

**EXPERTISE, DIENSTVERLENING EN KLANTENRELATIES  
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR PATHOLOGISCHE ANATOMIE**

**DOCUMENTAIRE AUDIT VAN HET KWALITEITSSYSTEEM VAN DE  
LABORATORIA VOOR PATHOLOGISCHE ANATOMIE**

**DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT  
DOCUMENTAIRE AUDIT – VALIDATIE VAN  
ONDERZOEKSMETHODEN**

**ENQUETE 2016/2**

**Sciensano/Documentaire audit KS-NL**

Expertise, dienstverlening en klantenrelaties  
Kwaliteit van laboratoria  
J. Wytsmanstraat, 14  
1050 Brussel | België

[www.sciensano.be](http://www.sciensano.be)

## Commissie voor pathologische anatomie

SCIENSANO					
Pannis M.	Secretariaat	TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
Verbeke H.	Verantwoordelijke erkenningen	TEL:	+32 2 642 52 95		
		e-mail:	Hannelien.Verbeke@sciensano.be		
Dierick AM.	Vervanger verantwoordelijke erkenningen	TEL:	+32 2 642 53 95		
		e-mail:	Anne-Marie.Dierick@sciensano.be		

### Commissie voor pathologische anatomie:

NL: [https://www.wiv-isp.be/QML/commission-anapath/document\\_nl/composition\\_commission\\_nl-2018.htm](https://www.wiv-isp.be/QML/commission-anapath/document_nl/composition_commission_nl-2018.htm)

FR: [https://www.wiv-isp.be/QML/commission-anapath/document\\_fr/composition\\_commission\\_fr-2018.htm](https://www.wiv-isp.be/QML/commission-anapath/document_fr/composition_commission_fr-2018.htm)

Een voorlopige versie van dit rapport werd voorgelegd aan de Commissie voor pathologische anatomie op: 27/11/2017

Dit rapport werd besproken op de Commissievergadering van 22/01/2018 en van 12/03/2018.

**Autorisatie verspreiding rapport:** Door H. Verbeke, secretariaat van de Commissie voor pathologische anatomie op 27/06/2018.



# INHOUDSTAFEL

<b>1. INLEIDING</b> .....	<b>4</b>
1.1 DOEL VAN DE DOCUMENTAIRE AUDIT.....	4
1.2 VRAAGSTELLING.....	4
<b>2 EVALUATIE</b> .....	<b>4</b>
2.1 PROCEDURE VALIDATIE VAN ONDERZOEKSMETHODEN .....	4
2.2 VALIDATIEDOSSIER VAN EEN ONDERZOEKSMETHODE .....	5
<b>3 RESULTATEN</b> .....	<b>7</b>
3.1 PROCEDURE VALIDATIE VAN ONDERZOEKSMETHODEN .....	7
3.2 VALIDATIEDOSSIER VAN EEN ONDERZOEKSMETHODE .....	11
<b>4 DISCUSSIE</b> .....	<b>18</b>
4.1 PROCEDURE VALIDATIE VAN ONDERZOEKSMETHODEN .....	18
4.2 VALIDATIEDOSSIER VAN EEN ONDERZOEKSMETHODE .....	22
<b>5 INDIVIDUELE RESULTATEN</b> .....	<b>28</b>
5.1 PROCEDURE VALIDATIE VAN ONDERZOEKSMETHODEN .....	28
5.2 VALIDATIEDOSSIER VAN EEN ONDERZOEKSMETHODE .....	46
<b>6 VOORBEELDEN</b> .....	<b>75</b>
6.1 PROCEDURE VALIDATIE VAN ONDERZOEKSMETHODEN .....	75
6.2 VALIDATIEDOSSIER VAN EEN ONDERZOEKSMETHODE .....	93
<b>7 REFERENTIELIJST</b> .....	<b>149</b>

## 1. Inleiding

### 1.1 Doel van de documentaire audit

Deze documentaire audit had als doel de voortgang van de implementatie van het kwaliteitssysteem in het kader van het Koninklijk Besluit (KB) van 05/12/2011 in de laboratoria voor pathologische anatomie op te volgen.

### 1.2 Vraagstelling

In de loop van 2016 werden de laboratoria bevraagd over de implementatie van een aantal kwaliteitsdocumenten m.b.t. de validatie van onderzoeksmethoden.

De documentaire audit bestond uit:

1. het opvragen van de procedure over de validatie van onderzoeksmethoden
2. het opvragen van een validatiedossier van een onderzoeksmethode naar keuze

## 2 Evaluatie

De evaluaties werden uitgevoerd door Hannelien Verbeke en Anne Marie Dierick, respectievelijk verantwoordelijke en plaatsvervanger "erkenningen laboratoria voor pathologische anatomie".

De opgevraagde documenten werden inhoudelijk geëvalueerd op basis van de aanwezigheid van vooropgestelde items.

Voor elk van de items werd een score toegekend als volgt:

- volledig beschreven of uitgewerkt: 1
- onvolledig/onvoldoende of slechts gedeeltelijk beschreven of uitgewerkt: 0.5
- niet beschreven/uitgewerkt: 0

Voor elk laboratorium werd een gemiddelde score berekend uitgedrukt in percentage.

### 2.1 Procedure validatie van onderzoeksmethoden

- Performantiekarakteristieken:
  - Worden alle fundamentele en te verifiëren performantiekarakteristieken opgesomd en gedefinieerd?
- Methodologie van de validatie
  - Welke performantiekarakteristieken worden geverifieerd/gevalideerd bij in eigen beheer ("in house") ontwikkelde onderzoeksmethoden, welke performantiekarakteristieken indien gebruik gemaakt wordt van CE gelabelde In Vitro Diagnostische (IVD) kits/reagentia en welke performantiekarakteristieken indien afgeweken wordt van de specificaties van de fabrikant/leverancier?
  - Hoe worden de testen voor de verificatie/validatie van de verschillende opgesomde performantiekarakteristieken uitgevoerd?
- Frequentie/aantal stalen (\*)
  - Hoeveel keer wordt eenzelfde test herhaald, indien van toepassing?
  - Wat is het minimum aantal te testen stalen per test?
- Betrokken medewerkers (\*)
  - Wie voert de validatietesten uit?
  - Wie stelt het validatiedossier op?
  - Wie beoordeelt de coupes/resultaten?
- Registratie en archivering (\*)
  - Waar worden de resultaten geregistreerd?

- Waar worden de ruwe data geregistreerd en gearchiveerd?
- Waar wordt het validatiedossier bewaard?
- Structuur validatiedossier (\*)
- Hervalidatie/herverificatie
  - Wanneer wordt een hervalidatie/herverificatie uitgevoerd?
  - Hoe wordt een hervalidatie/herverificatie uitgevoerd? (Welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd en wat is het minimum aantal te testen stalen?)
- Continue validatie (bv. “External Quality Control” (EQC) of externe kwaliteitsevaluatie (EKE), “Internal Quality Control” (IQC), interpersonele tuning (indien van toepassing), populatieonderzoek (indien van toepassing),...)
- Vrijgave
  - Wanneer wordt een validatiedossier vrijgegeven? (Indien de resultaten van de validatietesten voldoen aan de criteria? Kan een validatiedossier worden vrijgegeven onder bepaalde voorwaarden indien niet aan alle criteria werd voldaan? Welke maatregelen worden genomen indien niet aan alle criteria wordt voldaan of indien het validatiedossier niet wordt vrijgegeven?)
  - Hoe wordt een validatiedossier vrijgegeven? (al dan niet elektronische handtekening met datum?)
  - Door wie wordt de onderzoeksmethode en het validatiedossier vrijgegeven?
- Implementatie/invoering in praktijk (\*)
  - Welke stappen worden verder ondernomen om de onderzoeksmethode te implementeren? (bv. opleiding personeel, opstellen procedures, logboek opmaken, onderhoudsschema's opstellen, aanpassingen in het LIS (laboratorium informatie systeem) doorvoeren,...)

De scores die werden toegekend aan de items aangeduid met een sterretje (\*), werden slechts voor de helft in rekening gebracht bij het berekenen van de gemiddelde score.

## 2.2 Validatiedossier van een onderzoeksmethode

- Doel van de validatie (\*)
  - Wat is het doel van de validatie? Wordt een initiële validatie, een hervalidatie of een historische validatie van een reeds bestaande en in routine gebruikte methode uitgevoerd? Indien het een hervalidatie betreft, waarom wordt een hervalidatie uitgevoerd?
- Toepassingsgebied van de methode (\*)
  - Voor welke doeleinden wordt de methode toegepast?
  - Welk doelwit (proteïne, genmutatie, enz....) wordt gedetecteerd? Wat is de functie van de proteïne. Wat is het effect van de genetische afwijking die wordt gedetecteerd?
- Toestel/reagentia
  - Welk toestel wordt gebruikt voor de validatie van de methode?
  - Welke reagentia worden gebruikt, inclusief vermelding van fabrikant/leverancier, kloon indien van toepassing, lotnummer, e.a.?
- Performantiekarakteristieken
  - Borgt de uitgevoerde validatietesten de juistheid van de methode? Worden naast de verificatie van de juistheid andere validatietesten uitgevoerd zoals bv. bepaling van de precisie, robuustheid, interpersonele tuning indien van toepassing, ...?
  - Is er een duidelijk overzicht van de performantiekarakteristieken (juistheid, herhaalbaarheid, intermediaire precisie, reproduceerbaarheid, robuustheid,...) die worden geverifieerd?
- Beschrijving uitgevoerde testen
  - Wat is de wijze waarop de verschillende validatietesten worden uitgevoerd?
- Soorten stalen
  - Wat zijn de staalnummers van de stalen gebruikt voor elke uitgevoerde validatietest?
  - Wat is het weefsel- of celttype (oorsprong) van elk staal dat werd gebruikt voor de uitvoering van de validatietesten?

- Wat is het expressie- of amplificatieniveau van de respectievelijk te detecteren proteïne of genetische afwijking (negatief, zwak positief, positief), indien van toepassing?
- Aantal stalen
  - Wordt in het validatiedossier duidelijk vermeld hoeveel stalen er worden uitgetest voor elke te verifiëren performantiekarakteristiek?
- Matrix
  - Op welke weefsel- of celtypes (oorsprong) is de methode van toepassing?
  - Wat is het gebruikte fixatief (bv. formol) en wat is de inbeddingsmethode (bv. paraffine)?
- Aanvaardbaarheidscriteria
  - Zijn er objectieve aanvaardbaarheidscriteria uitgewerkt voor elke uit te voeren validatietest op basis waarvan beslist wordt of deze al dan niet als geslaagd kan worden beschouwd?
- Betrokken medewerkers (\*)
  - Door wie werd elke geplande validatietest uitgevoerd?
  - Door wie werden de coupes of resultaten beoordeeld?
- Datum uitvoering (\*)
  - Op welke datum(s) werd elke validatietest uitgevoerd?
- Resultaten en tussentijdse conclusies
  - Wordt er een duidelijk overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe/staal en per run? Is het duidelijk welke resultaten werden bekomen t.o.v. de te verwachten resultaten (bv. welke weefsel- en celstructuren kleuren aan en hoe?)
  - Worden voor elke uitgevoerde validatietest tussentijdse conclusies opgesteld in functie van de vooropgestelde aanvaardbaarheidscriteria?
  - Indien de ruwe data niet zijn opgenomen in het validatiedossier, wordt er dan naar de ruwe data verwezen?
- Eindconclusie
  - Wordt er een algemene eindconclusie opgesteld in functie van de bekomen resultaten van de uitgevoerde validatietesten en rekening houdend met de vooropgestelde aanvaardbaarheidscriteria?
- Vrijgave
  - Is het duidelijk wanneer de onderzoeksmethode en het validatiedossier werden vrijgegeven?
  - Is het duidelijk door wie de onderzoeksmethode en het validatiedossier werden vrijgegeven?
- Continue validatie
  - In het validatiedossier wordt duidelijk vermeld dat de onderzoeksmethode periodiek wordt gevalideerd met vermelding van de bekomen resultaten (inclusief externe kwaliteitsevaluatie (EKE), interne kwaliteitscontrole, interlaboratoriumvergelijkingen, correlatiestudies met een andere methode of toestel, interpersonele tuning indien van toepassing, eventueel populatie-onderzoek,...) en/of verwijzing naar het document en plaats waar de resultaten van de continue validatie kunnen worden geconsulteerd?

De scores die werden toegekend aan de items aangeduid met een sterretje (\*), werden slechts voor de helft in rekening gebracht bij het berekenen van de gemiddelde score.

### 3 Resultaten

In totaal werden 77 erkende laboratoria voor pathologische anatomie bevroegd. Eén daarvan heeft zijn medewerking aan de documentaire audit niet verleend. Het betreffende laboratorium kreeg voor alle geëvalueerde items een score 0.

#### 3.1 Procedure validatie van onderzoeksmethoden

35 procedures (45%) over validatie van onderzoeksmethoden bevatten een **opsomming van de mogelijke te verifiëren/valideren performantiekarakteristieken met een definitie** (figuur 3.1 en 3.2A).

Een half punt werd toegekend indien de opgesomde lijst van de te verifiëren performantiekarakteristieken onvolledig was opgesteld of indien de betekenis van de opgesomde performantiekarakteristieken niet was omschreven. Zo kregen 28 laboratoria (36%, figuur 3.2A) een half punt toegekend waarvan 5 laboratoria niet beschikten over een voldoende uitgewerkte lijst van performantiekarakteristieken die kunnen worden geverifieerd/gevalideerd, 19 laboratoria in hun procedure de opgesomde performantiekarakteristieken niet hadden gedefinieerd en 4 laboratoria in hun procedure zowel de lijst van opgesomde performantiekarakteristieken onvolledig hadden uitgewerkt als de performantiekarakteristieken niet (allemaal) hadden gedefinieerd.

Veertien laboratoria (18%) beschikten niet over een lijst van performantiekarakteristieken met een duidelijke en correcte omschrijving van de betekenis ervan (inclusief het laboratorium dat niet heeft deelgenomen) waarvoor bijgevolg geen punten konden worden toegekend (figuur 3.2A).

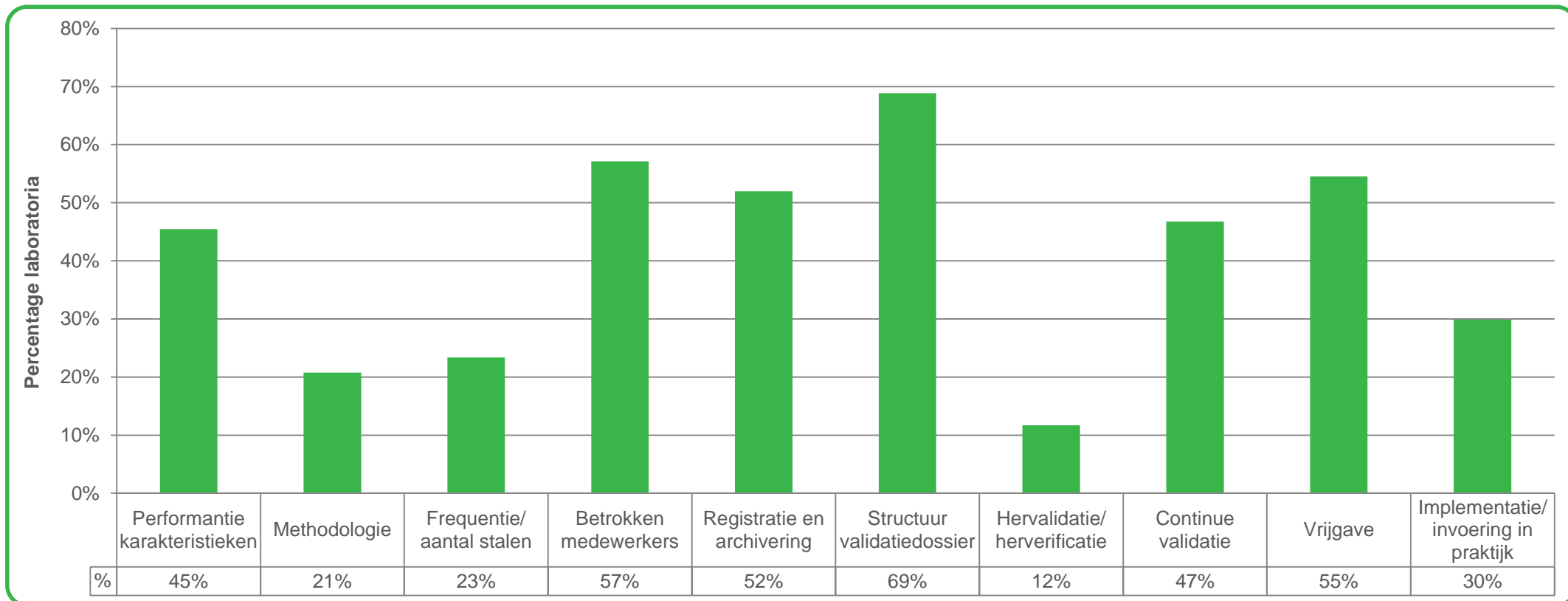
Met betrekking tot de **methodologie van de uitvoering** van de validatie van onderzoeksmethoden was in 16 procedures (21%) duidelijk beschreven welke performantiekarakteristieken geverifieerd/gevalideerd worden indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde IVD kits/reagentia) gebruikt worden, indien een gestandaardiseerde methode wordt gewijzigd en de specificaties van de fabrikant/leverancier niet worden gevolgd en/of indien een in eigen beheer ontwikkelde methode wordt gebruikt. Bovendien werd in elk van deze 16 procedures voor elke performantiekarakteristiek beschreven hoe en welke testen worden uitgevoerd ter verificatie hiervan (figuur 3.1 en 3.2B).

In 5 van de 10 laboratoria (13%, figuur 3.2B) die een half punt kregen toegekend was niet duidelijk beschreven welke performantiekarakteristieken worden geverifieerd/gevalideerd indien gestandaardiseerde, gewijzigde (t.o.v. de specificaties van de fabrikant/leverancier) of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt. Bij de andere 5 laboratoria van deze groep was in de procedure niet voor elke performantiekarakteristiek duidelijk beschreven hoe en welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van bepaalde performantiekarakteristieken zoals bijvoorbeeld sensitiviteit, specificiteit, precisie en robuustheid.

In 51 laboratoria (66%) was niet duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd/gevalideerd worden indien gestandaardiseerde, gewijzigde (t.o.v. de specificaties van de fabrikant/leverancier) en in eigen beheer ontwikkelde methoden gebruikt worden en was niet voor elke performantiekarakteristiek duidelijk beschreven hoe en welke testen worden uitgevoerd. Bijgevolg konden aan deze 51 laboratoria voor dit item geen punten worden toegekend (figuur 3.2B).

18 laboratoria (23%) hadden in hun procedure met betrekking tot de validatie van onderzoeksmethoden duidelijk beschreven wat het **minimum aantal te testen stalen** is en hoeveel keer eenzelfde test dient te worden herhaald (bv. een intermediaire precisiestudie) (figuur 3.1 en 3.2C). Een half punt werd toegekend aan 28 laboratoria (36%) omdat de frequentie van de uitvoering van de verschillende testen niet duidelijk was beschreven en/of niet duidelijk werd vermeld op basis van welke criteria/richtlijnen/literatuurgegevens het minimum aantal te testen stalen wordt bepaald (figuur 3.2C). 31 laboratoria (40%) hadden noch beschreven hoeveel keer eenzelfde test wordt uitgevoerd noch vastgelegd hoeveel stalen minimaal moeten worden getest (of gerefereerd naar bestaande literatuur of richtlijnen) (figuur 3.2C).

**Welke medewerkers betrokken zijn** tijdens de verificatie/validatie van onderzoeksmethoden was voldoende uitgewerkt in 44 procedures (57%, figuur 3.1 en 3.2D). Toch kon in deze groep die een volledig punt kregen toegekend, in 3 procedures niet duidelijk worden vastgesteld welke medewerkers



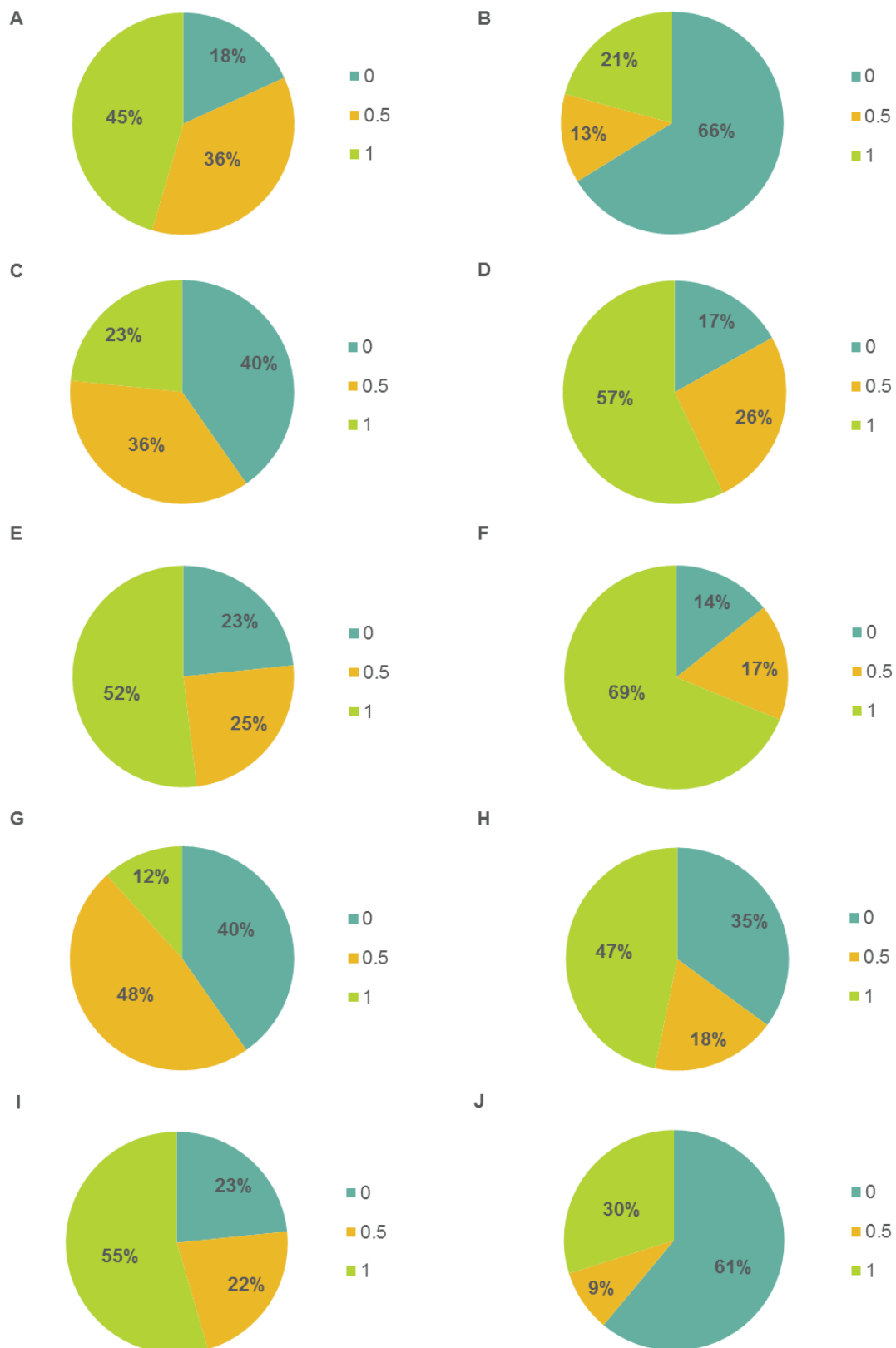
**Figuur 3.1 Percentage laboratoria waarbij de geëvalueerde items duidelijk werden beschreven in de procedure validatie van onderzoeksmethoden.**

In de bovenstaande figuur wordt het percentage laboratoria (n=77) weergegeven dat een score 1 kreeg voor de uitwerking en aanwezigheid van de geëvalueerde items in de procedure validatie van onderzoeksmethoden.

de validatietesten doorgaans uitvoeren, in 7 procedures niet duidelijk worden vastgesteld wie de coupes en/of de resultaten gewoonlijk beoordelen (de patholoog of eventueel andere hiervoor opgeleide medewerkers) en eventueel de conclusies formuleren en in 8 procedures niet duidelijk worden vastgesteld welke medewerkers de verantwoordelijkheid hebben om de validatiedossiers op te stellen.

In 20 procedures (26%) was niet of niet duidelijk beschreven welke medewerkers de validatietesten doorgaans uitvoeren, wie de coupes en/of resultaten beoordeelt en/of wie verantwoordelijk is om de validatiedossiers op te stellen. Voor deze laboratoria werd een half punt toegekend (figuur 3.2D).





**Figuur 3.2** Percentage laboratoria met hun respectievelijke scores voor elk van de geëvalueerde items van de procedure validatie van onderzoeksmethoden.

De laboratoria kregen een evaluatiescore (0, 0.5, 1) toegekend voor elk geëvalueerd item: prestatiekenmerken (A); methodologie (B); frequentie/aantal stalen (C); betrokken medewerkers (D); registratie en archivering (E); structuur validatiedossier (F); hervalidatie/herverificatie (G); continue validatie (H); vrijgave (I); implementatie/invoering in praktijk (J). In de taartdiagrammen wordt voor elke score het gemiddelde percentage laboratoria (n=77) weergegeven.

Een beschrijving van welke medewerkers betrokken zijn bij de verificatie/validatie van onderzoeksmethoden ontbrak in 13 procedures (17%, figuur 3.2D).

In 40 procedures (52%) was duidelijk beschreven waar de validatiedossiers bewaard worden en waar de resultaten en de ruwe data van de validatietesten worden **geregistreerd en gearchiveerd** (figuur 3.1 en 3.2E).

In 8 van de 19 laboratoria (25%, figuur 3.2E) die een half punt kregen toegekend voor dit item kon niet duidelijk worden vastgesteld waar de validatiedossiers worden bewaard. In de procedures van de overige 11 laboratoria was niet, onduidelijk of onvoldoende beschreven waar de resultaten en de ruwe data van de validatietesten worden geregistreerd en gearchiveerd.

De registratie, archivering en bewaring van de resultaten, ruwe data en validatiedossiers waren niet of niet duidelijk beschreven in 18 procedures (23%, figuur 3.2E).

De **structuur van een validatiedossier** was voldoende duidelijk beschreven in 53 procedures (69%, figuur 3.1 en 3.2F), onvoldoende uitgewerkt en/of onduidelijk beschreven in 13 procedures (17%, figuur 3.2F) en niet beschreven in 11 procedures (14%, figuur 3.2F).

De wijze waarop (welke performantiekarakteristieken en minimum aantal stalen) en wanneer een **herverificatie/hervalidatie** wordt uitgevoerd was duidelijk beschreven in 9 procedures (12%, figuur 3.1 en 3.2G). Toch kon in 3 van deze 9 procedures niet duidelijk voor elke te herverifiëren/hervalideren performantiekarakteristiek worden vastgesteld hoeveel stalen minimaal opnieuw worden uitgetest en in 4 van deze 9 procedures niet duidelijk worden vastgesteld welke performantiekarakteristieken opnieuw worden geverifieerd.

37 laboratoria (48%) hadden in hun procedure onvoldoende, niet duidelijk of niet beschreven hoe en/of wanneer een herverificatie/hervalidatie wordt uitgevoerd (figuur 3.2G).

De wijze van uitvoering en de verschillende motieven voor een hervalidatie/herverificatie, waren niet beschreven in 31 procedures (40%, figuur 3.2G).

De procedures van 36 laboratoria (47%, figuur 3.1 en 3.2H)) beschrijven op een voldoende gedetailleerde wijze hoe onderzoeksmethoden continu kunnen worden geverifieerd/gevalideerd, hoewel in 28 van deze procedures niet duidelijk vermeld is of er een periodieke interpersonele tuning plaatsvindt, indien deze van toepassing is.

Een half punt werd toegekend aan 14 laboratoria (18%) omdat de wijze waarop de **continue validatie** plaatsvindt onvoldoende uitgewerkt was (figuur 3.2H).

In 27 procedures (35%) ontbrak een beschrijving over de continue validatie van onderzoeksmethoden (figuur 3.2H).

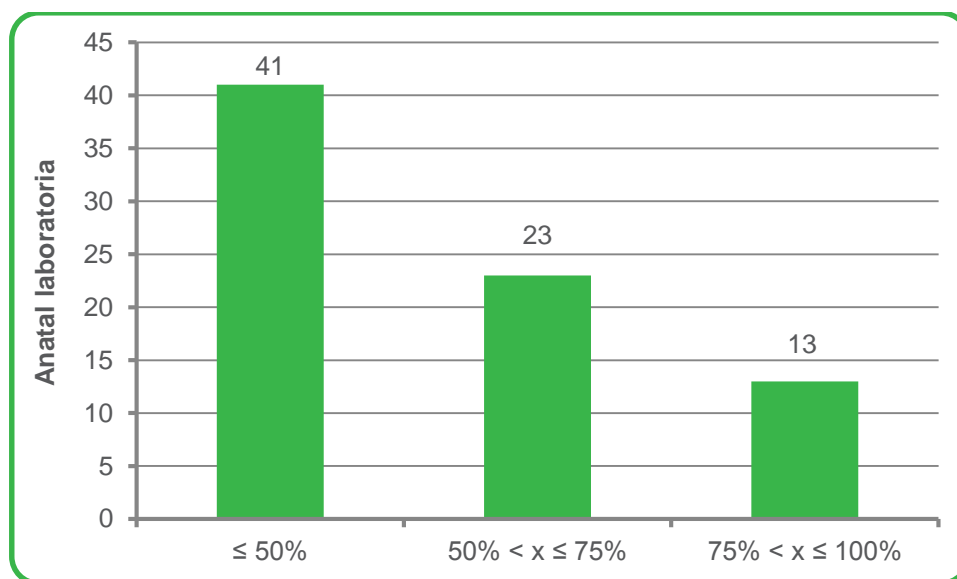
**Wanneer, de wijze waarop en door wie een onderzoeksmethode en een validatiedossier wordt vrijgegeven** was niet beschreven in 18 procedures (23%, figuur 3.2I).

42 laboratoria (55%, figuur 3.1 en 3.2I) kregen voor dit item een volledig punt toegekend. Toch was in 15 van deze 42 procedures niet duidelijk beschreven hoe een validatiedossier wordt vrijgegeven en in 9 van deze 42 procedures niet duidelijk beschreven wanneer een validatiedossier al dan niet wordt vrijgegeven en welke acties worden ondernomen indien de aanvaardbaarheidscriteria niet worden behaald.

Een half punt werd toegekend aan 17 laboratoria (22%, figuur 3.2I) die in hun procedure op een onvoldoende gedetailleerde wijze beschreven wanneer, hoe en door wie een validatiedossier en onderzoeksmethode wordt vrijgegeven.

**Hoe een onderzoeksmethode wordt geïmplementeerd** in het laboratorium na officiële vrijage was voldoende gedetailleerd beschreven in 23 procedures (30%, figuur 3.1 en 3.2J). De te ondernemen stappen om een onderzoeksmethode te implementeren was onvoldoende uitgewerkt in 7 laboratoria (9%, figuur 3.2J) en niet beschreven in 47 procedures (61%, figuur 3.2J).

Voor elk laboratorium werd een gemiddelde score berekend. De items “frequentie/aantal stalen”, “betrokken medewerkers”, “registratie en archivering”, “structuur validatiedossier” en “implementatie/invoering in praktijk” werden slechts voor de helft in rekening gebracht bij de berekening van de gemiddelde score. Een overzicht van de gemiddelde scores is weergegeven in figuur 3.3. 13 laboratoria behaalden een gemiddelde score van meer dan 75%. Een gemiddelde score tussen 50% en 75% werd toegekend aan 23 laboratoria. 41 laboratoria scoorden ondermaats ( $\leq 50\%$ ).



**Figuur 3.3 Aantal laboratoria onderverdeeld in drie groepen op basis van de gemiddelde score (%) voor de procedure validatie van onderzoeksmethoden.**

Voor de procedure validatie van onderzoeksmethoden werd voor elk laboratorium een gemiddelde score berekend (uitgedrukt in percentage). Op basis van de gemiddelde score werden de laboratoria in drie groepen onderverdeeld: score  $\leq 50\%$ , score  $50\% < x \leq 75\%$ , score  $75\% < x \leq 100\%$ .

### 3.2 Validatiedossier van een onderzoeksmethode

In totaal werden 76 validatiedossiers ontvangen waarvan 8 m.b.t. een basistechniek (bv. inbedden), 10 m.b.t. een basiskleuring of een speciale kleuring, 34 m.b.t. een immunohistochemische kleuring, 15 m.b.t. een moleculair biologische methode, 1 m.b.t. NGS, 7 toestelvalidatiedossiers en 1 marktonderzoek.

In 58% (45/77) van alle geëvalueerde validatiedossiers werd het **doel van de validatie** duidelijk beschreven (figuur 3.4 en 3.5A).

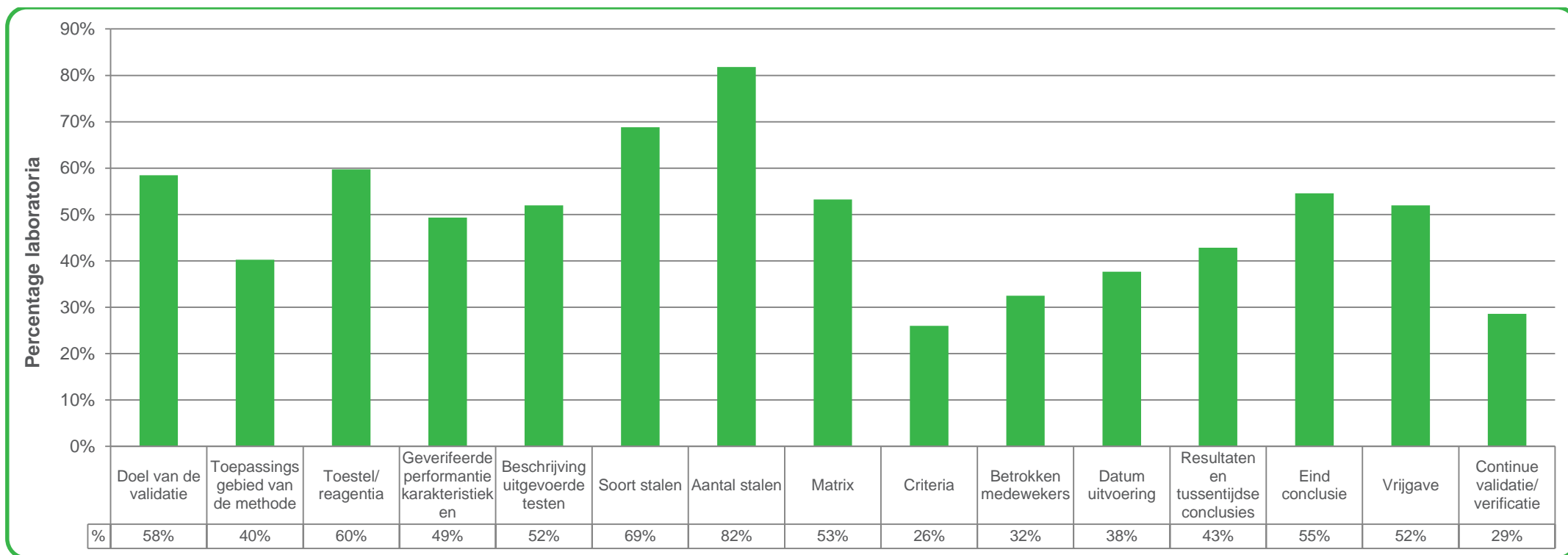
In 9 validatiedossiers (12%) was onduidelijk beschreven of de uitgevoerde validatietesten werden uitgevoerd in het kader van een initiële validatie, een historische validatie van een reeds bestaande en in routine gebruikte methode, een hervalidatie, of een andere reden. Hiervoor werd bijgevolg een half punt toegekend (figuur 3.5A).

Het doel van de validatie was niet beschreven in 23 validatiedossiers (30%, figuur 3.5A).

Een duidelijke beschrijving van het **toepassingsgebied** van de onderzoeksmethode kon worden vastgesteld in 31 validatiedossiers (40%, figuur 3.4 en 3.5B).

Twintig laboratoria (26%) kregen een half punt toegekend voor dit item (figuur 3.5B). Afhankelijk van de onderzoeksmethode was in 6 van deze 20 validatiedossiers niet duidelijk voor welke doeleinden de onderzoeksmethode wordt toegepast en ontbrak in 15 van de 20 validatiedossiers een korte beschrijving van de functie van het te detecteren doelwit en wat de implicaties zijn voor de patiënt.

26 validatiedossiers (34%) beschikten niet over een beschrijving van het doel van de onderzoeksmethode (figuur 3.5B).



**Figuur 3.4 Percentage laboratoria waarbij de geëvalueerde items duidelijk konden worden vastgesteld in het validatiedossier van een onderzoeksmethode.**

In de bovenstaande figuur wordt het percentage laboratoria (n=77) weergegeven dat een score 1 kreeg voor de aanwezigheid van de geëvalueerde items in het validatiedossier van de onderzoeksmethode.

In 46 validatiedossiers (60%) vindt men een voldoende gedetailleerde vermelding van het gebruikte **toestel en de reagentia** (figuur 3.4 en 3.5C). Desondanks ontbrak in 25/46 validatiedossiers de lotnummers van de gebruikte reagentia, werd in 5/46 validatiedossiers de kloon van het gebruikte antilichaam niet vermeld en was in 4/46 validatiedossiers de fabrikant/leverancier van de gebruikte reagentia niet weergegeven.

Een half punt werd toegekend aan 23 laboratoria (30%, figuur 3.5C). In 9/23 validatiedossiers werd geen melding gemaakt van het gebruikte toestel en in 14/23 validatiedossiers ontbrak informatie over de gebruikte reagentia.

8 laboratoria (10%) maakten noch melding van de gebruikte reagentia noch melding van het gebruikte toestel (figuur 3.5C).

