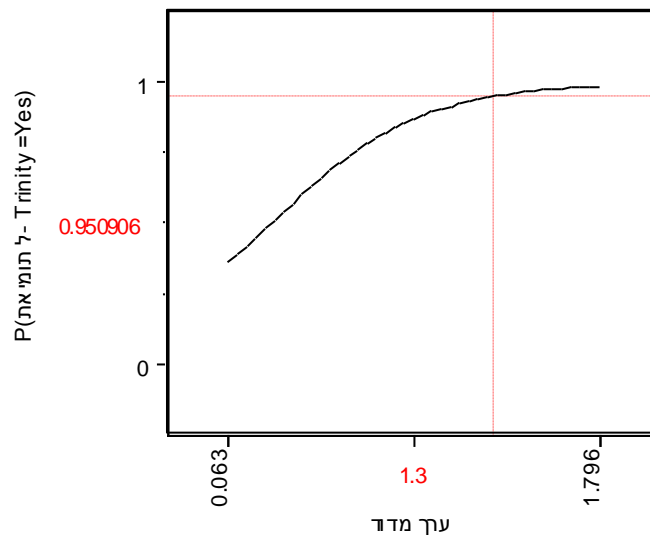


Using ל Trinity = 'Yes' to be the positive level

Area Under Curve = 0.62882

- הרגישות עולה ל- 20% בלבד ומשם באופן מדורג לאזור ה- 70% ומשם באופן מתון עד ל- 100%
- החל מ- 70% ועד 90%, ההסתברות ל- False Negative גדולה מההסתברות ל- False Positive

### Prediction Profiler



- קצב העלייה מתון יחסית וחוצה את 95% בערך מדוד גבוה יחסית של 1.3.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 24 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 24 of 26

## 8.0 דיון ומסקנות

**8.1** בניתוח הכללי, ברמת ביטחון 95%, לא נמצאה עדות להשפעה של הבאריות השכנות על הבארית הנבדקת, במובן זה שעבור סרום המספק ערך מדוד מסוים, אין בעובדה שהבאריות השכנות לה הן בעלות ערך דומה או שונה, כדי להשפיע על התוצאה של אותה בארית.

**8.2** ברמת ביטחון 95%, נמצא כי קיימת השפעה סטטיסטית מובהקת של מיקום הבארית, בהיקף הפלטה, לעומת פנים הפלטה, על הערך המדוד.

**8.3** ניתוח נתונים של כל ערכה בנפרד, מעלה כי בערכות מסוג A ו-Z לא נמצאה השפעה מובהקת של מיקום, על הערך המדוד ובערכות מסוג M ו-O קיימת השפעה מובהקת כנ"ל. בממוצע, הערכים המתקבלים מבאריות בפנים הפלטה גבוהים מאלו המתקבלים מבאריות הנמצאות בהיקף הפלטה. הערכה בעלת העלייה התלולה ביותר, המוקדמת ביותר (החל מ-0.88) ובעלת השטח הגבוה ביותר, היא הערכה מתוצרת M.

**8.4** ניתוח ROC מראה כי לכל אחת מהערכות מסוג A ו-O תכונות חיוביות חלקיות בלבד.

**8.5** הערכות מתוצרת Z סיפקו את התוצאות הפחות מספקות בהקשר לפרמטרים שנבחנו כאן, למעט העובדה שהיא איננה רגישה למיקום הבאריות על גבי הפלטה.

**8.6** חשוב להדגיש, כי הניתוח הסטטיסטי אינו מבחין בין בחשיבות שבין False Positive ל- False Negative. ברור, כי קיימים מקרים בהם המשקל הניתן לאחד מהם שונה מהותית מזה שניתן לאחר. כמו כן, יש לבחון את כל ההמלצות הסטטיסטיות בהיבט הפרקטי, הקליני והכלכלי של התוצאות ומתוך כך לבחור את החלופה המתאימה ביותר.

## 9.0 המלצות

**9.1** במידה ומשתמשים בערכות מסוג M או O, יש להתחשב במיקום הבארית - היקף הפלטה, לעומת פנים הפלטה שכן, יש לגורם זה השפעה מובהקת על הערך המדוד.