In 38 laboratoria (49%) werden een voldoende aantal essentiële **performantiekarakteristieken** (zoals bv. juistheid, precisie, robuustheid,...) geverifieerd, rekening houdend met de onderzoeksmethode waarvan het validatiedossier aan Sciensano werd bezorgd (figuur 3.4 en 3.5D). Ook kon in deze 38 validatiedossiers duidelijk worden vastgesteld welke performantiekarakteristieken werden geverifieerd. In 14 validatiedossiers kon, rekening houdend met de uitgevoerde validatietesten, niet duidelijk worden afgeleid of de juistheid van de onderzoeksmethode voldoende werd geborgd, waarvoor bijgevolg een half punt werd toegekend. In 12 validatiedossiers was niet duidelijk of de precisie werd geverifieerd. Ook werd een half punt toegekend indien niet duidelijk werd beschreven welke performantiekarakteristieken werden geverifieerd wat werd vastgesteld in 11 validatiedossiers. In totaal kregen 26 laboratoria (34%) een half punt toegekend voor dit item (figuur 3.5D).

Er werden geen punten toegekend indien de te testen performantiekarakteristieken niet waren beschreven, de precisie testen niet werden uitgevoerd en de juistheid niet werd geverifieerd, wat werd vastgesteld bij 13 laboratoria (17%, figuur 3.5D).

Veertig laboratoria (52%) beschreven in hun validatiedossier duidelijk **de wijze waarop elke validatietest werd uitgevoerd** (figuur 3.4 en 3.5E). De opzet en de wijze waren niet voor elke uitgevoerde test uitgeschreven en/of niet duidelijk genoeg uitgewerkt in 19 validatiedossiers (25%) waarvoor bijgevolg een half punt werd toegekend (figuur 3.5E).

Een beschrijving van de wijze waarop de verschillende validatietesten werden uitgevoerd ontbrak in 18 validatiedossiers (23%, figuur 3.5E).

Een beschrijving van de **soorten stalen** gebruikt voor de uitvoering van de validatietesten (oorsprong weefsel/cytologisch materiaal, staalnummers, expressie- of amplificatieniveau van het te detecteren doelwit) was voldoende uitgewerkt in 53 validatiedossiers (69%, figuur 3.4 en 3.5F). Toch kon in deze groep die één punt kregen toegekend voor dit item, worden vastgesteld dat de oorsprong van het weefsel of het cytologisch materiaal van de gebruikte stalen niet of niet consequent was vermeld in 14 validatiedossiers, ondanks de vermelding van de staalnummers en het expressie- of amplificatieniveau van het te detecteren doelwit.

Een onvoldoende gedetailleerde beschrijving van de stalen die werden gebruikt voor de uitvoering van de validatietesten zijnde weefsel- of celtypes, staalnummers en/of expressie- of amplificatieniveau van het te detecteren doelwit, indien van toepassing, werd vastgesteld in 15 validatiedossiers (19%), waarvoor bijgevolg een half punt werd toegekend (figuur 3.5F).

Een beschrijving van de stalen die werden gebruikt voor de uitvoering van de validatietesten ontbrak in 9 validatiedossiers (12%, figuur 3.5F).

Het **aantal stalen** dat werd gebruikt om de verschillende validatietesten uit te voeren kon duidelijk worden vastgesteld in 63 validatiedossiers (82%, figuur 3.4 en 3.5G).

Zeven laboratoria (9%) kregen een half punt toegekend voor dit item omdat zij onduidelijk of niet consequent vermeldden hoeveel stalen er werden uitgetest bij elke validatietest of omdat te weinig stalen werden meegenomen in de uitvoering van de validatietesten (figuur 3.5G).

Het aantal stalen voor elk van de uitgevoerde validatietesten kon niet duidelijk worden vastgesteld in 7 validatiedossiers (9%, figuur 3.5G). Hierdoor konden voor dit item geen punten aan deze 7 laboratoria worden toegekend.

De **matrix** waarop de onderzoeksmethode van toepassing is, was voldoende duidelijk beschreven in 41 validatiedossiers (53%, figuur 3.4 en 4.5H). Toch was in 6/41 validatiedossiers niet vermeld in welk fixatief de te onderzoeken stalen dienen te worden gefixeerd.

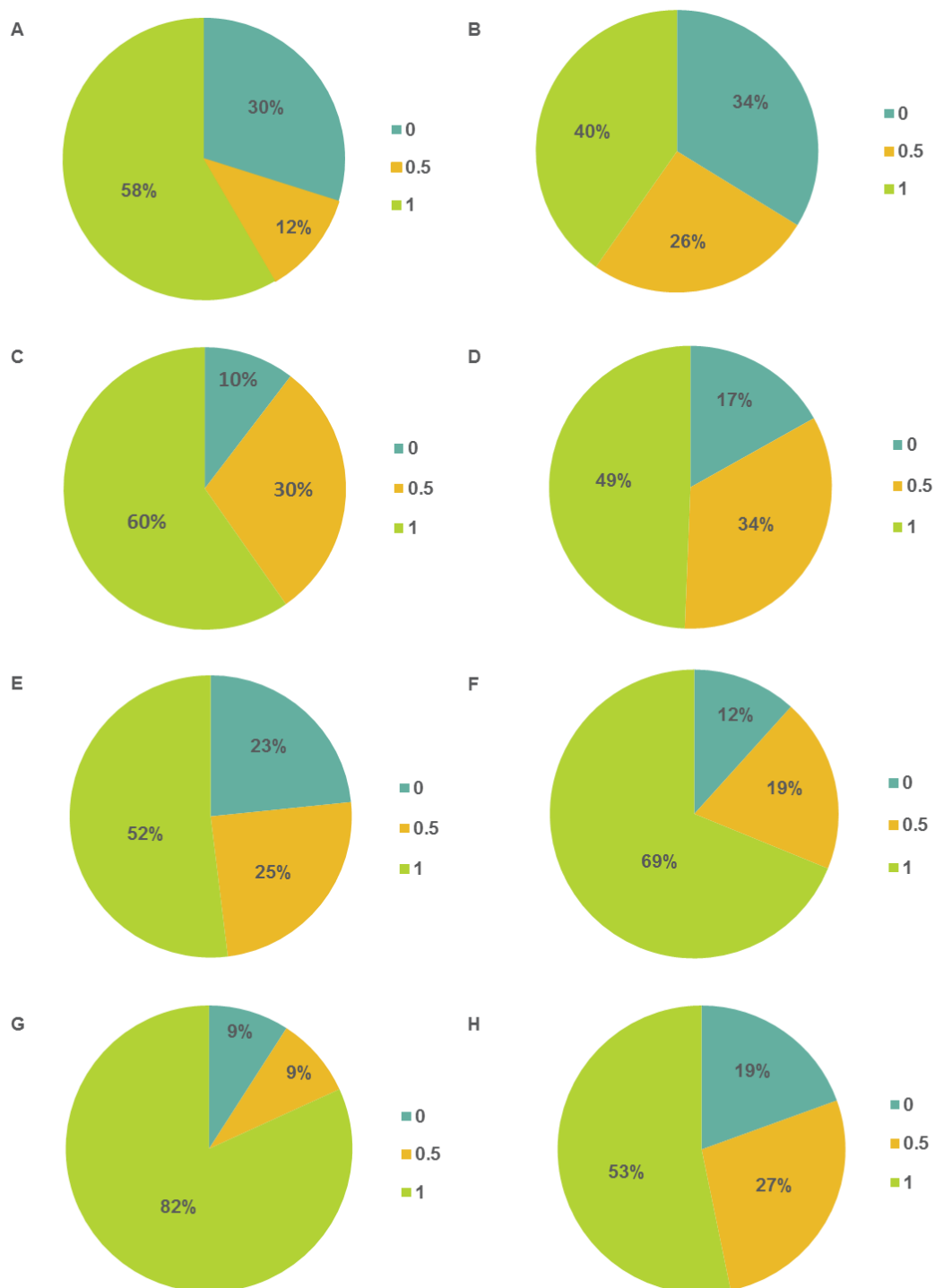
De matrix was onvolledig vermeld in de validatiedossiers van 21 laboratoria (27%) waarvan 12 laboratoria niet vermeldden hoe het weefsel dient te worden gefixeerd en ingebed en 9 laboratoria niet vermeldden op welke weefsel- of celtypes (oorsprong weefsel/cytologisch materiaal) de gevalideerde onderzoeksmethode zal worden toegepast (figuur 3.5H).

De matrix waarop de onderzoeksmethode zal worden toegepast, was niet beschreven in 15 validatiedossiers (19%, figuur 3.5H).

Duidelijke objectieve **aanvaarbaarheidscriteria** voor elke uit te voeren validatietest waren vermeld in 20 validatiedossiers (26%, figuur 3.4 en 3.6A).

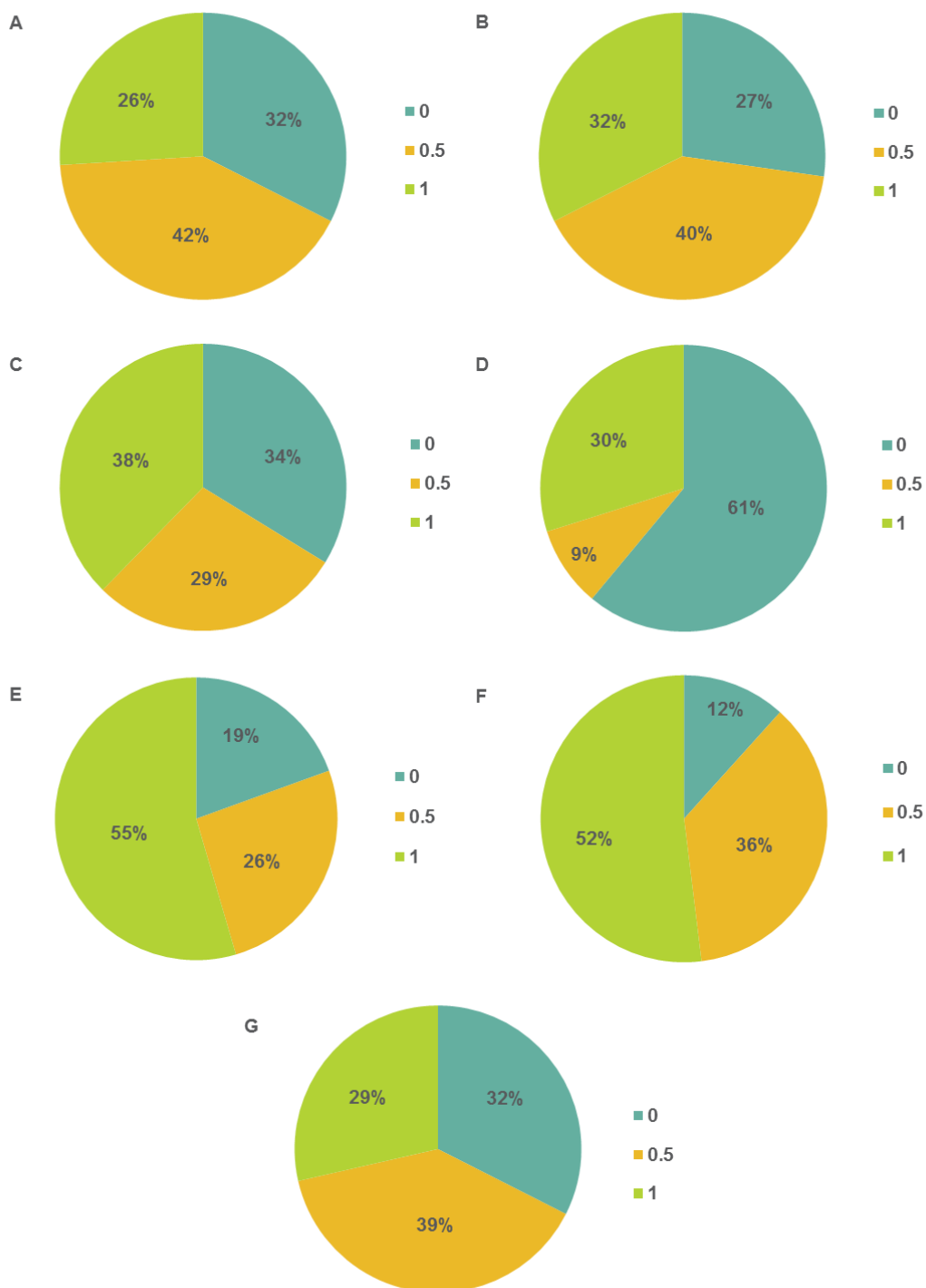
Een half punt voor dit item werd toegekend aan 32 laboratoria (42%) waarvan 23 laboratoria in hun validatiedossier niet voor elke uit te voeren validatietest aanvaardbaarheidscriteria hadden vastgelegd en 10 laboratoria onduidelijke en/of weinig objectieve aanvaardbaarheidscriteria hadden uitgewerkt (figuur 3.6A).

25 laboratoria (32%) beschikten niet over vooraf vastgelegde aanvaardbaarheidscriteria voor elke uit te voeren validatietest waaraan de resultaten van de uitgevoerde validatietesten werden getoetst (figuur 3.6A).



**Figuur 3.5 Percentage laboratoria met hun respectievelijke scores voor elk van de geëvalueerde items m.b.t. het validatiedossier**

De laboratoria kregen een evaluatiescore (0, 0.5, 1) toegekend voor elk geëvalueerd item: doel van de validatie (A); toepassingsgebied van de methode (B); toestel/reagentia (C); geverifieerde prestatiekenmerken (D); beschrijving uitgevoerde validatietesten (E); soorten stalen (F); aantal stalen (G); matrix (H). In de taartdiagrammen wordt voor elke score het gemiddelde percentage laboratoria (n=77) weergegeven.



**Figuur 3.6 Percentage laboratoria met hun respectievelijke scores voor elk van de geëvalueerde items m.b.t. het validatiedossier**

De laboratoria kregen een evaluatiescore (0, 0.5, 1) toegekend voor elk geëvalueerd item: aanvaardbaarheidscriteria (A); betrokken medewerkers (B); uitvoeringsdatum (C); resultaten en tussentijdse conclusies (D); eindconclusie (E); vrijgave (F); continue validatie/verificatie (G). In de taartdiagrammen wordt voor elke score het gemiddelde percentage laboratoria (n=77) weergegeven.

**De betrokken medewerkers** die de validatietesten hebben uitgevoerd en zij die de coupes/resultaten hebben beoordeeld was vermeld in 25 validatiedossiers (32%, figuur 3.4 en 3.6B).

Welke medewerkers betrokken waren bij de uitvoering van de validatietesten en/of welke pathologen of hiervoor speciaal opgeleide medewerkers de coupes/resultaten beoordeelden waren niet duidelijk of

niet consequent vermeld bij elke uitgevoerde validatietest in 31 validatiedossiers (40%) waarvoor bijgevolg een half punt werd toegekend (figuur 3.5B).

In 21 validatiedossiers (27%) was niet vermeld welke medewerkers betrokken waren bij de validatie van de onderzoeksmethode (m.n. uitvoerders van de validatietesten en beoordeelaars van de resultaten) (figuur 3.5B).

De **uitvoeringsdatum** was duidelijk vermeld bij elke uitgevoerde validatietest in 29 validatiedossiers (28%, figuur 3.4 en 3.6C), niet consequent vermeld bij elke uitgevoerde validatietest in 22 validatiedossiers (29%, figuur 3.6C) en bij geen enkele uitgevoerde validatietest vermeld in 26 validatiedossiers (34%, figuur 3.6C).

Een voldoende duidelijk overzicht van de bekomen **resultaten** per glaasje/coupe en per run en een **tussentijdse conclusie** bij elke uitgevoerde test was aanwezig in de validatiedossiers van 33 laboratoria (43%, figuur 3.4 en 3.5D).

In de validatiedossiers van 36 laboratoria (47%) die een half punt kregen (figuur 3.5D), werden de resultaten niet overzichtelijk weergegeven (per glaasje/coupe/run), maar enkel korte beschrijvingen van de bekomen resultaten of tussentijdse conclusies opgesteld, werden de resultaten niet consequent vermeld bij elke uitgevoerde validatietest werden de resultaten onduidelijk weergegeven en niet teruggekoppeld naar het verwachte kleurpatroon (b.v. welke weefsel- en celstructuren kleuren aan en hoe?), werd er niet verwezen naar de ruwe data en/of werden geen of niet consequent tussentijdse conclusies opgesteld in functie van de vooropgestelde aanvaardbaarheidscriteria.

Resultaten noch tussentijdse conclusies werden weergegeven en opgesteld in 8 validatiedossiers (10%, figuur 3.5D).

Een algemene **eindconclusie** in functie van de bekomen resultaten van de uitgevoerde validatietesten en rekening houdend met de vooropgestelde aanvaardbaarheidscriteria was opgesteld in 42 validatiedossiers (55%, figuur 3.4 en 3.6E).

Een onvolledige en/of onduidelijke eindconclusie, onvoldoende teruggekoppeld naar de bekomen resultaten en de vooropgestelde aanvaardbaarheidscriteria werd vastgesteld in de validatiedossiers van 20 laboratoria (26%, figuur 3.6E).

Een algemene eindconclusie ontbrak in 15 validatiedossiers (19%, figuur 3.6E).

In de validatiedossiers van 40 laboratoria (52%, figuur 3.4 en 3.6F) kon duidelijk worden vastgesteld **wanneer en door wie** het validatiedossier (en dus de onderzoeksmethode) werd **vrijgegeven**.

In 28 validatiedossiers (36%) was niet duidelijk door wie en/of wanneer het validatiedossier werd vrijgegeven waarvoor bijgevolg een half punt werd toegekend (figuur 3.6F). Wanneer en door wie de onderzoeksmethode werd vrijgegeven was niet vermeld in de validatiedossiers van 9 laboratoria (12%, figuur 3.6F).

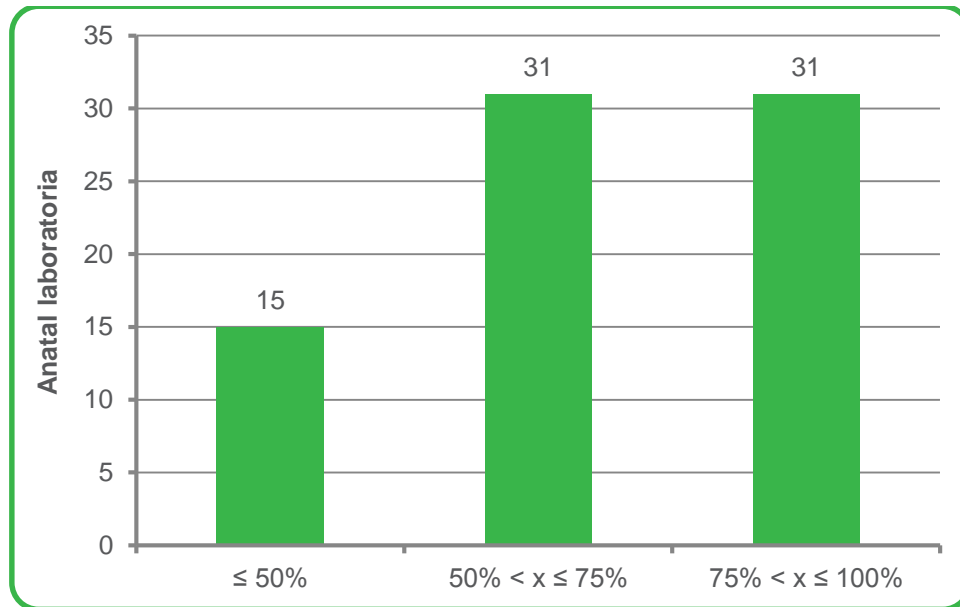
De periodieke verificatie van de effectiviteit van de onderzoeksmethode was voldoende en duidelijk uitgewerkt in 22 validatiedossiers (29%) met een overzicht van de bekomen resultaten en/of een verwijzing naar het document en plaats waar de resultaten van de continue validatie kunnen worden geconsulteerd (figuur 3.4 en 3.6G). In de validatiedossiers van 30 laboratoria (39%) die een half punt toegekend kregen voor dit item, was de **continue validatie/verificatie** van de onderzoeksmethode onvoldoende en onvolledig uitgewerkt rekening houdend met de onderzoeksmethode, was niet duidelijk of er periodiek wordt deelgenomen aan externe kwaliteitsevaluatieprogramma's (EKE), was niet duidelijk waar de resultaten van de EKE's worden of zullen worden geregistreerd en/of werd er niet verwezen naar de resultaten van de EKE's (figuur 3.6G).

In 25 validatiedossiers (32%) kon niet duidelijk worden vastgesteld of er een continue validatie/verificatie van de onderzoeksmethode plaatsvindt (figuur 3.6G).



Voor elk laboratorium werd een gemiddelde score berekend. De items “doel van de validatie”, “toepassingsgebied van de methode”, “betrokken medewerkers”, en “uitvoeringsdatum” werden slechts voor de helft in rekening gebracht bij de berekening van de gemiddelde score. Een overzicht van de gemiddelde scores is weergegeven in figuur 3.7.

31 laboratoria behaalden voor hun validatiedossier een gemiddelde score van meer dan 75%. Een gemiddelde score tussen 50% en 75% werd toegekend aan 31 laboratoria. 15 laboratoria scoorden ondermaats ( $\leq 50\%$ ).



**Figuur 3.7 Aantal laboratoria onderverdeeld in drie groepen op basis van de gemiddelde score (%) voor het validatiedossier**

Voor het validatiedossier werd voor elk laboratorium een gemiddelde score berekend (uitgedrukt in percentage). Op basis van de gemiddelde score werden de laboratoria in drie groepen onderverdeeld: score  $\leq 50\%$ , score  $50\% < x \leq 75\%$ , score  $75\% < x \leq 100\%$ .

## 4 Discussie

Zoals reeds vermeld in de vorige rapporten van de documentaire audits van 2015 en 2016 wordt de documentaire evaluatie op een semi-kwalitatieve manier uitgevoerd. Er werd zoveel mogelijk gebruik gemaakt van vooraf gedefinieerde items en criteria opdat de evaluatie zo objectief mogelijk kon worden uitgevoerd. Toch valt enige subjectiviteit niet uit te sluiten. Aangezien de evaluatie enkel documentair werd uitgevoerd, is er geen enkele toetsing van de implementatie van de opgevraagde documenten in de praktijk. Bovendien is het mogelijk dat een aantal geëvalueerde items niet werden vermeld in de opgevraagde kwaliteitsdocumenten maar toch worden toegepast op de werkvloer en omgekeerd. Ook is Sciensano er zich van bewust dat een aantal geëvalueerde items waarvoor een score 0 of 0.5 werd toegekend, in een ander document vermeld kan zijn. De resultaten voorvloeiend uit deze documentaire evaluatie staan bijgevolg open voor dialoog. Ten slotte wordt nogmaals benadrukt dat de resultaten die in dit rapport worden weergegeven eerder **een ondersteuning bieden bij het opstellen van de kwaliteitsdocumenten en procedures en niet als sanctionerend dienen te worden beschouwd.**

### 4.1 Procedure validatie van onderzoeksmethoden

Slechts dertien laboratoria (13/77, 17%) behaalden een **gemiddelde score** van meer dan 75% voor de procedure over validatie van onderzoeksmethoden (figuur 3.3). Een onvoldoende gedetailleerde beschrijving van de wijze waarop (welke performantiekarakteristieken en minimum aantal stalen) en wanneer een herverificatie/hervalidatie wordt uitgevoerd, was de meest frequent vastgestelde tekortkoming gevolgd door een onvoldoende gedetailleerde beschrijving van de wijze van de uitvoering van de verificatie-/validatietesten (figuur 3.1 en 3.2). Slechts 16/77 (21%) hadden in hun procedure beschreven hoe een hervalidatie dient te worden uitgevoerd en slechts 21/77 (27%) laboratoria beschikten over afzonderlijke procedures voor de verificatie/validatie van gestandaardiseerde onderzoeksmethoden (CE gelabelde IVD kits/reagentia), gestandaardiseerde onderzoeksmethoden waaraan één of meerdere wijzigingen werden aangebracht (m.a.w. indien er wordt afgeweken van de specificaties van de fabrikant/leverancier) en in eigen beheer ontwikkelde onderzoeksmethoden. Hogere cijfers voor de aanwezigheid van een procedure voor herverificatie/hervalidatie en van afzonderlijke procedures voor de verificatie/validatie van gestandaardiseerde en niet-gestandaardiseerde onderzoeksmethoden werden vastgesteld in een **Amerikaanse studie** uitgevoerd door Suart *et. al.*(1) In deze studie werd vastgesteld dat 61% van de ondervraagde laboratoria beschikten over een procedure voor de herverificatie/hervalidatie van immunohistochemische methoden voor zowel predictieve en niet-predictieve merkers, 4% van de ondervraagde laboratoria enkel beschikten over een procedure voor de herverificatie/hervalidatie van predictieve merkers en 8% van de ondervraagde laboratoria enkel beschikten over een procedure voor de herverificatie/hervalidatie van niet-predictieve merkers. Daarnaast werd in deze studie vastgesteld dat slechts de helft van de laboratoria beschikten over afzonderlijke procedures voor de verificatie/validatie van gestandaardiseerde onderzoeksmethoden (54%) en gewijzigde gestandaardiseerde of in eigen beheer ontwikkelde onderzoeksmethoden (43%). **Zowel onze studie als de Amerikaanse studie tonen aan dat de procedure voor de verificatie/validatie en herverificatie/hervalidatie van onderzoeksmethoden in de laboratoria voor pathologische anatomie verder kan worden geoptimaliseerd en uitgewerkt.**

Om het gehele validatieproces in kaart te kunnen brengen dient te worden gestart met de uitwerking van alle **performantiekarakteristieken** die tijdens een verificatie-/validatie-onderzoek kunnen worden geverifieerd, gevalideerd of bepaald. Hierbij wordt aangeraden om alle performantiekarakteristieken die in een laboratorium voor pathologische anatomie kunnen worden geverifieerd/gevalideerd op te sommen en voor elke performantiekarakteristiek de betekenis ervan te omschrijven. Hier volgt een niet limitatieve lijst van performantiekarakteristieken die kunnen worden geverifieerd/gevalideerd:

- Nauwkeurigheid/Accuraatheid (*"closeness of agreement between a measured quantity value and a true quantity value of a measurand"*) (2,3)
  - Juistheid (*"closeness of agreement between the average of an infinite number of replicate measured quantity values and a reference quantity value"*) (2,3): kan op

verschillende manieren, al dan niet in combinatie, worden geverifieerd (niet limitatieve lijst) (3,4):

- Vergelijking met reeds gekende testresultaten van een gevalideerde methode (referentiestalen, gevalideerde teststalen van het eigen laboratorium of een ander laboratorium,...)
- Vergelijkingsstudie met een andere gevalideerde techniek (bv. immunohistochemische (IHC) resultaten vs. in situ hybridisatie (ISH) resultaten, Idylla vs. PCR,...), ander gevalideerd toestel of reagentia van een andere fabrikant/leverancier (b.v. andere kloon)
- Derdelijnscontrole (EKE indien voorhanden, interlaboratoriumvergelijkingen)
- Populatie-onderzoek (onderzoek of de frequentie van het behalen van een positief resultaat overeenstemt met de te verwachten prevalentie van de aandoening in de patiëntenpopulatie).
- Precisie (*"closeness of agreement between indications or measured quantity values obtained by replicate measurements on the same or similar objects under specified conditions"*) (2):
  - Herhaalbaarheidsstudie (*"condition of measurement, out of a set of conditions that includes the same measurement procedure, same operators, same measuring system, same operating conditions and same location, and replicate measurements on the same or similar objects over a short period of time"*) (2)
  - Bepaling intermediaire precisie (*"condition of measurement, out of a set of conditions that includes the same measurement procedure, same location, and replicate measurements on the same or similar objects over an extended period of time, but may include other conditions involving changes"*) (2) (= intralaboratorium reproduceerbaarheid)
  - Reproduceerbaarheidsstudie (*"condition of measurement, out of a set of conditions that includes different locations, operators, measuring systems, and replicate measurements on the same or similar objects"*) (2) (= interlaboratorium reproduceerbaarheid)
- Sensitiviteit:
  - Analytische sensitiviteit (voor kwantitatieve methoden): *"the ability of the assay to detect very low concentrations of a given substance in a biological specimen", often referred to as the limit of detection (LOD)* (3,5)
  - Diagnostische sensitiviteit (voor kwalitatieve methoden): *"proportion or percentage of individuals with a given disorder who are identified by the assay as positive for the disorder = TP (True Positive)/(TP+FN (False Negative))"* (3,5)
- Specificiteit:
  - Analytische specificiteit (voor kwantitatieve methoden): *"the ability of an assay to detect only the intend target and that quantification of the target is not affected by cross-reactivity from related or potentially interfering specimen-related conditions"* (3,5)
  - Diagnostische specificiteit (voor kwalitatieve methoden): *"the percentage of individuals who do not have a given condition and are identified by the assay as negative for the condition = TN (True Negative)/(TN+FP (False Positive))"* (3,5)
- Robuustheid (*"how well a test maintains precision when faced by a specific designed 'challenge', in the form of changes in preanalytic and analytic variables"*) (5)
  - De warme ischemie periode vóór de fixatie
  - Fixatieduur (beïnvloedt de fixatieduur de resultaten?)
  - Soort fixatie (afhankelijk van de matrix waarmee je werkt)
  - Soort voorbehandeling van de stalen (bv. "antigen retrieval")
  - Dikte van de coupes
  - Bepaling stabiliteit antigen (bv. hoe lang kunnen reeds gesneden coupes worden bewaard vóór uitvoering van de test?)
  - Bepaling stabiliteit van reagentia (bv. hoe lang kan een verdund antilichaam worden bewaard vóór uitvoering van de test?)

- Interpersonele tuning (concordantie beoordeling coupes/resultaten door verschillende pathologen of speciaal hiervoor opgeleide medewerkers)

Daarnaast dient te worden stilgestaan bij de **methodologie** die kan gebruikt worden om verificatie- en validatietesten uit te voeren. Dit is afhankelijk van de gebruikte methode. Zo volstaat een verificatie en is er geen uitgebreide validatie vereist indien gestandaardiseerde onderzoeksmethoden (CE gelabelde IVD kits/reagentia) worden gebruikt volgens de specificaties van de fabrikant/leverancier.(4,6) We zijn er ons van bewust dat in vele laboratoria voor een groot aantal onderzoeksmethoden CE gelabelde kits/reagentia gebruikt worden. Toch dient elk laboratorium zich ervan bewust te zijn dat niet alle CE gelabelde kits/reagentia IVD gelabeld zijn en dat in de bijsluiters dan ook vaak wordt vermeld dat de kit bij voorkeur wordt toegepast in onderzoeksmethoden bedoeld voor wetenschappelijke doeleinden.(3,5) Daarnaast kan het laboratorium beslissen om de specificaties van de fabrikant/leverancier niet op te volgen (bv. indien de optimalisatietesten een beter resultaat aantonen als één of meerdere specificaties worden gewijzigd). In die gevallen is een uitgebreidere validatie vereist in vergelijking met een verificatie van een onderzoeksmethode van een CE gelabelde IVD kit/reagens waar de specificaties van de fabrikant/leverancier strikt worden opgevolgd.(3–6)

Indien het laboratorium in eigen beheer ontwikkelde methoden toepast, is een volledige validatie vereist.(3,4,6,7)

Omwille van bovenstaande informatie wordt geadviseerd om in de procedure over de validatie van onderzoeksmethoden duidelijk te beschrijven welke performantiekarakteristieken er worden geverifieerd/gevalideerd indien gestandaardiseerde onderzoeksmethoden (CE gelabelde IVD kits/reagentia) worden gebruikt; indien gestandaardiseerde onderzoeksmethoden worden gebruikt waaraan één of meerdere wijzigingen werden aangebracht (m.a.w. indien er wordt afgeweken van de specificaties van de fabrikant/leverancier) en indien in eigen beheer ontwikkelde onderzoeksmethoden gebruikt worden.

Ook dient er nagedacht te worden over de wijze waarop de verschillende performantiekarakteristieken kunnen worden uitgetest. Bijvoorbeeld kan de sensitiviteit en de specificiteit van een immunohistochemische kleuring worden gecontroleerd door respectievelijk positieve stalen (waarbij een specifieke positieve aankleuring zonder achtergrondkleuring nagestreefd wordt) en negatieve stalen (waarbij een afwezigheid van aankleuring nagestreefd wordt) te evalueren. Vergeet indien van toepassing ook geen zwak positieve stalen te evalueren om te vermijden dat een zwakke aankleuring van bv. een weinig gedifferentieerde tumor zou worden gemist.(3,6) Een vergelijking met interne positieve weefselstructuren kan ter controle worden gebruikt.

Een ander voorbeeld is de verificatie van de precisie van de methode waarbij de herhaalbaarheid wordt geverifieerd door eenzelfde staal verschillende keren in eenzelfde run uit te voeren en waarbij de intermediaire precisie wordt geverifieerd door eenzelfde staal verschillende keren in een andere run, door een andere MLT, op een ander tijdstip, enz. uit te voeren. Hierbij wensen wij de aandacht te trekken naar het type van **toestellen** dat in de laboratoria voor pathologische anatomie wordt gebruikt. Als voorbeeld wensen wij op te merken dat bij de Benchmark toestellen van Ventana/Roche de werking van de verwarmplaatjes kan verstoord zijn zonder alarmering. Dit in tegenstelling tot andere toestellen die een andere vorm van voorbehandeling van de stalen toepassen. Daarom wordt er aangeraden om specifiek bij de Benchmark toestellen minstens 3 verschillende stalen in drievoud uit te testen ter verificatie van de herhaalbaarheid en de intermediaire precisie zodanig dat alle verwarmplaten minstens één maal werden geverifieerd.

Een volgend item dat in de procedure over validatie van onderzoeksmethoden dient te worden beschreven is het **minimum aantal te testen stalen en de frequentie van uitvoering** (aantal herhalingen) van eenzelfde test (bv. intermediaire precisie in drievoud uittesten). Het spreekt voor zich dat een beschrijving van het minimaal aantal te testen stalen en het aantal keer dat eenzelfde test wordt herhaald, niet voor elke performantiekarakteristiek kan worden vastgelegd daar dit afhankelijk kan zijn van de methode en/of van de hoeveelheid geschikt materiaal (en eventueel ook van het gebruikte toestel, zie discussie in vorige alinea). Dit kan dan ook als dusdanig in de procedure worden vermeld op voorwaarde dat verwezen wordt naar bestaande richtlijnen of literatuurgegevens waarin criteria vermeld worden op basis waarvan het minimum aantal te testen stalen en herhalingen kan worden bepaald. Indien geen richtlijnen of literatuurgegevens voorhanden zouden zijn, zou eventueel kunnen verwezen worden naar de uitvoering van een risicoanalyse wat hierbij zeer nuttig kan zijn. Daarenboven kan de uitvoering van een risicoanalyse een nuttige tool zijn om de potentiële bronnen van afwijkingen

en variabiliteiten van de onderzoeksmethode op te sporen (verplicht uit te voeren in het kader van een BELAC accreditatie volgens ISO 15189:2012).

Van zodra alle verificatie-/validatietesten werden uitgevoerd en voldaan is aan alle vooropgestelde criteria, kan een onderzoeksmethode/validatiedossier worden vrijgegeven door de technische verantwoordelijke/patholoog en/of de laboratoriumdirecteur. Het is noodzakelijk om in de procedure over validatie van onderzoeksmethoden te vermelden wanneer, hoe en door wie een validatiedossier kan worden vrijgegeven. Een validatiedossier kan worden vrijgegeven als aan alle vooropgestelde criteria voor alle uitgevoerde testen werd voldaan, maar in bepaalde gevallen kan hiervan worden afgeweken. Beschrijf dan ook duidelijk of in het laboratorium afwijkingen worden toegestaan en zo ja, onder welke voorwaarden. Ook een reflectie van de mogelijk te ondernemen acties indien niet aan de criteria van de verificatie-/validatietesten werd voldaan, is aangewezen. Beschrijf ook wanneer een validatiedossier niet wordt vrijgegeven. Bovendien kan een validatiedossier op verschillende manieren worden vrijgegeven: een elektronische goedkeuring waarbij duidelijk de datum van publicatie/vrijgave en de autorisator worden vermeld of handmatig aan de hand van een gedateerde handtekening.

Na de vrijgave van het validatiedossier dient ook te worden nagedacht over de **wijze van implementatie van de onderzoeksmethode in de praktijk** (en in het kwaliteitssysteem). Denk hierbij aan een eventuele opleiding van personeel, de aanmaak van een logboek, de uitbouw van onderhoudsschema's, de opstelling van werkvoorschriften en bedieningsprocedures, een traceerbare communicatie aan alle medewerkers, aanpassingen in het LIS systeem, enz. Beschrijf dit als dusdanig in een procedure.

De validatie van onderzoeksmethoden is een doorlopend proces. Eens een onderzoeksmethode werd gevalideerd kan naar aanleiding van een wijziging of afwijking in de onderzoeksmethode een **herverificatie of hervalidatie** noodzakelijk zijn. Denk bijvoorbeeld aan een wijziging van een lotnummer, een verandering van kloon van een antilichaam, een andere fabrikant/leverancier, een groot onderhoud van een toestel, een defect aan een toestel, een upgrade of update van het softwareprogramma, afwijkende resultaten na een externe kwaliteitsevaluatie, en andere.

Indien een herverificatie/hervalidatie nodig is, dient het laboratorium te beraadslagen over de **wijze** waarop de methode opnieuw kan worden geverifieerd/gevalideerd met aandacht voor de performantiekarakteristieken die opnieuw dienen te worden geverifieerd, het minimum aantal te testen stalen, enz. Het spreekt voor zich dat een herverificatie/hervalidatie minder uitgebreid zal zijn in vergelijking met een initiële validatie. De laboratoria worden aangeraden om de werkwijze van herverificatie/hervalidatie in de mate van het mogelijke te harmoniseren. Toch is het best mogelijk dat bepaalde methodes een andere benadering vragen voor een herverificatie/hervalidatie. In dit geval kan eventueel verwezen worden naar bestaande richtlijnen of literatuurgegevens en/of de eventueel uitgevoerde risicoanalyse.

In het kader van de **continue validatie** dient de effectiviteit van de onderzoeksmethoden periodiek te worden geëvalueerd. Hierna volgt een **niet limitatieve lijst van methoden waarop de onderzoeksmethoden periodiek kunnen worden geverifieerd:**

- Uitvoering van interne kwaliteitscontroles (b.v. het gebruik van controleblokken)
- Deelname aan periodieke externe kwaliteitsevaluaties (indien niet mogelijk: interlaboratoriumvergelijkingen)
- Periodieke interpersonele tuning
- Periodieke correlatiestudie met een andere methode (bv. IHC vs. ISH)
- Periodiek populatie-onderzoek

De laatste drie indien van toepassing.