**9.2** מתוך הניתוח הסטטיסטי (ROC) מקבלים שהערכה המומלצת ביותר היא מסוג M, למרות ההשפעה הגבוהה יחסית של גורם המיקום, בפלטות בערכה מסוג זה.

**9.3** במידה ו משיקולים אחרים, לא ניתן להשתמש בערכה מסוג M, יש לבחון את החלופות המוצעות, כאשר ערכות מסוג Z מופיעות בתחתית הרשימה, אם בכלל.

## 10.0 נספח

**10.1** מערך הניסוי במבנה מתמטי

**10.2** יישום המבנה המתמטי למבנה פיזי על-גבי פלטת הניסוי.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017



Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 25 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 25 of 26

**מערך הניסוי במבנה מתמטי (דוגמה חלקית):**

Operator	Batch	Location	Neighbors	Replication	Kit
A	c	NC	NI	1	3
B	b	C	NI	2	2
A	c	C	NI	2	3
C	a	C	NI	3	4
A	b	C	I	1	1
C	c	C	NI	2	3
A	c	NC	I	1	4
B	b	C	NI	1	4
A	a	C	NI	1	2
A	a	C	NI	1	1
A	a	NC	NI	3	1
B	b	C	NI	2	4
B	c	C	NI	1	3
A	c	NC	I	3	3
B	b	C	NI	2	3
B	b	NC	NI	3	4
A	b	C	NI	2	3
A	c	NC	I	2	1
A	b	C	I	2	1
A	a	C	NI	3	3
B	c	NC	I	1	1
C	b	C	NI	3	2
B	b	C	I	2	1
A	c	NC	NI	3	3
B	a	NC	NI	2	1
C	c	NC	I	1	3
A	c	C	NI	1	4
C	c	NC	NI	1	2
A	b	NC	NI	2	2
C	c	C	I	1	1

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017

Website: Yes	<b>מסמך הדרכה להערכת ערכות בדיקה</b>	
מספר גרסה : 06	נוהל מספר : G-119-005	דף מספר 26 מתוך 26
Version number 06	Procedure number G-119-005	Page 26 of 26

**יישום המבנה המתמטי למבנה פיזי על-גבי פלטת הניסוי**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	⊕ C, I, 1	⊕	⊖ C, NI, 3	⊕	⊕ C, I, 2	⊕	○	○	○	○	○	○
B	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	○	○	○	○	○	○
C	⊕	⊕ NC, I, 3	⊕	⊕	⊖ NC, NI, 2	⊕	○	○	○	○	○	○
D	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	○	○	○	○	○	○
E	⊕	⊕	⊖ NC, NI, 1	⊕	⊖ NC, NI, 3	⊕	○	○	○	○	○	○
F	⊖ C, NI, 2	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	○	○	○	○	○	○
G	⊕	⊕	⊕ NC, I, 1	⊕	⊕ NC, I, 2	⊕	○	○	○	○	○	○
H	⊖ C, NI, 1	⊕	⊕	⊕ C, I, 3	⊕	⊕	○	○	○	○	○	○

תאור זה מייצג התייחסות למשתנים "שכנים" ו- "מיקום" בלבד. יש לשים לב, כי כל הבאריות שאינן משתתפות בניסוי ואשר מטרתן היחידה יצירת תנאים מתאימים, מבחינת המשתנים המוזכרים, הן חיוביות ("באריות רקע"). מבנה זה מנצל מחצית מכמות הבאריות, על-גבי הפלטה. בניית "תשליל" של מערך זה, בחלק הימני של הפלטה, מאפשר בדיקה ובחינה של תוצאות הבדיקה, כאשר באריות הרקע כולן שליליות.

העותקים המאושרים היחידים של מסמך זה הם אלה הנמצאים על מחשב ISRAC ועותק המקור השמור ב-QA. כל שאר העותקים אינם מבוקרים והם בתוקף ליום בו הודפסו בלבד. הודפס ב-27 בספטמבר 2017

The authorized copies of this document are those on ISRAC computer network and the master copy held by the QA. All other copies are uncontrolled and are only valid on the date printed. Printed on September 27, 2017