Beschrijf in een procedure hoe de onderzoeksmethoden periodiek worden geëvalueerd, leg de frequentie van de periodieke evaluatie vast en voorzie een traceerbare opvolging van reeds uitgevoerde en toekomstige evaluaties.

Tot slot wensen wij te benadrukken dat in laboratoria waar één kwaliteitssysteem werd opgesteld voor zowel het laboratorium voor klinische biologie als voor het laboratorium voor pathologische anatomie, specifieke procedures voor de validatie van onderzoeksmethoden in de pathologische anatomie zouden moeten worden uitgewerkt. Eventueel kan in laboratoria die in meerdere platformen zijn gestructureerd

(vb. pathologische anatomie, klinische biologie en genetica) een overkoepelende algemene validatieprocedure worden opgesteld waarin alle mogelijke validatieprocedures zijn uitgewerkt, nadat echter in de verschillende platformen werd nagevraagd hoe methoden er worden gevalideerd. Daarna kan de algemene procedure “bottom up” worden aangepast en “top-down” worden geïmplementeerd. Specifieke procedures voor een laboratorium voor pathologische anatomie zijn noodzakelijk aangezien niet alle performantiekarakteristieken die worden geverifieerd in een laboratorium voor klinische biologie en/of genetica, kunnen worden geverifieerd in een laboratorium voor pathologische anatomie. Dit valt te verklaren doordat de laboratoria voor klinische biologie doorgaans kwantitatieve analyses uitvoeren, terwijl in laboratoria voor de pathologische anatomie eerder kwalitatieve of semi-kwantitatieve methoden worden uitgevoerd (b.v. scores van een CerB2 (HER2/Neu) kleuring, bepaling van de percentage van oestrogeen- en progestageenreceptoren of van een Ki67 kleuring, bepaling van de percentage tumorweefsel bij PCR-analyses, enz.). De verificatie/validatie van kwalitatieve en semi-kwantitatieve onderzoeksmethoden vraagt dan ook voor een andere benadering voor de uitvoering van de validatie-/verificatietesten in tegenstelling tot de verificatie/validatie van kwantitatieve methoden.(3–6,8)

In hoofdstuk 5 wordt een voorbeeld gegeven van een Nederlandstalige en een Franstalige procedure over de validatie van onderzoeksmethoden waarvoor respectievelijk een score 93% en 80% werd toegekend.

#### 4.2 Validatiedossier van een onderzoeksmethode

De **gemiddelde scores** voor de opstelling van het validatiedossier lagen hoger dan de gemiddelde scores voor de procedure over validatie van onderzoeksmethoden (figuur 3.3 en 3.7). Zo behaalden 31 (40%) en 31 laboratoria (40%) voor de structuur van hun validatiedossier een gemiddelde score van respectievelijk meer dan 75% en tussen de 50% en 75% (figuur 3.3) in tegenstelling tot 13 (17%) en 23 laboratoria (30%) die een gemiddelde score behaalden van respectievelijk meer dan 75% en tussen de 50% en 75% voor hun procedure over validatie van onderzoeksmethoden (figuur 3.7).

De beste scores werden behaald voor het item “aantal stalen” met 63 laboratoria (82%) die in hun validatiedossier duidelijk en bij elke uitgevoerde validatietest vermeldden hoeveel stalen er werden uitgetest (figuur 3.4 en 3.5). Een gebrek aan vooropgestelde objectieve aanvaardbaarheidscriteria waaraan de resultaten van elke uit te voeren verificatie-/validatietest moeten voldoen opdat een onderzoeksmethode kan worden vrijgegeven, was de meest vastgestelde tekortkoming (figuur 3.4 en 3.6).

In totaal werden 76 validatiedossiers ontvangen waaronder 7 **toestelvalidatiedossiers**. Er dient te worden opgemerkt dat een methodevalidatie een onderdeel kan zijn van een toestelvalidatie. Een toestelvalidatie betreft een driestapsmethode: een installatiekwalificatie uitgevoerd door de fabrikant, een operationele kwalificatie waarbij het functioneren van het toestel zonder stalen (bv. alarmen) wordt geverifieerd en een performantiekwalificatie. Deze laatste stap valt, al dan niet deels, samen met de validatie van de onderzoeksmethode waarvoor het toestel wordt gebruikt. Een verificatie van de precisie (herhaalbaarheid en intermediaire precisie) kan hier als voorbeeld worden aangehaald. Afhankelijk van de onderzoeksmethode waarvoor het toestel wordt geverifieerd/gevalideerd kan ervoor worden geopteerd om de volledige verificatie/validatie van de methode aan het validatiedossier van het toestel toe te voegen (performantiekwalificatie). Denk hierbij bijvoorbeeld aan het monteren van glaasjes, het inbedden van cytologisch materiaal, enz.

Vooraleer kan worden gestart met de verificatie/validatie van een onderzoeksmethode dienen eerst en vooral **optimalisatietesten** te worden uitgevoerd. Dit heeft tot doel na te gaan of de bekomen resultaten van de te valideren onderzoeksmethode voldoen aan de vooropgestelde criteria (verwijs eventueel naar literatuurgegevens, specificaties van de fabrikant/leverancier, e.a.). Indien gebruik gemaakt wordt van CE gelabelde IVD kits of reagentia en de optimalisatietesten aantonen dat de door de fabrikant/leverancier vooropgestelde criteria niet worden behaald, kan het laboratorium beslissen om één of meerdere voorgeschreven specificaties te wijzigen. In dat geval dient een uitgebreidere verificatie/validatie te worden uitgevoerd in vergelijking met een verificatie van een onderzoeksmethode waarbij de specificaties van de fabrikant/leverancier wel strikt worden gevolgd. Denk bijvoorbeeld aan

een verificatie van de sensitiviteit en specificiteit.(4,6) Zoals reeds vermeld in de vorige paragraaf dient bij een in eigen beheer ontwikkelde methode een volledige validatie te worden uitgevoerd. (3,7)

De opstelling van een **validatieplan** kan behulpzaam zijn om de verificatie/validatie van een onderzoeksmethode in goede banen te leiden. Vooreerst dient de keuze van het toestel en de reagentia te worden gespecificeerd. Bepaal in chronologische volgorde welke performantiekarakteristieken er dienen te worden geverifieerd/gevalideerd. Op die manier kunnen eventuele problemen in een vroegtijdig stadium worden gedetecteerd. Definieer zodoende de criteria waaraan de verificatie-/validatietesten dienen te voldoen. Vervolgens kan op basis van het toepassingsgebied van de methode en de matrix waarop de methode van toepassing is, de soorten en de hoeveelheid stalen voor de uitvoering van de verificatie/validatie worden bepaald. Leg ook vast wie de validatietesten zal uitvoeren, wie het validatiedossier zal opstellen, wie de resultaten/coupees zal beoordelen, enz. Eventueel kan een tijdsbestek worden vastgelegd waarbinnen de validatietesten dienen te worden uitgevoerd. Daarnaast kan eventueel ook uitgewerkt worden welke kwaliteitsdocumenten dienen te worden aangepast, of er opleiding dient te worden voorzien en of er infrastructurele en/of softwarematige wijzigingen (bv. koppeling LIS systeem) dienen te worden aangebracht. Kortom een goede planning kan resulteren in een tijds- en kostenbesparende uitvoering van de verificatie/validatie van een onderzoeksmethode.

De opstelling van een **validatiedossier** heeft tot doel alle gegevens die de resultaten van de verificatie-/validatietesten kunnen beïnvloeden, op een traceerbare wijze vast te leggen. Probeer dan ook alle gegevens voor elke uitgevoerde verificatie-/validatietest zo gedetailleerd mogelijk te noteren of te verwijzen naar de ruwe data. Denk hierbij aan gegevens met betrekking tot het gebruikte toestel en reagentia (lotnummer, fabrikant/leverancier, kloon antilichaam, gebruikte probes en primers enz.), de wijze waarop de test werd uitgevoerd, de datum van uitvoering van de test, de naam of initialen van de uitvoerder, enz. Benoem ook welke stalen (met vermelding van oorsprong van het weefsel of het cytologisch materiaal, de staalnummers, het expressie- of amplificatieniveau van het te detecteren doelwit) er werden uitgetest en vermeld de naam van de patholoog of de hiervoor speciaal opgeleide medewerker(s) die de coupes/resultaten heeft (hebben) beoordeeld.

De uitvoering van een verificatie/validatie van een onderzoeksmethode heeft in eerste instantie tot doel om de **juistheid** van de methode te borgen. Bijkomende verificatie-/validatietesten zoals bijvoorbeeld een herhaalbaarheidsstudie, een intermediaire precisiestudie en een studie naar de robuustheid van de methode is afhankelijk van de methode die wordt geverifieerd/gevalideerd. Er zou kunnen worden gesteld dat een verificatie van de **precisie** (herhaalbaarheid en intermediaire precisie) niet nodig is voor elke onderzoeksmethode, meer bepaald voor elk antilichaam, elke genetische afwijking,... indien eenzelfde techniek (en toestel) wordt toegepast. In dit geval zou een beperktere verificatie/validatie kunnen volstaan. Indien voor een dergelijke werkwijze wordt geadviseerd, wordt aangeraden om in het validatiedossier van de onderzoeksmethode te verwijzen naar het validatiedossier van het toestel op het welke de verificatie/validatie van de precisie, robuustheid, e.a. werden uitgevoerd.

Bij de validatie van een onderzoeksmethode is het belangrijk om rekening te houden met de **matrix** waarop de onderzoeksmethode van toepassing zal zijn. Met de matrix wordt bedoeld: de weefsel- of celtypes waarop de methode van toepassing zal zijn en de wijze van fixatie en inbedding. Vooral bij moleculair biologische methoden en bepaalde immunohistochemische methoden bepaalt de matrix de resultaten. Zo is het mogelijk dat afhankelijk van de matrix verschillende beoordelingscriteria dienen te worden toegepast (bv. HER2/Neu borst vs. maag), een ander protocol wordt aangewend (bv. deparaffineren van celblokken van cytologisch materiaal), enz.(1,9–11) Om die reden is het opportuun om duidelijk de matrix van de onderzoeksmethode te vermelden waarvoor een verificatie/validatie werd uitgevoerd. Hou dan ook rekening met de matrix voor de keuze van de stalen voor de uitvoering van de verificatie/validatietesten. Vermeld duidelijk de weefsel- of celtypes en de staalnummers van de stalen die gebruikt werden voor de uitvoering van de verificatie/validatietesten zodat dit kan worden herleid naar de matrix waarop de onderzoeksmethode van toepassing is. Kortom, er wordt aangeraden om enkel gevalideerde onderzoeksmethoden op gevalideerde matrices in routine toe te passen.

Een ander voorbeeld om het belang van de matrix van de onderzoeksmethode die wordt gevalideerd, aan te tonen, is het gebruik van een andere fixatie- en/of inbeddingsmethode in vergelijking met de standaardmethode (bv. 4% formol gefixeerd en paraffine ingebed) toegepast in andere laboratoria. In dergelijke gevallen is vaak ook de matrix van de stalen die worden ontvangen in het kader van een

deelname aan een EKE verschillend van de matrix van de routinestalen waarop de onderzoeksmethode werd gevalideerd. Dit kan leiden tot afwijkende EKE-resultaten. In dit geval is het niet nodig om telkens herverificatie/hervalidatietesten uit te voeren op voorwaarde dat een voldoende onderbouwd validatiedossier werd opgesteld. Een vergelijkingsstudie tussen matrices kan zinvol zijn om tot een optimaal protocol voor de onderzoeksmethode te komen. Er wordt aangeraden om niet enkel herverificatie/hervalidatietesten uit te voeren op de stalen van de EKE rondes indien de matrix zou verschillen van de stalen die in routine worden gebruikt, maar om zeker ook op stalen van het eigen laboratorium herverificatie/hervalidatietesten uit te voeren. Het is best mogelijk dat als eindconclusie wordt geopteerd voor een protocol waarmee betere resultaten bekomen worden voor in routine gebruikte stalen met een andere fixatie- en/of inbeddingsmethode dan voor EKE-stalen.

Het belang van de matrix in immunohistochemische methoden wordt ook verduidelijkt door Fitzgibbons *et al.* Naast de hierboven beschreven aandachtspunten wordt in dit artikel ook de aandacht gevestigd op fixatietijden, op ontkalking en op de uitvoering van immunohistochemische analyses op cytologische stalen in plaats van op formale gefixeerd en in paraffine ingebedde weefsels.(4) Ontkalking is vooral belangrijk in laboratoria die veel beenmergbiopsies verwerken.(4) In geval er zou gevraagd worden om een IHC analyse uit te voeren op ontkalkt weefsel dat niet door het laboratorium werd gevalideerd/geverifieerd, kan er geopteerd worden om een disclaimer aan het rapport toe te voegen met vermelding dat de resultaten met enige voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd.(4) Deze werkwijze kan ook worden toegepast voor andere afwijkingen zoals bijvoorbeeld onder- of overfixatie of voor niet gevalideerde analysemethoden zoals bijvoorbeeld de analyse op cytologische preparaten.(4)

Voor de **keuze van de stalen** wordt soms geopteerd om enkel referentiestalen of EKE stalen uit te testen ter verificatie van de juistheid. Het is echter belangrijk om te kiezen voor weefsels die vaak in de eigen routinepraktijk voorkomen en die een representatieve graad van expressieniveaus en patronen vertonen (vooral bij IHC).(3,4,6) Zeker in geval andere matrices worden of zullen worden toegepast in de praktijk, dient men dit in rekening te brengen (zie vorige alinea). Indien gekozen wordt om referentiestalen en/of EKE stalen uit te testen, wordt aangeraden om daarenboven ook te kiezen voor stalen van het eigen laboratorium, daar pre-analytische factoren zoals bijvoorbeeld de fixatie- en/of inbeddingsmethode en ontkalking een rol kunnen spelen in de uiteindelijke resultaten.(3,6) Referentiestalen en EKE stalen kunnen hiervan afwijkend zijn. Daarnaast wordt aanbevolen om voor de keuze van de stalen niet enkel te kiezen voor weefsels die werden gebruikt voor de uitvoering van de optimalisatietesten.(4)

Naast de melding van **het weefsel- of celttype en het staalnummer** wordt aangeraden om ook **het expressie- of amplificatieniveau** van het te detecteren doelwit of genetische afwijking te vermelden voor elk staal dat wordt uitgetest, indien van toepassing. Dit gegeven is noodzakelijk bij de verificatie van de juistheid en de sensitiviteit en specificiteit. Bijvoorbeeld: een validatieset van een immunohistochemische methode zou hoge en lage expressoren moeten bevatten voor positieve gevallen zodat de reikwijdte van klinische resultaten wordt gedekt.(3,4,6)

Voor de verificatie/validatie van immunohistochemische methoden kunnen laboratoria gebruik maken van zogenaamde **“multitissue blocks”** (TMA, “Tissue Microarray”) indien ze bestaan uit voor de betrokken analyse geschikte weefselstukjes. Deze moeten dan zo ontworpen worden dat ze voldoende vooraf geteste positieve en negatieve weefsels bevatten.(4,12) Belangrijk is ook rekening te houden met antigenen die een beperkte expressie kunnen vertonen in bepaalde weefsels, met een heterogene distributie, en/of met een beperkte verspreiding van de antigenen in de gekozen weefselstukjes.(12)

Het **aantal stalen** dat noodzakelijk wordt geacht om verificatie-/validatietesten uit te voeren, kan niet eenduidig worden vastgelegd daar dit methode-afhankelijk is. Bij sommige laboratoria werd vastgesteld dat slechts één staal werd uitgetest ter verificatie/validatie van de onderzoeksmethode. Voor de verificatie/validatie van basiskleuringen wordt aangeraden om meer dan één staal uit te testen. Voor de verificatie/validatie van immunohistochemische methoden kan een onderscheid worden gemaakt tussen niet-predictieve immunohistochemische methoden en predictieve immunohistochemische methoden voor de keuze van het aantal stalen. Doorgaans worden er meer stalen uitgetest in deze laatste groep. Fitzgibbons *et al.* raden aan om minstens 10 positieve en 10 negatieve stalen uit te testen voor niet-predictieve immunohistochemische methoden en minstens 20 positieve en 20 negatieve stalen voor predictieve immunohistochemische methoden.(4) Indien men beslist minder stalen te gebruiken dient dit te worden gemotiveerd.(4) Soms kan het moeilijk zijn om een voldoende aantal positieve stalen te vinden (b.v. voor zeldzaam voorkomende antigenen). In dat geval kan samenwerking met andere



laboratoria een meerwaarde betekenen.(4,5) Een belangrijk criterium voor het bepalen van het aantal stalen in de validatieset is het geplande gebruik van de IHC analyse: 1) wordt het gebruikt als een alleenstaande test of als deel van een testpanel en 2) wordt het geïnterpreteerd in de context van andere morfologische en klinische data (bv. niet-predictieve merker) en/of als een alleenstaande test waarbij de diagnostische resultaten een directe impact hebben voor de keuze van de behandeling van de patiënt (bv. predictieve merker).(4) De moeilijkheidsgraad van de interpretatie van de bekomen resultaten (bv. de opdeling van resultaten in categorieën) is een bijkomende factor waarmee rekening kan worden gehouden bij de keuze van het aantal stalen.(4)

**In het artikel van Fitzgibbons *et al.* is echter niet duidelijk vastgelegd hoeveel stalen er dienen te worden uitgetest voor elke te evalueren performantiekarakteristiek. De voorgestelde richtlijnen van Fitzgibbons *et al.* m.b.t. het aantal te testen stalen zijn vermoedelijk van toepassing voor de verificatie van de juistheid en de verificatie van de specificiteit en sensitiviteit.** Voor de verificatie van de precisie bij immunohistochemische en moleculair biologische methoden wordt aangeraden om minstens 1 positief, 1 zwak positief (indien van toepassing) en 1 negatief staal in drievoud uit te testen (elk staal in drievoud testen in dezelfde run en over drie verschillende runs).(6,7,12)

Wanneer een reagens met een **nieuw lotnummer** in de klinische diagnostiek wordt gebracht, wordt aangeraden om 1 gekend positief staal en 1 gekend negatief staal uit te testen (= hertesten). Dit geldt voor een nieuw lotnummer van zowel het primair antilichaam, de detectiekit als van de reagentia gebruikt voor de voorbehandeling. Een zwak positief staal meenemen is aanbevolen in het geval van predictieve antilichamen waarvoor een specifieke score wordt vastgelegd zoals bv. de Allredscore voor het bepalen van het percentage oestrogeenreceptoren en progestageenreceptoren in borstcarcinomen en de score van CerB2 (HER2/Neu) immunohistochemische aankleuring. Voor hervalidatietesten van predictieve antilichamen wordt daarom best gekozen voor het insluiten van 2 positieve (1 zwak en 1 sterk positief) stalen en 2 negatieve stalen.(4) Naast een wijziging in het lotnummer dient men ook opmerkzaam te zijn voor een wijziging in de verdunning van het antilichaam, in de keuze van de fabrikant/leverancier (zelfde kloon) en in de incubatie- of voorbehandelingstijden (zelfde methode), die elk de resultaten van de immunohistochemische methode kunnen beïnvloeden.(4) Voor bovenstaande wijzigingen in de onderzoeksmethode wordt aangeraden om een herverificatie/hervalidatie uit te voeren met minstens 2 positieve en 2 negatieve stalen.(4) Gevalideerde controleblokken die al dan niet één of meerdere controleweefsels (TMA's) bevatten, kunnen worden gehanteerd voor de uitvoering van de herverificatie/hervalidatietesten.

**Hervalidatie** is tevens noodzakelijk in geval van wijziging van fixatief, voorbehandelingsmethode (verandering van pH, andere buffer of verschillend verwarmingsplatform), antigendetectiesysteem, wijzigingen in de weefseldoorvoering of analysetoestel, omgevingsfactoren (bv. herlocatie van het laboratorium) en wijzigingen in watertoevoer van het labo.(4) Men kan erover discussiëren of in deze gevallen een volledige hervalidatie van alle analyses nodig is. Dit zou echter in praktijk weinig realiseerbaar zijn, maar het is belangrijk om aan te tonen dat de resultaten in de nieuwe omstandigheden vergelijkbaar zijn met de resultaten in de vorige omstandigheden. Een selectief panel van predictieve en niet-predictieve merkers kan geselecteerd worden om de impact van de wijzigingen te bepalen. Een dergelijk panel van merkers kan bestaan uit antilichamen met verschillende reactiepatronen: bv. nucleaire, membraire en cytoplasmatische. Bij de vergelijking van de kleurresultaten wordt aangeraden om vooral de intensiteit van de kleuring te beoordelen in vergelijking met de vroegere situatie.

In geval een **nieuwe kloon** gebruikt wordt, is het sterk aanbevolen om een volledige hervalidatie uit te voeren (gelijkaardig aan de initiële analytische verificatie/validatie), daar een andere epitooop in het doelwit proteïne wordt gedetecteerd en de performantiekarakteristieken sterk kunnen verschillen.(4) Zoals reeds aangehaald in de vorige paragraaf is de keuze van het aantal stalen, de performantiekarakteristieken die opnieuw worden geverifieerd, enz. afhankelijk van de onderzoeksmethode die opnieuw dient te worden geverifieerd/gevalideerd. De juistheid kan op verschillende wijzen worden geverifieerd zoals beschreven in paragraaf 4.1 en indien reeds precisietesten en/of robuustheidstesten werden uitgevoerd in het kader van de toestelvalidatie kan hiernaar verwezen worden.

Voor elke verificatie/validatietest die wordt uitgevoerd, dienen **objectieve aanvaardbaarheidscriteria** te worden opgesteld waaraan de resultaten moeten voldoen. Zo kan bijvoorbeeld voor de verificatie van de sensitiviteit en de specificiteit duidelijk omschreven worden welke weefsel – en celstructuren moeten aankleuren en hoe. Op basis hiervan kunnen de resultaten van de stalen die aan de hand van de te valideren onderzoeksmethode worden uitgetest, worden beschreven. Een ander voorbeeld is de verificatie van de precisie. Sommige laboratoria definiëren een slaagpercentage (bv. 95% concordante resultaten), andere laboratoria geven een objectieve beschrijving bijvoorbeeld “identieke resultaten” wat overeenkomt met een slaagpercentage van 100%. Probeer voor de opstelling van de aanvaardbaarheidscriteria vage omschrijvingen zoals “juist”, “goed”, “adequaat”, “voldoende” te vermijden. Dergelijke omschrijvingen zouden zo goed mogelijk moeten worden geobjectiveerd en gedefinieerd (SMART: Specific Measurable (Achievable) Relevant and Time-bound). Vertaal ze bijvoorbeeld naar “geen scheurtjes” (in geval de kwaliteit van het snijden wordt geverifieerd), “geen luchtbellen” (in geval de kwaliteit van het monteren wordt geverifieerd), enz. Overigens zouden laboratoria moeten streven naar een 90% tot 95% concordantie tussen de nieuwe test en de oude of met een andere gevalideerde test. In geval van zeldzamer gebruikte methoden kunnen de volgens de literatuur te verwachte resultaten als criterium worden gehanteerd.(4,12) Een literatuurstudie is dan ook aangewezen om het acceptatiecriterium voor de concordantiestudie in het kader van de verificatie van de juistheid te bepalen. Daarenboven dient te worden opgemerkt dat de bekomen concordantie (zowel voor juistheidstesten, precisietesten, e.a.) afhankelijk is van het aantal geteste stalen. Hoe groter de validatieset, hoe hoger het percentage concordantie dat kan worden bekomen.(4,5)

Ook voor periodieke evaluaties in het kader van de **continue validatie** van de onderzoeksmethode (bv. EKE, interpersonele tuning, correlatiestudie met andere methode) dienen vooropgestelde aanvaardbaarheidscriteria te worden vastgelegd. In een procedure kan worden uitgewerkt hoe de resultaten van periodieke evaluaties in het kader van de continue validatie worden opgevolgd, welke maatregelen er worden genomen indien niet wordt voldaan aan de aanvaardbaarheidscriteria en hoe afwijkende resultaten worden geregistreerd en opgevolgd.

Voor de evaluatie van de coupes/resultaten wordt soms een **scoringssysteem** toegepast (bv. SAM (“Specificiteit, Achtergrond, Morfologie”) scoringssysteem waarbij voor elke geëvalueerde coupe/resultaat een score wordt toegekend). Indien een dergelijke werkwijze wordt toegepast voor de beoordeling van de coupes/resultaten, is het noodzakelijk om duidelijk en voorafgaand vast te leggen vanaf welke globale score (gemiddelde score van alle beoordeelde coupes) de uitgevoerde verificatie-/validatietesten als geslaagd worden beschouwd.

Er wordt aangeraden om in elk validatiedossier en voor elke uitgevoerde verificatie/validatietest een duidelijk overzicht te geven van de resultaten per coupe/glaasje en per run, met terugkoppeling naar het verwachte kleurpatroon en/of resultaat. Beschrijf zo duidelijk en zo objectief mogelijk welke en hoe weefsel- en celstructuren aankleuren en vermijd vage omschrijvingen zoals “OK”, “gevalideerd”, enz. Anderzijds kunnen ook digitale beelden en/of foto’s aan het validatiedossier en/of ruwe data worden toegevoegd. In geval de resultaten niet in het validatiedossier worden toegevoegd, dient naar de ruwe data en de bijhorende bijlages te worden verwezen. Een tussentijdse conclusie na elke uitgevoerde verificatie/validatietest in functie van de vooropgestelde aanvaardbaarheids-criteria wordt aanbevolen.

Een onderzoeksmethode wordt **vrijgegeven** voor uitvoering in routine op het moment dat het validatiedossier wordt vrijgegeven door de bevoegde patholoog, technisch verantwoordelijke of laboratoriumdirecteur. In ongeveer één derde van de laboratoria was niet duidelijk wanneer het validatiedossier werd vrijgegeven. Vaak was de datum die werd vermeld in de koptekst sterk afwijkend van de uitvoeringsdata van de verificatie-/validatietesten en/of de datum vermeld in de eindconclusie. Er wordt aangeraden om alle data duidelijk weer te geven en in de koptekst minstens het versienummer en de datum van publicatie van het validatiedossier te vermelden naast of in plaats van de datum van aanmaak, de printdatum e.a.

Een validatiedossier van een onderzoeksmethode dient te worden beschouwd als een levend document dat regelmatig wordt bijgewerkt. Resultaten in het kader van een herverificatie/hervalidatie of een periodieke verificatie/validatie kunnen aan het validatiedossier worden toegevoegd. Zo niet, wordt er aangeraden om in het validatiedossier van de onderzoeksmethode te verwijzen naar de plaats waar de

resultaten van de herverificatie-/hervalidatietesten en/of van de periodieke verificatie/validatie kunnen worden geconsulteerd.

Bijkomende periodieke evaluaties in het kader van een **continue verificatie/validatie** hebben tot doel om aan te tonen dat de onderzoeksmethode geschikt blijft voor de beoogde toepassing. De uitgebreidheid van een continue validatie is afhankelijk van de onderzoeksmethode. Een uitgebreidere periodieke verificatie van de effectiviteit van een moleculair biologische methode of een predictieve immunohistochemische methode is meer aangewezen in vergelijking met de periodieke verificatie van een niet-predictieve immunohistochemische methode of een basiskleuring. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een periodieke interpersonele tuning (bv. voor Allredscore, Ki-67 tellingen, pH3 mitosetellingen, score HER2/Neu 1+/2+/3+, score van de amplificatie, enz.), een periodieke correlatiestudie met een andere methode (bv. IHC-ISH),... Eventueel kan ook een periodiek populatie-onderzoek uitgevoerd worden wat voor een extra meerwaarde zorgt in het kader van de continue validatie van de onderzoeksmethode.

In hoofdstuk 6 wordt een voorbeeld gegeven van een Nederlandstalig en een Franstalig validatiedossier waarvoor respectievelijk een score 92% en 88% werd toegekend.

## 5 Individuele resultaten

De onderstaande tabellen bevatten de individuele resultaten en opmerkingen van en voor de deelnemers (waarbij elke deelnemer wordt weergegeven door zijn anoniem deelnemersnummer).

### 5.1 Procedure validatie van onderzoeksmethoden

#### DEEL I

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		0.5	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd. Minimum aantal te testen stalen enkel bij comments?	0.5	Niet duidelijk wie de validatie uitvoert, wie validatiedossier opstelt en wie de coupes/resultaten beoordeelt en conclusies formuleert.
1		0	Paragraaf 1 van bijlage 6 niet uitgewerkt voor methoden in de pathologische anatomie. Welke testen uitvoeren voor ter verificatie van performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Herhaalbaarheid? Specificiteit? Sensitiviteit? Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
1		0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)? Niet uitgewerkt voor methoden in de pathologische anatomie.	0.5	Niet uitgewerkt voor anatomopathologische testen.	1	Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Juistheid? Specificiteit? Sensitiviteit?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	Wie stelt validatiedossier op?

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Aantal te testen stalen niet per performantiekarakteristiek uitgewerkt. Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	Wie stelt validatiedossier op?
1	Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	Wie voert de validatie uit?
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
1		1	Geen verificatie van precisie, robuustheid voor gestandaardiseerde methoden (CE/IVD)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0.5	Juistheid? Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
1	Juistheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	1		0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie voert de validatie uit?
1		0.5	Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)? Geen verificatie van precisie, robuustheid voor gestandaardiseerde methoden (CE/IVD)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0.5	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Niet uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van specificiteit en sensitiviteit.	0.5	Op welke basis wordt aantal stalen bepaald? Aantal te testen stalen niet per performantiekarakteristiek uitgewerkt. Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	Wie stelt validatiedossier op?

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Onvoldoende uitgewerkt welke performantiekarakteristieken getest worden indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt. Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0.5	Wie voert de validatie uit? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0.5	Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Onvoldoende uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. bepaling specificiteit, sensitiviteit,...)?	1		1	
0.5	Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd in 0000022, wel in moederprocedure?	1	De uit te voeren testen voor verificatie sensitiviteit en specificiteit zouden gedetailleerder kunnen worden uitgewerkt, conform juistheid en precisie.	1	Aantal te testen stalen niet voor alle performantiekarakteristieken uitgewerkt.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
1	Robuustheid? Definitie juistheid niet correct gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Onvoldoende uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. bepaling specificiteit, sensitiviteit,...)?	0.5	Op welke basis wordt aantal stalen bepaald? Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
1	Juistheid? Sensitiviteit?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
1		0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Op welke basis wordt bepaald: aantal stalen en hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd? Aantal te testen stalen niet voor alle performantiekarakteristieken uitgewerkt.	1	
1	Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd. Performantiekarakteristieken opgesomd in sjabloon, niet gedefinieerd in een procedure?	0.5	Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie voert de validatie uit?
1	Verwezen naar het lastenboek.	1	Verwezen naar lastenboek	1	Verwezen naar lastenboek.	1	
1	Sensitiviteit? Specificiteit? Robuustheid?	0.5	Welke performantiekarakteristieken testen indien wordt afgeweken van de voorschriften van de fabrikant/leverancier of indien in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt?	1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
1	Juistheid? Robuustheid?	0.5	Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)? Geen verificatie van precisie voor gestandaardiseerde methoden (CE/IVD)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie voert de validatie uit?
1		1	Geen verificatie van precisie, robuustheid voor gestandaardiseerde methoden (CE/IVD) immunohistochemie?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie voert de validatie uit?
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0.5	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Niet uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van specificiteit en sensitiviteit.	0.5	Op welke basis wordt aantal stalen bepaald? Aantal te testen stalen niet per performantiekarakteristiek uitgewerkt. Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	
1		1		1		0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
0.5	Niet alle performantiekarakteristieken zijn juist gedefinieerd: herhaalbaarheid, intermediaire precisie, robuustheid, meetonzekerheid ...	0.5	Onvoldoende uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. bepaling specificiteit, sensitiviteit,...)?	1		1	
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
1		0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	Wie stelt validatiedossier op?

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		1	Geen verificatie van precisie, robuustheid voor gestandaardiseerde methoden (CE/IVD)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	1	De uit te voeren testen voor verificatie sensitiviteit, interferentie/kruisreactiviteit, robuustheid en contaminatie zouden ook kunnen worden uitgewerkt, conform juistheid en precisie.	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	
0	Verskillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Verschil tussen herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid niet beschreven. Specificiteit? Sensitiviteit? Robuustheid? Definities van de performantiekarakteristieken staan wel vermeld in het validatiedossier. Worden beter opgenomen in de algemene validatieprocedure.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
0.5	Herhaalbaarheid? Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Slechts één staal wordt uitgetest? Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	Wie stelt validatiedossier op?
1	Robuustheid?	1		1		1	
0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Juistheid? Specificiteit? Sensitiviteit? Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Onvoldoende uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. bepaling specificiteit, sensitiviteit,...)?	0.5	Op welke basis wordt aantal stalen bepaald? Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0	Verskillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
0	Verskillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Slechts twee stalen worden uitgetest? Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	
0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Juistheid? Specificiteit? Sensitiviteit? Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie voert de validatie uit?



Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Sensitiviteit? Specificiteit? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	1	De uit te voeren testen voor verificatie sensitiviteit, interferentie/kruisreactiviteit, robuustheid en contaminatie zouden ook kunnen worden uitgewerkt, conform juistheid en precisie.	0.5	Niet altijd duidelijk op welke basis aantal stalen bepaald wordt? Aantal te testen stalen niet voor alle performantiekarakteristieken uitgewerkt. Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	
0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen
1	Juistheid? Sensitiviteit?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
1	Robuustheid? Definitie juistheid niet correct gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Op welke basis wordt aantal stalen bepaald? Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0.5	Sensitiviteit? Specificiteit? Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd	0.5	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt?	1		1	Wie voert de validatie uit?
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd. Onvoldoende uitgewerkt voor anatomopathologische testen (herhaalbaarheid, juistheid, robuustheid,...)	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)? Niet uitgewerkt voor methoden in de pathologische anatomie.	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd. Niet uitgewerkt voor anatomopathologische testen.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1	Juistheid? Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Onvoldoende uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. bepaling specificiteit, sensitiviteit,...)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0.5	Niet duidelijk wie de validatie uitvoert, wie validatiedossier opstelt en wie de coupes/resultaten beoordeelt en conclusies formuleert.
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit) enkel uitgewerkt voor HER2, niet in het algemeen?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0.5	Niet duidelijk wie de validatie uitvoert, wie validatiedossier opstelt en wie de coupes/resultaten beoordeelt en conclusies formuleert.
1		1		1		1	Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Herhaalbaarheid? Specificiteit? Sensitiviteit? Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
1		1	Geen verificatie van precisie, robuustheid voor gestandaardiseerde methoden (CE/IVD) immunohistochemie?	1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Juistheid? Specificiteit? Sensitiviteit?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Onvoldoende uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. bepaling specificiteit, sensitiviteit,...)?	0.5	Op welke basis wordt aantal stalen bepaald? Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
1	Sensitiviteit? Specificiteit? Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)? Niet uitgewerkt voor methoden in de pathologische anatomie.	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd. Niet uitgewerkt voor anatomopathologische testen.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie.
1	Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	
1		0.5	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt?	1		1	Wie voert de validatie uit?

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1	Robuustheid? Definities sensitiviteit en specificiteit ontbreken.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	1	Aantal te testen stalen niet voor alle performantiekarakteristieken uitgewerkt.	0.5	Niet duidelijk wie de validatie uitvoert, wie validatiedossier opstelt en wie de coupes/resultaten beoordeelt en conclusies formuleert.
1	Juistheid? Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	Wie stelt validatiedossier op?
0.5	Sensitiviteit? Specificiteit? Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd	1	Geen bepaling specificiteit, sensitiviteit bij validatie? Geen correlatiestudie?	1		1	
0.5	Sensitiviteit? Specificiteit? Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
0	Verschillende performantiekarakteristieken en hun definities niet beschreven	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	Wie stelt validatiedossier op?
1		1	Geen verificatie van precisie, robuustheid voor gestandaardiseerde methoden (CE/IVD)? Niet uitgewerkt welke testen uitgevoerd worden ter verificatie van specificiteit en sensitiviteit.	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	0.5	Niet duidelijk wie de validatie uitvoert, wie validatiedossier opstelt en wie de coupes/resultaten beoordeelt en conclusies formuleert.
0.5	Robuustheid? Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd. Wel gedefinieerd in SOP BHB.H07-B.2, V.5: van toepassing in labo klinische biologie.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	1		0.5	Wie voert de validatie uit? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
1		1		1		0.5	Niet duidelijk wie de validatie uitvoert, wie validatiedossier opstelt en wie de coupes/resultaten beoordeelt en conclusies formuleert.
1		1		1		1	
1		0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?
1		1		1	Aantal te testen stalen niet voor alle performantiekarakteristieken uitgewerkt.	1	Wie beoordeelt de coupes/resultaten en formuleert conclusies?

Performantiekarakteristieken		Methodologie		Frequentie/aantal stalen		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd. Onvoldoende uitgewerkt voor anatomopathologische testen (specificiteit, sensitiviteit, juistheid, robuustheid,...)	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)? Niet uitgewerkt voor methoden in de pathologische anatomie.	0.5	Niet uitgewerkt voor anatomopathologische testen.	0.5	Wie stelt validatiedossier op? Wie voert de validatie uit?
1	Juistheid? Robuustheid?	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd en minimum aantal te testen stalen.	1	
0.5	Opgesomde performantiekarakteristieken worden niet gedefinieerd.	0	Welke performantiekarakteristieken testen indien gestandaardiseerde methoden (CE gelabelde kits) vs. gewijzigde of in eigen beheer ontwikkelde methoden worden gebruikt? Welke testen uitvoeren ter verificatie van welke performantiekarakteristieken (bv. negatieve controles kleuren ter bepaling v.d. specificiteit)?	0.5	Niet beschreven hoeveel keer eenzelfde test (bv. inter run) wordt uitgevoerd.	1	Wie stelt validatiedossier op?

## DEEL II

Registratie en archivering		Structuur validatiedossier		Hervalidatie/herverificatie		Continue validatie	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		0	Niet beschreven	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Planning? Criteria? Conclusies?...	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Keuze materiaal (reagentia, toestel)? ...	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	
1		1		1	Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken opnieuw geverifieerd worden.	1	

Registratie en archivering		Structuur validatiedossier		Hervalidatie/herverificatie		Continue validatie	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. periodieke interpersonele tuning indien van toepassing, wijziging lotnummer).
1		1	Er wordt enkel verwezen naar de sjabloon.	0.5	Niet duidelijk wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard. De bewaring van validatiedossier is enkel beschreven voor immunohistochemie.	1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	1	Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1	Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
1		1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven
1		1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	
1		1	Er wordt enkel verwezen naar de sjabloon.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0	Niet beschreven	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na software upgrade,...) en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. EKE, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven

Registratie en archivering		Structuur validatiedossier		Hervalidatie/herverificatie		Continue validatie	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Planning? Resultaten? Conclusies?...	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïntegreerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïntegreerd?, aantal stalen?).	1	
1		0.5	Sjabloon validatiedossier werd ontvangen, maar is de structuur ervan beschreven in een procedure en/of wordt naar dit sjabloon verwezen?	0.5	Niet beschreven wanneer een hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
1		1		1	Aantal stalen?	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Planning? Criteria? Resultaten? Conclusies?...	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
1		1		1	Niet duidelijk of hervalidatie/herverificatie bij paragraaf 6.2 een volledige hervalidatie betreft (cfr. tabel).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	1		0.5	Niet duidelijk of een hervalidatie wordt uitgevoerd na defect toestel en na upgrade software. Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïntegreerd, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1	Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Keuze materiaal (reagentia, toestel)? Criteria? ...	1	Welke prestatiekenmerken testen na defect toestel, groot onderhoud, upgrade software,...?	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1	Criteria?	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïntegreerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		0	Niet beschreven	1	Niet duidelijk of er ook hervalidatie plaatsvindt na defect/onderhoud toestel.	1	

Registratie en archivering		Structuur validatiedossier		Hervalidatie/herverificatie		Continue validatie	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Onduidelijk beschreven hoe en waar ruwe data worden geregistreerd en gearcheveerd.	1	Er wordt enkel verwezen naar de sjabloon. Validatieplan indien van toepassing?	0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearcheveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	1	Er wordt enkel verwezen naar de sjabloon. Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1	Niet duidelijk dat validatierapport in infoland wordt bewaard.	1		1	Aantal stalen?	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearcheveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0	Niet beschreven	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearcheveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Planning? Criteria? Conclusies?...	0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	1	Criteria?	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	
0.5	Niet beschreven hoe en waar ruwe data worden geregistreerd en gearcheveerd.	1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearcheveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0	Niet beschreven	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
1		0	Niet beschreven	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. EKE, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	1		1	Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken opnieuw geverifieerd worden.	0	Niet beschreven
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	1		1	Aantal stalen?	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).

Registratie en archivering		Structuur validatiedossier		Hervalidatie/herverificatie		Continue validatie	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen
0	Niet duidelijk hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	1	Validatieplan indien van toepassing?	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na defect toestel, na software upgrade,...) en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven
0.5	Niet beschreven hoe en waar ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd.	1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	
0.5	Niet beschreven hoe en waar ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt en enkel opgesteld voor hervalidatie: Doel? Keuze materiaal (reagentia, toestel)? Planning? Criteria?...	0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0.5	Niet beschreven hoe en waar ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd.	0	Niet beschreven. (enkel structuur rapport voor continue validatie)	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		0.5	Niet duidelijk welke gegevens in een validatierapport worden vermeld in vergelijking met de planning.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		1	Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
0.5	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd.	1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	IQC? Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven



Registratie en archivering		Structuur validatiedossier		Hervalidatie/herverificatie		Continue validatie	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	1	Er wordt enkel verwezen naar de sjabloon. Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0.5	Waar wordt validatiedossier bewaard?	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Keuze materiaal (reagentia, toestel)? Criteria? ...	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na defect toestel, na software upgrade,...). Niet duidelijk welke prestatiekenmerken opnieuw geïdentificeerd worden.	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1	Niet duidelijk dat resultaten ook in validatierapport worden vermeld	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na software upgrade,...) en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïdentificeerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	1	Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
1		1		1	Niet duidelijk welke prestatiekenmerken opnieuw geïdentificeerd worden.	0	Niet beschreven
0.5	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd.	1	Criteria?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
0	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd en waar validatiedossiers worden bewaard.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Keuze materiaal (reagentia, toestel)? Planning? ...	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
0.5	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearchiveerd.	0	Niet beschreven	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na software upgrade,...) en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïdentificeerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven
1		1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïdentificeerd?, aantal stalen?).	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		1	Er wordt enkel verwezen naar de sjabloon. Validatieplan indien van toepassing?	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, ...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke prestatiekenmerken worden opnieuw geïdentificeerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven
1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Keuze materiaal (reagentia, toestel)? Criteria? ...	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven

Registratie en archivering		Structuur validatiedossier		Hervalidatie/herverificatie		Continue validatie	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		1	Er wordt enkel verwezen naar de sjabloon.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na defect toestel, na software upgrade,...) en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
0.5	Niet beschreven hoe en waar resultaten en ruwe data worden geregistreerd en gearhiveerd.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt: Doel? Keuze materiaal (reagentia, toestel)? Planning? ...	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging methode, na wijziging kloon, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		1		0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt hoe continue validatie verzekerd wordt (bv. IQC, periodieke interpersonele tuning indien van toepassing).
1		1		0.5	Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	1	Periodieke interpersonele tuning indien van toepassing?
1		1	Validatieplan indien van toepassing?	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
1		1		0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
0.5	Niet beschreven hoe en waar ruwe data worden geregistreerd en gearhiveerd.	0	Niet beschreven	0	Niet beschreven wanneer en hoe hervalidatie wordt uitgevoerd.	0	Niet beschreven
0.5	Niet beschreven hoe en waar ruwe data worden geregistreerd en gearhiveerd.	0	Niet beschreven	0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer hervalidatie wordt uitgevoerd (bv. na wijziging kloon, na defect toestel, na software upgrade,...). Niet beschreven hoe hervalidatie wordt uitgevoerd (welke performantiekarakteristieken worden opnieuw geverifieerd?, aantal stalen?).	0	Niet beschreven

### DEEL III

Vrijgave		Implementatie/ invoering in praktijk		Algemene opmerking		%
Score	Opmerking	Score	Opmerking			
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven			<b>60</b>
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		Procedure opgesteld voor analyses in de klinische biologie, niet voor analyses in de pathologische anatomie?	<b>27</b>
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	1				<b>33</b>

Vrijgave		Implementatie/ invoering in praktijk		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0.5	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven. Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1	Opleiding personeel indien van toepassing?		43
1	Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1	Opleiding personeel indien van toepassing?	Procedure opgesteld voor analyses in de klinische biologie, niet voor analyses in de pathologische anatomie?	70
1		0	Niet beschreven		57
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		40
1		1			83
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		40
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		70
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1	Opleiding personeel indien van toepassing?		53
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	1	Opleiding personeel indien van toepassing?		63
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0.5	Wijze waarop methode in praktijk wordt gebracht onvoldoende uitgewerkt: opleiding personeel indien van toepassing, aanpassingen SOPs, logboek, onderhoudsschema's,...?		57
1		0	Niet beschreven		50
1		1			47
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0.5	Wijze waarop methode in praktijk wordt gebracht onvoldoende uitgewerkt: aanpassingen SOPs, logboek, onderhoudsschema's, LIS...?		47
0.5	Niet duidelijk hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		50
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	1			83
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		13
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		53
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		43
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		57
1		0.5	Wijze waarop methode in praktijk wordt gebracht onvoldoende uitgewerkt: opleiding personeel indien van toepassing, aanpassingen SOPs, logboek, onderhoudsschema's, LIS...?		73
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	1		Geen procedure ingediend, enkel een sjabloon.	40
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1			93
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		30

Vrijgave		Implementatie/ invoering in praktijk		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking		
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		80
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		77
1		0	Niet beschreven		50
1		0	Niet beschreven		80
0.5	Niet duidelijk hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		53
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		73
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		33
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		67
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		50
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1			90
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		0
0.5	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven. Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1	Opleiding personeel indien van toepassing?		50
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0.5	Wijze waarop methode in praktijk wordt gebracht onvoldoende uitgewerkt: opleiding personeel indien van toepassing, aanpassingen SOPs, logboek, onderhoudsschema's, LIS...? Er wordt enkel verwezen naar een ckecklijst.		47
1		0	Niet beschreven		80
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1			60
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		7
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		33
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	1			50
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1			80
0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen		0
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		43
1	Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		47
0.5	Niet duidelijk hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		60
0.5	Onvoldoende uitgewerkt wanneer validatiedossier wordt vrijgegeven of niet. Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		40

Vrijgave		Implementatie/ invoering in praktijk		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven	Deze procedure beschrijft enkel de continue validatie van analyses	17
1		0.5	Wijze waarop methode in praktijk wordt gebracht onvoldoende uitgewerkt: aanpassingen SOPs, logboek, onderhoudsschema's, LIS...?		47
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	1		Procedure opgesteld voor analyses in de klinische biologie, niet voor analyses in de pathologische anatomie?	30
1	Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	0	Niet beschreven		60
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		43
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	1			93
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0.5	Wijze waarop methode in praktijk wordt gebracht onvoldoende uitgewerkt: aanpassingen SOPs, logboek, onderhoudsschema's, LIS...?		47
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		53
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		43
1	Niet duidelijk wanneer (na positieve evaluatie v.d. resultaten) validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1			67
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven	Procedure opgesteld voor analyses in de klinische biologie, niet voor analyses in de pathologische anatomie?	23
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	1			57
1		0	Niet beschreven		57
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		40
0	Niet beschreven wanneer, hoe en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven.	1			37
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	1	Opleiding personeel indien van toepassing?		80
1		0	Niet beschreven		43
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		23
1		0	Niet beschreven		80
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		43
1		0.5	Wijze waarop methode in praktijk wordt gebracht onvoldoende uitgewerkt: opleiding personeel indien van toepassing, aanpassingen SOPs, logboek, onderhoudsschema's, LIS...?		87
1		0	Niet beschreven		73
1		0	Niet beschreven		63
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		67
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven. Welke acties worden ondernomen indien de criteria niet worden behaald?	1		Procedure opgesteld voor analyses in de klinische biologie, niet voor analyses in de pathologische anatomie?	47
0.5	Niet duidelijk wanneer en hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	1	Opleiding personeel indien van toepassing?		37
1	Niet duidelijk hoe validatiedossier wordt vrijgegeven.	0	Niet beschreven		40
				<b>Gemiddelde score</b>	<b>52</b>

## 5.2 Validatiedossier van een onderzoeksmethode

### DEEL I

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		1		1	Er wordt verwezen naar de bijsluiters. Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: niet duidelijk voor welke doeleinden de methode wordt toegepast, toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	1	Interpersonele tuning?	1	
1		1		0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0.5	Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	1	
1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		1		0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	1	Juistheid: juistheid van image processor geverifieerd, EKE, maar geen correlatiestudie met vorig toestel?	1	
0	Niet beschreven	0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)? Niet consequent beschreven in elk validatiedossier.	0.5	Onvolledig uitgewerkt in verschillende validatiedossiers. Dossier immuno: lotnummer(s) en toestel ontbreekt, HPV: toestel ontbreekt.	0.5	OK voor validatie HPV. De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt in validatiedossier immuno. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0.5	OK voor validatie HPV. Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven in validatiedossier immuno (enkel optimalisatie van de test?)
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0	Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE,...)?	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven (enkel optimalisatie?) bv. bij paragraaf 6. O.b.v. de performantiekarakteristiek die dient te worden geverifieerd (bv. juistheid, precisie), zou de opzet en wijze van de test moeten worden uitgeschreven.

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	0.5	OK voor initiële validatie. Voor hervalidatiedossier: Correlatiestudie met oud toestel? Verificatie herhaalbaarheid, intermediaire precisie?	1	
0.5	Niet duidelijk of het om een initiële validatie gaat van een nieuwe methode, een historische validatie van een bestaande methode, een hervalidatie,...?	0	Niet beschreven	1		0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		0	Niet beschreven	1	Kloon niet vermeld.	1		1	Fixatieduur: vgl. weefsel met overfixatie met zelfde weefselstuk gefixeerd tss 6-72u?
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0.5	Niet ingevuld. Geen mogelijkheid tot vermelding lotnummer(s) en toestel.	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid (specificiteit, sensitiviteit, interlaboratorium vgl., EKE,...), intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0	Niet beschreven	0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven (enkel weergegeven in tabelvorm) bv. bij paragrafen E, G, H,...
1		1		0.5	Lotnummer(s) niet vermeld. Kleurtoestel niet vermeld.	1		0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. bij paragrafen 3.6, 3.7,...
0	Niet beschreven	0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1	Kloon niet vermeld.	1		0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	0.5	Herhaalbaarheid? Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. intermediaire precisie (voor eenzelfde toestel uitgetest?),... O.b.v. de performantiekarakteristiek die dient te worden geverifieerd (bv. juistheid, precisie), zou de opzet en wijze van de test moeten worden uitgeschreven.
1		1		0	Niet beschreven	0.5	Juistheid niet geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiemateriaal, EKE,...)?	1	
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. bij paragrafen 6.1.2, 6.2,...

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: niet duidelijk voor welke doeleinden de methode wordt toegepast.	0.5	Onvolledig uitgewerkt: lotnummer(s) ontbreken, informatie over gebruikte reagentia voor kleuring (fabrikant/leverancier, lotnummer,...) en toestel kleuring ontbreekt.	1		1	Geen herhaalbaarheids- en intermediaire precisietesten ter bepaling van de precisie?
1		0	Niet beschreven	0.5	Geen toestel vermeld.	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. hoe wordt de test uitgevoerd?, welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren, welke niet...?
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	1		1		1	
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1	Interpersonele tuning?	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. in rapport validatie HER2, hoeveel keer wordt test herhaald ter bepaling van intermediaire precisie?
0.5	Is niet vermeld in FO-LG-009 en wel in FO-LG-003?	1		1		0.5	Juistheid niet geverifieerd (bv. vgl. met vooropgestelde criteria, vgl. met ander labo, andere/vorige methode, EKE...)? Herhaalbaarheid?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0	Niet beschreven	1		1	Lotnummer(s) niet consequent vermeld.	1		1	Opzet en wijze waarop testen op maagbiopten werden uitgevoerd niet duidelijk beschreven.
1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.	0	Niet beschreven	1		1	
1		0	Niet beschreven	1	Fabrikant(en)/leverancier(s) reagentia niet vermeld. Lotnummers vermeld in ruwe data.	0.5	Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE,...)?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0	Niet beschreven	1		1	Er wordt verwezen naar de analytische fiches. Lotnummers niet vermeld in validatiedossier.	0.5	Herhaalbaarheid? Interpersonele tuning? Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven, slechts zeer beknopte beschrijving in de titel.
1		0	Niet beschreven	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0.5	Niet ingevuld validatiedossier.	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.



Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Niet duidelijk of het om een initiële validatie gaat van een nieuwe methode, een historische validatie van een bestaande methode, een hervalidatie,...?	1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
0.5	Niet duidelijk of het om een initiële validatie gaat van een nieuwe methode, een historische validatie van een bestaande methode, een hervalidatie,...?	0	Niet beschreven	1		1		0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: niet duidelijk voor welke doeleinden de methode wordt toegepast.	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0	Niet beschreven	1		1	Er wordt verwezen naar de bijsluiters. Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
0	Niet beschreven	0.5	Onvolledig uitgewerkt: niet duidelijk voor welke doeleinden de methode wordt toegepast.	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	0.5	Juistheid niet geverifieerd (bv. specificiteit, sensitiviteit, vgl. met ander labo, andere/vorige methode, EKE,...)?	0.5	Sommige de te verifiëren performantiekarakteristieken werden verkeerd geïnterpreteerd zoals bv. herhaalbaarheid, intermediaire precisie, robuustheid,...
0	Niet beschreven	0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	0.5	Toestel niet vermeld. Lotnummer(s) niet consequent vermeld.	1		1	
1		1		1	Er wordt verwezen naar de ruwe data. Kloon niet vermeld.	1		1	
0.5	Niet duidelijk of het om een initiële validatie gaat van een nieuwe methode, een historische validatie van een bestaande methode, een hervalidatie,...?	1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	0.5	Juistheid niet geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, EKE,...)?	1	Niet duidelijk hoe intermediaire precisie werd geverifieerd: ≠ tijdstip, = technoloog; ≠ tijdstip, ≠ technoloog; ≠ lotnummer;...?

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: niet duidelijk voor welke doeleinden de methode wordt toegepast. Klinisch nut KRAS/NRAS niet beschreven.	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: doeleinde van de methode niet duidelijk beschreven.	0.5	Lotnummer(s) en toestel niet vermeld.	0.5	Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden. Juistheid (vgl. met vorige methode, al dan niet invloed op kleuringen, interlaboratoriumvgl,...), en intermediaire precisie (ander toestel) onvoldoende geverifieerd. Herhaalbaarheid (coupes eenzelfde dikte en eenzelfde kwaliteit op zelfde toestel/MLT)?	0.5	Vergelijking met product van huidige fabrikant/leverancier? Invloed op kleuringen? O.b.v. de performantiekarakteristiek die dient te worden geverifieerd (bv. juistheid, precisie), zou de opzet en wijze van de test moeten worden uitgeschreven.
1		0	Niet beschreven	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
0	Niet beschreven	1		1		0.5	Herhaalbaarheid? Intermediaire precisie?	1	Vgl. met ISH: welk geaccrediteerd laboratorium?
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting effect van mutatie/klinisch nut?	1		1	Interpersonele tuning (% en mm <sup>2</sup> tumor)?	1	
1		1		0.5	Informatie over gebruikte reagentia (gebruikte primers/probes, fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	1		1	
0	Niet beschreven	1		0	Niet beschreven	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid (specificiteit, sensitiviteit, interlaboratorium vgl., EKE,...), intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		0	Niet beschreven	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0.5	Herhaalbaarheid? Niet altijd duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0	Niet beschreven	1		1		0.5	Herhaalbaarheid? Intermediaire precisie?	1	
1		0	Niet beschreven	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	1		1	
0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0	Niet beschreven	0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1	Kloon niet vermeld.	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	1		0.5	Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. specificiteit, sensitiviteit, vgl. met ander labo, andere/vorige methode, EKE,...)?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		0	Niet beschreven	1		0.5	Juistheid niet geverifieerd (bv. specificiteit, sensitiviteit, vgl. met ander labo, andere/vorige methode, EKE,...)?	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. bij paragraaf 3.2.: welk weefsel/celstructuur kleurt pos en neg voor welk antilichaam?
1		0	Niet beschreven	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt.	1	Wat is ATL?
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid (specificiteit, sensitiviteit, interlaboratorium vgl., EKE,...), intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie,... niet geverifieerd?	0.5	O.b.v. de performantiekarakteristiek die dient te worden geverifieerd (bv. intra-run en inter-run voor bepaling precisie), zou de opzet en wijze van de test moeten worden uitgeschreven.
1		0	Niet beschreven	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid (specificiteit, sensitiviteit, interlaboratorium vgl., EKE,...), intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0.5	Niet duidelijk of het om een initiële validatie gaat van een nieuwe methode, een historische validatie van een bestaande methode, een hervalidatie,...?	1		1	Fabrikant(en)/leverancier(s) reagentia niet vermeld.	1		1	
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0.5	Lotnummer(s) en toestel niet vermeld.	0.5	Juistheid niet geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, EKE,...)?	1	

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		0	Niet beschreven	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
1		1	Vermeld in bijsluiters maar niet expliciet naar verwezen.	0.5	Er wordt verwezen naar de bijsluiters. Lotnummer(s) en toestel niet vermeld.	0.5	Herhaalbaarheid? Intermediaire precisie? Niet altijd duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven (enkel optimalisatie?) bv. welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren, welke niet...? O.b.v. de performantiekarakteristiek die dient te worden geverifieerd (bv. juistheid, precisie), zou de opzet en wijze van de test moeten worden uitgeschreven.
0.5	Niet duidelijk of het om een initiële validatie gaat van een nieuwe methode, een historische validatie van een bestaande methode, een hervalidatie,...?	1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0.5	Juistheid onvoldoende uitgewerkt: Geen gedocumenteerde correlatiestudie IHC 2+ en 3+ vs. FISH? Vgl. 2 toestellen? Interpersonele tuning?	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting effect van mutatie/klinisch nut?	1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	
1		1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	0.5	Intermediaire precisie? Niet altijd duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	0	Opzet en wijze waarop de verschillende testen worden uitgevoerd niet beschreven.
0	Niet beschreven	1		1	Kloon niet vermeld.	0.5	Herhaalbaarheid? Intermediaire precisie? Niet altijd duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	1	
1		1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. bij paragrafen 2.2 (≠ tijdstip, = technoloog; ≠ tijdstip, ≠ technoloog; ≠ lotnummer;...?), 2.5 (testen uitgevoerd van dag 1 t.e.m. dag 6?), 2.6 (welke IHC?),...
1	Niet duidelijk beschreven dat een nieuwe methode/toestel wordt geïmplementeerd.	1		0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	1		0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. voor verificatie juistheid, sensitiviteit, specificiteit,...

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		0	Niet beschreven	1	Fabrikant(en)/leverancier(s) reagentia niet vermeld.	0.5	Onvoldoende uitgewerkt. Juistheid: specificiteit en sensitiviteit geverifieerd, maar geen EKE, interlaboratoriumvgl...? Intermediaire precisie? Herhaalbaarheid?	1	
1		1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1	Juistheid: vgl. met andere vorige methode/fabrikant/leverancier uitgevoerd a.d.h.v. vroegere patiëntenstalen met gekend resultaat, maar geen interlaboratoriumvgl en/of EKE?	1	Intermediaire precisie van de 2 toestellen niet geverifieerd? Indien ander fixatief valideren: zelfde stuk weefsel fixeren in formol en ander fixatief en resultaten met elkaar vgl.
1		0	Niet beschreven	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven (enkel optimalisatie?) bv. welk weefsel/celstructuur kleurt pos en neg voor welk antilichaam? O.b.v. de performantiekarakteristiek die dient te worden geverifieerd (bv. juistheid, precisie), zou de opzet en wijze van de test moeten worden uitgeschreven.
0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	0.5	Informatie over gebruikte reagentia (fabrikant/leverancier, lotnummer, kloon indien van toepassing,...) ontbreekt.	0.5	Intermediaire precisie? Niet duidelijk welke performantiekarakteristieken geverifieerd worden.	1	
0.5	Niet duidelijk of het om een initiële validatie gaat van een nieuwe methode, een historische validatie van een bestaande methode, een hervalidatie,...?	0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1		1		1	Fixatieduur: vgl. weefsel met overfixatie met zelfde weefselstuk gefixeerd tss 6-72u?
1	Niet duidelijk beschreven dat een nieuwe methode wordt geïmplementeerd.	1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven bv. bij paragraaf 3.2.1 (hoeveel stalen, hoeveel runs,...)
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1		1		1	Intermediaire precisie van de vier toestellen niet geverifieerd? Interne positieve controle aanwezig, negatieve controle niet meegenomen? Voor precisie: slechts 2x getest vs. 3x zoals beschreven in SOP?
1		0	Niet beschreven	0	Niet beschreven	1		1	
0.5	Hervalidatie in validatiedossier vs. historische validatie in validatieplan?	1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	0.5	Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE,...)?	1	Robuustheid: kleuring vers gesneden coupes vgl. met kleuring blanco coupes na 1 week bewaring?
1		1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	

Doel van de validatie		Toepassingsgebied van de methode		Toestel/ reagens		Performantiekarakteristieken		Beschrijving uitgevoerde testen	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		0.5	Onvolledig uitgewerkt: niet duidelijk welke eiwitten/structuren worden aangekleurd en hun relatie met de ziekte.	1		0	De te testen performantiekarakteristieken niet beschreven en uitgewerkt. Juistheid onvoldoende geverifieerd (bv. vgl. met ander labo, andere/vorige methode, referentiestalen/stalen met gekende resultaten, EKE...)? Intermediaire precisie, herhaalbaarheid,... niet geverifieerd?	0.5	Opzet en wijze van verschillende testen niet duidelijk beschreven.
0	Niet beschreven	0.5	Onvolledig uitgewerkt: toelichting te detecteren doelwit (functie?)?	1	Fabrikant/leverancier antilichaam niet vermeld.	1		1	
1		1		1	Lotnummer(s) niet vermeld.	1		1	

## DEEL II

Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Staalnummers niet consequent beschreven bij elke uitgevoerde test (bv. optimalisatietesten). Expressieniveau (neg, zwak pos, pos) niet duidelijk voor elk patiëntenstaal. Niet duidelijk of voor validatietesten (maagadenocarcinomen)/optimalisatietesten zwak positieve stalen werden meegenomen.	1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. robuustheid, precisie, EKE,...).	0.5	Niet consequent beschreven bij elke uit te voeren test wie de validatie uitvoert en wie de coupes beoordeelt (bv. validatie, robuustheid, precisie,...).
1	Oorsprong weefsel niet vermeld.	1	Niet vermeld in paragraaf 10.2.	1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
1	De gebruikte stalen werden geanonimiseerd. Niet duidelijk of de oorspronkelijke staalnummers van deze stalen met nieuwe nummering nog traceerbaar zijn?	1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. diagnostische concordantiestudie...). Niet duidelijk vanaf welke score de test als geslaagd wordt beschouwd.	1	Niet duidelijk welke patholoog de coupes beoordeelt.
0	Niet beschreven	0	Niet duidelijk hoeveel stalen er werden getest.	0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Algemene validatiecriteria uitgewerkt, geen aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor elke uit te voeren test.	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?).
1		1		1		0.5	Algemene validatiecriteria uitgewerkt, geen aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor elke uit te voeren test.	1	Welke 2 cytotechnologen?
1		1		0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)

Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Welke vereisten worden gesteld aan "goed" en "duidelijk" (Welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren en hoe)? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	0.5	Niet vermeld wie de coupes beoordeelt.
1	Staalnummers vermeld in de ruwe data?	1		1		1	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd in het hervalidatiedossier.	0.5	Niet consequent beschreven bij elke uit te voeren test wie de validatie uitvoert (bv. in paragrafen 7.2.1, 7.2.3...). Niet duidelijk welke patholoog de coupes beoordeelt.
1		1		0.5	Weefseltypen waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	1		1	
1	Oorsprong weefsel niet vermeld. Ook stalen maag?	1		1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet consequent beschreven bij elke uit te voeren test wie de coupes beoordeelt.
0	Niet beschreven	0	Niet duidelijk hoeveel stalen er werden getest. Niet ingevuld.	1		0.5	Niet duidelijk welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren en welke niet. Niet ingevuld.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
0.5	Staalnummers (bv. paragrafen A en B) en oorsprong weefsel (bv. paragrafen C en D) niet consequent beschreven bij elke uitgevoerde test.	1		1	Welk fixatief?	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
1	Oorsprong weefsel niet vermeld. Niet duidelijk of voor de validatietesten/optimalisatietesten zwak positieve stalen werden meegenomen.	1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. juistheid, intermediaire precisie, in paragraaf 6,...).	0.5	Niet consequent beschreven bij elke uit te voeren test wie de validatie uitvoert en wie de coupes beoordeelt (bv. in paragrafen 3.6, 3.7, 3.9,...).
1	Oorsprong weefsel enkel vermeld bij paragraaf 9. Niet vermeld bij staalnummers.	1		0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet vermeld wie de coupes beoordeelt.
1		1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. in paragraaf 5.1. punt 4-7, ...).	1	
1		1		1		1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1	Oorsprong weefsel niet vermeld.	1		0.5	Weefseltypen waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	0.5	Welke vereisten worden gesteld aan "juist", "goed" en "aanvaardbaar" (bv. 100% identieke resultaten als criterium precisie? Welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren?)? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	0.5	Niet consequent beschreven bij elke uit te voeren test wie de coupes beoordeelt (bv. in paragrafen 6.1.3, 6.1.4,...).

Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1	Niet duidelijk vermeld dat stalen in 3.3.3b urinestalen betreffen.	1		1		1		0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1	Oorsprong weefsel niet vermeld.	1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?). Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1		1		0.5	Weefseltypes waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. intermediaire precisie, herhaalbaarheid, EKE,...).	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?). Niet vermeld wie de coupes beoordeelt.
1		1		1		1		0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert in validatierapport HER2. Niet duidelijk wie de coupes beoordeelt.
0.5	Enkel oorsprong weefsel is vermeld, niet de staalnummers.	1		0.5	Welk fixatief?	0.5	Algemene validatiecriteria uitgewerkt, geen aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor elke uit te voeren test.	0.5	Niet vermeld wie de coupes beoordeelt.
1		1		1		1		0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?).
0	Niet beschreven	0	Niet duidelijk hoeveel stalen er werden getest.	0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Welke vereisten worden gesteld aan "juist" en "evengoed" (bv. 100% identieke resultaten als criterium precisie?, geen luchtbellens als criterium juistheid?)? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	1	
0.5	Oorsprong weefsel niet consequent vermeld bij de staalnummers.	1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Algemene validatiecriteria uitgewerkt, geen aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor elke uit te voeren test. Welke vereisten worden gesteld aan "minstens evengoed" (Welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren?)? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	1	
1		1		0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
0	Staalnummers en oorsprong weefsel niet ingevuld. Er wordt een onderscheid gemaakt in expressieniveau (pos, neg).	0.5	Niet ingevuld. 2 of 5 stalen en dit voor elke te verifiëren performantiekarakteristiek?	0.5	Weefseltypes waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd. Matrix niet ingevuld.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?). Niet ingevuld.



Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1	Oorsprong weefsel niet vermeld (bv. bij paragraaf 4b.).	1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. in paragrafen 4a, 4b, 4e, 4f,...).	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1		1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet vermeld wie de coupes beoordeelt.
1		1		0.5	Weefseltypes waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?).
1	Oorsprong weefsel niet consequent beschreven bij elke uitgevoerde test (bv. paragrafen 2.3, 3.2.1). Niet duidelijk of voor de validatietesten/optimalisatietesten zwak positieve stalen werden meegenomen.	1		1		1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
0.5	Enkel oorsprong weefsel is vermeld, niet de staalnummers. Sommige testen worden uitgevoerd op blokken van de EKE Sciensano en niet op huid.	1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
1	Geen positieve stalen bij bepaling precisie?	1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. intermediaire precisie, herhaalbaarheid, EKE,...).	1	
1		1		0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0.5	Welke vereisten worden gesteld aan "goede herhaalbaarheid", "goede reproduceerbaarheid"...? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1	Expressieniveau (pos, zwak pos, neg) niet beschreven.	1		1	Welk fixatief?	1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1	Oorsprong weefsel niet vermeld.	1		0.5	Weefseltypes waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	1		1	
1		1		1	Welk fixatief?	0.5	Welke vereisten worden gesteld aan de "kwaliteit" van de coupes (bv. geen scheurtjes)? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	1	
1		1		1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)

Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1	Niet beschreven bij paragraaf 3.1.	1	Niet vermeld in paragraaf 3.1.	0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1		1		1		1		1	
0.5	De gebruikte stalen werden geanonimiseerd. Niet duidelijk of de oorspronkelijke staalnummers van deze stalen met nieuwe nummering nog traceerbaar zijn? Welk staal is de positieve controle, welk staal de negatieve, welk staal de interne controle,...?	1		1		1		1	
0	Niet beschreven	0	Niet duidelijk hoeveel stalen er werden getest.	1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
0.5	Enkel staalnummers zijn weergegeven. Oorsprong weefsel?	1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. intermediaire precisie, ...).	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1		0.5	Slechts 1 staal maag?	0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. concordantiestudie,...).	0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
0.5	Enkel staalnummers zijn weergegeven. Oorsprong weefsel? Bepaling juistheid dient ook te gebeuren op routinestalen aangezien een ander fixatief wordt gebruikt in vgl. met EKE stalen.	1		1	Type fixatief heel laat in validatiedossier (besluit) vermeld.	0.5	Algemene validatiecriteria uitgewerkt, geen aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor elke uit te voeren test.	1	
0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen
1	Niet duidelijk of stalen met gekende resultaten werden geanalyseerd.	1		1		0.5	Algemene validatiecriteria uitgewerkt, geen aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor elke uit te voeren test.	0.5	Niet vermeld wie de coupes beoordeelt.
1		1		0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
0.5	Oorsprong weefsel niet vermeld. Expressieniveau (pos, neg, zwak pos) niet consequent beschreven bij elke uitgevoerde test bv. paragraaf 3.2.	0	Niet duidelijk hoeveel stalen er werden getest.	0.5	Gebruik paraffinecoupes enkel vermeld in resultatensectie van paragraaf 3.4. Welk fixatief?	0.5	Enkel aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor interpersonele tuning en voor enkele performantiekarakteristieken onder paragraaf 3.3, niet voor alle andere testen (bv. herhaalbaarheid, intermediaire precisie).	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1		1		1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
0	niet beschreven	0	Niet duidelijk hoeveel stalen er werden getest.	0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)

Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Enkel oorsprong weefsel is vermeld, niet de staalnummers.	0.5	Slechts één staal ter verificatie van alle performantiekenmerken?	1	Welk fixatief?	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
0	Niet beschreven in validatiedossier cytologie. Oorsprong weefsel en expressieniveau (pos, zwak pos, neg) niet beschreven in validatiedossier immuno.	0.5	Niet duidelijk hoeveel stalen er werden getest in validatiedossier cytologie.	0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1	Geen leverstalen ter verificatie kleuring glycogeen?	1		1		0.5	Algemene validatiecriteria uitgewerkt, geen aanvaardbaarheidscriteria vastgelegd voor elke uit te voeren test.	1	
1	Oorsprong weefsel niet vermeld.	1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Aanvaardbaarheidscriteria enkel vermeld in de conclusie, niet vooraf vastgelegd.	1	
1	Oorsprong weefsel niet vermeld.	1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	1		0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1	Expressieniveau (pos, neg) niet beschreven.	1		0.5	Verwezen naar Slide Detail Report. Weefseltypes waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
0.5	Staalnummers en oorsprong weefsel niet consequent beschreven bij elke uitgevoerde test (bv. bij paragrafen 3.2, 3.3, 3.4) .	1		0.5	Weefseltypes waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1	Staalnummers niet vermeld.	1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. intermediaire precisie, herhaalbaarheid...).	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1		1		1		1		1	
1	Geen positieve stalen in vergelijkingsstudie met andere methode/toestel?	1		1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?).
1	Niet duidelijk of voor de validatietesten/optimalisatietesten zwak positieve stalen werden meegenomen.	1		0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. interpersonele tuning, EKE...).	0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
0.5	Staalnummers en oorsprong cytologisch materiaal niet consequent beschreven bij elke uitgevoerde test.	1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. in paragraaf 2.4...).	0.5	Niet consequent beschreven bij elke uit te voeren test wie de validatie uitvoert en wie de coupes beoordeelt (bv. in paragrafen 2.2, 2.4, 2.9...).

Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
0.5	Enkel beschreven voor optimalisatie kleuring HE. Geen staalnummers vermeld bij bepaling precisie. Juistheid, sensitiviteit, specificiteit?	0.5	Aantal stalen niet beschreven bij elke te testen performantiekarakteristiek (bv. juistheid, sensitiviteit, specificiteit).	0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Er wordt verwezen naar de procedure. Niet duidelijk welke vereisten worden gesteld aan "minstens even goed dan de referentiemethode" voor bepaling precisie. Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?). Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1		1		0	Niet beschreven (FFPE? Weefseltype?)	0.5	Welke vereisten worden gesteld aan "adequate aankleuring" (Welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren?)? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1	Oorsprong weefsel niet consequent vermeld bij de staalnummers. Niet duidelijk of voor de validatietesten/optimalisatietesten zwak positieve stalen werden meegenomen.	1	Voor validatie: slechts 4 stalen i.p.v. 5 zoals beschreven in SOP?	0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	1	
0	Niet beschreven	0.5	Slechts één staal of 2 stalen ter verificatie van alle performantiekarakteristieken? Specificeer "enkele".	0.5	Weefseltypen waarop kleuring(en) kunnen worden toegepast, niet gespecificeerd.	0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. herhaalbaarheid...). Niet duidelijk welke weefsel/celstructuren moeten aankleuren en welke niet voor bepaling specificiteit en sensitiviteit.	0.5	Niet duidelijk welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (welke MLT, welke pathologen?).
1		1		1		0.5	Welke vereisten worden gesteld aan "goede kwaliteit" m.b.t. morfologie en kleuring? Probeer zoveel mogelijk te objectiveren.	0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1	Oorsprong weefsel niet vermeld. Enkel negatieve stalen bij test i.v.m. fixatieduur en ander fixatief (8.5.2 en 8.5.5), geen positieve?	1		1		1		0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
0.5	Niet duidelijk welk geanonimiseerd nummer bij welk staalnummer behoort. Oorsprong weefsel?	1		1	Welk fixatief?	1		0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1		1		1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)
1		1		1		1		0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
0.5	Enkel staalnummers zijn weergegeven. Oorsprong weefsel?	0.5	Slechts één staal ter verificatie van alle performantiekarakteristieken? Niet duidelijk hoeveel stalen er werden geëvalueerd ter verificatie van de interpersonele tuning.	1	Welk fixatief?	1	Best "optimaal, goed, gemiddeld en onvoldoende" definiëren.	1	
1		1		0.5	Niet gespecificeerd of het FFPE materiaal betreft.	1		0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)

Soort stalen		Aantal stalen		Matrix		Criteria		Betrokken medewerkers	
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking
1		1		1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0.5	Niet vermeld wie de validatie uitvoert.
1		1		1		0.5	Aanvaardbaarheidscriteria niet voor alle uit te voeren testen vastgelegd (bv. interpersonele tuning, herhaalbaarheid, intermediaire precisie, EKE...).	1	
1		1		1		0	Geen aanvaardbaarheidscriteria voor slagen van elke test vastgelegd.	0	Niet beschreven welke medewerkers betrokken zijn bij de validatie (uitvoerders, beoordeelaars?)

### DEEL III

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. optimalisatie longadenocarcinoma, validatie maagadenocarcinomen,...)	1	Voor optimalisatietesten wordt er niet consequent een overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	1		0.5	Goedkeuringsdatum (= vrijgavedatum?) niet ingevuld.	1	Eventueel periodiek populatie-onderzoek?		85
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1		1		0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 01/06/2016 of 08/09/2016?	0.5	Geen periodieke interpersonele tuning? Niet duidelijk of er periodiek een populatie-onderzoek plaatsvindt.		75
0.5	Beter exacte data vermelden i.p.v. periode.	1		1		1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.		87
1		0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 04/12 (jaartal?) of 04/07/2017?	1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.		40

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run (behalve in paragraaf 5), enkel een conclusie.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1		0.5	Niet duidelijk of periodiek wordt deelgenomen aan EKE en waar de resultaten zullen worden geregistreerd.		77
0.5	OK voor validatiedossier immuno. Validatiedossier HPV: niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. validatietest,...)	0.5	Geen resultaten van optimalisatietesten vermeld. Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run. Er worden niet consequent tussentijdse conclusies opgesteld.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier is niet beheerd document.	46
1		0.5	Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (Wat is OK? Wat moet aankleuren?)	1		0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 05/04/2016 (vóór uitvoering testen?) of 29/09/2016?	1			56
1		1		1		1		1			92
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld. Niet ingevuld.	0.5	In validatiedossier niet verwezen naar validatieonderzoek/ruwe data.	1		1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	De dossiers VD en VO zouden kunnen worden samengevoegd.	60
1		0.5	Er wordt niet consequent een overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run (bv. paragrafen 5,6), enkel een conclusie.	1		1		0.5	Geen periodieke verificatie effectiviteit methode op maag? Niet duidelijk of periodieke interpersonele tuning en periodieke opvolging van correlatie IHC-ISH plaatsvindt. Eventueel periodiek populatie-onderzoek?		79
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld. Niet ingevuld.	0	Resultaten en conclusies niet vermeld.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	0.5	Vrijgavedatum niet ingevuld.	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier niet ingevuld en niet vrijgegeven. Niet duidelijk welk antigen gedetecteerd wordt.	19

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
1		0	De resultaten per glaasje/coupe en tussentijdse conclusies worden niet vermeld (enkel melding van gevalideerd en eventuele opmerkingen). Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (Wat moet aankleuren?)? Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald.	1		0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 19/09/2016 (vóór uitvoering testen?) of 29/09/2016?	0.5	Niet duidelijk of periodiek wordt deelgenomen aan EKE en waar de resultaten zullen worden geregistreerd.		63
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 3.6, 3.7, 3.9...)	1		1		1		0.5	Niet duidelijk of periodieke interpersonele tuning en periodieke opvolging van correlatie IHC-ISH plaatsvindt voor alle gevalideerde analyses in dit validatiedossier. Eventueel periodiek populatie-onderzoek?		81
1		0.5	Er wordt niet consequent een overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie (bv. paragrafen 9 en 11). Er wordt niet consequent een tussentijdse conclusie opgesteld (bv. paragrafen 1 en 2). Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (Wat is OK? Wat moet aankleuren?). Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1		0.5	Niet duidelijk of periodiek wordt deelgenomen aan EKE en waar de resultaten zullen worden geregistreerd.		62
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe in paragraaf 5.1 punt 4 t.e.m.6. Er wordt niet verwezen naar de ruwe data/formulier validatiegegevens. Er worden niet consequent tussentijdse conclusies opgesteld (bv. paragraaf 5.1 punt 4 t.e.m. 7.).	1		1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		73

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
1		1		1		0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 31/05/2013 of 29/07/2016?	1			81
1		0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run (enkel melding van goedkeuring door patholoog), enkel een conclusie.	1		0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld.	1			67
1		1		1		0.5	Door wie vrijgegeven?	0.5	In validatiedossier niet verwezen naar EKE-resultaten.	"EQA resultaten Thin Prep Stain" is geen beheerd document?	85
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot specificiteit en sensitiviteit. Er worden geen tussentijdse conclusies opgesteld.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	1	Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier betreft verificatie na lotnummerwijziging, geen validatiedossier ontvangen van een initiële of historische validatie.	40
1		0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	0.5	Door wie vrijgegeven? Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 18/08/2016, vóór uitvoering van de testen in september?	0.5	Niet duidelijk waar resultaten van periodieke deelname aan EKE zullen worden geregistreerd.		67
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. validatie,...)	0.5	Er worden geen tussentijdse conclusies opgesteld. Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (Wat is gevalideerd? Wat moet aankleuren?)? Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald.	1		0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 11/04/2014 (vóór uitvoering testen?) of 30/04/2015?	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		75
0.5	Beter exacte data vermelden i.p.v. periode.	0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1	Datum vrijgave vermeld maar niet ingevuld bij conclusie.	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		56



Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. optimalisatietesten en verificatie juistheid)	0.5	Resultaten paragraaf 4.3.1? Er wordt niet consequent verwezen naar de bijlages/ruwe data.	1	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt na validatie op maag.	0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 03/06/2015 of 06/09/2016? Vrijgave HPV vermeld in vrijgavecertificaat HER2?	0.5	Geen periodieke verificatie juistheid methode op maag? Geen periodieke interpersonele tuning? Eventueel periodiek populatie-onderzoek?		81
1		0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	1		0.5	Door wie vrijgegeven? Validatiedossier pas vrijgegeven (26/09/2016) 3 maanden na vrijgave methode (30/06/2016)? Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.	IQ en OQ in toestelvalidatie dossier ontbreken.	58
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. herhaalbaarheid, intermediaire precisie, hervalidatie Jones kleuring,...)	0.5	Voor optimalisatietesten worden er geen tussentijdse conclusies opgesteld. Niet duidelijk welk protocol optimaal wordt bevonden. Voor verificatie precisie, vgl. met manuele methode en validatie Ziehl en Jones kleuring: er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie. In het algemeen niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald.	1		1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		56
1	Niet vermeld bij paragraaf 2.1.	1		0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	1		0.5	Geen periodieke interpersonele tuning? Geen periodieke opvolging correlatie IHC-ISH? Eventueel periodiek populatie-onderzoek?	Onduidelijk dossier. Combinatie validatie IHC en ISH? Verandering van kloon? Waarom sprong van discussie 1 naar discussie 4?	62
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld. Niet ingevuld.	0	Resultaten en conclusies niet vermeld. Niet ingevuld.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	0.5	Vrijgavedatum niet ingevuld.	0.5	Niet duidelijk of periodiek wordt deelgenomen aan EKE. Niet ingevuld.	Validatiedossier niet ingevuld en niet vrijgegeven. Niet duidelijk welk antigen gedetecteerd wordt.	29

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1		1		0.5	Door wie vrijgegeven?	1			83
1		0.5	Er wordt niet consequent een overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run (bv. paragrafen 3, 9, 11), enkel een conclusie. Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (Wat is OK? Wat moet aankleuren?). Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 01/07/2016 (vóór uitvoering testen?) of 04/08/2016?	0.5	Niet duidelijk of periodiek wordt deelgenomen aan EKE en waar de resultaten zullen worden geregistreerd.		54
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. sensitiviteit en specificiteit, robuustheid, interpersonele tuning,...).	1		1		1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		67
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 3.2.3, 3.2.4, 4, 6,...)	1	Niet duidelijk of ook maagstalen worden geanalyseerd tijdens de interpersonele tuning.	1		1	Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	0.5	Geen periodieke verificatie effectiviteit methode op maag? Niet duidelijk of periodieke interpersonele tuning plaatsvindt. Eventueel periodiek populatie-onderzoek?		87
1		0	De resultaten per glaasje/coupe en tussentijdse conclusies worden niet vermeld (enkel melding van voldaan en gevalideerd). Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (Wat moet aankleuren)? Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	0.5	Datum vrijgave van elke methode niet vermeld.	1		Beter algemene procedure en validatiedossiers van elke methode apart beheren.	52
1		1		0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	1		1			79
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1		1		1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		77

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	1		1	Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		75
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 5.2, 7...)	1	Geen tussentijdse conclusie opgesteld bij paragrafen 5.1 en 5.3.	1		0.5	Door wie vrijgegeven?	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		81
1		1		0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.	Validatiedossier dat werd ontvangen betreft eerder marktonderzoek, geen validatiedossier van een methode.	79
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 2.1.1, 2.1.2.1, 2.1.2.3, 2.1.3, 2.1.4,...)	1		1		1		0.5	In validatiedossier niet verwezen naar EKE-resultaten.		79
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1	In paragraaf 3.1 wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe, enkel een conclusie.	1		1		0.5	Niet duidelijk welk resultaat aan EKE-organisator wordt bezorgd (dat van één patholoog? Of gemiddeld resultaat van alle pathologen?). Niet duidelijk of periodieke interpersonele tuning en periodieke opvolging van correlatie IHC-ISH plaatsvindt. Eventueel periodiek populatie-onderzoek?		77
1		1		1		1		0.5	Niet duidelijk of succes rate periodiek zal worden geëvalueerd. Geen periodieke deelname aan EKE?		94

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
1		1		1		1	Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	0.5	Niet duidelijk of periodiek wordt deelgenomen aan EKE en waar de resultaten zullen worden geregistreerd.		88
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld. Niet ingevuld.	0	Resultaten en conclusies niet vermeld.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier betreft eerder een werkprocedure, geen initiële of historische validatie.	23
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0	De resultaten per glaasje/coupe en tussentijdse conclusies worden niet vermeld (enkel ja, nee, OK).	1		0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 25/08/2016 of 13/09/2016?	1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.	Validatiedossier betreft hervalidatie naar aanleiding v/e afwijking, geen initiële of historische validatie.	46
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1		1		0.5	Door wie vrijgegeven? Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	0.5	Geen periodieke verificatie juistheid methode op maag? Niet duidelijk of periodieke interpersonele tuning en periodieke opvolging van correlatie IHC-ISH plaatsvindt. Eventueel periodiek populatie-onderzoek?		67
1		0.5	Er worden geen tussentijdse conclusies opgesteld. Bij intermediaire precisie wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run. Voor beoordeling coupes kunnen criteria van Sciensano worden gebruikt.	0.5	Waarom wordt gekozen voor incubatietijd 1'30" terwijl resultaten incubatietijd 1'45" beter zijn?	1		0.5	Niet duidelijk waar resultaten van periodieke deelname aan EKE zullen worden geregistreerd.		73
0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen	0	Niet deelgenomen		0
0.5	Beter exacte data vermelden i.p.v. periode.	0.5	Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald. Er is geen tussentijdse conclusie opgesteld.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		56

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Er worden geen tussentijdse conclusies opgesteld.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: datum goedkeuring niet ingevuld of 01/06/2016, vóór aanmaak van nieuwe prepkit op 27/09/2016?	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		38
1		0.5	Wat zijn de te verwachten resultaten per antilichaam onder paraaf 3.2? Paragraaf 3.4: hoewel herhaalbaarheid in 2-voud werd uitgetest, slechts 1 resultaat vermeld? Niet voor alle paragrafen resultaten vermeld bv. bij 3.6 Interpersonele tuning. Er worden niet consequent tussentijdse conclusies opgesteld (bv. paragrafen 3.2 en 3.6).	0.5	Niet duidelijk welke maatregelen genomen worden bij afwijkende resultaten voor CD10, CD30, CD68,... (paragraaf 3.2) waarvoor toch geconcludeerd wordt dat die in routine mogen worden gebruikt.	0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 11/05/2015 (vóór uitvoering testen?) of 14/06/2016?	0.5	In validatiedossier niet verwezen naar EKE-resultaten. Hoe wordt gegarandeerd dat elk antilichaam in validatiedossier periodiek wordt geëvalueerd? Termijn van periodieke EKE vastleggen. Welk alternatief wordt voorzien indien in de vastgelegde termijn geen EKE werd georganiseerd?		50
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Niet duidelijk wat zwak, goed en uitstekend is.	0.5	Niet duidelijk welke methode zal worden gebruikt m.b.t. gal.	1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.		65
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier betreft periodieke evaluatie van de kwaliteit van de kleuring en jaarrapport, geen initiële of historische validatie. Niet duidelijk welk antigen gedetecteerd wordt.	12

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
1		0.5	Voor test A: slechts resultaat van 1 glaasje vermeld terwijl er 4 glaasjes werden gekleurd? Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald. Voor test B: niet vervolledigd.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld. Er wordt enkel een vrijgavedatum vermeld per uitgevoerde test?	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier is geen beheerd document. De validatie is niet volledig afgewerkt. De validatie van de keratinekleuring is nog niet uitgevoerd.	35
0.5	Niet vermeld in validatiedossier cytologie.	0.5	Er wordt niet consequent een overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie. Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (Wat is OK? Wat moet aankleuren?). Niet duidelijk wat de te verwachten resultaten moeten zijn en of de criteria werden behaald. Resultaten en conclusies niet vermeld in validatiedossier cytologie.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten (in het kader van de validatie van de kleuringen/methoden) uitgewerkt.	1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier dat werd ontvangen betreft eerder marktonderzoek, geen validatiedossier van een methode. Validatietesten uitgevoerd op het demotoestel? Niet meer gevalideerd na levering definitief toestel?	29
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. sensitiviteit, specificiteit, herhaalbaarheid, intermediaire precisie,...)	0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten (antwoorden op gestelde vragen op pg. 5/8) per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 01/08/2016 (vóór uitvoering testen?) of 23/09/2016?	0.5	Geen periodieke deelname aan EKE?		77
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1		1		1		0.5	Resultaten EKE niet opgenomen in validatiedossier zoals wordt beschreven in FE-QUA-20? Geen periodieke interpersonele tuning, geen periodieke opvolging correlatie IHC-ISH? Eventueel periodiek populatieonderzoek?	Beter validatieformulier en validatiedossier samenvoegen in één dossier.	65

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 3.4, 3.6...)	1		1		0.5	Validatiedossier pas goedgekeurd (26/09/2016) 5 maanden na ontvangst EKE-resultaten (21/04/2016)? Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	0.5	Geen periodieke verificatie juistheid methode op maag? Geen populatieonderzoek zoals vermeld in paragraaf 1.3? Geen periodieke opvolging correlatie IHC-ISH?		77
1		1		1		1		0.5	Niet duidelijk of periodiek wordt deelgenomen aan EKE en waar de resultaten zullen worden geregistreerd.	Validatiedossier is een niet beheerd document.	73
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld. Niet ingevuld.	0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie.	1		1		1			79
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. herhaalbaarheid, intermediaire precisie,...)	0.5	Resultaten voor bepaling herhaalbaarheid en intermediaire precisie?	1		0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld.	0.5	Geen periodieke interpersonele tuning? Eventueel periodiek populatieonderzoek?	Validatiedossier is een niet beheerd document.	58
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 3.5...). Beter exacte data vermelden i.p.v. periode.	1		0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld.	1			81
1		0.5	Er worden geen tussentijdse conclusies opgesteld.	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld.	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier is een niet beheerd document.	52
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1	Resultaten paragraaf 3.1.1?	1		0.5	Validatiedossier pas goedgekeurd (27/09/2016) 5 maanden na uitvoering interpersonele tuning? Validatiedossier vrijgegeven op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano?	1	Eventueel periodiek populatieonderzoek?		75

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Er wordt niet consequent een overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie. Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de methode (Wat is OK, welke resultaten moeten worden bekomen)? Beoordeling niet uitgewerkt zoals beschreven in LAP_2_06_PR01_FE1. Niet duidelijk tot welke test de ruwe data behoren.	0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.		75
1		0.5	Er wordt geen overzicht gegeven van de resultaten per glaasje/coupe en per run, enkel een conclusie. Resultaten voor bepaling juistheid, sensitiviteit en specificiteit? Resultaten van botboorbiopsies, PAP,...?	0.5	Besluitvorming m.b.t. correlatiestudie met vroegere methode wordt vermeld, maar is niet uitgewerkt (resultaten?) in het validatiedossier.	0.5	Vrijgavedatum niet ingevuld.	0.5	In validatiedossier niet verwezen naar EKE-resultaten. Niet duidelijk of voor alle kleuringen in validatiedossier wordt deelgenomen aan EKE.	Bijlage is een niet beheerd document.	56
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	0.5	Niet duidelijk wat de resultaten zijn met betrekking tot de kleuring (specificiteit, sensitiviteit en morfologie). Er worden geen tussentijdse conclusies opgesteld. Niet consequent verwezen naar ruwe data (bv. addendum 2 bij primaire validatie).	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld.	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?	Validatiedossier en addenda zijn niet beheerde documenten.	48
1		1		0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		77



Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
1		0	Resultaten en conclusies niet vermeld.	1		0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld.	0.5	Er wordt geen jaarlijks overzicht gegeven van de resultaten van de deelname aan EKE. Niet duidelijk in welk jaar de resultaten van de EKE vermeld in validatiedossier bekomen werden. Minder goede EKE-resultaten worden niet vermeld? Niet duidelijk waar resultaten van hervalidatie zullen worden geregistreerd.		40
0.5	Enkel datum beoordeling is vermeld, niet datum van uitvoering.	0.5	Er worden geen tussentijdse conclusies opgesteld. Geen resultaten van correlatiestudie met ander toestel, hoewel dit wel gepland is zoals beschreven in validatieplan? Er wordt niet duidelijk verwezen naar de ruwe data (naam document en plaats).	0	Geen eindconclusie uitgewerkt.	1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.	Validatiedossier is een niet beheerd document.	65
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 8.1, 8.2, 8.3, 8.5.2, 8.5.3, 8.5.4...). Beter exacte data vermelden i.p.v. enkel de weekdays.	1		1		1		0.5	Niet duidelijk of periodieke interpersonele tuning, periodieke opvolging van correlatie IHC-ISH en periodiek populatie-onderzoek plaatsvindt.		88
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld. Niet ingevuld.	0.5	Niet duidelijk of resultaten betrekking hebben op de matrix borst en/of maag (cf. paragraaf 1).	1		0.5	Door wie vrijgegeven? Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 02/02/2016 of 22/02/2016?	1			79
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld. Niet ingevuld.	1		0.5	Geen eindconclusie m.b.t. de bekomen resultaten uitgewerkt.	1		0.5	In validatiedossier niet verwezen naar EKE-resultaten.		75

Datum uitvoering		Resultaten en tussentijdse conclusies		Eindconclusie		Vrijgave		Continue validatie/verificatie		Algemene opmerking	%
Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking	Score	Opmerking		
1		1	Kan het zijn dat er een fout staat bij score NEU, moet dit niet 3+ zijn i.p.v. 1+?	1		1		1	Niet van toepassing in dit validatiedossier.		87
1		0.5	Niet duidelijk tot welke uitgevoerde test(en) de resultaten in "Kleuringrapport" behoren.	1		0.5	Niet duidelijk wanneer validatiedossier werd vrijgegeven: 31/08/2016, 23/09/2016 of 28/09/2016, op de dag dat het werd bezorgd aan Sciensano? Validatieplan goedgekeurd na validatiedossier?	1			79
0	Uitvoeringsdatum van elke uitgevoerde test niet vermeld.	1		1		0.5	Door wie vrijgegeven?	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		77
0.5	Beter exacte data vermelden i.p.v. periode.	1		0.5	Besluitvorming m.b.t. correlatiestudie met vroegere methode wordt vermeld, maar is niet uitgewerkt (resultaten?) in het validatiedossier.	0	Wanneer (datum) en door wie validatiedossier wordt vrijgegeven niet vermeld.	0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode?		56
1	Niet vermeld bij scorevalidatie.	1		0.5	Niet duidelijk hoe wordt omgegaan met overgefixeerde stalen.	1		0.5	Geen periodieke interpersonele tuning? Waar zijn resultaten periodieke correlatie IHC-ISH raadpleegbaar?		83
0.5	Niet voor elke test vermeld wanneer de test werd uitgevoerd (bv. paragrafen 4.3.2, 4.3.3, 4.3.7...)	1		1		1		0	Geen periodieke verificatie van de effectiviteit van de methode? Geen periodieke interpersonele tuning?		79

<b>Gemiddelde score</b>	<b>65</b>
-------------------------	-----------

## 6 Voorbeelden

### 6.1 Procedure validatie van onderzoeksmethoden



#### 1. Inleiding en doel

---

Deze procedure is bedoeld als handleiding bij de implementatie van nieuwe testmethoden. Vooral een nieuwe of gewijzigde methode in de routine wordt gebruikt, dient deze te worden gevalideerd of geverifieerd. Dit wordt gedocumenteerd in een dossier. De methodevalidatie of -verificatie kan alleen uitgevoerd worden met vrijgegeven apparatuur (zie de procedure ['Beheer van apparatuur'](#)).

#### 2. Toepassingsgebied

---

Deze procedure is van toepassing voor alle kwalitatieve of semi-kwantitatieve methoden.

#### 3. Definities en termen

---

- Validatie: het bepalen van de prestatiekenmerken (meestal door de leverancier)
- Verificatie: het onafhankelijk controleren van de prestatiekenmerken door het laboratorium

#### 4. Methode

---

##### 4.1 Algemeen

Het laboratorium gebruikt methodes die de behoeften dekken van de gebruikers van de laboratoriumdiensten en die geschikt zijn voor de uitgevoerde testen (zie ook de procedure ['Dienstverleningsafspraken'](#)). Waar mogelijk worden technieken gebruikt die gepubliceerd zijn in vaktijdschriften, tekstboeken of internationale, nationale of regionale richtlijnen.

##### 4.2 Vrijgave van nieuwe methodes

Alle methoden worden geregistreerd in de lijst ['Methoden en technieken'](#).

Bij de vrijgave van nieuwe methoden dienen de volgende elementen aan bod te komen (zie ook ['Checklist vrijgave methode'](#)).

##### a) Validatie en verificatie

Voor een gestandaardiseerde methode (bv. een CE gelabelde kit die gebruikt wordt volgens het voorschrift van de producent of een methode die volledig wordt uitgevoerd volgens een norm) volstaat een implementatievalidatie of verificatie. De methode mag gerapporteerd worden als 'volgens <beschrijving van de gebruikte kit of toegepaste norm>'. De prestatiekenmerken zijn reeds gekend bij de producent en dienen binnen de eigen laboratoriumomgeving, met eigen omstandigheden (zoals pre-analytische, analytische en post-analytische fase, personeelsleden, omgevingscondities, hulpmiddelen,...) te worden uitgetest om te verzekeren dat vergelijkbare resultaten verkregen worden.

Volgende onderzoeksmethoden dienen te worden gevalideerd door het laboratorium:



P-0034 - Een onbeheerde afdruk van dit document is enkel geldig op: 23/09/2016

Pagina 1/6

- een standaardmethode die buiten het oorspronkelijke toepassingsgebied gebruikt wordt (de methode wordt als 'afgeleid van' gerapporteerd)
- een zelf-ontwikkelde methode (een methode die door het laboratorium geheel zelf is ontwikkeld en waarvan de prestatiekenmerken nog niet zijn vastgelegd; de methode wordt als 'eigen methode' gerapporteerd)
- een standaardmethode die gewijzigd wordt (een gevalideerde methode waarin ten gevolge van bepaalde omstandigheden een wijziging is aangebracht waarbij beoogd wordt om de oorspronkelijke prestatiekenmerken te beïnvloeden)

De validatie wordt zo uitvoerig als nodig uitgewerkt zodat kan aangetoond worden (aan de hand van vooraf opgestelde objectieve criteria voor ieder prestatiekenmerk) dat de methode geschikt is voor de beoogde toepassing en dat er aan de vooropgestelde eisen wordt voldaan.

Werkwijze voor validatie/verificatie van analytische prestatiekenmerken:

Volgende analytische prestatiekenmerken kunnen voor kwalitatieve of semi-kwantitatieve methoden gecontroleerd worden (zie ook 'Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. Rabenau HF et al. Journal of Clinical Virology 40(2007) 93-94' en het CLSI protocol EP12-A2):

	Wat?	Hoe?
<b>Precisie</b>	<p>Een maat voor overeenkomst tussen verschillende testresultaten op hetzelfde monster zonder echt rekening te houden met wat het resultaat eigenlijk zou moeten zijn.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Herhaalbaarheid of intratestprecisie</i>: een maat voor de overeenkomst van herhaalde metingen op een aantal monsters uitgevoerd in eenzelfde test.</li> <li>- <i>Reproduceerbaarheid of intertestprecisie</i>: een maat voor de overeenkomst van herhaalde metingen op een aantal monsters uitgevoerd in verschillende testen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minstens 1 positief monster en 1 zwak positief monster worden minstens 3x getest in eenzelfde run.*</li> <li>- Minstens 1 positief monster en 1 zwak positief monster worden één maal getest in minstens 3 verschillende runs* (er kunnen ook gegevens gebruikt worden uit de eerstelijnscontrole).</li> </ul>
<b>Accuraatheid (juistheid)</b>	<p>De graad van conformiteit van de gemeten of berekende waarde met de 'echte' waarde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Klinische bruikbaarheid</i>: geeft het verband aan tussen een positieve testuitslag en het aanwezig zijn van de door de test onderzochte ziekte. Bij een goede test verhoogt de kans op ziekte als</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse van (commerciële) referentiemonsters (bij voorkeur 3 positieve, 3 zwak positieve en 3 negatieve referentiemonsters).</li> <li>- Vergelijking met de resultaten van een referentiemethode (bv. in het kader van een derdelijnscontrole).</li> <li>- Percent concordantie = 100% [(aantal echt positieven + aantal echt negatieven)/totaal aantal]</li> <li>- Onderzoek of de frequentie van het behalen van een positief resultaat overeenstemt met de te verwachte prevalentie van de onderzochte ziekte in de patiëntenpopulatie (door</li> </ul>

	<p>de test positief is en verlaagt de kans op ziekte bij een negatief resultaat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Klinische sensitiviteit</i>: Het vermogen van de test om de groep die door de 'gouden standaard' (gevalideerde referentiemethode) wordt gedefinieerd als positief als dusdanig te herkennen. Een test met een hoge sensitiviteit heeft weinig vals negatieve resultaten.</li> </ul>	<p>middel van een overzichtslst van de resultaten van een test).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse van 10 positieve en 10 laag positieve monsters.</li> <li>- De sensitiviteit wordt als volgt berekend: <math>100\% \left[ \frac{\text{aantal echt positieven}}{\text{aantal echt positieven} + \text{aantal fout negatieven}} \right]</math></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Klinische specificiteit</i>: Het vermogen van de test om de monsters die door de 'gouden standaard' (gevalideerde referentiemethode) als negatief worden gedefinieerd als dusdanig te herkennen. Een test met een hoge specificiteit heeft weinig vals positieve resultaten.</li> <li>- <i>Positieve voorspellende waarde</i>: Het deel van het aantal onderzochte monsters met een positief testresultaat dat ook door de 'gouden standaard' (gevalideerde referentiemethode) als positief wordt beschouwd.</li> <li>- <i>Negatieve voorspellende waarde</i>: Het deel van het aantal onderzochte monsters met een negatief testresultaat dat ook door de 'gouden standaard' (gevalideerde referentiemethode) als negatief wordt beschouwd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse van 20 negatieve monsters</li> <li>- De specificiteit wordt als volgt berekend: <math>100\% \left[ \frac{\text{aantal echt negatieven}}{\text{aantal fout positieven} + \text{aantal echt negatieven}} \right]</math></li> <li>- De positieve voorspellende waarde wordt als volgt berekend: <math>100\% \left[ \frac{\text{aantal echt positieven}}{\text{aantal echt positieven} + \text{aantal fout positieven}} \right]</math></li> <li>- De negatieve voorspellende waarde wordt als volgt berekend: <math>100\% \left[ \frac{\text{aantal echt negatieven}}{\text{aantal echt negatieven} + \text{aantal fout negatieven}} \right]</math></li> </ul>
<b>Robuustheid</b>	Hoe worden de prestatiekenmerken (reproduceerbaarheid en accuraatheid) beïnvloed door variabelen tijdens het uitvoeren van de testen?	Afhankelijk van de grootte van de variatie van de beïnvloedende factor
<b>Detectielimiet</b>	Wordt gedefinieerd als de laagste concentratie of het laagste expressieniveau dat met een redelijke zekerheid kan worden gedetecteerd.	Afhankelijk van de analyse
<b>Referentiewaarden</b>	De biologische referentiewaarden of klinische relevante cut-off waarden dienen te worden gedefinieerd en gedocumenteerd (vermelding van de bron van de referentiewaarden die voor de rapportering worden gebruikt). Gepubliceerde (literatuur, bijsluiters kits, ...) referentiewaarden moeten geverifieerd worden om na te gaan of de opgegeven referentiewaarden inderdaad ook gelden voor de patiëntenpopulatie van het laboratorium.	Minstens documentaire verificatie door: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inzicht in de achtergrond van (door de fabrikant) opgegeven referentiewaarden.</li> <li>- Vergelijking met referentieartikelen in de literatuur</li> <li>- Gedocumenteerde navraag bij de aanvragers i.v.m. de klinische bruikbaarheid</li> </ul>

<b>Tuning</b>	Voor microscopische testen moet de interpersonele concordantie aangetoond worden tussen alle personen die de test zullen beoordelen.	- Analyse van referentiemonsters (commercieel verkrijgbaar of bv. gebruikt in 3de lijns kwaliteitscontrole rondes).
---------------	--	---

\* Voor semi-kwantitatieve methoden worden bij voorkeur monsters getest met verschillende klinisch relevante niveaus van positiviteit (cfr. diagnostische categorieën).

De analytische prestatiekenmerken die moeten gecontroleerd worden, zijn afhankelijk van de methode die wordt gevalideerd/geverifieerd. Door de verantwoordelijke PA kan in functie van het toepassingsgebied van de test worden beslist om bijkomende testen uit te voeren.

	Herhaalbaarheid	Reproduceerbaarheid	Vergelijking met een referentiemethode	Populatie-onderzoek	Klinische specificiteit	Klinische sensitiviteit	Robuustheid	Detectielimiet	Referentiewaarden	Tuning
Gestandaardiseerde methode	x	x	x	x	-	-	x	-	x	x
Standaardmethode buiten toepassingsgebied	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x
Eigen methode	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gewijzigde gevalideerde methode	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x
Gevalideerde methode op een ander (zelfde of verschillend type) toestel	x	x	x	x	-	-	x	-	x	x

Door de verantwoordelijke PA (=technisch eindverantwoordelijke) wordt een dossier aangelegd. Aan het dossier wordt een code toegekend en een versienummer (zie procedure '[Identificatie, lay-out en inhoud van documenten](#)'). De dossiers worden beheerd in EPO. Het dossier bestaat minimum uit de volgende elementen:

<b>Plan:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Het type te valideren/verifiëren onderzoeksmethode</li> <li>- De te onderzoeken analytische prestatiekenmerken evenals de criteria waaraan deze moeten voldoen en de uitvoering. Afwijkingen van de hierboven beschreven procedure moeten door de verantwoordelijke PA gemotiveerd worden. Bij het opstellen van de criteria wordt rekening gehouden met de klinische vereisten en de wettelijk bepaalde en/of gangbare analytische criteria, professionele aanbevelingen en de beoogde juistheid en precisie.</li> <li>- Planning voor het opstellen van de nodige documenten (met aanduiding van verantwoordelijke en plandatum van afronding). In afwachting van een gepubliceerd document kan gebruik gemaakt worden van een conceptdocument, bijsluiter...</li> </ul>
--------------	---

	- Het plan dient te worden goedgekeurd door het diensthoofd vooraleer het kan worden uitgevoerd.
<b>Documentatie:</b>	- Motivatie voor de selectie van de methode of de leverancier (kostprijs, gebruiksvriendelijkheid, ...). In het geval van een nieuwe leverancier dient het formulier ' <a href="#">Beoordeling leveranciers</a> ' te worden ingevuld. - Desgevallend wordt een vergelijkende tabel van in aanmerking gekomen methoden bijgevoegd of kan verwezen worden naar een lastenboek. - Versienummer en/of -datum van de bijsluiter
<b>Risicoanalyse</b>	- Zie 4.1, c)
<b>Resultaten:</b>	- De ruwe data, verwerkingen en toetsingen (traceerbaar naar uitvoerder en datum)
<b>Besluit:</b>	- Voldoet de methode aan de vooropgestelde eisen en is deze dus bruikbaar voor het beoogde doel?

Het besluit bevat zowel conclusies op analytisch vlak als met betrekking tot de andere aspecten en/of het lastenboek. Indien de vooropgestelde criteria niet gehaald worden, dient onderzocht te worden wat hiervan de oorzaak kan zijn. Indien na onderzoek blijkt dat niet aan de criteria kan voldaan worden, kan de verantwoordelijke PA, mits de nodige motivatie, beslissen om de methode toch in gebruik te nemen. Desgevallend wordt een aanvullende verificatie of validatie (bv. over een langere periode, ander controlemateriaal, ...) voorzien.

Het dossier dient te worden goedgekeurd door het diensthoofd vooraleer dit wordt gepubliceerd.

Bijkomende gegevens kunnen toegevoegd worden aan het dossier in geval van:

- een herverificatie of een hervalidatie naar aanleiding van een probleem;
- periodieke verificaties/validaties bv. resultaten van externe kwaliteitsevaluaties, populatie-onderzoeken...

De versie van het document wordt telkens verhoogd en het besluit aangevuld.

#### b) Uitvoeringsvoorwaarden

Het toekennen van de bevoegdheden voor het uitvoeren van de methoden wordt geregeld via het [intern opleidingssysteem](#) van de MLT's (zie de procedure '[Opleiding en training van personeel](#)'). MLT's die de verificatie van de methode uitwerkten, zijn bevoegd om de methode uit te voeren en opleiding te geven (deze bevoegdheid moet duidelijk blijken uit de ruwe data van het validatiedossier en wordt geregistreerd via het formulier '[Evaluatie van competenties](#)'). Bevoegdheden worden bijgehouden in de [bevoegdheidsmatrix](#) van methoden in EPQ.

Voor elke methode wordt er een [werkvoorschrift](#) opgesteld dat kan geconsulteerd worden in EPQ (zie ook de procedure '[Identificatie, lay-out en inhoud van documenten](#)'). [Bijsluiters](#) en (M)SDS fiches worden respectievelijk bewaard in een map op de kwaliteitsdienst of de werkpost en beheerd volgens de procedure '[Beheer en distributie van documenten](#)'.

Indien er specifieke veiligheids- of milieuaspecten zijn, worden deze beschreven in de werkvoorschriften onder 'Toepassingsgebied'.

#### c) Risico- en werkpostanalyse

Voor de implementatie van een nieuwe methode wordt er standaard een [risicoanalyse](#) uitgevoerd en een [noodplan](#) opgesteld met vermelding van de acties die worden uitgevoerd indien de methode niet langer uitvoerbaar is (zie ook de procedure '[Beheersing van risico's](#)'). Beide maken deel uit van het validatiedossier.

In het geval van een nieuwe werkpost of van een relevante wijziging aan een bestaande werkpost wordt door het laboratorium de Cel Preventie, Veiligheid en Milieu hiervan op de hoogte gebracht. Deze stelt vervolgens na het uitvoeren van een [werkpostanalyse](#) maatregelen voor ter verbetering van de veiligheid en de aandacht voor milieuaspecten.

#### d) Uitbreiding van het toepassingsgebied onder accreditatie

Indien de methode onder BELAC accreditatie dient te worden uitgevoerd dienen het vast of het flexibel toepassingsgebied te worden aangepast (zie ook de procedure '[Beleid flexibel toepassingsgebied](#)').

De vrijgave van een nieuwe methode in de routine diagnostiek wordt opgevolgd door de kwaliteitsdienst via de '[Checklist vrijgave methode](#)' en goedgekeurd door het diensthoofd middels handtekening van dit formulier.

#### 4.3 Registraties

De methodes worden beschreven in de werkvoorschriften en zijn specifiek voor elke analyse. De werkvoorschriften zijn zodanig geschreven dat ze begrepen worden door de personeelsleden en hebben een vaste indeling (zie procedure '[Identificatie, lay-out en inhoud van documenten](#)'). Voor bepaalde methodes wordt er op de werkvloer gebruik gemaakt van een formularium ('kleurfiches') met beknopte informatie uit de desbetreffende werkvoorschriften. Deze documenten worden eveneens beheerd door de kwaliteitsdienst.

#### 6. Bijlagen

---

n.v.t.

#### 7. Bijhorende documenten en procedures

---

Formulier '[Checklist vrijgave methode](#)'



## Procédure générale de validation des méthodes analytiques

### **1. OBJET :**

Cette procédure décrit la manière par laquelle le laboratoire confirme la performance d'une technique ou le fonctionnement optimal d'un appareil, sur base de critères et de méthodes établis par le laboratoire d'anatomie pathologique en fonction de ses connaissances et à l'aide de la littérature.

### **2. DOMAINE D'APPLICATION :**

Toutes les méthodes d'analyse utilisées dans le laboratoire.

### **3. DEFINITIONS - ABREVIATIONS :**

Une validation de méthode a pour but de démontrer que la méthode est appropriée pour l'application visée en suivant un plan de vérification/validation. Elle est réalisée par le personnel du laboratoire qualifié et compétent, qui peut toutefois s'appuyer sur les résultats délivrés par les firmes ou sur les données de la littérature. Une validation de méthode est appliquée avant l'utilisation de la dite méthode, mais aussi lors d'une éventuelle modification de celle-ci (revalidation).

Anticorps prédictifs : anticorps pour lesquels l'intensité et/ou le pourcentage de marquage doit être précisé.

### **4. LOGIGRAMME ET CONTENU :**

#### **4.1. La validation ou la vérification de méthode :**

Le laboratoire utilise exclusivement des méthodes d'analyse qui ont été établies et validées par écrit. Par une validation de méthode, il démontre que la méthode utilisée est approprié pour l'application visée en suivant un plan de validation.

On distingue 2 types de validations :

- *La validation complète :*

Une validation complète d'une méthode est requise lorsqu'une méthode d'analyse est développée au sein du laboratoire ou lorsque l'on s'écarte des prescriptions recommandées par le fabricant ou de la méthode décrite dans la littérature.

- *La vérification (validation d'implémentation) :*

Une vérification ou validation d'implémentation est requise lorsque le laboratoire utilise des kits labellisés CE et que ceux-ci sont utilisés suivant les prescriptions du fabricant, ou si des procédures analytiques provenant de tiers et/ou de la littérature sont adoptées.

## Procédure générale de validation des méthodes analytiques

Dans les deux cas, toutes les étapes de la validation ou de la vérification de méthode sont décrites dans un dossier de validation où le plan de validation, les résultats des mesures effectuées, la conclusion et la libération sont inscrits ; voir point 4.4., sur base du formulaire [FO-QUAL-003](#) et [FO-QUAL-004](#).

L'instruction qui présente les critères de performance à tester pour la validation ou la vérification d'une méthode analytique est reprise dans le document : [IN-QUAL-001](#)

La validation ou la vérification est réalisée par le personnel du laboratoire qualifié et compétent, sous la responsabilité d'un pathologiste.

### **Choix des échantillons :**

Le matériel biologique utilisé pour la validation de méthode est soit du matériel de référence extérieur soit un échantillon provenant du contrôle externe de la qualité soit un échantillon du laboratoire ou d'un autre laboratoire au résultat connu.

Le laboratoire utilisera de préférence des tissus sains comme témoins (positifs ou négatifs) sauf exception où l'analyte à valider n'est pas présente dans le tissu sain (infection, surcharge, ...).

Ils seront conservés dans des boîtes de rangement intitulé « Dossier de validation » présent dans le local (00.3a).

Les lames utilisées pour la validation seront classées et archivées dans des boîtes de rangement avec l'intitulé de la méthode validée. Ces boîtes seront conservées dans le local (00.3a).

### **Libération de la méthode en routine :**

Quand la méthode répond aux exigences établies par le laboratoire par le biais du dossier de validation complet, le pathologiste responsable autorise sa mise en routine.

Si la méthode ne répond pas aux attentes du pathologiste responsable, elle ne pourra pas être utilisée.

La validation devra être recommencée avec un autre protocole.

Une fois le dossier de validation approuvé, celui-ci sera classé et enregistré dans le système qualité et traité comme tel par le coordinateur qualité.

## **4.2. La revalidation ou revérification d'une procédure analytique :**

Une revalidation ou une revérification d'une procédure analytique est effectuée lorsque des modifications sont apportées à une procédure analytique validée.

L'instruction qui présente les critères de performance à tester selon les modifications pour la revalidation ou la revérification d'une méthode analytique est reprise dans le document : [IN-QUAL-002](#)

Toutes les étapes de la revalidation ou de revérification de méthode sont décrites dans un dossier de validation où le plan de validation, les résultats des mesures effectuées, la conclusion et la libération sont inscrits ; voir point 4.4.,

## Procédure générale de validation des méthodes analytiques

Toutes les consignes pour la revalidation ou de la revérification sont identiques à la validation ou la vérification de méthode.

### 4.3. Validation d'un appareillage automatisé :

Cette étape est également indispensable pour la mise en œuvre de la validation des méthodes analytiques.

Cette validation permet de voir si l'automate répond à l'attente exigée par le laboratoire et par la même occasion, de relever les points forts et les points faibles.

Les paramètres à prendre en considération pour l'établissement d'un dossier de validation d'un automate sont expliqués dans le document [IN-QUAL-003](#), sur base du modèle [FO-QUAL-005](#).

Si l'appareil ne répond pas aux attentes du pathologiste responsable ou lorsque pour des raisons majeures (réparation importante, délocalisation,...), une revalidation d'un automate doit être réalisée, celle-ci sera organisée en suivant les instructions du document [IN-QUAL-003](#). Les paramètres à prendre en considération pour l'établissement d'un dossier de revalidation d'un automate sont expliqués dans le document [IN-QUAL-003](#), sur base du modèle [FO-QUAL-005](#).

La validation est réalisée par le personnel du laboratoire qualifié et compétent, sous la responsabilité d'un pathologiste.

Une fois le dossier de validation approuvé, celui-ci sera classé et enregistré dans le système qualité et traité comme tel par le coordinateur qualité.

## Procédure générale de validation des méthodes analytiques

### 4.4. Elaboration d'un dossier de validation d'une méthode analytique :

Le dossier de validation d'une méthode est un document qui est régulièrement mis à jour contenant les données suivantes :

#### ✓ Validation ou vérification initiale avant la mise en routine :

##### ➤ Etablissement du plan de validation :

Les paramètres à tester ont été établis en fonction de la méthode à valider et sont présentés dans le document [IN-QUAL-001](#). Le cas échéant, les paramètres non validés sont justifiés. Les échantillons appropriés à tester sont déterminés. La matrice est définie.

##### ➤ Présentation et traitement des données brutes :

Les résultats des mesures effectuées et les références utiles sont notées dans un tableau. Ces données sont analysées et comparées avec d'éventuels autres résultats.

##### ➤ Conclusion :

La décision du responsable est clairement définie dans la conclusion :

- soit la méthode répond aux attentes et le responsable accorde sa mise en service.
- soit la méthode ne satisfait aux exigences attendues. La validation doit être recommencée avec un autre protocole.

##### ➤ Libération :

Le pathologiste responsable accorde la mise en service de la méthode en routine en signant et en datant le dossier de validation.

#### ✓ Revalidations ou revérifications éventuelles :

##### ➤ Etablissement du plan de revalidation.

Les paramètres à tester ont été établis en fonction de la modification de la méthode à revalider et sont présentés dans le document [IN-QUAL-002](#).

##### ➤ Présentation et traitement des données brutes

##### ➤ Conclusion

##### ➤ Libération

		PRO-QUAL-008
		Page 5 sur 5
		VERSION : 002
		<b>Procédure générale de validation des méthodes analytiques</b>

✓ **Validations ou vérifications périodiques :**

Elles comportent :

- Les évaluations externes de la qualité
- Le tableau d'enregistrement des témoins immunohistochimiques positifs utilisés en routine ([FE-IND-006](#)), complété dans le système qualité.
- La comparaison interlaboratoire (CerbB2 en immunohistochimie) : analyse annuelle lors de la revue de direction.

**4.5. Actions à entreprendre en cas de prélèvements non-conformes :**

Lorsqu'un échantillon à analyser n'est pas conforme aux exigences transmises par laboratoire (ne respectant pas les prescriptions du guide pratique du laboratoire), la méthode analytique validée peut être utilisée avec l'accord du pathologiste, sous réserve d'une non-conformité enregistrée dans Diamic. Celle-ci est également mentionnée dans le compte rendu (voir procédure de gestion des non-conformités ([PRO-IND-005](#))).

**5. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES :**

Néant.

**6. ANNEXES :**

Néant.

Date	Version	Historique des modifications du document
21/12/2016	002	Modification complète du document

**Critères de performance à tester en vue d'une validation ou d'une vérification de méthode d'analyse****1. OBJET :**

Cette instruction a pour but de présenter les critères de performance à tester en vue d'une validation ou d'une vérification de méthode analytique au laboratoire d'anatomie pathologie.

**2. DOMAINE D'APPLICATION :**

Cette instruction s'applique à toutes les analyses effectuées au laboratoire. Elle concerne les pathologistes et les technologues.

**3. DÉFINITIONS – ABRÉVIATIONS :**

- Critères de performance :

1. **SPÉCIFICITÉ** : c'est la proportion de vrais négatifs parmi tous les négatifs. Plus la spécificité est élevée, moins le risque de faux positifs est présent.
2. **SENSIBILITÉ** : c'est la proportion de vrais positifs parmi tous les positifs. Plus la sensibilité est élevée, moins le risque de faux négatifs est présent.
3. **REPETABILITE** : c'est le degré de concordance des résultats d'un test individuel à l'intérieur d'une même série.  
Deux ou plusieurs échantillons positifs sont testés en triplicata.
4. **REPRODUCTIBILITE** : c'est le degré de concordance des résultats d'un test entre des séries différentes.  
Les échantillons positifs sont testés une fois lors de trois séries différentes.
5. **STABILITÉ DES RÉACTIFS** : délai défini qui garantit la stabilité du réactif en cours d'utilisation après la première ouverture du contenant primaire.
6. **ROBUSTESSE** : c'est la mesure de la capacité de l'échantillon à ne pas être affecté par des variations faibles mais délibérées des paramètres de la méthode.
7. **CORRÉLATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE OU AVEC LA METHODE DEJA UTILISEE AU LABORATOIRE**: c'est la correspondance entre le résultat obtenu lors des tests de la méthode à valider et la méthode de référence (du laboratoire ou tirée de la littérature scientifique).
8. **CONCORDANCE INTERLECTEUR** : c'est la correspondance d'interprétation des résultats entre deux pathologistes pour un même échantillon.

## Critères de performance à tester en vue d'une validation ou d'une vérification de méthode d'analyse

- Echantillon : prélèvement dont le résultat visé est connu, provenant soit d'un matériel de référence, soit du matériel de contrôle externe de la qualité soit d'un prélèvement du laboratoire.

### 4. **LOGIGRAMME – CONTENU :**

#### 4.1. **Critères de performance à appliquer pour un dossier de validation de coloration histochemique**

##### Spécificité (excepté pour les colorations de base) :

- Tester minimum 5 échantillons négatifs différents (plusieurs échantillons peuvent se trouver sur la même lame) selon la méthode à valider.
- Tester pour toutes les matrices.

##### Sensibilité (excepté pour les colorations de base) :

- Tester minimum 5 échantillons positifs différents (plusieurs échantillons peuvent se trouver sur la même lame).
- Tester pour toutes les matrices.

##### Répétabilité :

- Tester minimum 1 échantillon positif sur trois lames dans une même série.
- Tester pour toutes les matrices.

##### Reproductibilité :

- Tester minimum 1 échantillon positif dans 3 séries différentes par un technologue ; tester le même témoin dans une série par des technologues différents.
- Tester pour toutes les matrices.

##### Stabilité des réactifs :

- Déterminer les réactifs à tester (qui sont réutilisés plusieurs fois).
- Tester minimum 1 échantillon positif à intervalle régulier entre J1 et Jn. Le nombre de tests à réaliser est déterminé en fonction de la date de péremption du réactif prêt à l'emploi et/ou en fonction des données de la littérature ou de l'expérience du laboratoire (fréquence d'utilisation).

## Critères de performance à tester en vue d'une validation ou d'une vérification de méthode d'analyse

### Robustesse :

- Tester quatre lames avec minimum 2 échantillons positifs différents, séchées dans l'étuve à 55°C pendant 4, 18, 72 et 96 heures.
- Tester pour toutes les matrices.

### Corrélation avec la méthode de référence ou corrélation avec la méthode déjà utilisée au laboratoire (si possible) :

- Tester et comparer minimum 3 échantillons positifs et 3 témoins négatifs selon la méthode à valider et selon la méthode de référence ou la méthode déjà utilisée au laboratoire.
- Tester pour toutes les matrices.

### Concordance inter-lecteur :

- Vérifier la concordance d'interprétation d'un témoin positif et d'un témoin négatif par minimum 2 pathologistes différents.
- Tester pour toutes les matrices.

REM : si les étapes d'inclusion en paraffine des échantillons et les étapes de déparaffinage, de déshydratation et de montage des lames sont validées pour une coloration histochemique, on considère que ces étapes sont validées pour toutes les colorations faites sur cette matrice.

## **4.2. Critères de performance à appliquer pour un dossier de validation de coloration immunohistochemique :**

### Spécificité :

- Tester minimum 10 échantillons négatifs différents (plusieurs échantillons peuvent se trouver sur la même lame) selon la méthode à valider pour les anticorps non prédictifs et 20 pour les anticorps prédictifs.
- Tester pour toutes les matrices.

### Sensibilité :

- Tester minimum 10 échantillons positifs différents (plusieurs échantillons peuvent se trouver sur la même lame) selon la méthode à valider pour les anticorps non prédictifs et 15 pour les anticorps prédictifs (5 avec intensité faible du marquage (1+), 5 avec intensité moyenne du marquage (2+) et 5 avec intensité forte du marquage (3+).
- Tester pour toutes les matrices.



## Critères de performance à tester en vue d'une validation ou d'une vérification de méthode d'analyse

### Répétabilité :

- Tester minimum 1 échantillon positif pour les anticorps non prédictifs et 3 témoins positifs (1 avec intensité faible du marquage (1+), 1 avec intensité moyenne du marquage (2+) et 1 avec intensité forte du marquage (3+)), 3 fois dans la même série.
- Tester pour toutes les matrices.

### Reproductibilité :

- Tester minimum 1 échantillon positif pour les anticorps non prédictifs et 3 témoins positifs (1 avec intensité faible du marquage (1+), 1 avec intensité moyenne du marquage (2+) et 1 avec intensité forte du marquage (3+)), lors de 3 séries différentes.
- Tester pour toutes les matrices.

### Robustesse :

- Tester minimum 1 échantillon négatif et 1 témoin positif sur lames séchées dans l'étuve pendant 4, 18, 72 et 96 heures (les échantillons peuvent se trouver sur la même lame).
- Tester pour toutes les matrices.

### Corrélation avec la méthode de référence ou corrélation avec la méthode déjà utilisée au laboratoire :

- Tester minimum 3 échantillons négatifs, 3 échantillons positifs pour les anticorps non prédictifs et 9 échantillons positifs (3 avec intensité faible du marquage (1+), 3 avec intensité moyenne du marquage (2+) et 3 avec intensité forte du marquage (3+)) par la méthode de référence ou la méthode déjà utilisé au laboratoire et la méthode à valider.
- Tester pour toutes les matrices.

### Concordance inter-lecteur :

- Vérifier la concordance d'interprétation du résultat d'un échantillon négatif, 1 échantillon positif pour les anticorps non prédictifs et 3 échantillons positifs (1 avec intensité faible du marquage (1+), 1 avec intensité moyenne du marquage (2+) et 1 avec intensité forte du marquage (3+)) par minimum 2 pathologistes différents.
- Tester pour toutes les matrices.

REM : si les étapes d'inclusion en paraffine des échantillons et les étapes de déparaffinage, de déshydratation et de montage des lames sont validées pour une coloration immunohistochimique, on considère que ces étapes sont validées pour toutes les colorations faites sur cette matrice.

**Critères de performance à tester en vue d'une validation ou d'une vérification de méthode d'analyse**

**5. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES :**

Néant.

**6. ANNEXES :**

**Tableau récapitulatif**

	Coloration histochimique		Coloration immunohistochimique	
	Vérification	Validation	Vérification	Validation
<b>Critère de performance</b>				
Spécificité	non	Oui (si applicable)	non	oui
Sensibilité	non	Oui (si applicable)	non	oui
Stabilité des réactifs	non	oui	non	non
Robustesse	non	oui	non	oui
Corrélation avec la méthode de référence ou corrélation avec la méthode déjà utilisée au laboratoire	oui (si possible)	oui (si possible)	oui (si possible)	oui (si possible)
Précision (répétabilité et reproductibilité)	oui	oui	oui	oui
Concordance inter-lecteur	oui	oui	oui	oui

Date	Version	Historique des modifications du document

**Critères de performance à tester en vue d'une revalidation ou d'une revérification de méthode d'analyse**

**1. OBJET :**

Cette instruction a pour but de présenter les critères de performance à tester au laboratoire d'anatomie pathologique en vue d'une revalidation ou une revérification de méthode analytique, déterminés en fonction de la nature de la modification.

**2. DOMAINE D'APPLICATION :**

Cette instruction s'applique à toutes les analyses effectuées au laboratoire. Elle concerne les pathologistes et les technologues.

**3. DÉFINITIONS – ABRÉVIATIONS :**

HE : hématoxyline-éosine.

**4. LOGIGRAMME – CONTENU :**

**4.1. Critères de performance à tester pour les colorations histochimiques :**

MODIFICATION	INSTRUCTIONS
Modification du protocole de coloration y compris les réactifs	Vérifier la corrélation avec la méthode de référence ou avec la méthode déjà utilisée au laboratoire, la précision et la concordance inter-lecteur (voir IN-QUAL-001).
Nouveau type de fixateur	Revalidation complète

REM : si les étapes d'inclusion en paraffine du tissu, de déparaffinage, de déshydratation et de montage des lames sont validées pour une coloration histochimique, on considère que ces étapes sont validées pour toutes les colorations faites sur cette matrice.

		IN-QUAL-002
		Page 2 sur 2
		VERSION : 001
	<p><b>Critères de performance à tester en vue d'une revalidation ou d'une révérification de méthode d'analyse</b></p>	

**4.2. Critères de performance à tester pour les colorations immunohistochimiques :**

MODIFICATION	INSTRUCTIONS
Autre fournisseur d'anticorps (même clone)	Tester min. 1 témoin positif et 1 min. témoin négatif connus.
Modification temps d'incubation d'un anticorps	Tester min. 1 témoin positif et 1 min. témoin négatif connus.
Nouvelle méthode de récupération des antigènes	Tester min. 1 témoin positif et 1 min. témoin négatif connus.
Nouveau clone	Revalidation complète
Nouveau type de fixateur	Revalidation complète

\*REM : si les étapes les étapes d'inclusion en paraffine du tissu, de déparaffinage, de déshydratation et de montage des lames sont validées pour une coloration immunohistochimique, on considère que ces étapes sont validées pour toutes les colorations faites sur cette matrice.

**5. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES :**

Néant.

**6. ANNEXES :**

Néant.

Date	Version	Historique des modifications du document

## 6.2 Validatiedossier van een onderzoeksmethode



### Validatie borst IHC Her2

<b>Document type:</b>	Validatierapport methode / VRm	<b>Document subtype:</b>	.
<b>Doelgroep:</b>	Labo PO	<b>Subdoelgroep:</b>	
<b>Auteur:</b>		<b>Keurder:</b>	
<b>Geldig van:</b>	<a href="#">28/01/2015</a> 05/07/2016	<b>Geldig tot:</b>	<a href="#">27/01/2018</a> 05/07/2019
<b>Document-nr:</b>	PO-VRm4-0006	<b>Versie-nr:</b>	<a href="#">0-11-22-0</a>
<b>Campus:</b>	Alle	<b>Bekrachtiger:</b>	

#### 1. Algemeen

- Aanvrager van de test (patholoog): niet van toepassing, test is in gebruik sinds 2010
- Testnaam: IHC Her2 (Immuunhistochemie Her2)
- Doel van de test: opsporen van Her2 proteïne overexpressie in invasieve tumorcellen

#### 2. Indicaties voor de test

Onder scope van accreditatie: Borstadenocarcinoma, zowel primair als metastatisch. In België wordt immuunhistochemie (IHC) gebruikt als primaire test voor Her2 ter detectie van overexpressie van het Her2 proteïne op de celmembraan van tumorcellen (score 0, 1+, 2+ en 3+). In Situ Hybridisatie (ISH) moet worden uitgevoerd op alle borstcarcinomen met score 2+ en 3+.

#### 3. Diagnostische eigenschappen van de test

- Sensitiviteit, specificiteit, reproduceerbaarheid

Cfr. Datasheet 'Ventana anti-Her2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody' in map 'Validatie scope'.

CE-IVD goedgekeurde, commerciële methode.

#### 4. Productievereisten van de test

##### 4.1. Acceptatiecriteria voor de test / validatieparameters

##### **Accuraathed / correctheid van de test:**

- Aantonen dat de werkwijze voor het uitvoeren van de bestaande immuunhistochemische test voor Her2 én de interpretatie ervan op de dienst Pathologische Ontleedkunde van het [redacted] vergelijkbare resultaten oplevert als een andere gevalideerde Her2 test in een ander labo.
- 25 borstcarcinomen met verschillende immuunhistochemische scores (0, 1+, 2+ en 3+) zullen retrospectief worden beoordeeld door eenzelfde patholoog en worden vergeleken met het resultaat van de gevalideerde en geaccrediteerde FISH Her2 test te [redacted]
- Het doel is om een concordantie te bekomen van 95% tussen IHC score 0 en FISH Her2 resultaat en 95% tussen IHC score 3+ en FISH Her2 resultaat.
- Bovendien zal accuraathed bepaald worden op basis van vroegere resultaten van externe kwaliteitscontrole via NordiQC.

#### ***Interrun reproduceerbaarheid van de test:***

- Validatie van variatie in personeel, toestellen en tijdstip van uitvoering
- Personeel: 3 MLT's van jonge, middelbare en oudere leeftijd
- Toestellen: 3 verschillende microtomen en 3 verschillende Benchmarks
- Tijdstip: 3 verschillende dagen
- 10 gevallen zullen worden getest met het bestaande IHC Her2 protocol in 3 verschillende runs
- Het doel is om een concordantie te bekomen van 95% tussen de verschillende variabelen.

#### ***Herhaalbaarheid van de test:***

- Bepalen van precisie in eenzelfde run ('intran run reproduceerbaarheid')
- Aan de hand van eenzelfde controleblok per run (score 0, 1+, 2+ en 3+) op elk glaasje van de 3 bovenstaande runs zal de herhaalbaarheid binnen elke run getest worden.
- Het doel is om een concordantie te bekomen van 95% tussen dezelfde externe controles op de verschillende glaasjes.

#### ***Validatie van variatie in fixatietijd:***

- De reden van deze validatie is om in de toekomst tumorweefsel met fixatie meer dan 48u te kunnen gebruiken voor het vervaardigen van controleblokken. IHC Her2 wordt in de praktijk hoofdzakelijk uitgevoerd op core needle biopsies en deze hebben meestal een optimale fixatietijd. Brede excisies en mastectomies worden in het [REDACTED] meestal op vrijdag uitgevoerd, waardoor het moeilijk is voor de dienst om paraffineblokken te verkrijgen met optimaal gefixeerd tumorweefsel.
- 5 resectiespecimens verzamelen met tumor van minstens 2 cm waarvan 1 tumorbiopsie tussen 6 en 48u gefixeerd wordt en 1 of indien mogelijk 2 andere tumorbiopsies meer dan 48u (exacte fixatieduur wordt bijgehouden). Deze validatie is afhankelijk van het aantal resectiespecimens dat op dinsdag geopereerd wordt (meeste borstsecties gebeuren op vrijdag in het [REDACTED], slechts af en toe op dinsdag).
- Doel is om optimale fixatietijd (6-48u) te vergelijken met fixatietijd van meer dan 48u:
  - o Is kwaliteit van kleuring vergelijkbaar tussen tumorweefsel met optimale fixatie en tumorweefsel met overfixatie?
  - o Is resultaat van de kleuring hetzelfde tussen tumorweefsel met optimale fixatie en tumorweefsel met overfixatie?
  - o Indien kleuring verdwijnt, vanaf welke fixatietijd is de test niet meer betrouwbaar?

#### ***Interpersonele tuning pathologen:***

- Bepalen van variabiliteit in interpretatie tussen pathologen onderling.
- 5 gevallen met wisselende scores 0, 1+, 2+ en 3+ zullen blind getoond worden aan elke patholoog afzonderlijk.
- De patholoog verantwoordelijk voor de validatie bepaalt 1 of 2 toegelaten scores per geval.
- Ook de resultaten van de 5 gevallen van run B15 van NordiQC (januari 2013), door elke patholoog afzonderlijk beoordeeld worden, zullen worden gecorreleerd met NordiQC resultaten.
- Doel is om concordantie te bekomen van 95% tussen IHC Her2 resultaten van de verschillende pathologen en de NordiQC resultaten en 95% tussen IHC Her2 resultaten van de verschillende pathologen en de resultaten van de verantwoordelijke patholoog.

#### **4.2. Methode en apparatuur voor de test**

- Semikwantitatieve detectie van Her2 antigen met behulp van een lichtmicroscop via immunohistochemie op formol gefixeerde, paraffine ingebedde weefselcoupes.
- Met behulp van Ventana anti-Her2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody bedoeld voor semikwantitatieve detectie van Her2 antigen in normaal en neoplastisch borstweefsel.
- Deze ready-to-use test wordt uitgevoerd op de 3 verschillende Benchmark XT's van Ventana die op de dienst aanwezig zijn. De Benchmark XT is een automatisch toestel voor het uitvoeren van zowel immunohistochemische kleuringen als ISH technieken.
- De test wordt uitgevoerd volgens protocol 202, gebaseerd op de instructies van de fabrikant (Ventana).
- Analyse en interpretatie gebeurt volgens (inter)nationale guidelines.

#### 4.3. Pre-analytische vereisten

- Tijd tussen afname staal en fixatie zo kort mogelijk; bij voorkeur minder dan 1 uur (resectiespecimens moeten zo snel mogelijk worden afgeleverd op de dienst zodat ze kunnen worden geïnk en ingesneden per cm)
- Fixatief: 10% gebufferde formaline
- Fixatieduur: minimum 6 uur en maximum 48 uur (ook meer dan 48 uur voor validatie van variatie in fixatietijd)
- Specimientypes: paraffine ingebed weefsel van resectiespecimens (mastectomie of brede excisie of metastase) en core needle biopsies van borstkankers
- Bewaren van paraffineblok op kamertemperatuur
- IHC Her2 coupes minder dan 6 weken geleden gesneden

#### 4.4. Geschat aantal aanvragen voor deze test /week

5/week (ongeveer 250 nieuwe borstkankers per jaar op de dienst)

#### 4.5. Gewenste uitvoerfrequentie

Dagelijks

#### 4.6. Gewenste TAT-tijd

(= tijd tussen ontvangst staal en gevalideerd resultaat van test)

Voor core needle biopsies wordt gestreefd naar 5 werkdagen tussen ontvangst staal en resultaat IHC Her2; voor resectiespecimens wordt gestreefd naar 7 werkdagen.

### 5. Klinische impact van de test

- Kunnen andere tests vervangen worden? Niet van toepassing (bestaande test).
- Levert de test supplementaire informatie op, niet verkregen door andere tests? Niet van toepassing (bestaande test).
- Impact op behandeling: Her2 overexpressie is geassocieerd met respons op Her2-targeted therapy. Het FDA goedgekeurd medicijn Herceptin is een humaan monoclonaal antibody (Trastuzumab) dat specifiek bindt op het Her2 proteïne op de membraan van tumorcellen.
- Impact op prognose: Her2 positieve borstkanker heeft een slechtere prognose dan Her2 negatieve borstkanker. Er is bewezen betere disease free survival en overall survival dankzij Her2-targeted therapy (in combinatie met chemotherapie).

## 6. Financiële implicaties

- RIZIV prestatiecode: facturatie volgens nomenclatuurnummer 588976-588980 (76.23 euro) of 588070-588081 (25.41 euro)
- Kost per test: 7.5 euro/glaasje wanneer aangekocht als deel van borstpaneel ER, PR en Her2 waarin 3 x 250 testen = 5621.65 euro (Her2 apart besteld kost 1371.11 euro voor 50 testen, dus 27.42 per test)

## 7. Resultaten en bespreking

### 7.1 Optimalisatie van de test

Niet van toepassing (bestaande test, uitgevoerd volgens bestaand protocol nr. 202 sinds 2010).

Met opmaak: Lettertype: Niet Cursief

### 7.2 Initiële validatie

Voor aanvang van de initiële validatie van SISH Her2 werd een decontaminatie van het toestel Benchmark XT 3 uitgevoerd op 05/02/2013, gevolgd door een testrun op 07/02/2013.

Met opmaak: Lettertype: Niet Cursief

In deze testrun werd ook IHC Her2 uitgevoerd op 3 gevallen met optimale fixatietijd (6-48u), waarvan 2 gevallen FISH negatief en 1 geval FISH positief (geaccrediteerde en gevalideerde test ██████████). De immunohistochemische kleuring van deze 3 testgevallen was mooi van kwaliteit, en het resultaat van de 3 IHC testen kwam overeen met het resultaat van de FISH test op elk van deze 3 gevallen. Cfr. ingevuld *Werkblad testrun ventana 3 B.KWA.VA.TE.002* in map 'Validatie scope'.

#### 7.2.1 Validatieparameter accuraatheid van de test

##### ***Uitvoering:***

IHC Her2 werd beoordeeld op de 26 gevallen die gebruikt werden voor de initiële validatie van de SISH run:

- retrospectieve beoordeling van IHC Her2 uitgevoerd in 2012 en begin 2013 (volgens bestaande protocol nr. 202). De externe controles waren nog niet geïmplementeerd op moment dat deze kleuringen werden uitgevoerd;
- alle gevallen hadden optimale fixatietijd tussen 6 en 48u;
- interpretatie door eenzelfde patholoog volgens de diagnosemethode *IHC Her2 borst B.PAT.D1.002*, tevens interpretatie van SISH Her2 door diezelfde patholoog volgens de diagnosemethode *SISH Her2 borst B.PAT.D1.001* en genoteerd op *Werkblad ISH HER2 borst B.PAT.TE.002*.

##### ***Resultaten:***

- Gr. Overzichtstabel 'Accuraatheid IHC+SISH Her2'.
- alle 26 gevallen bevatten voldoende tumorweefsel zowel op IHC Her2 als op FISH Her2 (geaccrediteerde en gevalideerde test ██████████).
- 6 van de 26 gevallen waren IHC Her2 score 3+. Deze 6 gevallen waren bovendien FISH positief. Op 5 van deze 6 gevallen was een SISH resultaat beschikbaar, het 6<sup>e</sup> geval bevatte geen tumor meer op SISH. De 5 SISH testen waren bovendien positief. De overige 20 gevallen bestonden uit 6

Validatie borst IHC Her2

PO-VRm4-0006, ~~0-11-22-0~~

pagina 4 van 19

De enige officiële versie van dit document is de versie beschikbaar in ██████████



gevallen met score 0, 8 gevallen met score 1+, 6 gevallen met score 2+. Deze 20 gevallen waren allen Her2 FISH negatief en zijn ook SISH negatief. Er is dus 100% concordantie tussen IHC Her2 en FISH Her2 enerzijds (26 gevallen) en IHC Her2 en SISH Her2 anderzijds (25 gevallen).

- Technische beoordeling NordiQC: sept 2010 optimal, sept 2011 optimal, mei 2012 good, sept 2012 optimal, jan 2013 optimal.

**Besluit:**

De IHC Her2 test uitgevoerd volgens het bestaande protocol van de dienst Pathologische Ontleedkunde van [REDACTED] is accuraat en correct ten opzichte van de vooropgestelde criteria van het validatieplan.

## 7.2.2 Validatieparameter interrun reproduceerbaarheid van de test

**Uitvoering:**

Voor deze validatie werden 3 runs gedaan van 11 gevallen voor SISH Her2 (volgens protocol nr. 500) en IHC Her2 (volgens het bestaande protocol nr. 202):

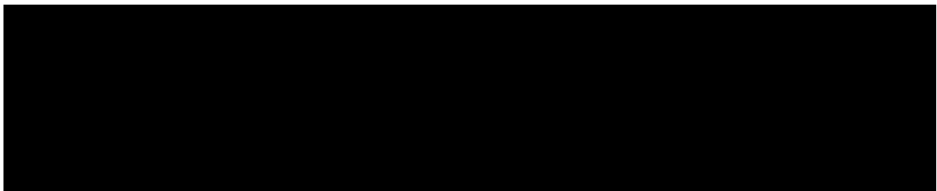
- door 3 verschillende MLT's, met verschil in jaren van dienst (ST, DN en SA);
- op 3 verschillende microtomen (namelijk Prosan, Leica links en Leica rechts);
- op 3 verschillende dagen, namelijk 12/03, 18/03 en 19/03/2013;
- op 3 verschillende Benchmarks (SISH Her2 telkens op Benchmark XT 3);
- controleblok Her2 ('BHER') onderaan op elk glaasje (cfr. *Bestaande controleblokken B.KWA.TE.015* en *ligging externe controles B.PAT.IN.002*);
- alle gevallen hadden optimale fixatietijd tussen 6 en 48u;
- interpretatie door eenzelfde patholoog volgens de diagnosemethode *IHC Her2borst B.PAT.DI.002*, tevens interpretatie van SISH Her2 door diezelfde patholoog volgens de diagnosemethode *SISH Her2borst B.PAT.DI.001* en genoteerd op *Werkblad ISH HER2 borst B.PAT.TE.002*.

**Resultaten:**

- Cfr. Overzichtstabel '*Reproduceerbaarheid IHC+SISH Her2*'.
- Run 1: alle 11 gevallen waren interpreteerbaar voor IHC Her2.
- Run 2: alle 11 gevallen waren interpreteerbaar voor IHC Her2.
- Run 3: 3 van de 11 gevallen waren niet interpreteerbaar voor IHC Her2 (geen weefsel meer over)
- 8 van de 11 gevallen waren interpreteerbaar in alle 3 de runs en toonden alle 8 hetzelfde IHC Her2 resultaat in de 3 verschillende runs (3x score 0, 2x score 1+, 1x score 2+ en 2x score 3+). De overige 3 gevallen waren enkel interpreteerbaar in run 1 en 2 en toonden alle 3 hetzelfde IHC Her2 resultaat (1x score 1+, 1x score 2+ en 1x score 3+).
- Bovendien was er 100% concordantie met het SISH resultaat. De 3 gevallen met score 3+ waren SISH positief; de 8 gevallen met score 0, 1+ en 2+ waren SISH negatief.

**Besluit:**

De IHC Her2 test uitgevoerd volgens het bestaande protocol van de dienst Pathologische Ontleedkunde van [REDACTED] is reproduceerbaar wat betreft technisch personeel, microtomen en tijdstip van uitvoering ten opzichte van de vooropgestelde criteria van validatieplan.



### 7.2.3 Validatieparameter herhaalbaarheid van de test


#### ***Uitvoering:***

Aan de hand van de controleblok op elk glaasje van de 3 bovenstaande runs die gedaan werden om inter-run reproduceerbaarheid te testen, werd ook de intra-run reproduceerbaarheid bepaald:

- per run zijn er 7 glaasjes (in geval van punctiecilinders werden 2 gevallen op 1 glaasje gelegd).
- op elk glaasje telkens 4 externe controles, namelijk Her2 IHC score 0, 1+, 2+ en 3+.
- de controleblok is steeds dezelfde binnen 1 run.
- interpretatie van de controles door eenzelfde patholoog volgens de diagnosemethode *IHC Her2borst B.PAT.DI.002*.

**Label**

Weefselstaal  
patiënt



1

2 3 4

1: 0

2: 1+

3: 2+

4: 3+

#### **Resultaten:**

- Cfr. Overzichtstabel 'Herhaalbaarheid IHC Her2.
- In run 1 is thv plaats 2 (score 1+) op alle 7 glaasjes wel weefsel, maar geen tumor aanwezig. In run 3 is thv 1 glaasje geen weefsel op plaats 3 (score 2+) en plaats 4 (score 3+).
- De IHC Her2 score komt steeds overeen binnen dezelfde run, maw 100% concordantie tussen de externe controles van eenzelfde run. In run 1 is het controleweefsel op plaats 3 (score 2+) bijna even sterk membranair positief als controle op plaats 4 (score 3+), vandaar benoemd als 2a3+. De intensiteit van deze score 2a3+ is wel op alle glaasjes van deze run gelijkwaardig.

#### **Besluit:**

De IHC Her2 test uitgevoerd volgens het bestaande protocol van de dienst Pathologische Ontleedkunde van [REDACTED] is herhaalbaar ten opzichte van de vooropgestelde criteria van het validatieplan.

### 7.2.4 Validatie fixatietijden

#### **Uitvoering:**

Tot op datum van dit rapport werden 4 resectiestukken verzameld waarvan telkens 1 blok beschikbaar is met optimale fixatietijd en 2 blokken met langere fixatietijd. In totaal werden 12 testen uitgevoerd voor SISH Her2 (volgens protocol nr. 500) en IHC Her2 (volgens het bestaande protocol nr. 202):

- door eenzelfde laborante (PD), op eenzelfde dag (27/03/2013), op eenzelfde microtoom;
- run ingezet door dezelfde laborante;
- interpretatie door eenzelfde patholoog volgens de diagnosemethode *IHC Her2borst B.PAT.DI.002*. Tevens interpretatie van SISH Her2 door dezelfde patholoog volgens de diagnosemethode *SISH Her2borst B.PAT.DI.001* en genoteerd op *Werkblad ISH-HER2 borst B.PAT.TE.002*.

#### **Resultaten:**

- Cfr. Overzichtstabel 'Fixatietijd ERPR Her2.
- 1 van de 4 gevallen (geval na chemotherapie) kan niet verder gebruikt worden voor de validatie omdat geen tumorweefsel meer aanwezig is op SISH en IHC met optimale fixatietijd; maw de 2 blokken met overfixatie kunnen niet worden vergeleken met de optimale fixatietijd.
- Voor de 3 overige gevallen is het IHC Her2 resultaat hetzelfde voor de 3 verschillende fixatietijden per geval. De fixatietijden variëren tussen 7u30 en 146u. Het 1e geval toont 3x IHC Her2 score 1+. Het 2e geval toont 3x IHC Her2 score 2+. Het 3e geval toont 3x IHC Her2 score 0.
- De SISHresultaten van deze 3 gevallen (alle 3 gevallen SISH negatief) zijn 100% concordant met de IHC resultaten (score 0, 1+ en 2+).

#### **Besluit:**

- Voor de 3 testgevallen is IHC Her2 op optimaal gefixeerd tumorweefsel even betrouwbaar als IHC Her2 op overgefixeerd tumorweefsel.
- De validatie van verschillende fixatietijden dient prospectief te worden verder gezet, tot in totaal 5 gevallen getest zijn, waaronder ook minstens 1 positief geval (IHC Her2 score 3+ met amplificatie van Her2 gen op SISH).

## 7.2.5 Interpersonele tuning pathologen

### **Uitvoering:**

5 gevallen van borstkanker werden blind gescoord door elke patholoog afzonderlijk volgens diagnosemethode *IHC Her2 borst B.PAT.DI.002* en genoteerd op *Werkblad IHC Her2 B.PAT.TE.003*.

### **Resultaten:**

- Cfr. ingevulde werkbladen in map 'Validatie scope' en overzichtstabel 'Interpersonele tuning IHC Her2'.
- 5 gevallen NordiQC (runB15 2013): Er is 100% concordantie tussen het IHC Her2 resultaat van elke patholoog afzonderlijk en de toegelaten score van NordiQC
- 5 gevallen: Er is 100% concordantie tussen het IHC Her2 resultaat van elke patholoog afzonderlijk en de toegelaten scores bepaald door de patholoog verantwoordelijk voor de validatie.

### **Besluit:**

Het resultaat van IHC Her2 is reproduceerbaar tussen de pathologen onderling ten opzichte van de vooropgestelde criteria in het validatieplan.

## 7.3 Continue validatie

Met opmaak: Lettertype: Niet Cursief

### 7.3.1 Interne kwaliteitscontrole

- Jaarlijkse concordantie berekenen tussen IHC en SISH: concordantie moet 95% bedragen voor IHC 0 en IHC 3+.  
Tot op moment van dit rapport wordt SISH niet uitgevoerd in de praktijk; en werd dus nog geen jaarlijkse concordantie berekend tov SISH, enkel concordantie op basis van de gevallen van de validatie: 100% concordantie voor de gevallen 0 en 3+ in de validaties 'Accuraatheid IHC+SISH Her2' en 'Reproduceerbaarheid IHC+SISH Her2'.

Er werd wel concordantie berekend tussen IHC en FISH (geaccrediteerde en gevalideerde test [REDACTED] voor ganse jaar 2012 en voor eerste 4 maanden van 2013.

2012: 128 gevallen getest met FISH Her2 in 2012, waarvan 2 niet interpreteerbaar, dus in totaal 126 gevallen

IHC Her2 [REDACTED]	Aantal gevallen	Aantal FISH positief	Concordantie IHC - FISH
score 0	2	0	100%
score 1+ of 1a2+	40	0	100%
score 2+ of 2a3+	56	3	94,6%

score 3+	28	24	85.7%
----------	----	----	-------

2013: 33 gevallen getest met FISH Her2 vanaf 01-01-2013 tem 30-04-2013,

IHC Her2	Aantal gevallen	Aantal FISH positief	Concordantie IHC - FISH
score 0	3	0	100%
score 1+ of 1a2+	7	0	100%
score 2+ of 2a3+	14	0	100%
score 3+	9	9	100%

- Interpersonele tuning pathologen: cfr. supra Initiële validatie – interpersonele tuning pathologen. In de toekomst zal interpersonele tuning steeds gebeuren aan de hand van de gevallen van NordiQC.
- Interne controle op weefsellintje: er mag geen sterke membraankleuring zijn in normaal borstklierparenchym.
- Externe controles op glaasje: Op elk glaasje 4 externe controles, namelijk IHC Her2 score 0, 1+, 2+ en 3+, maw negatieve, twijfelachtige en sterk positieve externe controle.
- SISH uitvoeren op IHC score 0 en 1+ gevallen.
- Jaarlijks het aantal nieuwe Her2 positieve borstkankers berekenen voor het Multidisciplinair Borst Centrum van het [redacted]. Het aantal nieuwe Her2 positieve borstkankers op het totaal aantal nieuw gediagnosticeerde borstkankers moet tussen 10 en 25% liggen. Dit percentage werd momenteel nog niet berekend voor 2012 omdat het aantal primair gediagnosticeerde borstkankers in 2012 tot op heden niet gekend is.

### 7.3.2 Externe kwaliteitscontrole

- Deelname aan technische evaluatie 2x/jaar via NordiQC. Resultaat van januari 2013: optimaal.
- Accreditatie voor IHC Her2 op borstkanker volgens ISO 15189 is aangevraagd bij BELAC.
- Paralleel testing voor IHC Her2 tussen [redacted] en [redacted] op 20 gevallen.

#### *Uitvoering:*

- Ongekleurde coupes van 20 nieuwe borstkanker gevallen (core needle biopsies) in [redacted] werden opgestuurd naar [redacted] tussen 21/03/2013 en 06/05/2013, volgens instructies van [redacted] (cfr. Preparation and Shipping of Diagnostic Tissue Samples for Screening Analysis at [redacted] in map 'Her2 parallele testing [redacted]').

- IHC Her2 werd uitgevoerd in [REDACTED] volgens de bestaande procedures en geïnterpreteerd door de patholoog verantwoordelijk voor de desbetreffende casus. Bij IHC score 2+ en 3+ werd de casus doorgestuurd naar [REDACTED] voor FISH.
- IHC Her2 en DDISH werden uitgevoerd door [REDACTED]

*Resultaten:*

- Cfr. overzichtstabel [REDACTED] en resultaatformulieren van [REDACTED] in map 'Validatie scope'.
- Voor 19 gevallen werd IHC Her2 uitgevoerd in [REDACTED]. 1 geval was een corebiopsie na antihormonale therapie waarop de IHC kleuring niet werd herhaald in [REDACTED]. Op de originele biopsie werd IHC als 1+ gescoord. [REDACTED] scoort 2+ en DDISH is negatief.
- In 10 gevallen komt score IHC Her2 van [REDACTED] overeen met IHC Her2 [REDACTED], dwz 6 gevallen met score 0-1+, 3 gevallen met score 2+ en 1 geval met score 3+. Van de 6 gevallen met score 0-1+ waren 5 gevallen interpreteerbaar op DDISH en negatief. Van de 3 gevallen met score 2+ waren 2 gevallen interpreteerbaar op DDISH en negatief. Het geval met score 3+ was positief op DDISH.
- In 9 gevallen komt score IHC Her2 van [REDACTED] niet overeen met IHC Her2 [REDACTED]. 1 geval had score 2+ in [REDACTED] en score 1+ bij [REDACTED]. DDISH was negatief in dit geval. 8 gevallen hadden score 0-1+ in [REDACTED] en score 2+ bij [REDACTED]. In 4 van deze 8 gevallen was DDISH niet interpreteerbaar en dus zonder resultaat. In 3 gevallen was DDISH negatief. In het laatste geval (score 1+ [REDACTED] en score 2+ [REDACTED]) werd DDISH als positief afgeleverd (Ratio Her2/CEP17 = 154/48 = 3.14 en Her2 gene count = 7.7).

Actie: IHC van dit laatste geval werd opnieuw beoordeeld in [REDACTED] en resultaat bleef score 1+ (beoordeeld door DK en FS). De casus werd dan doorgestuurd naar [REDACTED] voor FISH en werd er beoordeeld door 2 analisten (DK en blind door dr. G. [REDACTED] GF). Beide analisten kwamen onafhankelijk van elkaar tot dezelfde conclusie:

1. IHC Her2 werd herhaald in [REDACTED]; score 2+

2. Genetische heterogeniteit voor Her2 gen:

*Gemiddeld aantal Her2 signalen per kern: 4.92 (DK) en 5.44 (GF)*

*Gemiddeld aantal CEP17 chromosoom probes per kern: 4.52 (DK) en 3.8 (GF)*

*Globale ratio Her2/CEP17: 1.09 (DK) en 1.43 (GF)*

*Interpretatie: Genetische heterogeniteit voor Her2 gen. Ongeveer 30% van de invasieve tumorcellen tonen een low level amplificatie. Het gemiddeld aantal Her2 signalen per kern in deze geamplificeerde cellen = 6.40 voor DK en 6.36 voor GF. De overige invasieve tumorcellen tonen geen amplificatie waardoor de globale ratio kleiner is dan 1.8.*

Het verschil in interpretatie tussen [REDACTED] en [REDACTED] kan verklaard worden door de een verschil in interpretatie guidelines. Indien [REDACTED] de guidelines van Ventana volgt, dan wordt er namelijk bij heterogeniteit enkel geteld in de geamplificeerde cellen, terwijl de guidelines in [REDACTED] gebaseerd zijn op de literatuur omtrent genetische heterogeniteit voor Her2. In dit opzicht wordt in [REDACTED] steeds een globale ratio gegeven, met vermelding van genetische heterogeniteit en een ratio of gemiddeld aantal Her2 signalen in de geamplificeerde cellen.

IHC Her2 werd ook herhaald op het resectiestuk van deze casus: score 1+ in [REDACTED]

De bevindingen van genetische heterogeniteit werden aangevuld in het verslag en als volgt toegelicht aan de behandelende arts:

*Het is niet geweten of behandeling met Herceptin nuttig is bij genetische heterogeniteit voor Her2. In dergelijke gevallen wordt aangeraden om de beslissing om al dan niet te behandelen met Herceptin te correleren met stadium, graad van de tumor, hormoonreceptorstatus, leeftijd, comorbiditeit, ...*

- Globaal gezien is er voor 14 IHC Her2 gevallen een DDISH resultaat beschikbaar, waarbij 13 van de 14 gevallen concordant zijn. 12 gevallen hebben score 0, 1+ of 2+ met negatieve DDISH. 1 geval heeft score 3+ met positieve DDISH. Het discordante geval (IHC score 1+) en DDISH positief werd hierboven uitvoerig besproken.

*Besluit:*

- 93% concordantie tussen IHC Her2 [REDACTED] en DDISH resultaat [REDACTED] voor de 14 interpreteerbare gevallen.
- Actie: SISH uitvoeren op score 0 en 1+ als interne kwaliteitscontrole.

#### 7.4 Opleiding technisch personeel en analisten (= pathologen)

- Technisch personeel werd opgeleid tijdens de implementatie van het kwaliteitssysteem en aan de hand van het uitvoeren van de validaties.
- Pathologen werden opgeleid op 15/05/2013 aan de hand van powerpoint presentatie 'Opleiding ERPRHer2' op T:\Labo 2 Anatomie Pathologie\Pathologen\SISH borst 2013. Cfr. 'training on the job' en *leeslijst* in map 'Pathologen'.

#### 8. Besluit

Het bestaande protocol voor IHC Her2 van de dienst Pathologische Ontleedkunde van het [REDACTED] is accuraat, reproduceerbaar en herhaalbaar ten opzichte van de vooropgestelde criteria in het validatieplan IHC Her2 borst.

#### 9. Aanvulling continue validatie vervolg 2013 en gans jaar 2014

##### 9.1. Validatie fixatietijden

In de 1<sup>e</sup> versie van dit validatierapport (cfr. supra 7.2.4) werd aangegeven dat de validatie van fixatietijden moest worden verder gezet tot er in totaal 5 gevallen waren met telkens tumorweefsel met verschillende fixatietijden. Deze validatie wordt echter niet verder gezet omdat in de geupdate ASCO/CAP guidelines van 2013 de optimale fixatietijd gewijzigd werd van 6-48 uur naar 6-72 uur.

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

##### 9.2. Interne kwaliteitscontrole 2014

###### 9.2.1. Interne en externe controles

- Externe controles worden steeds op elk glaasje voor IHC Her2 kleuring gelegd. De externe en interne controles worden steeds beoordeeld en vermeld in het rapport. Wanneer de externe controle niet is opgegaan, dan wordt de test opnieuw uitgevoerd (bv. PO-NC-00500).

### 9.2.2. Interpersonele tuning

#### *Uitvoering:*

- aan de hand van de casussen van NordiQC: telkens 5 tissue cores per IHC Her2 run, 2 runs/jaar, cfr. tabel resultaten NordiQC borst op T:\Labo 2 Anatomie Pathologie\ISO 15 189\2 Werkdocumenten\9 Kwaliteit\Externe kwaliteitscontrole.

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

- de toegelaten interpretatie wordt bepaald door de organisator van het externe kwaliteitsprogramma (NordiQC, cfr. 9.3.1).

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

- de concordantie moet 95% bedragen, zoals vooropgesteld in de diagnosemethode *IHC Her2 borst PO-DMA-0002*.

#### *Resultaten:*

- voor interpersonele tuning aan de hand van run B16 (2013), run B17 (2014) en run B18 (2014) wordt verwezen naar de manueel ingevulde werkbladen van de 5 pathologen in de map NordiQC, overzichtstabel van hun resultaten en een grafiek per run op T:\Labo 2 Anatomie Pathologie\ISO 15 189\2 Werkdocumenten\9 Kwaliteit\Externe kwaliteitscontrole.

- Run B16: 100% concordantie tussen de pathologen onderling voor deze 5 gevallen (2x negatief score 0-1+, 2x zwak positief score 2+ en 1x sterk positief score 3+).

- Run B17: 100% concordantie tussen de pathologen onderling voor deze 5 gevallen (2x negatief score 0-1+, 2x zwak positief score 2+ en 1x sterk positief score 3+).

- Run B18: 100% concordantie tussen de pathologen onderling voor deze 5 gevallen (1x niet interpreteerbaar wegens geen tumor, 2x negatief score 0-1+, 1x zwak positief score 2+ en 1x sterk positief score 3+).

#### *Besluit:*

Voor de interpersonele tuning van IHC Her2 in 2014 bedraagt de concordantie 100%, wat betekent dat de vooropgestelde concordantie van 95% werd behaald.

### 9.2.3. Jaarlijkse concordantie IHC-SISH

Cfr. Continue validatie borst SISH Her2 PO-VRm4-0002

#### *Besluit:*



- Voor 2014 bedraagt de concordantie tussen IHC score 0 en SISH Her2 100% en de concordantie tussen IHC score 3+ en SISH Her2 eveneens 100%, wat betekent dat de vooropgestelde concordantie van 95% werd behaald.
- 10,8% van de gevallen met IHC score 2+ is SISH positief. Deze waarde ligt binnen de range van 17,9%±17,0%, berekend voor 36 referentieinstituten zoals gepubliceerd in Virchows Arch (2011) 459:283-289 door Choritz et al.

#### 9.2.4. Jaarlijks percentage IHC Her2 scores bij nieuwe borstkankers

9.2.4.1. Percentages 2013: Cfr. Continue validatie borst SISH Her2 PO-VRm4-0002

9.2.4.2. IHC Her2 2014

117 primaire gevallen met score 0-1+ / 204 nieuwe borstkankers = 57,3% score 0-1+

54 primaire gevallen met score 2+ / 204 nieuwe borstkankers = 26,5% score 2+

34 primaire gevallen met score 3+ / 204 nieuwe borstkankers = 16,6% score 3+

9.2.4.3. IHC Her2 2014

12 primaire gevallen met score 0-1+ / 31 nieuwe borstkankers = 38,7% score 0-1+

14 primaire gevallen met score 2+ / 31 nieuwe borstkankers = 45,1% score 2+

5 primaire gevallen met score 3+ / 31 nieuwe borstkankers = 16,1% score 3+

9.2.4.4. IHC Her2 2014

8 primaire gevallen met score 0-1+ / 15 nieuwe borstkankers = 53,3% score 0-1+

4 primaire gevallen met score 2+ / 15 nieuwe borstkankers = 26,7% score 2+

2 primaire gevallen met score 3+ / 15 nieuwe borstkankers = 13,3% score 3+

9.2.4.5. IHC Her2 labo Pathologische Ontleedkunde 2014

137 primaire gevallen met score 0-1+ / 250 nieuwe borstkankers = 54,8% score 0-1+

72 primaire gevallen met score 2+ / 250 nieuwe borstkankers = 28,8% score 2+

41 primaire gevallen met score 3+ / 250 nieuwe borstkankers = 16,4% score 3+

*Besluit:*

- Op basis van IHC Her2 bedraagt het totale jaarlijks percentage van aantal nieuwe Her2 positieve borstkankers 16,4%. Op basis van SISH Her2 bedraagt het percentage 20%. Her2 positiviteit ligt dus in de range tussen 10 en 25% zoals vooropgesteld in diagnosemethodes *IHC Her2 borst PO-DM4-0002* en *SISH Her2 borst PO-DM4-0001*.
- 28,8% van de borstkankers van 2014 werden geïnterpreteerd als IHC Her2 score 2+.  
Dit percentage ligt binnen de range van 18,7%±14.0%, berekend voor 36 referentieinstituten zoals gepubliceerd in Virchows Arch (2011) 459:283-289 door Choritz et al.

#### 9.2.5. Besluit interne kwaliteitscontrole 2014

De verantwoordelijke patholoog verklaart dat de interne kwaliteitscontrole voor IHC Her2 voor het jaar 2014 op basis van dit rapport in orde is.

### 9.3. Externe kwaliteitscontrole 2014

#### 9.3.1. NordiQC

*Uitvoering:*

- Telkens 5 tissue cores per IHC Her2 run, 2 runs/jaar, cfr. tabel resultaten NordiQC borst op T:\Labo 2 Anatomie Pathologie\ISO 15 189\2 Werkdocumenten\9 Kwaliteit\Externe kwaliteitscontrole
- De concordantie van resultaten tussen labo en NordiQC moet 95% bedragen, zoals vooropgesteld in de diagnosemethode *IHC Her2 borst PO-DM4-0002*.

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

*Resultaten:*

- Technische beoordeling door NordiQC:

IHC Her2: 09/2014 run B18 optimal

IHC Her2: 01/2014 run B17 optimal

IHC Her2: 10/2013 run B16 optimal

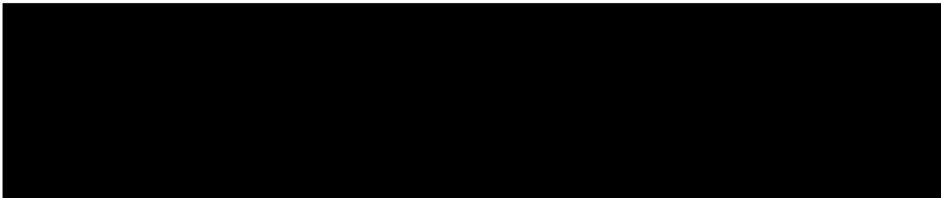
De coupes voor de 2 runs van de externe kwaliteitscontrole in 2014 werden door 2 verschillende MLT's gesneden. Dezelfde 2 MLT's hadden echter ook al de coupes voor de 2 runs van NordiQC gesneden in 2013. Actie: 2 andere MLT's moeten de coupes snijden voor de externe kwaliteitscontrole van 2015.

- Beoordeling van de interpretatie:

Run B18: 100% scoring consensus tussen labo en NordiQC

Run B17: 100% scoring consensus tussen labo en NordiQC

Run B16: 100% scoring consensus tussen labo en NordiQC



*Besluit:*

Voor de technische beoordeling van IHC Her2 werd het optimale resultaat behaald. 2 MLT's die nog niet aan bod gekomen zijn voor externe kwaliteitscontrole moeten de coupes snijden voor de externe kwaliteitscontrole van 2015. Voor interpretatie van IHC Her2 in 2014 bedraagt de concordantie 100% tussen het NordiQC en ons labo, wat betekent dat de vooropgestelde concordantie van 95% werd behaald.

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

**9.3.2. Belac**

IHC Her2 test is geaccrediteerd conform ISO15189 BELAC [redacted]

Met opmaak: Tekstkleur: Auto

- Toezichtsaudit door BELAC werd niet uitgevoerd in 2014, maar is gepland op 10 februari 2015.

**9.3.3. Besluit externe kwaliteitscontrole 2014**

De verantwoordelijke patholoog verklaart dat de externe kwaliteitscontrole bij NordiQC voor IHC Her2 voor het jaar 2014 in orde is. Er dient wel bij de externe kwaliteitscontrole in 2015 rekening gehouden te worden met een beurtrol onder de MLT's voor het snijden van de coupes voor deze externe kwaliteitscontrole. Indien er bij de toezichtsaudit van BELAC in februari 2015 opmerkingen volgen over de test IHC Her2, dan zullen hieromtrent acties worden ondernomen.

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Standaard, Inspringing: Links: 1.27 cm

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak: Meerdere niveaus + Niveau: 1 + Nummeringsstijl: 1, 2, 3, ... + Beginnen bij: 1 + Uitlijning: Links + Uitgelijnd op: 0 cm + Inspringen op: 0.63 cm

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak: Meerdere niveaus + Niveau: 2 + Nummeringsstijl: 1, 2, 3, ... + Beginnen bij: 1 + Uitlijning: Links + Uitgelijnd op: 0.63 cm + Inspringen op: 1.4 cm

Met opmaak: Lettertype: Niet Vet

Met opmaak: Inspringing: Links: 1.4 cm

Met opmaak: Lettertype: 9 pt, Vet

Met opmaak: Links, Inspringing: Links: 1.25 cm, Met opsommingstekens + Niveau: 1 + Uitgelijnd op: 0.63 cm + Inspringen op: 1.27 cm

Met opmaak: Lettertype: 10 pt, Vet

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak: Links, Inspringing: Links: 1.68 cm, Geen opsommingstekens of nummering

Met opmaak: Lettertype: 9 pt, Vet

**10. Aanvulling continue validatie 2015**

**10.1. Interne kwaliteitscontrole 2015**

**10.1.1. Interne en externe controles**

- Externe controles worden steeds op elk glaasje voor IHC Her2 kleuring geleed. De externe en interne controles worden steeds beoordeeld en vermeld in het rapport.

**10.1.2. Interpersonele tuning**

*Uitvoering:*

- aan de hand van de casussen van NordiQC: telkens 5 tissue cores per IHC Her2 run, 2 runs/jaar, cfr. tabel resultaten NordiQC borst op T:\Labo 2 Anatomie Pathologie\ISO 15 189\2 Werkdocumenten\9 Kwaliteit\Externe kwaliteitscontrole.

- de toegelaten interpretatie wordt bepaald door de organisator van het externe kwaliteitsprogramma (NordiQC).

De enige officiële versie van dit document is de versie beschikbaar in [redacted]

- de concordantie moet 95% bedragen, zoals vooropgesteld in de diagnosemethode IHC Her2 borst PO-DM4-0002.

Resultaten:

- voor interpersonele tuning aan de hand van run B19 (2015) en run B20 (2014) wordt verwezen naar de manueel ingevulde werkbladen van de 4 pathologen SL, VEP, FS en DK in de map NordiCC, overzichtstabel van hun resultaten en een grafiek per run op T:\Labo 2 Anatomie Pathologie\ISO 15189\2 Werkdocumenten\9 Kwaliteit\Externe kwaliteitscontrole.

- Run B19: 100% concordantie tussen de pathologen onderling voor 4 van de 5 gevallen (2x negatief score 0, 1x zwak positief score 2+ en 1x sterk positief score 3+). Voor tissue core 3 is er geen consensus (score varieert van 0 tot 2+). 3 van de 4 pathologen hebben 1+ of 2+, de toegelaten scores volgens NordiCC. Actie: tissue core 3 terug te bekijken door VEP. Bij herscoring op 17/05/2016 wordt tissue core 3 als 1+ geïnterpreteerd, wat wel concordant is met de 3 andere pathologen.

- Run B20: 100% concordantie tussen de pathologen onderling voor deze 5 gevallen (3x negatief score 0-1+, 1x zwak positief score 2+ en 4x sterk positief score 3+).

- Voor opleiding / interpersonele tuning van nieuwe collega dr. N. [REDACTED] wordt verwezen naar de ingevulde opleidingsplannen.

Besluit:

Voor de interpersonele tuning van IHC Her2 in 2015 bedraagt de concordantie 90%, wat betekent dat de vooropgestelde concordantie van 95% niet werd behaald. Er is wel 100% concordantie tussen de 4 pathologen voor 9 van de 10 gevallen. Bovendien is er wel een concordantie van 100% tussen 3 van de 4 pathologen voor het niet-concordante geval. Deze tissue core werd opnieuw bekeken door de patholoog die niet concordant was en was bij revisie wel concordant. De verantwoordelijk patholoog verklaart dan ook dat de interpersonele tuning borst IHC Her2 voor 2015 in orde is.

10.1.3. Jaarlijkse concordantie IHC-SISH

Cfr. Continue validatie borst SISH Her2 PO-VRm4-0002

Besluit:

- Voor 2015 bedraagt de concordantie tussen IHC score 0 en SISH Her2 100% en de concordantie tussen IHC score 3+ en SISH Her2 95%, wat betekent dat de vooropgestelde concordantie van 95% werd behaald.
- 11,9 % van de gevallen met IHC score 2+ is SISH positief. Deze waarde ligt binnen de range van 17,9%±17,0%, berekend voor 36 referentieinstituten zoals gepubliceerd in Virchows Arch (2011) 459:283-289 door Choritz et al.

Met opmaak: Inspringing: Eerste regel: 1.25 cm

Met opmaak: Lettertype: 9 pt, Vet

Met opmaak: Standaard, Geen opsommingstekens of nummering

Met opmaak: Standaard, Geen opsommingstekens of nummering

Met opmaak: Nederlands (België)

Met opmaak: Met opsommingstekens + Niveau: 1 + Uitgelijnd op: 1.25 cm + Inspringen op: 1.88 cm

Met opmaak: Nederlands (België)

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: 9 pt, Cursief, Tekstkleur: Rood

Met opmaak: Standaard, Links, Geen opsommingstekens of nummering



De verantwoordelijke patholoog verklaart dat de interne kwaliteitscontrole voor IHC Her2 voor het jaar 2015 op basis van dit rapport in orde is.

## 10.2. Externe kwaliteitscontrole 2015

### 10.2.1. NordIOC

#### Uitvoering:

- Telkens 5 tissue cores per IHC Her2 run, 2 runs/jaar, cfr. tabel resultaten NordIOC borst op T:\Labo\2 Anatomie Pathologie\ISO 15 189\2 Werkdocumenten\9 Kwaliteit\Externe kwaliteitscontrole

- De concordantie van resultaten tussen labo en NordIOC moet 95% bedragen, zoals vooropgesteld in de diagnosemethode IHC Her2 borst PO-DM4-0002.

Resultaten cfr. [redacted] externe kwaliteitscontrole:

- Technische beoordeling door NordIOC:

Run B19 goed.

Run B20 optimaal

De coupes voor de 2 runs van de externe kwaliteitscontrole in 2015 werden door 2 verschillende MLT's gesneden. Deze MLT's verschillen van deze in 2013 en 2014.

- Beoordeling van de interpretatie:

Run B19: 100% scoring consensus tussen labo en NordIOC

Run B20: 100% scoring consensus tussen labo en NordIOC

#### Besluit:

Voor de technische beoordeling van IHC Her2 werd een goed en optimaal resultaat behaald. Er werden dan ook geen acties ondernomen. Voor interpretatie van IHC Her2 in 2015 bedraagt de concordantie 100% tussen NordIOC en ons labo, wat betekent dat de vooropgestelde concordantie van 95% werd behaald.

### 10.2.2. Belac

IHC Her2 test is geaccrediteerd conform ISO15189 BELAC [redacted]. Geen A of B opmerkingen op audit van 19/01/2016 en 02/02/2016.

### 10.2.3. Besluit externe kwaliteitscontrole 2014

Met opmaak: Lettertype: Niet Vet

Met opmaak: Standaard

Met opmaak: Lettertype: Niet Vet

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: Cursief

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: 9 pt, Cursief

Met opmaak: Uitvullen

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: Cursief

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak: Standaard, Links

Met opmaak: Lettertype: Cursief

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Standaard, Links

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak: Lettertype: 9 pt, Vet

Met opmaak

Met opmaak: Engels (V.S.)

Met opmaak

Met opmaak

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak

De verantwoordelijke patholoog verklaart dat de externe kwaliteitscontrole voor IHC Her2 voor het jaar 2015 in orde is.

## 11. Aanvulling continue validatie 2016 (1)

### 11.1. Overschakeling naar millipore water op Benchmark XT1/Ventana 1

Vanaf 7/03/2016 werd op XT1 overgeschakeld naar millipore water, op aanraden van Roche owwaanhoudende SISH speckling.

Er werden in deze periode geen non-conformiteiten geconstateerd ivm niet opgaan van de controles op de geaccrediteerde IHC testen ER, PR en Her2.

Aan de hand van de run verslagen en de in gebruik zijnde controleblokken werd toch nog retrospectief de invloed van dit millipore water nagegaan gedurende de eerste weken na invoering ervan. De coupes werden herbekeken door DK op 25/4/2016; dit werd geregistreerd door aanvinken, initialen DK en datum op de afgeprinte runverslagen. Deze laatste worden bewaard in de map continue validatie ERPR Her2 (bureel DK). In de 2 eerste weken, periode tussen 7/03/2016 en 22/03/2016 werden geen IHC Her2 testen uitgevoerd op Ventana 1; in die tijd werden alle testen uitgevoerd op Ventana 2 en Ventana 3.

Daarom werden de runverslagen en coupes vanaf 22/03/2016 nagekeken tot 15/04/2016. In deze periode werden wel 2 IHC Her2 testen uitgevoerd op Ventana 1.

De gebruikte controleblok (op elk glaasje van IHC Her2 aanwezig) werd vergeleken tussen de verschillende toestellen: BHER32.5 (in gebruik van 17/03 tot 22/04/2016). De controles leveren dezelfde kleuring/resultaten op op de 3 verschillende toestellen, namelijk negatieve, zwak positieve en sterk positieve kleuring. Er is geen verschil tussen Ventana 1 (met millipore) en Ventana 2 en 3 (zonder millipore).

Besluit: het gebruik van millipore water heeft geen effect op de interpretatie of resultaat van IHC Her2.

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Uitvullen, Insprings: Links: 1.27 cm

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: 9 pt, Vet

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak: Meerdere niveaus + Niveau: 1 + Nummeringstijl: 1, 2, 3, ... + Beginnen bij: 1 + Uitlijning: Links + Uitgelijnd op: 0 cm + Insprings op: 0.63 cm

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Standaard

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Lettertype: Vet

Met opmaak: Standaard, Insprings: Links: 0 cm

Met opmaak: Lettertype: 9 pt

Met opmaak: Standaard, Insprings: Links: 1.27 cm

### Revisie overzicht

dd-mm-jjjj	Creatie document	V. Naam
------------	------------------	---------

		Code fichier <b>VAL-IMMU-001</b>
		Page 1 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

## OBJECTIFS DE LA VALIDATION

Cette procédure décrit la validation de la technique immunohistologique et plus particulièrement la validation de l'utilisation à des fins diagnostiques de l'anticorps pharmaco-diagnostiques (HER2), sur coupes en paraffine, avec les automates Benchmark (Ventana, Roche).

Elle est réalisée à la demande de l'ISP, comme exemple de validation d'une méthode réalisée au laboratoire.

L'immunohistologie (IHC) est une technique qui permet la localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps. L'immunohistologie exploite le fait qu'un anticorps se lie spécifiquement à des antigènes dans les tissus biologiques. Un couple anticorps-antigène peut être visualisé de plusieurs façons notamment de manière chimio-enzymatique (un anticorps est conjugué à une enzyme (ex : peroxydase) qui peut catalyser une réaction de production de couleur).

L'HER2 est un anticorps dit « pharmaco-diagnostic » : de son résultat peut dépendre le traitement donné au patient, notamment dans les cancers du sein.

L'objectif de la validation est de prouver que la méthode est correcte et répond bien à la question clinique posée.

## MISE EN ŒUVRE

Opérateur(s) habilité(s) ayant réalisé la vérification de la méthode	
Procédure de validation	
Date de mise en routine	
Autorisation de mise en service par	

## PLAN DE VALIDATION



## DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2

### Sommaire

<b>1. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>2. DETERMINATION DU SET DE VALIDATION.....</b>	<b>3</b>
<b>3. DONNEES TECHNIQUES.....</b>	<b>4</b>
<b>4. DETERMINATION DES TESTS DE VALIDATION A REALISER.....</b>	<b>4</b>
<b>5. DETERMINATION DES POURCENTAGES DE REUSSITE ATTENDUS.....</b>	<b>5</b>
<b>6. RECHERCHE DES ECHANTILLONS A TESTER.....</b>	<b>5</b>
<b>7. ESSAIS PRELIMINAIRES.....</b>	<b>5</b>
<b>8. REALISATION DES TESTS DE VALIDATION ET EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE.....</b>	<b>6</b>
8.1 CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE.....	6
8.2 SENSIBILITE.....	6
8.3 SPECIFICITE.....	6
8.4 PRECISION OU FIDELITE (Répétabilité et reproductibilité).....	7
8.4.1 Répétabilité.....	7
8.4.2 Reproductibilité.....	7
8.5 ROBUSTESSE.....	7
8.5.1 Epaisseur des coupes.....	7
8.5.2 Durée de fixation.....	8
8.5.3 Délai coupe-technique.....	8
8.5.4 Cytologie après enrobage :.....	9
8.5.5 Fixation préalable à l'alcool-éther :.....	9
8.5.6 Position de la coupe sur la lame :.....	9
8.5.7 Utilisation de lames chargées positivement pour la validation.....	9
8.6 EXACTITUDE.....	10
8.7 INCERTITUDE DE MESURE.....	10
8.8 CONCORDANCE INTERLECTEUR.....	10
8.9 CONTROLES DE QUALITE INTERNE.....	10
8.10 CONTROLES DE QUALITE EXTERNES.....	10

## DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2

9. DONNEES STATISTIQUES.....	11
10. DONNEES INFORMATIQUES .....	11
10.1 Diamic.....	11
10.2 Feuille Excel .....	11
11. COMMENTAIRES EVENTUELS, CONCLUSIONS ET LIBERATIONS.....	12

### 1. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

-AN-IMMU-017 Guidelines belges breast BJMO 2014

-Site internet NordiQC : <http://www.nordiqc.org/controls.php>

-Documentations du Symposium « Validation/verification of examination procedures», Saturday 04-06-16

-Site internet du COFRAC ([https://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol\\_id=63](https://www.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=63)): SH GTA 04 : Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes de biologie médicale ; Révision : #01 - 04/2015.

-J Clin Oncol. 2007 Jan 1;25(1):118-45. Epub 2006 Dec 11.

American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.

- Virchows Arch (2011) 459:283-289.

Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates-Harald Choritz

### 2. DETERMINATION DU SET DE VALIDATION

- 2.1 La validation prendra comme référence la FISH HER2 et comportera 10 cas FISH positifs et 10 cas FISH négatifs. La matrice est constituée de prélèvements fixés au formaldéhyde et enrobés dans la paraffine (FFPE). Biopsies médicales ou chirurgicales et cytologie après enrobage en paraffine de toute nature (mammaires, ganglionnaires, pulmonaires, gastriques...)
- 2.2 On veillera à ce qu'il y ait suffisamment de tissus tumoral pour ne pas épuiser le matériel tumoral par la validation. Les coupes et blocs ont été revus pour vérification.

	Code fichier	VAL-IMMU-001
		Page 4 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

- 2.3 On utilisera des échantillons avec des techniques de prélèvement par le médecin prescripteur différentes : Pièces chirurgicales, biopsies ou cytologie après enrobage.
- 2.4 Durée de la fixation entre 6 et 72 heures. Pour l'HER2, la fixation selon les guidelines doit se situer entre 6h et 72h.

### 3. DONNEES TECHNIQUES

- Automates de coloration utilisés : BENCHMARK GX 01 et 02 ; N° de série : 814597 et 814600 ; Version du module : v10.22 ; Version du logiciel : NexEs :v10.6 (voir fiche synoptique système qualité)
- Microtome utilisé : µtome01 (voir fiche synoptique système qualité)
- Anticorps primaire : clone 4B5 (Ventana)
- Local de réalisation: 04
- Les données concernant les détails des lots des produits utilisés sont enregistrés dans les annexes du dossier de validation HER2 du système qualité AN-IMMU-020 PROTOCOLE ET RAPPORT DE CYCLE
- Lieux d'archivage de données papiers : SQ/IMMUNOHISTOLOGIE/VALIDATION
- Lieux d'archivage des lames tests : dans des boîtes à lames classées par année dans le tiroir 02 armoire 05 du local 04

### 4. DETERMINATION DES TESTS DE VALIDATION A REALISER

La validation étudiera les paramètres suivants :

- 1 La corrélation avec la méthode de référence
- 2 La sensibilité
- 3 La spécificité
- 4 La précision ou la fidélité avec la répétabilité et la reproductibilité
- 5 La robustesse
- 6 La concordance Inter lecteur
- 7 Le contrôle de qualité interne
- 8 Le contrôle de qualité externe ou contrôle inter laboratoire

		Code fichier VAL-IMMU-001
		Page 5 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

## 5. DETERMINATION DES POURCENTAGES DE REUSSITE ATTENDUS

En accord avec les données de la littérature, le pourcentage doit être de 95% pour tous les critères concernés.

## 6. RECHERCHE DES ECHANTILLONS A TESTER

Sélection des cas :

Les biopsies ont été sélectionnées en fonctions des codes diagnostics introduits dans Diamic donnant les résultats de l'immunohistologie de la FISH HER2.

La recherche statistique s'est faite par la requête « recherche médicale SNOMED » dans les « listes diverses » de Diamic (PRO-SEC-006)

Toutes les données ont été vérifiées dans les compte-rendu et sur les lames immunohistologiques.

Les échantillons sélectionnés sont :

-10 cas Fish négatifs et Immuno 0 ou 1+

-10 cas Fish positifs et Immuno faiblement positifs 2+ ou fortement positifs 3+

NB : Aucun cas immuno 2+ et Fish négatif n'a été sélectionné, car dans ce cas, la Fish ne peut pas être considérée comme une référence.

4 multi blocs ont été créés (A B C D) contenant chacun plusieurs prélèvements (AN-IMMU-021 confection des TMA-blocs multi-tissulaires).

Un échantillon supplémentaire (E) a été réalisé en raison du décollement d'un spot dans un multi bloc.

Les données brutes concernant les échantillons, les durées de fixation et la composition des multi blocs se trouvent dans l'annexe AN-IMMU-019

## 7. ESSAIS PRELIMINAIRES

Des tests préliminaires ont été réalisés avec les multi blocs.

Nous avons observé un certain nombre de décollement des spots des multi blocs. Nous avons utilisés des lames chargées positivement de type Super Frost Plus (thermo Scientific) plutôt que les lames habituelles de type Q Path Adhesive slide (VWR). Une étude de la robustesse de ces lames a été réalisée.

		Code fichier VAL-IMMU-001
		Page 6 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

## 8. REALISATION DES TESTS DE VALIDATION ET EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE

### 8.1 CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE

Objectif et mise en œuvre : Sur les multi blocs comportant au total 20 prélèvements (10 cas positifs ou faiblement positifs et 10 cas négatifs), un examen immunohistologique à la recherche de HER2 a été réalisé. Les résultats, lus par le Dr [REDACTED] directrice du laboratoire, ont été comparés à la méthode de référence (la FISH), en accord avec les guidelines les plus récents (AN-IMM-017 guidelines belges immunohistologie HER2).

Les données brutes et comparant la méthode immunohistologique HER-2 et la méthode de référence FISH pour les multi blocs A, B, C ET D et les résultats sont repris dans l'annexe AN-IMMU-013 du dossier de validation HER2.

Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

### 8.2 SENSIBILITE

Objectif et mise en œuvre : les multi blocs comportant au total 20 prélèvements (10 cas positifs ou faiblement positifs et 10 cas négatifs) ont été comparés à la méthode de référence (la FISH) et nous avons ainsi déterminé le nombre de :

- vrais positifs
- faux négatifs

La sensibilité, rapport entre les vrais positifs sur le total vrais positifs plus faux négatifs, a été calculée.

Les résultats sont repris dans l'annexe AN-IMMU-013 du dossier de validation HER2.

Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

### 8.3 SPECIFICITE

Objectif et mise en œuvre : les multi blocs comportant au total 20 prélèvements (10 cas positifs ou faiblement positifs et 10 cas négatifs) ont été comparés à la méthode de référence (la FISH) et nous avons ainsi déterminé le nombre de

- vrais négatifs

		Code fichier <b>VAL-IMMU-001</b>
		Page 7 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

-faux positifs

La spécificité, rapport entre les vrais négatifs sur le total vrais négatifs plus faux positifs, a été calculée. Les résultats sont repris dans l'annexe AN-IMMU-013. Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

#### 8.4 PRECISION OU FIDELITE (Répétabilité et reproductibilité)

##### 8.4.1 Répétabilité

Objectif et mise en œuvre : Les multi blocs comportant au total 20 prélèvements (10 cas positifs ou faiblement positifs et 10 cas négatifs) ont été testés 3 fois lors d'un même run afin de vérifier la répétabilité de la technique.

Un échantillon supplémentaire a été analysé (E) suite au décollement d'un spot d'un multi bloc. Chaque lame a été relue par le Dr [REDACTED] directrice du laboratoire afin d'évaluer la qualité technique de la lame ainsi que les paramètres intensité de l'IHC et/ou pourcentage de cellules positives qui sont nécessaires pour le diagnostic et le choix thérapeutique pour le patient. Les résultats sont repris dans les annexes AN-IMMU-014 du dossier de Validation HER2. Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

##### 8.4.2 Reproductibilité

Objectif et mise en œuvre : Les multi blocs comportant au total 20 prélèvements (10 cas positifs ou faiblement positifs et 10 cas négatifs) ont été testés plusieurs fois lors de runs différents afin de vérifier la reproductibilité de la technique. Chaque lame a également été relue par le Dr [REDACTED] directrice du laboratoire afin d'évaluer la qualité technique de la lame ainsi que les paramètres intensité de l'IHC et/ou pourcentage de cellules positives. Les résultats sont repris dans les annexes AN-IMMU-015 du dossier de validation HER2 et les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

#### 8.5 ROBUSTESSE

Les paramètres suivants ont été étudiés :

##### 8.5.1 Epaisseur des coupes

Un paramètre critique pour l'immunohistologie et plus spécifiquement notamment pour son interprétation est l'épaisseur de la coupe. Ainsi, le multi bloc A comportant 7 prélèvements a été

		Code fichier VAL-IMMU-001
		Page 8 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

coupé à 3 différentes épaisseurs (3, 5 et 6 µM) à l'aide d'un microtome calibré au [REDACTED]. Sur chaque lame, une coupe de 4 µM a été coupée au sein de notre laboratoire. Les lames ont été lues par le Dr [REDACTED] directeur du laboratoire, afin d'évaluer la possibilité ou non d'interpréter les cas en fonction de l'épaisseur de coupes. Les résultats bruts sont repris dans l'annexe AN-IMMU-016. Malgré le décollement de certains spots, au moins un cas positif, un cas négatif et un cas faiblement positif ont pu être analysés. Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

### 8.5.2 Durée de fixation

La durée de fixation est un paramètre critique pour l'immunohistologie et notamment pour son interprétation. La durée de fixation pour un échantillon sur lequel sera réalisé la technique HER2 doit être entre 6 et 72 heures selon les guidelines. Il arrive néanmoins que la fixation d'un bloc soit supérieure à 72 heures, notamment lorsqu'on laisse fixer des blocs du jeudi au vendredi, en raison du caractère gras du prélèvement. Ainsi, afin d'évaluer l'effet d'une modification du temps de fixation sur l'immunohistologie, des prélèvements ont été échantillonnés et fixés pendant une durée allant de 6 à 72 heures ou de plus de 72 heures. La technique a été réalisée et les lames ont été lues par le Dr [REDACTED] afin d'évaluer la possibilité ou non d'interpréter les cas en fonction de la durée de fixation. Les données brutes se trouvent dans l'annexe AN-IMMU-016 et les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus. **Néanmoins, seuls des cas négatifs ont été étudiés.**

### 8.5.3 Délai coupe-technique

Il arrive que les coupes soient réalisées par exemple le vendredi et que la technique ne soit faite que le lundi.

Nous avons vérifié si ce délai n'interférait pas avec les résultats pour un multi bloc.

La technique a été réalisée et les lames ont été lues par le Dr [REDACTED] afin d'évaluer la possibilité ou non d'interpréter les cas en fonction du délai de réalisation de la technique après la coupe. Les données brutes se trouvent dans l'annexe AN-IMMU-016. **Les différentes analyses ne sont pas parfaitement concordantes pour 2 cas faiblement positifs et devront être contrôlées avant utilisation en routine.**

		Code fichier <b>VAL-IMMU-001</b>
		Page 9 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

#### 8.5.4 Cytologie après enrobage :

Il est rare de réaliser l'immunohistologie HER2 sur un échantillon cytologique après enrobage en paraffine. Il faut contrôler si la technique fonctionne dans ce cas.

Un échantillon cytologique HER2 3+ et FISH+ avait été analysé au laboratoire. Les coupes ont été vues par le [REDACTED]. Les données brutes se trouvent dans l'annexe AN-IMMU-016. Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus. **Cependant, aucun échantillon négatif n'a été testé.**

#### 8.5.5 Fixation préalable à l'alcool-éther :

Nous recevons occasionnellement des prélèvements fixés initialement à l'alcool-éther puis post- fixés pendant minimum 6 heures au formol.

Il faut contrôler si l'HER-2 peut être réalisés sur ces échantillons de façon fiable.

Etant donné l'absence de cas dans le laboratoire, nous avons réalisé un grattage d'une tumeur mammaire qui a été fixée dans l'alcool-éther plusieurs heures puis post-fixée au formol minimum 6H et nous avons comparé le résultat immunohistologique avec celui réalisé sur le prélèvement fixé directement au formol. Les données brutes reprenant l'interprétation du Dr [REDACTED] se trouvent dans l'annexe AN-IMMU-016. Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

**Néanmoins, seul un cas négatif a été analysé et aucun cas positif.**

#### 8.5.6 Position de la coupe sur la lame :

La coupe immunohistologique peut-être placée à différentes positions sur la lame.

Il faut contrôler si la position sur la lame n'interfère pas avec le résultat.

Un multi bloc a été coupé 2 fois sur la même lame et les 2 résultats ont été comparés.

Les données brutes reprenant l'interprétation du Dr [REDACTED] se trouvent dans l'annexe AN-IMMU-016. Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

#### 8.5.7 Utilisation de lames chargées positivement pour la validation

En raison du décollement de certains spots observés sur les multi blocs avec les lames utilisées habituellement (lames Q Path de VWR) Nous avons utilisés pour une partie de la validation,



		Code fichier VAL-IMMU-001
		Page 10 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

principalement sur les blocs A et B, des lames chargées positivement (lames Superfrost et non des Thermo Scientific). Il faut contrôler que cela ne modifie pas le diagnostic.

Un multi bloc a été coupé sur les 2 types de lame et les 2 résultats ont été comparés.

Les données brutes reprenant l'interprétation du Dr [REDACTED] se trouvent dans l'annexe AN-IMMU-016.

Les différentes analyses sont tout à fait concordantes et donnent les résultats attendus.

#### 8.6 EXACTITUDE

Non réalisé car sans objet

#### 8.7 INCERTITUDE DE MESURE

Non réalisé car sans objet

#### 8.8 CONCORDANCE INTERLECTEUR

Objectif et mise en œuvre : Les multi blocs comportant 20 prélèvements (10 cas positifs ou faiblement positifs et 10 cas négatifs) ont été relue par 2 pathologistes à l'aveugle afin d'évaluer la qualité technique de la lame ainsi que les paramètres intensité de l'IHC et/ou pourcentage de cellules positives qui sont nécessaires pour le diagnostic et le choix thérapeutique pour le patient. Les résultats sont repris dans l'annexe AN-IMMU-018 du dossier de Validation HER2 et les différentes analyses sont tout à fait concordantes entre elles et donnent les résultats attendus.

#### 8.9 CONTROLES DE QUALITE INTERNE

Sur chaque lame analysée en immunohistologie HER2, figure un témoin faiblement positif.

Les témoins sont contrôlés par les pathologistes et les résultats des témoins sont encodés par les technologues dans le dossier FE-IMMU-001.

Des contrôles internes avec échantillon positif, négatif et faiblement positifs seront développés dès que possible.

#### 8.10 CONTROLES DE QUALITE EXTERNES

Notre laboratoire est inscrit depuis 2012 à un QCE pour l'IHC HER2 dans les cancers mammaires auprès de l'organisme NordiQC, dans ce cadre nous réalisons une fois par an des tests. Notre inscription au

		Code fichier <b>VAL-IMMU-001</b>
		Page 11 sur 13
		VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>		

NordiQC recouvre également les QCEs pour les IHCs récepteurs œstrogènes et récepteurs progestérone. Les différentes données sont reprises dans AN-IMMU-001 dossier Nordiq. Les résultats HER-2 ont toujours été parfaits.

## 9. DONNEES STATISTIQUES

Une étude statistique a été réalisée sur les analyses immunohistologiques HER2 de 2015 sein et estomac (AN-IMMU-022)

Elle montre le résultats suivants :

	IHC	%	ISH nég	ISH pos	%
0	11	11,34%	5	0	0
1+	33	34,02%	1	1	3,03%
2+	43	44,33%	37	5	11,63%
3+	10	10,31%	0	10	100%

Elle montre que tous les cas HER2 3+ en immuno histologie sont positif en FISH

Un cas HER2 1+ s'est révélé positif en FISH ; Il s'agissait d'un cancer digestif.

16 cas sur 97 sont FISH positifs. Le taux de positivité pour HER2 est de 16,49% ; Ce taux se situe habituellement entre 10 et 25%.

Les données statistiques sont conformes à la littérature.

## 10. DONNEES INFORMATIQUES

### 10.1 Diamic

Version 7.1.4.24 pour la recherche des cas.

Pas de liaison entre Diamic et l'automate d'immunohistologie Benchmark.

### 10.2 Feuille Excel

Version office 2010

		Code fichier VAL-IMMU-001
		Page 12 sur 13
		VERSION :001
DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2		

## 11. COMMENTAIRES EVENTUELS, CONCLUSIONS ET LIBERATIONS

Les tests réalisés montrent que la méthode est valide avec les restrictions suivantes :

- Délai de 72 heures entre la coupe et la réalisation de la méthode : à reconstruire avec échantillons faiblement positifs
- Durée de fixation supérieure à 72 heures : pas d'échantillons positifs testés.
- Fixation alcool-éther : pas de tests réalisés avec échantillons positifs.
- Cytologie après enrobage : pas de tests réalisés avec échantillons négatifs.

Ces tests seront réalisés ultérieurement. Dans l'attente, les coupes ne seront pas réalisées à l'avance. L'immunohistologie HER2 si elle est réalisée quand la fixation est supérieure à 72 heures, sur cytologie après enrobage ou après fixation alcool-éther devra être contrôlée par FISH.

Nous avons été confronté à un problème technique important : décollement de certains spots des multi blocs. La méthode de confection des multi blocs devra être revue.

### LIBERATION (AUTORISATION DE MISE EN SERVICE)

La validation a été réalisée à la demande de l'ISP comme exemple de premier dossier de validation. La méthode existait déjà antérieurement au système qualité. Une nouvelle autorisation de mise en service a été décernée.

date	responsable	signature	remarque
23/12/2016			

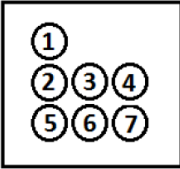
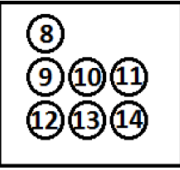
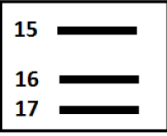
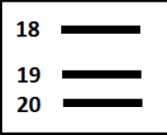
	<b>Code fichier</b> VAL-IMMU-001
	Page 13 sur 13
	VERSION :001
<b>DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2</b>	

Date	Version	Historique des modifications du document
23/12/2016	001	VERSION INITIALE

## VALIDATION HER2 : CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE

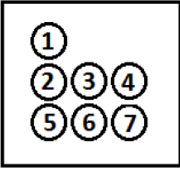
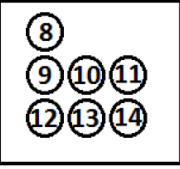
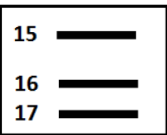
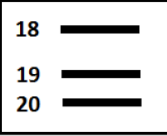
### ENREGISTREMENT DES RESULTATS

Pathologiste Nom prénom :	
Date de lecture	13/12/2016
Code utilisateur et signature	

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+	COMMENTAIRES
		Réf. lame : A/1/3/V	
	1.	3+	
	2.	3+	
	3.	0	
	4.	3+	
	5.	0	
	6.	2+	
	7.	3+	
		Réf. lame : B/2/6/M	
	8.	0	
	9.	0	
	10.	3+	
	11.	2+	
	12.	3+	
	13.	3+	
	14.	0	
		Réf. lame : C/1/11/ME	
	15.	3+	
	16.	0	
	17.	2+	
		Réf. lame : D/2/18/J	
	18.	2+	
	19.	1+	
	20.	0	

## VALIDATION HER2 : CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE

### COMPARAISON AVEC METHODE DE REFERENCE

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+	RESULTAT FISH	CONCORDANCE (O/N)	STATUT(VP- FP-VN-FN)
		Ref. lame : A/1/3/V			
	1. 16H00735 I2	3+	P	O	VP
	2. 13H14913 I3	3+	P	O	VP
	3. 16H08408 I1	0	N	O	VN
	4. 13H15466 I1	3+	P	O	VP
	5. 16H07618 /1	0	N	O	VN
	6. 16H08152 I4	2+	N	VOIR REMARQUE	VOIR REMARQUE
	7. 14H00923 I1	3+	P	O	VP
		Ref. lame : B/2/6/M			
	8. 16H12579 I1	0	N	O	VN
	9. 16H09300 I1	0	N	O	VN
	10. 15H04063 I4	3+	P	O	VP
	11. 16H10432 I1	2+	N	VOIR REMARQUE	VOIR REMARQUE
	12. 16H09701 I1	3+	P	O	VP
	13. 14H01333 I3	3+	P	O	VP
	14. 16H10506/4	0	N	O	VN
		Ref. lame : C/1/11/ME			
	15. 16H06528	3+	P	O	VP
	16. 16H09616	0	N	O	VN
	17. 15H01683	2+	P	O	VP
		Ref. lame : D/2/18/J			
	18. 15H06665	2+	P	O	VP
	19. 16H09844 I	1+	N	O	VN
	20. 16H08285	0	N	O	VN

**VALIDATION HER2 : CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE****CALCUL DE LA SENSIBILITE :**

$$VP/VP+FN=10/10+0= 100\%$$

**CALCUL DE LA SPECIFICITE :**

$$VN /VN + FP=8/8+0=100\%$$

**REMARQUE :**

2 cas sont immuno 2+ et FISH négatifs ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Dans ces cas, la Fish ne peut être considérée comme une « référence positive ». Ces cas n'ont pas été comptabilisés pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité.

Au départ, ces cas ont été sélectionnés pour la validation car lors du premier diagnostic, ils étaient négatifs en immunohistologie (1+).

Lors des tests de validation, ils ont été diagnostiqués 2+.

Une comparaison a été réalisée avec la coupe immunohistologique initiale : +. La positivité de la zone étudiée était identique

Pour un des cas, la zone de positivité était inférieure à 10% sur l'ensemble de la tumeur mais avec le spot réalisé pour la validation, cette zone est devenue supérieur à 10% ce qui a entraîné son passage de 1+ à 2+.

Pour le second cas, il a été interprété initialement avec les anciens guideline : 2+= positivité membranaire complète légère ou modérée dans minimum 10% des cellules tumorales, alors que pour la validation, il a été interprété selon les guidelines les plus récents : 2+= positivité membranaire légère ou modérée, complète ou incomplète dans minimum 10% des cellules tumorales.

**VALIDATION HER2 : CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE**

Date	Version	Historique des modifications du document
21/11/2016	001	Version initiale

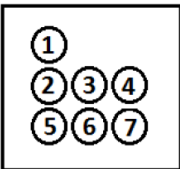


## VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTRARUN

Nom et prénom du pathologiste :	
Date de lecture	13/12/2016
Code utilisateur	

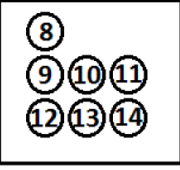
## Multi bloc A

3 coupes réalisées le vendredi et immuno en position 2, 3 et 4 sur le **benchmark 1** vendredi ; A/1/2/V ; A/1/3/V ; A/1/4/V.

Spots sur la lame	Identif icatio n	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			Concordance (O/N)	Commentaire
		Réf. lame : A/1/2/V	Réf. lame : A/1/3/V	Réf. lame : A/1/4/V		
	1.	3+	3+	décollé		
	2.	3+	3+	3+	O	
	3.	0	0	0	O	
	4.	3+	3+	3+	O	
	5.	0	0	0	O	
	6.	2+	2+	2+	O	
	7.	3+	3+	3+	O	

## Multi bloc B




3 coupes réalisées le mardi et immuno en position 6, 7 et 8 sur le **benchmark 2** le mardi ; B/2/6/M, B/2/7/M, B/2/8/M

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			CONCORDANCE	Commentaire
		Réf. lame : B/2/6/M	Réf. lame : B/2/7/M	Réf. lame : B/2/8/M		
	8.	0	0	0	O	
	9.	0	0	0	O	
	10.	3+	3+	3+	O	
	11.	2+	2+	2+	O	
	12.	3+	3+	3+	O	
	13.	3+	3+	3+	O	
	14.	0	0	0	O	

## VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTRARUN




### Multi bloc C

3 coupes réalisées le mercredi et immuno en position 11, 12, 13 sur le **benchmark 1** le mercredi ; C/1/11/ME, C/1/12/ME, C/1/13/ME

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			Concordance (O/N)	Commentaire
		Réf. lame : C/1/11/ME	Réf. lame : C/1/12/ME	Réf. lame : C/1/13/ME		
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">           15             16             17  </div>	15.	3+	3+	3+	O	
	16.	0	0	0	O	
	17.	2+	2+	2+	2+	O

### Multi bloc D

3 coupes réalisées le jeudi et immuno en position 16, 17 et 18 sur le **benchmark 2** le jeudi ; D/2/16/J, D/2/17/J, D/2/18/J

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			Concordance (O/N)	Commentaire
		Réf. lame : D/2/16/J	Réf. lame : D/2/17/J	Réf. lame : D/2/18/J		
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">           18             19             20  </div>	18.	2+	2+	2+	O	
	19.	1+	1+	1+	O	
	20.	0	0	0	0	O

### Multi bloc E

3 coupes réalisées le lundi et immuno en position 2, 3 et 4 sur le **benchmark 2** le lundi ; E/2/2/L, E/2/3/L, E/2/4/L

Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			Concordance (O/N)	Commentaire
	Réf. lame : E/2/2/L	Réf. lame : E/2/3/L	Réf. lame : E/2/4/L		
21.	3+	3+	3+	O	

CONCORDANCE= 20/20 =100%

	<b>Code fichier</b> <b>AN-IMMU-014</b>
	Page 3 sur 3
	VERSION : 001
<b>VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTRARUN</b>	

Date	Version	Historique des modifications du document
21/11/2016	001	Version initiale

## VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTERUN

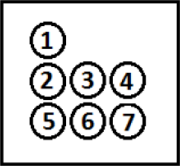
Nom et prénom du pathologiste :	
Date de lecture	14/12/2016
Code utilisateur	

### Multibloc A

1 coupe réalisée le lundi et immuno en position 4 sur le **benchmark 2** le lundi A/2/4/L

1 coupe réalisée le mardi et immuno en position 5 sur le **benchmark 1** le mardi A/1/5/M

1 coupe réalisée le vendredi et immuno en position 4 sur le **benchmark 1** le vendredi A/1/4/V

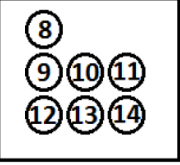
Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			CONCORDANCE (O/N)	Commentaire
		Réf. lame : A/2/4/L	Réf. lame : A/1/5/M	Réf. lame : A/1/3/V		
	1.	3+	3+	3+	O	
	2.	3+	3+	3+	O	
	3.	0	0	0	O	
	4.	3+	3+	3+	O	
	5.	0	0	0	O	
	6.	2+	2+	2+	O	
	7.	3+	3+	3+	O	

### Multibloc B

1 coupes réalisée le lundi et immuno en position 10 sur le **benchmark 2** le lundi ; B/2/10/L

1 coupes réalisée le mardi et immuno en position 6 sur le **benchmark 2** le mardi ; B/1/6/M

1 coupes réalisée le vendredi et immuno en position 9 sur le **benchmark 1** le vendredi ; B/1/9/V

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			Concordance	remarque
		Réf. lame : B/2/10/L	Réf. lame : B/2/6/M	Réf. lame : B/1/9/V		
	8.	0	0	0	O	
	9.	0	0	0	O	
	10.	3+	3+	3+	O	
	11.	2+	2+	2+	O	
	12.	3+	3+	3+	O	
	13.	3+	3+	3+	O	
	14.	0	0	0	O	




## VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTERUN

### Multibloc C

1 coupes réalisée le lundi et immuno en position 14 sur le **benchmark 2** le lundi ; C/2/14/L

1 coupes réalisée le mercredi et immuno en position 11 sur le **benchmark 1** le mercredi ; C/1/11/ME

1 coupes réalisée le jeudi et immuno en position 14 sur le **benchmark 2** le jeudi ; C/2/15/J




Spots sur la lame	Identifi- cation	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			Concordance	Remarque
		Réf. lame : C/2/14/L	Réf. lame : C/1/11/ME	Réf. lame : C/2/15/J		
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">           15             16             17  </div>						
	15.	3+	3+	3+	O	
	16.	0	0	0	O	
	17.	2+	2+	2+	O	

### Multibloc D

1 coupes réalisée le lundi et immuno en position 20 sur le **benchmark 2** le lundi ; D/2/20/L

1 coupes réalisée le jeudi et immuno en position 16 sur le **benchmark 2** le jeudi ; D/2/16/J

1 coupes réalisée le vendredi et immuno en position 19 sur le **benchmark 1** le vendredi ; D/1/19/V

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+			concordance	Commentaire
		Réf. lame : D/2/20/L	Réf. lame : D/2/16/J	Réf. lame : D/1/19/V		
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">           18             19             20  </div>						
	18.	2+	2+	2+	O	
	19.	1+	1+	1+	O	
	20.	0	0	0	O	

Pourcentage de concordance : 20/20=100%

	Code fichier <b>AN-IMMU-015</b>
	Page 3 sur 4
	VERSION :001
<b>VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTERUN</b>	

Remarques

	Code fichier <b>AN-IMMU-015</b>
	Page 4 sur 4
	VERSION :001
<b>VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE</b>	
Version	Historique des modifications du document
	Version initiale

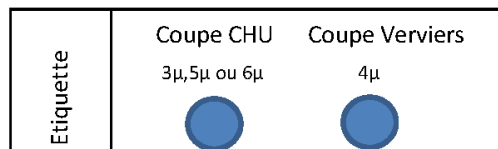
		Code fichier <b>AN-IMMU-016</b>
		Page 1 sur 5
		VERSION :001
<b>Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE</b>		

Nom et prénom du pathologiste :	
Date de lecture	13/12/16
Code utilisateur	

1 EPAISSEUR DES LAMES

Multi bloc A

3 coupes réalisées le jeudi à une épaisseur de 3, 5 ou 6  $\mu$  par le microtome calibré au CHU de Liège (déposée proche de l'étiquette) et 3 coupes réalisées le vendredi de 4  $\mu$  déposé sur la même lame au laboratoire (déposée à l'opposé de l'étiquette). Technique immuno en position 2, 3 et 4 sur le **benchmark 1** le vendredi ; A/1/2/V, A/1/3/V, A/1/4/V



Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+						CONCORDANCE
		Réf. lame : A/1/2/V		Réf. lame : A/1/3/V		Réf. lame : A/1/4/V		
		4 $\mu$	3 $\mu$	4 $\mu$	5 $\mu$	4 $\mu$	6 $\mu$	
	1. 16H00735 I2	PD	3+	3+	3+	D	D	
	2. 13H14913 I3	3+	3+	3+	3+	3+	3+	O
	3. 16H08408 I1	0	0	0	0	0 (PD)	0	O
	4. 13H15466 I1	3+	3+	3+	3+	3+	3+	O
	5. 16H07618 /1	0	0	0	PD	D	0	
	6. 16H08152 I4	2+	2+	2+	2+	2+	2+	O
	7. 14H00923 I1	3+	3+	3+	3+	3+	3+	O

PD= partiellement décollé

D= décollé



## Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE

## 2 DUREE DE FIXATION

NUMERO DE BIOPSIE	TEMPS DE FIXATION	RESULTAT IMMUNO	RESULTAT FISH	CONCORDANCE O/N	COMMENTAIRE
16H08461/4	79H40	+	N	O	
16H08424	80H35	+	N	O	
16H09384 I4	79H10	0	N	O	
16H9391 I2	77H55	0	N	O	

## 3 DELAI ENTRE LA COUPE ET LA TECHNIQUE

NUMERO DE BIOPSIE	DELAJ ENTRE COUPE ET IMMUNO	RESULTAT IMMUNO	RESULTAT IMMUNO REALISEE SANS DELAI	CONCORDANCE O/N	COMMENTAIRE
13h15486 I1 (4)	72H	3+	3+	O	
16H9300 I1 (9)	72H	0	0	O	
15H01683 (17)	72H	2+ (faible)	2+(moyen)	?	A contrôler
15H6665 (18)	72H	2+(faible)	2+(moyen)	?	A contrôler

		Code fichier <b>AN-IMMU-016</b>
		Page 3 sur 5
		VERSION :001
<b>Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE</b>		

#### 4 CYTOLOGIE APRES ENROBAGE

NUMERO DE BIOPSIE	TEMPS DE FIXATION	RESULTAT IMMUNO	RESULTAT FISH	CONCORDANCE O/N	COMMENTAIRE
15C00898	6H	3+	P SUR BIOPS ANTER	O	

#### 5 FIXATION ALCOOL ETHER

NUMERO DE BIOPSIE	TEMPS DE FIXATION ALCOOL ETHER	TEMPS DE FIXATION FORMOL	RESULTAT IMMUNO	RESULTAT IMMUNO SUR PRELEVEMENT BIOPSIQUE	CONCORDANCE O/N	COMMENTAIRE
16H14913	2H	6H	0	0	O	

## Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE

## 6. POSITION DE LA COUPE SUR LA LAME

MULTIBLOC B/1/9/V

NUMERO DU CAS	RESULTAT 1	RESULTAT2	CONCORDANCE (O/N)	REMARQUE		
8	0	0	O			
9	0	0	O			
10	3+	3+	O			
11	1+	1+	O			
12	3+	3+	O			
13	3+	3+	O			
14	0	0	O			

## 7 COMPARAISON DES LAMES CHARGEES POSITIVEMENT ET LAMES HABITUELLES

MULTIBLOC B : B/1/8/M (lames Q Path) comparé à B/2/8/M (lame superfrost +)

NUMERO DU CAS	RESULTAT LAME IMMUNO	RESULTAT LAME VALIDATION	CONCORDANCE (O/N)	REMARQUES		
8	0	0	O			
9	0	0	O			
10	3+	3+	O			
11	1+	1+	O			
12	3+	3+	O			
13	3+	3+	O			
14	Décollé	0				

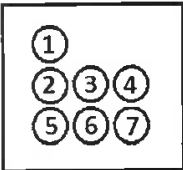
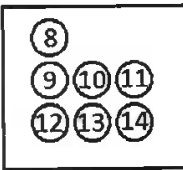
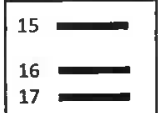
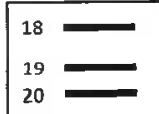
		Code fichier <b>AN-IMMU-016</b>
		Page 5 sur 5
		VERSION :001
<b>Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE</b>		

Date	Version	Historique des modifications du document
21/11/16	001	Version initiale

	Code fichier AN-IMMU-018
	Page 1 sur 4
	VERSION :001

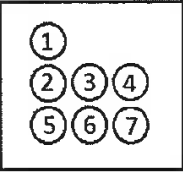
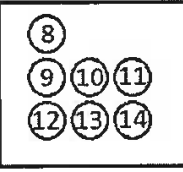
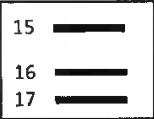
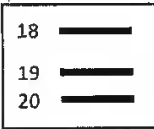
**VALIDATION IMMUNO HER2 : CONCORDANCE INTERLECTEUR**

Nom et prénom du <b>pathologiste lecteur 1</b> :	
Date de lecture	23/11/16
Code utilisateur	

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+	Commentaire
		Réf. lame : A/1/5/M	
	1.	3 +	
	2.	3 +	
	3.	0	
	4.	3 +	
	5.	0	
	6.	2 +	
	7.	3 +	
		Réf. lame : B/2/7/M	
	8.	0	
	9.	0	
	10.	3 +	
	11.	2 +	
	12.	3 +	
	13.	3 +	
	14.	0	
		Réf. lame : C/1/11/ME	
	15.	3 +	
	16.	0	
	17.	2 +	
		Réf. lame : D/2/18/J	
	18.	2 +	
	19.	1 +	
	20.	0	

VALIDATION IMMUNO HER2 :CONCORDANCE  
INTERLECTEUR

Nom et prénom du pathologiste lecteur 2 :	
Date de lecture	22/11/16
Code utilisateur	

Spots sur la lame	Identification	HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+	Commentaire
<p>A</p> 		Réf. lame : A/1/5/M	
	1.	3+	
	2.	3+	
	3.	0	
	4.	3+	
	5.	0	
	6.	2+	
<p>B</p> 	7.	3+	
		Réf. lame : B/2/7/M	
	8.	0	
	9.	0	
	10.	3+	
	11.	2+	
	12.	3+	
<p>C</p> 	13.	3+	
	14.	0	
		Réf. lame : C/1/11/ME	
	15.	3+	
	16.	0	
<p>D</p> 	17.	2+	
		Réf. lame : D/2/18/J	
	18.	2+	
	19.	1+	
	20.	0	

VALIDATION IMMUNO HER2 : CONCORDANCE  
INTERLECTEUR

CONCORDANCE INTERLECTEUR

IDENTIFICATION	RESULTAT LECTEUR 1	RESULTAT LECTEUR 2	CONCORDANCE (O/N)	COMMENTAIRE
1. 16H00735 I2	3 +	3 +		
2. 13H14913 I3	3 +	3 +		
3. 16H08408 I1	0	0		
4. 13H15466 I1	3 +	3 +		
5. 16H07618 /1	0	0		
6. 16H08152 I4	2 +	2 +		
7. 14H00923 I1	3 +	3 +		
8. 16H12579 I1	0	0	0	
9. 16H09300 I1	0	0		
10. 15H04063 I4	3 +	3 +		
11. 16H10432 I1	2 +	2 +		
12. 16H09701 I1	3 +	3 +		
13. 14H01333 I3	3 +	3 +		
14. 16H10506/4	0	0		
15. 16H06528	3 +	3 +		
16. 16H09616	0	0		
17. 15H01683	2 +	2 +		
18. 15H06665	2 +	2 +		
19. 16H09844 I	1 +	1 +		
20. 16H08285	0	0		

% DE CONCORDANCE 100%

	Code fichier	AN-IMMU-018
	Page 4 sur 4	
	VERSION :001	
VALIDATION IMMUNO HER2 :CONCORDANCE INTERLECTEUR		

Date	Version	Historique des modifications du document
21/11/2016	001	Version initiale



Code fichier AN-IMMU-019

Page 1 sur 4

VERSION : 001

## Validation HER2 : DONNEES BRUTES DUREE DE FIXATION

Multibloc		REFERENCE ANALYSE ET BLOC	Immuno/fish	BIOPSIE (B) CHIRURGIE ( C ) EXTEMPO ( E ) CYTO (CY)	JOUR ET HEURE ECRIT SUR LA DEMANDE	BIOPSIE RAMENEE A LA PREMIERE TOURNEE DEBUT FIXATION ENTRE 7 ET 13H30 CAHIER XXX	J ET H REPONSE EXTEMPO FE IND 006	J ET H DEBUT DE FIXATION 5 MIN APRES REPONSE DE EXTEMPO	FOURCHETTE DEBUT DE FIXATION	DEPART VIP	J ET H DEBUT FIXATION ECRIT DANS LE COMPTE- RENDU	DUREE FIXATION ECRITE DANS LE CR	J ET H QUAND LE PRELEVEMENT DANS LE VIP QUITTENT LE FORMOL	DUREE FIXATION
<b>A</b>	1	16H00735 I3	+++ / +	C E			19/01/2016 11H20	11H25		J			22H30 19/01/2016	9H55
	2	13H14913 I3	+++ / +	C E			03/12/2013 13H45	13H50		J+1			22H30 04/12/2013	31H20
	3	16H08408 I1	0	C E	23/06/2016 8H40		23/06/2016 9H15	9H20		J			22H30 23/06/2016	11H50
	4	13H15466 I1	+++ / +	C E			12/12/2013 16H20	16H25		J+2			22H30 14/12/2013	52H55
	5	16H07618 /1	+/-	C E			08/06/2016 13H51	13H56		J+1			22H30 09/06/2016	31H26
	6	16H08152 I4	+/-	C E	17/06/2016 10H40		17/06/2016 11H00	11H05		J+2			22H30 19/06/2016	58H35
	7	14H00923 I1	+++ / +	C E			22/01/2014 10H10	10H15		J			22H30 22/01/2014	11H45

## Validation HER2 : DONNEES BRUTES DUREE DE FIXATION

Multibloc		REFERENCE ANALYSE ET BLOC	Immuno/fish	BIOPSIE (B) CHIRURGIE (C) EXTEMPO (E) CYTO (CY)	JOUR ET HEURE ECRIT SUR LA DEMANDE	BIOPSIE RAMENEE A LA PREMIERE TOURNEE DEBUT FIXATION ENTRE 7 ET 13H30 CAHIER XXX	J ET H REPONSE EXTEMPO FE IND 006	J ET H DEBUT DE FIXATION 5 MIN APRES REPONSE DE EXTEMPO	FOURCHETTE DEBUT DE FIXATION	DEPART VIP	J ET H DEBUT FIXATION ECRIT DANS LE COMPTE- RENDU	DUREE FIXATION ECRITE DANS LE CR	J ET H QUAND LE PRELEVEMENT DANS LE VIP QUITTE LE FORMOL	DUREE FIXATION
<b>B</b>	8	16H12579 I4	0/-								32H40			
	9	16H09300 I1	0/-	C E	13/07/2016		13/07/2016 13H00	13H05		J			22H30 13/07/2016	9H35
	10	15H04063 I4	+++/+	C E			24/03/2015 13H45	13H50		J +1			22H30 25/03/2015	31H20
	11	16H10432 I1	+/-	C E	17/08/2016		17/08/2016 12H45	12H50					22H30 17/08/2016	9H45
	12	16H09701 I1	+++/+	C E	26/07/2016		26/07/2016 12H25	12H30		J			22H30 26/07/2016	10H
	13	14H01333 I3	+++/+	C	29/01/2014 15H				29/01/2014 15H A 17H	J +1			22H30 30/01/2014	24H30 A 26H30
	14	16H10506 /4	0/-	C								X		54H30

## Validation HER2 : DONNEES BRUTES DUREE DE FIXATION

Multibloc		REFERENCE ANALYSE ET BLOC	Immuno/fish	BIOPSIE (B) CHIRURGIE ( C ) EXTEMPO ( E ) CYTO (CY)	JOUR ET HEURE ECRIT SUR LA DEMANDE	BIOPSIE RAMENEE A LA PREMIERE TOURNEE DEBUT FIXATION ENTRE 7 ET 13H30 CAHIER XXX	J ET H REPOSE EXTEMPO FE IND 006	J ET H DEBUT DE FIXATION 5 MIN APRES REPOSE DE EXTEMPO	FOURCHETTE DEBUT DE FIXATION	DEPART VIP	J ET H DEBUT FIXATION ECRIT DANS LE COMPTE- RENDU	DUREE FIXATION ECRITE DANS LE CR	J ET H QUAND LE PRELEVEMENT DANS LE VIP QUITTENT LE FORMOL	DUREE FIXATION
<b>C</b>	15	16H06528	+++ / +	B	17/05/2016 15H15					J			21H30 17/05/2016	6H45
	16	16H09616	0/-	B	22/07/2016 12H20					J+2			21H30 24/07/2016	56H50
	17	15H01683	++ / +	B	04/02/2015	7 A 13H30				J			21H30 04/02/2015	DE 8 A 14H30
<b>D</b>	18	15H06665	++ / +	B	20/05/2015	7 A 13H30				J			21H30 20/05/2015	DE 8 A 14H30
	19	16H09844 I	+ / -	B	29/07/2016 9H30					J+2			21H30 31/07/2016	60H
	20	16H08285	0/-	B	21/06/2016	7 A 13H30				J			21H30 21/06/2016	DE 8 A 14H30
<b>E</b>	21	16H07604 II2	+++ / +	C	07/06/2016	15H A 17H				J+2			22H30 09/06/2016	DE 53H30 A



## 7 Referentielijst

1. Stuart LN, Volmar KE, Nowak JA, Fatheree LA, Souers RJ, Fitzgibbons PL, et al. Analytic Validation of Immunohistochemistry Assays: New Benchmark Data From a Survey of 1085 Laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 May 30;141(9):1255–61.
2. JCGM 200:2012. International vocabulary of metrology - Basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd edition. 2008.
3. Burd EM. Validation of Laboratory-Developed Molecular Assays for Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul 1;23(3):550–76.
4. Fitzgibbons PL, Bradley LA, Fatheree LA, Alsabeh R, Fulton RS, Goldsmith JD, et al. Principles of Analytic Validation of Immunohistochemical Assays: Guideline From the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Mar 19;138(11):1432–43.
5. Mattocks CJ, Morris MA, Matthijs G, Swinnen E, Corveleyn A, Dequeker E, et al. A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. *Eur J Hum Genet*. 2010 Dec;18(12):1276–88.
6. Rabenau HF, Kessler HH, Kortenbusch M, Steinhorst A, Raggam RB, Berger A. Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. *J Clin Virol*. 2007 Oct 1;40(2):93–8.
7. Smith NR, Womack C. A matrix approach to guide IHC-based tissue biomarker development in oncology drug discovery. *J Pathol*. 2014 Jan 1;232(2):190–8.
8. Raymaekers M, Smets R, Maes B, Cartuyvels R. Checklist for optimization and validation of real-time PCR assays. *J Clin Lab Anal*. 2009 Jan 1;23(3):145–51.
9. Jouret-Mourin A, Hoorens A, Kockx M, Demetter P, Van Cutsem E. Belgian guidelines for HER2 testing in gastric cancer. *Belg J Med Oncol*. 2011;5(1):14–22.
10. Lambein K, Guiot Y, Galant C, Salgado R, Colpaert C. Update of the Belgian guidelines for HER2 testing in breast cancer. *Belg J Med Oncol*. 2014 Sep;8(4):109–15.
11. Colpaert C, Salgado R. Belgian guidelines for HER2/neu testing in breast cancer. *Belg J Med Oncol*. 2007;1(1):22–9.
12. Elliott K, McQuaid S, Salto-Tellez M, Maxwell P. Immunohistochemistry should undergo robust validation equivalent to that of molecular diagnostics. *J Clin Pathol*. 2015 Oct 1;68(10):766–70.

---

EINDE

---

© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2018.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van Sciensano. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door Sciensano niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE.