

**EXPERTISE, PRESTATIONS DE SERVICE ET RELATIONS CLIENTS
QUALITÉ DES LABORATOIRES**

COMMISSION D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

**AUDIT DOCUMENTAIRE DU SYSTÈME QUALITÉ DES LABORATOIRES
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

**RAPPORT GLOBAL DEFINITIF
AUDIT DOCUMENTAIRE – VALIDATION DES
PROCEDURES ANALYTIQUES**

ENQUÊTE 2016/2

Sciensano/Audit documentaire SQ-FR

Expertise, prestations de service et relations clients
Qualité des laboratoires
Rue J. Wytsman, 14
1050 Bruxelles | Belgique

www.sciensano.be

Commission d'anatomie pathologique

| Sciensano | | | | | |
|-------------|---------------------------------------|---------|---------------------------------|------|--------------|
| Carlier D. | Secrétariat | TEL: | 02/642.55.21 | FAX: | 02/642.56.45 |
| Verbeke H. | Responsable des agréments | TEL: | +32 2 642 52 95 | | |
| | | e-mail: | Hannelien.Verbeke@sciensano.be | | |
| Dierick AM. | Remplaçante responsable des agréments | TEL: | +32 2 642 53 95 | | |
| | | e-mail: | Anne-Marie.Dierick@sciensano.be | | |

Commission d'anatomie pathologique :

FR: https://www.wiv-isp.be/QML/commission-anapath/document_fr/composition_commission_fr-2018.htm

NL: https://www.wiv-isp.be/QML/commission-anapath/document_nl/composition_commission_nl-2018.htm

Une version provisoire de ce rapport a été transmise à la Commission d'anatomie pathologique le : 27/11/2017.

Ce rapport a été discuté lors de la réunion de la Commission d'anatomie pathologique le 22/01/2018 et le 12/03/2018.

Autorisation de diffusion de rapport : Par H. Verbeke, secrétariat de la Commission d'anatomie pathologique, le 27/06/2018.



TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|------------|
| 1. INTRODUCTION | 4 |
| 1.1 OBJECTIF DE L'AUDIT DOCUMENTAIRE | 4 |
| 1.2 QUESTION..... | 4 |
| 2 ÉVALUATION..... | 4 |
| 2.1 PROCEDURE VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE | 4 |
| 2.2 DOSSIER DE LA VALIDATION D'UNE METHODE ANALYTIQUE | 5 |
| 3 RESULTATS | 7 |
| 3.1 PROCEDURE VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE | 7 |
| 3.2 DOSSIER DE LA VALIDATION D'UNE METHODE ANALYTIQUE | 11 |
| 4 DISCUSSION..... | 18 |
| 4.1 PROCEDURE VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE | 18 |
| 4.2 DOSSIER DE LA VALIDATION D'UNE METHODE ANALYTIQUE | 22 |
| 5 EXEMPLES | 28 |
| 5.1 PROCEDURE VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE | 76 |
| 5.2 DOSSIER DE LA VALIDATION D'UNE METHODE ANALYTIQUE | 94 |
| 6 LISTE DES REFERENCES..... | 150 |

1 Introduction

1.1 Objectif de l'audit documentaire

Cet audit documentaire avait pour objectif de suivre l'évolution de la mise en œuvre du système qualité dans le cadre de l'Arrêté Royal (AR) du 05/12/2011 dans les laboratoires d'anatomie pathologique.

1.2 Question

Les laboratoires ont été interrogés dans le courant de l'année 2016 sur la mise en œuvre d'une série de documents qualitatifs relatifs à la validation des procédures analytiques.

L'audit documentaire se composait comme suit :

1. la demande de la procédure en vigueur de validation des méthodes d'analyse
2. la demande d'un dossier de validation d'une méthode d'analyse au choix

2 Évaluation

Les évaluations ont été menées par Hannelien Verbeke et Anne Marie Dierick, respectivement responsable et remplaçante de la responsable des « agréments de laboratoires d'anatomie pathologique ».

Le contenu des documents demandés a été évalué sur la base de la présence d'éléments (*items*) prédéfinis.

Pour chacun des éléments prédéfinis, un score était attribué comme suit :

- entièrement décrit ou élaboré : 1
- description ou élaboration incomplète/insuffisante ou partielle : 0.5
- pas décrit/élaboré : 0

Le score moyen a ensuite été calculé pour chaque laboratoire et exprimé en pourcentage.

2.1 Procédure validation des méthodes d'analyse

- Caractéristiques de performance :
 - Toutes les caractéristiques de performance fondamentales et à vérifier sont-elles énumérées et définies ?
- Méthodologie
 - Quelles sont les caractéristiques de performance vérifiées/validées pour les méthodes d'analyse développées en interne (« in-house »), quelles sont les caractéristiques de performance vérifiées/validées s'il est fait usage de kits/réactifs de diagnostic *in vitro* (DIV) certifiés CE et quelles sont les caractéristiques de performance vérifiées/validées s'il est dérogé aux spécifications du fabricant/fournisseur ?
 - Comment les tests pour la vérification/validation des différentes caractéristiques de performance énumérées sont-ils effectués ?
- Fréquence/nombre d'échantillons (*)
 - Combien de fois un même test est-il répété, le cas échéant ?
 - Quel est le nombre minimum d'échantillons à tester par test ?
- Coopérateurs concernés (*)
 - Qui exécute les tests de validation ?

- Qui élabore le dossier de validation ?
- Qui évalue les coupes/résultats ?
- Enregistrement et archivage (*)
 - Où les résultats sont-ils enregistrés ?
 - Où les données brutes sont-elles enregistrées et archivées ?
 - Où le dossier de validation est-il conservé ?
- Contenu du dossier de validation (*)
- Revalidation/revérification
 - A quel moment, une revalidation/revérification est-elle effectuée ?
 - Comment une revalidation/revérification est-elle effectuée ? (Quelles sont les caractéristiques de performance soumises à une nouvelle vérification et quel est le nombre minimum d'échantillons à tester ?)
- Validation continue (p. ex. « External Quality Control » (EQC) ou évaluation externe de la qualité (EEQ), « Internal Quality Control » (IQC), syntonie interpersonnelle (le cas échéant), étude de population (le cas échéant) ...)
- Libération
 - À quel moment un dossier de validation est-il libéré ? (Si les résultats des tests de validation remplissent les critères ? Un dossier de validation peut-il être libéré sous certaines conditions si tous les critères ne sont pas remplis ? Quelles mesures sont prises si tous les critères ne sont pas remplis ou si le dossier de validation n'est pas libéré ?)
 - Comment un dossier de validation est-il libéré ? (signature électronique ou non avec date ?)
 - Qui libère la méthode d'analyse et le dossier de validation ?
- Implémentation/mise en routine (*)
 - Quelles sont les autres étapes mises sur pied pour l'implémentation de la méthode d'analyse ? (P. ex. formation du personnel, élaboration de procédures, création d'un livre de bord, mise au point de schémas d'entretien, adaptation du LIS (« Laboratory Information System » ...)

Les scores attribués aux éléments marqués d'un taux étoile (*) sont seulement pris en compte pour moitié dans le calcul du score moyen (exprimé en pourcentage).

2.2 Dossier de la validation d'une méthode analytique

- Objectif de la validation (*)
 - Quel est l'objectif de la validation ? Effectue-t-on une validation initiale, une revalidation ou une validation historique d'une méthode préexistante et utilisée en routine ? S'il s'agit d'une revalidation, pourquoi une revalidation est-elle effectuée ?
- Domaine d'application de la méthode (*)
 - À quelles fins la méthode est-elle appliquée ?
 - Quelle est la cible (protéine, mutation génétique, etc.) détectée ? Quelle est la fonction de la protéine ? Quel est l'effet de l'anomalie génétique détectée ?
- Appareil/réactifs
 - Quel est l'appareil utilisé pour la validation de la méthode ?
 - Quels sont les réactifs utilisés, avec mention du fabricant/fournisseur, clone le cas échéant, numéro de lot, etc. ?
- Caractéristiques de performance
 - Les tests de validation effectués garantissent-ils la justesse de la méthode ? Outre la vérification de la justesse, d'autres tests de validation sont-ils effectués, tels que détermination de la fidélité, robustesse, syntonie interpersonnelle le cas échéant ... ?
 - Existe-t-il un listing clair des caractéristiques de performance qui sont vérifiées (justesse, répétabilité, fidélité intermédiaire, reproductibilité, robustesse ...) ?
- Description de l'exécution des tests

- Comment les différents tests de validation sont-ils effectués ?
- Type des échantillons
 - Quels sont les numéros des échantillons utilisés pour chaque test de validation effectué ?
 - Quel est le type de tissu ou de cellule (origine) de chaque échantillon utilisé pour la réalisation des tests de validation ?
 - Quel est le niveau d'expression ou d'amplification de la protéine ou de l'anomalie génétique à détecter (négatif, faiblement positif, positif), le cas échéant ?
- Nombre d'échantillons
 - Le dossier de validation mentionne-t-il clairement le nombre d'échantillons testés pour chaque caractéristique de performance à vérifier ?
- Matrice
 - À quel type de tissu ou de cellule (origine) la méthode s'applique-t-elle ?
 - Quel est le fixateur utilisé (p. ex. formol) et quelle est la méthode d'enrobage (p. ex., paraffine) ?
- Critères d'acceptabilité
 - Des critères d'acceptabilité objectifs ont-ils été élaborés pour chaque test de validation à effectuer, sur la base desquels il est décidé qu'il peut être considéré comme réussi ou non ?
- Coopérateurs concernés (*)
 - Quelle est la personne chargée d'exécuter chaque test de validation programmé ?
 - Quelle est la personne chargée d'évaluer les coupes ou les résultats ?
- Date d'exécution (*)
 - À quelle(s) date(s) chaque test de validation est-il effectué ?
- Résultats et conclusions partielles
 - Un aperçu clair des résultats est-il donné par lame/coupe/échantillon ou par essai (run) ? Sait-on clairement quels résultats ont été obtenus par rapport aux résultats escomptés (p. ex. quelles sont les structures tissulaires et cellulaires identifiées et comment doivent-elles colorer) ?
 - Des conclusions partielles sont-elles rédigées pour chaque test de validation effectué en fonction des critères d'acceptabilité prédéfinis ?
 - Si les données brutes ne sont pas reprises dans le dossier de validation, est-il fait référence aux données brutes ?
- Conclusion finale
 - Une conclusion finale générale est-elle rédigée en fonction des résultats obtenus aux tests de validation effectués et compte tenu des critères d'acceptabilité prédéfinis ?
- Libération
 - Sait-on clairement à quel moment la méthode d'analyse et le dossier de validation ont été libérés ?
 - Sait-on clairement qui a libéré la méthode d'analyse et le dossier de validation ?
- Validation continue
 - Le dossier de validation mentionne-t-il clairement que la méthode d'analyse est validée périodiquement, en y ajoutant les résultats obtenus (y compris évaluation externe de la qualité (EEQ), contrôle qualité interne, comparaisons interlaboratoires, études de corrélation avec une autre méthode ou un autre appareil, syntonie interpersonnelle le cas échéant, éventuellement étude de population ...) et/ou une référence au document et à l'endroit où les résultats de la validation continue peuvent être consultés ?

Les scores attribués aux éléments marqués d'un taux étoile (*) sont seulement pris en compte pour moitié dans le calcul du score moyen (exprimé en pourcentage).

3 Résultats

Au total, 77 laboratoires d'anatomie pathologique agréés ont été interrogés. Un seul d'entre eux n'a pas prêté son concours à l'audit documentaire. Le laboratoire en question a reçu un score de 0 pour tous les éléments évalués.

3.1 Procédure validation des méthodes d'analyse

Trente-cinq (35) procédures (45 %) de validation des méthodes d'analyse contiennent une **énumération des éventuelles caractéristiques de performance à vérifier/valider accompagnées d'une définition** (figures 3.1 et 3.2A).

Un demi-point a été attribué lorsque la liste des caractéristiques de performance à vérifier n'était pas complète ou lorsque la signification des caractéristiques de performance énumérées n'était pas décrite. Un demi-point a ainsi été attribué à 28 laboratoires (36 %, figure 3.2A), dont 5 ne disposaient pas d'une liste suffisamment élaborée des caractéristiques de performance pouvant être vérifiées/validées, 19 n'avaient pas défini les caractéristiques de performance énumérées dans leur procédure et 4 n'avaient à la fois pas élaboré complètement la liste des caractéristiques de performance énumérées ni défini (toutes) les caractéristiques de performance.

Quatorze (14) laboratoires (18 %) ne disposaient pas d'une liste de caractéristiques de performance accompagnée d'une description claire et correcte de leur signification (y compris le laboratoire non participant) et n'ont donc reçu aucun point (figure 3.2A).

Pour ce qui concerne les **modalités d'exécution** de la validation des méthodes d'analyse, 16 procédures (21 %) décrivaient clairement les caractéristiques de performance vérifiées/validées lors de l'utilisation de méthodes standardisées (kits/réactifs de DIV certifiés CE), lors de l'adaptation d'une méthode standardisée et du non-respect des spécifications du fabricant/fournisseur et/ou lors de l'utilisation de méthodes développées en interne. Chacune de ces 16 procédures décrivait en outre, pour chaque caractéristique de performance, comment et quels tests sont effectués pour sa vérification (figures 3.1 et 3.2B).

Cinq (5) des 10 laboratoires (13 %, figure 3.2B) ayant reçu un demi-point ne décrivaient pas clairement les caractéristiques de performance vérifiées/validées lors de l'utilisation de méthodes standardisées, adaptées (par rapport aux spécifications du fabricant/fournisseur) ou développées en interne. Les 5 autres laboratoires de ce groupe ne décrivaient pas clairement, pour chaque caractéristique de performance, comment et quels tests sont effectués pour vérifier certaines caractéristiques de performance tels que sensibilité, spécificité, fidélité et robustesse.

Dans 51 laboratoires (66 %), on ne connaissait pas clairement les caractéristiques de performance vérifiées/validées lors de l'utilisation de méthodes standardisées, adaptées (par rapport aux spécifications du fabricant/fournisseur) et développées en interne et il n'était pas clairement décrit, pour chaque caractéristique de performance, comment et quels tests étaient effectués. Il n'a dès lors pu être attribué aucun point pour cet élément à ces 51 laboratoires (figure 3.2B).

Dans leur procédure relative à la validation des méthodes d'analyse, 18 laboratoires (23 %) avaient clairement décrit **le nombre minimum d'échantillons à tester** et le nombre de fois qu'un même test doit être répété (p. ex. une étude de fidélité intermédiaire) (figures 3.1 et 3.2C).

Un demi-point a été attribué à 28 laboratoires (36 %) parce que la **fréquence** de l'exécution des différents tests n'était pas clairement définie et/ou qu'il n'était pas clairement mentionné sur la base de quels critères/directives/données de littérature le nombre minimum d'échantillons à tester est déterminé (figure 3.2C).

Trente-et-un (31) laboratoires (40 %) n'avaient défini ni le nombre de fois qu'un même test doit être effectué ni le nombre minimum d'échantillons à tester (ni référé à des données de littérature ou directives existantes) (figure 3.2C).

Les **coopérateurs impliqués** pendant la vérification/validation des méthodes d'analyse étaient suffisamment décrits dans 44 procédures (57 %, figures 3.1 et 3.2D). Dans le groupe à qui un point

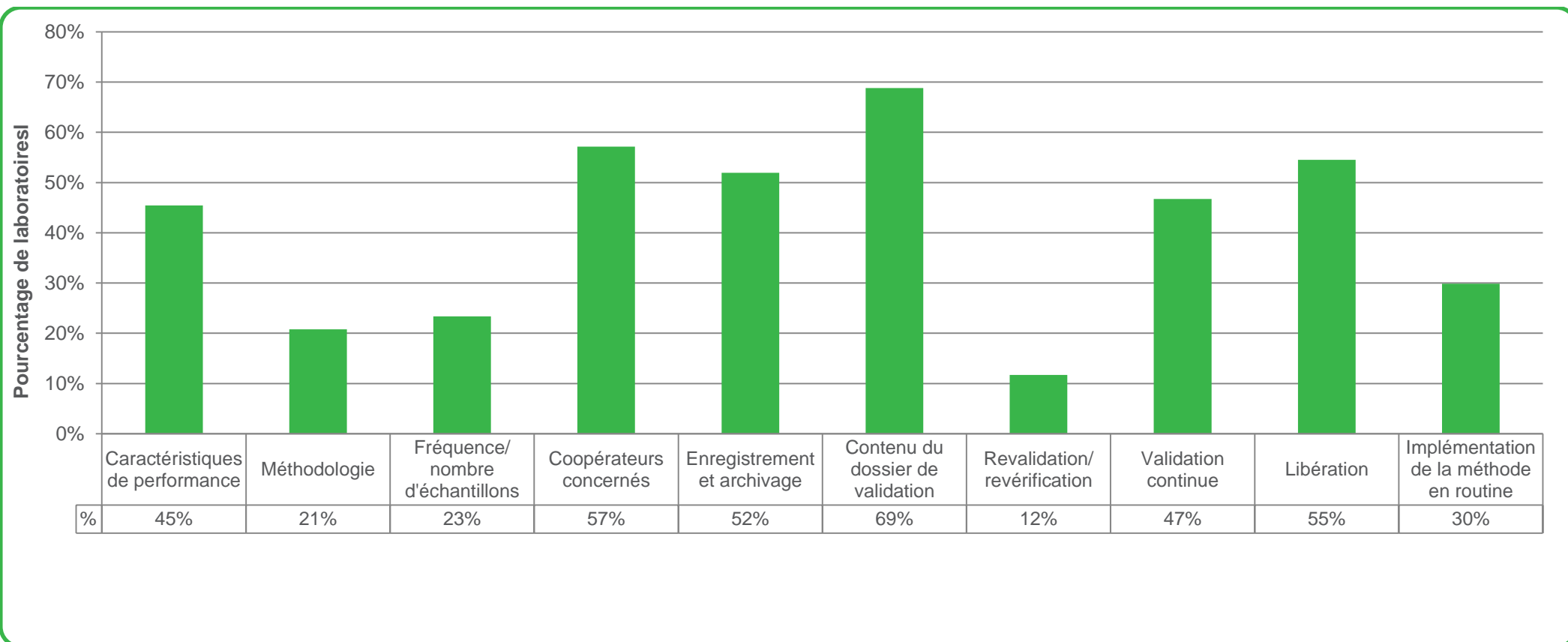


Figure 3.1 Pourcentage de laboratoires dans lesquels la présence les éléments évalués étaient clairement décrits dans la procédure de validation des méthodes d'analyse

La figure ci-dessus illustre le pourcentage de laboratoires (n=77) ayant obtenu un score de 1 pour l'élaboration et la présence des éléments évalués dans la procédure de la validation des méthodes d'analyse.

complet a été octroyé, il n'a cependant pas été possible d'établir clairement quels coopérateurs exécutent généralement les tests de validation dans 3 procédures, d'établir clairement quels coopérateurs évaluent habituellement les coupes et/ou les résultats (les pathologistes ou éventuellement d'autres coopérateurs formés à cet effet) et formulent éventuellement les conclusions dans 7 procédures, ni d'établir clairement quels coopérateurs ont la responsabilité d'élaborer les dossiers de validation dans 8 procédures.

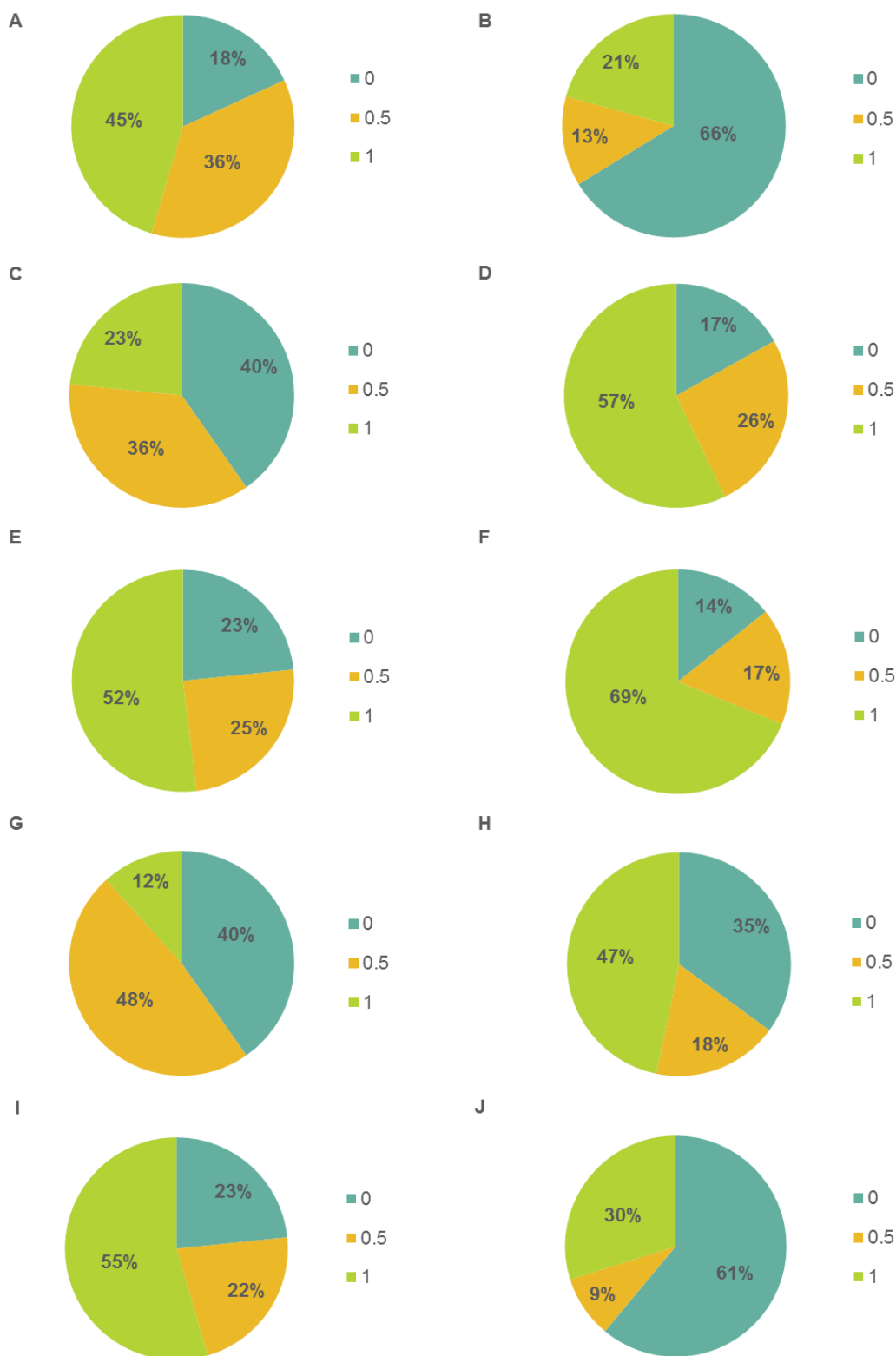


Figure 3.2 Pourcentage de laboratoires et scores respectifs pour chacun des éléments évalués dans la procédure de validation des méthodes d'analyse.

Les laboratoires ont reçu un score (0, 0.5, 1) pour chaque élément évalué : caractéristiques de performance (A) ; méthodologie (B) ; fréquence/nombre d'échantillons (C) ; coopérateurs concernés (D) ; enregistrement et archivage (E) ; continue du dossier de validation (F) ; révérification/revalidation (G) ; validation continue (H) ; libération (I) ; implémentation de la méthode en routine (J). Les camemberts illustrent le pourcentage moyen de laboratoires (n=77) pour chaque score.

Dans 20 procédures (26 %), il n'était pas ou pas clairement décrit qui effectue habituellement les tests de validation, qui évalue les coupes et/ou les résultats et/ou qui est responsable de l'élaboration des dossiers de validation. Ces laboratoires ont donc reçu un demi-point (figure 3.2D).

La description des coopérateurs impliqués dans la vérification/validation des méthodes d'analyse faisait défaut dans 13 procédures (17 %, figure 3.2D).

Quarante (40) procédures (52 %) décrivaient clairement l'endroit où les dossiers de validation sont conservés et l'endroit où les résultats et les données brutes des tests de validation sont **enregistrés et archivés** (figures 3.1 et 3.2E).

Dans 8 des 19 laboratoires (25 %, figure 3.2E) ayant reçu un demi-point pour cet élément, il n'a pas été possible d'établir clairement où les dossiers de validation sont conservés. Dans les procédures des 11 autres laboratoires, il n'était pas clairement ou pas suffisamment expliqué où sont enregistrés et archivés les résultats et les données brutes des tests de validation.

L'enregistrement, l'archivage et la conservation des résultats, des données brutes et des dossiers de validation n'étaient pas ou pas clairement décrits dans 18 procédures (23 %, figure 3.2E).

Le **contenu d'un dossier de validation** était déterminé de façon suffisamment claire dans 53 procédures (69 %, figures 3.1 et 3.2F), n'était pas suffisamment élaborée et/ou pas clairement décrite dans 13 procédures (17 %, figure 3.2F) et n'était pas définie dans 11 procédures (14 %, figure 3.2F).

Les modalités (caractéristiques de performance et nombre minimum d'échantillons) selon lesquelles et le moment où une **revérification/revalidation** est effectuée étaient clairement décrits dans 9 procédures (12 %, figures 3.1 et 3.2G). Dans 3 de ces 9 procédures, il n'a cependant pas été possible d'établir clairement le nombre minimum d'échantillons à retester pour chaque caractéristique de performance à revérifier/revalider tandis qu'il n'était pas possible, dans 4 de ces 9 procédures, d'établir clairement les caractéristiques de performance soumises à une nouvelle vérification.

Dans leur procédure, 37 laboratoires (48 %) n'avaient pas, pas suffisamment ou pas clairement décrit comment et/ou quand une revérification/revalidation est réalisée (figure 3.2G).

Les modalités d'exécution et les différents motifs de revalidation/revérification n'étaient pas décrits dans 31 procédures (40 %, figure 3.2G).

Les procédures de 36 laboratoires (47 %, figures 3.1 et 3.2H) décrivent de manière assez détaillée comment les méthodes d'analyse peuvent être vérifiées/validées en continu, bien que 28 d'entre elles ne mentionnent pas clairement la tenue périodique d'une syntonie interpersonnelle, le cas échéant.

Un demi-point a été attribué à 14 laboratoires (18 %) en raison de l'élaboration incomplète des modalités d'exécution de la **validation continue** (figure 3.2H).

Vingt-sept (27) procédures (35 %) ne décrivaient pas la validation continue des méthodes d'analyse (figure 3.2H).

Le moment, les modalités et le(s) coopérateur(s) responsable(s) de la libération d'une méthode d'analyse et d'un dossier de validation n'étaient pas décrits dans 18 procédures (23 %, figure 3.2I). Quarante-deux (42) laboratoires (55 %, figures 3.1 et 3.2I) ont reçu un point complet pour cet élément. Pourtant, 15 de ces 42 procédures ne décrivaient pas clairement comment un dossier de validation est libéré, tandis que 9 de ces 42 procédures ne décrivaient pas clairement le moment où un dossier de validation est libéré ou non ni les actions mises en place lorsque les critères d'acceptabilité ne sont pas atteints.

Un demi-point a été attribué à 17 laboratoires (22 %, figure 3.2I) ne décrivant pas de manière suffisamment détaillée le « quand », le « comment » et le « qui » en matière de libération d'un dossier de validation et d'une méthode d'analyse.

Les **modalités d'implémentation d'une méthode d'analyse** au sein du laboratoire après sa libération officielle étaient suffisamment détaillées dans 23 procédures (30 %, figures 3.1 et 3.2J). Les étapes à

entreprendre pour implémenter une méthode d'analyse étaient insuffisamment élaborées dans 7 laboratoires (9 %, figure 3.2J) et n'étaient pas décrites dans 47 procédures (61 %, figure 3.2J).

Un score moyen a été calculé pour chaque laboratoire (exprimé en pourcentage). Les scores attribués aux éléments « fréquence/nombre d'échantillons », « coopérateurs concernés », « enregistrement et archivage », « continue du dossier de validation » et « implémentation de la méthode dans le laboratoire » sont seulement pris en compte pour moitié dans le calcul du moyen score. Les scores moyens sont résumés à la figure 3.3.

Treize (13) laboratoires ont obtenu un score moyen de plus de 75 %. Un score moyen de 50 % à 75 % a été décerné à 23 laboratoires et 41 laboratoires n'ont pas atteint la moyenne ($\leq 50\%$).

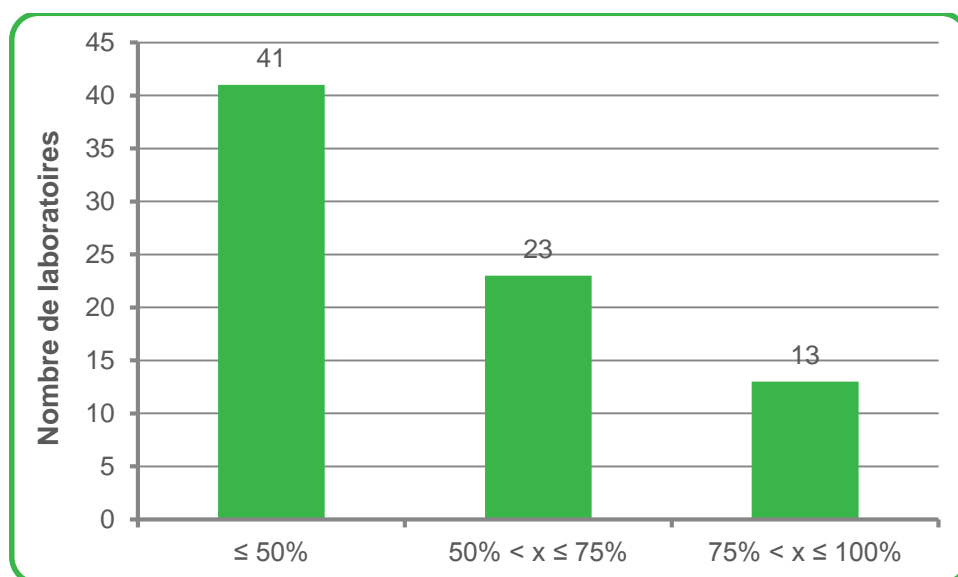


Figure 3.3 Nombre de laboratoires subdivisés en trois groupes sur la base du score moyen (%) pour procédure de validation des méthodes d'analyse

Un score moyen a été calculé pour la procédure de validation des méthodes d'analyse de chaque laboratoire (exprimé en pourcentage). Les laboratoires ont été répartis en trois groupes en fonction du score moyen: score $\leq 50\%$, score entre 50 % et 75 %, score entre 75 % et 100 %.

3.2 Dossier de la validation d'une méthode analytique

Au total, 76 dossiers de validation ont été reçus, dont 8 relatifs à une technique de base (p. ex. enrobage), 10 relatifs à une coloration de base ou à une coloration spéciale, 34 relatifs à une coloration immunohistochimique, 15 relatifs à une méthode de biologie moléculaire, 1 relatif à une procédure NGS, 7 dossiers de validation d'un appareil et 1 étude de marché.

Dans 58 % (45/77) des dossiers de validation évalués, l'**objectif de la validation** était clairement décrit (figures 3.4 et 3.5A).

Dans 9 dossiers de validation (12 %), il n'était pas clairement décrit si les tests de validation effectués l'avaient été dans le cadre d'une validation initiale, d'une validation historique d'une méthode préexistante et utilisée en routine, dans le cadre d'une revalidation ou pour un autre motif. Un score d'un demi-point leur a dès lors été octroyé (figure 3.5A).

L'objectif de la validation n'était pas décrit dans 23 dossiers de validation (30 %, figure 3.5A).

Une description claire du **domaine d'application** de la méthode d'analyse a pu être constatée dans 31 dossiers de validation (40 %, figures 3.4 et 3.5B).

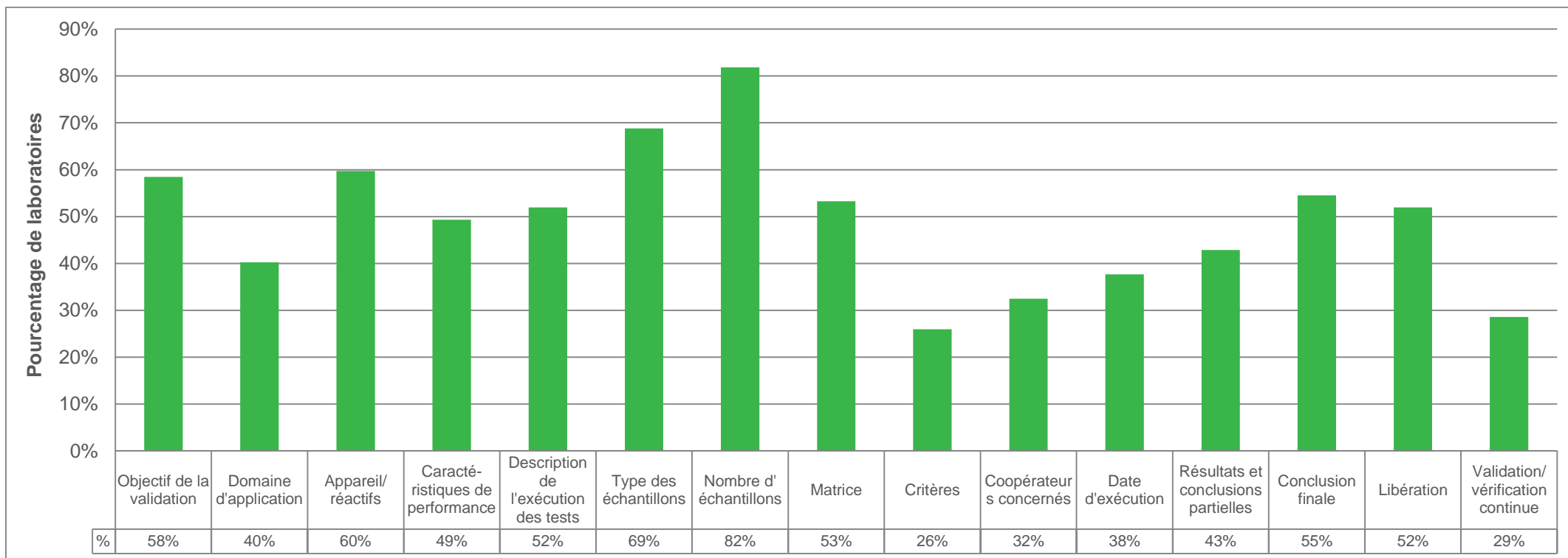


Figure 3.4 Pourcentage de laboratoires dans lesquels la présence des éléments évalués a pu être établie avec certitude dans le dossier de validation de la méthode analytique

La figure ci-dessus illustre le pourcentage de laboratoires (n=77) ayant obtenu un score de 1 pour la présence des éléments évalués dans le dossier de validation de la méthode analytique.

Vingt (20) laboratoires (26 %) ont reçu un demi-point pour cet élément (figure 3.5B). Selon la méthode d'analyse, 6 de ces 20 dossiers de validation ne mentionnaient pas clairement à quelles fins la méthode d'analyse est appliquée et 15 de ces 20 dossiers de validation ne comportaient aucune brève description de la fonction de la cible à détecter et des implications pour le patient.

L'objectif de la méthode d'analyse faisait défaut dans 26 dossiers de validation (34 %, figure 3.5B).

L'appareil et les réactifs utilisés étaient suffisamment détaillés dans 46 dossiers de validation (60 %, figures 3.4 et 3.5C). Malgré cela, 25 de ces 46 dossiers de validation ne mentionnaient pas les numéros de lot des réactifs utilisés, 5 de ces 46 dossiers de validation ne faisaient pas mention du clone de l'anticorps utilisé, tandis que 4 autres restaient muets sur le fabricant/fournisseur des réactifs utilisés. Un demi-point a été attribué à 23 laboratoires (30 %, figure 3.5C). Sur ces 23 dossiers de validation, 9 ne citaient pas l'appareil utilisé et 14 ne fournissaient aucune information sur les réactifs utilisés. Pour le surplus, 8 laboratoires (10 %) ne faisaient état ni des réactifs utilisés ni d'appareil utilisé (figure 3.5C).

Dans 39 laboratoires (51 %), un nombre suffisant de **caractéristiques de performance** essentielles avaient été vérifiées (p. ex. justesse, fidélité, robustesse ...) compte tenu de la méthode d'analyse dont le dossier de validation avait été transmis à Sciensano (figures 3.4 et 3.5D). Il a également été possible d'établir clairement les caractéristiques de performance vérifiées dans ces 39 dossiers de validation. Quatorze (14) dossiers de validation n'ont pas permis d'établir clairement, compte tenu des tests de validation effectués, si la justesse de la méthode d'analyse était suffisamment garantie et n'ont donc reçu qu'un demi-point. Dans 12 dossiers de validation, il n'était pas clair si la fidélité a été vérifiée. Un demi-point a également été attribué lorsque les caractéristiques de performance vérifiées n'étaient pas clairement décrites, ce qui était le cas dans 11 dossiers de validation. Au total, 26 laboratoires (34 %) ont obtenu un demi-point pour cet élément (figure 3.5D). Aucun point n'a été attribué si les caractéristiques de performance à tester n'ont pas été décrites, les tests de fidélité n'ont pas été effectués et la justesse n'a pas été vérifiée, ce qui a été constaté dans 13 laboratoires (17%, figure 3.5D).

Dans leur dossier de validation, 40 laboratoires (52 %) décrivaient clairement **la manière dont chaque test de validation était effectué** (figures 3.4 et 3.5E). La finalité et la manière n'étaient pas décrites et/ou pas assez clairement définies pour chaque test effectué dans 19 dossiers de validation (25 %), qui n'ont dès lors recueilli qu'un demi-point (figure 3.5E). Dix-huit (18) dossiers de validation (23 %) ne décrivaient pas les modalités d'exécution des différents tests de validation (figure 3.5E).

La description des **types d'échantillons** utilisés pour l'exécution des tests de validation (origine du matériel histologique/cytologique, numéros des échantillons, niveau d'expression ou d'amplification de la cible à détecter) était suffisamment élaborée dans 53 dossiers de validation (69 %, figures 3.4 et 3.5F). Dans ce groupe, auquel un point a été attribué pour cet élément, il a malgré tout été constaté que l'origine du matériel histologique ou cytotologique des échantillons utilisés n'était pas (systématiquement) mentionnée dans 14 dossiers de validation, alors même qu'ils contenaient les numéros des échantillons et le niveau d'expression ou d'amplification de la cible à détecter.

Une description trop peu détaillée des échantillons utilisés pour l'exécution des tests de validation, à savoir le type de tissu ou de cellule, les numéros des échantillons et/ou le niveau d'expression ou d'amplification de la cible à détecter, le cas échéant, a été déplorée dans 15 dossiers de validation (19 %), qui n'ont par conséquent obtenu qu'un demi-point (figure 3.5F). Les échantillons utilisés pour la réalisation des tests de validation n'étaient pas décrits dans 9 dossiers de validation (12 %, figure 3.5F).

Le **nombre d'échantillons** utilisés pour exécuter les différents tests de validation a pu être clairement établi dans 63 dossiers de validation (82 %, figures 3.4 et 3.5G). Un demi-point a été attribué pour cet élément à 7 laboratoires (9 %), qui ne mentionnaient pas clairement ou pas systématiquement le nombre d'échantillons testés lors de chaque test de validation ou qui n'avaient pas utilisé un nombre suffisant d'échantillons lors de l'exécution des tests de validation (figure 3.5G). Le nombre d'échantillons utilisés pour chacun des tests de validation effectués n'a pas pu être clairement établi dans 7 dossiers de validation (9 %, figure 3.5G). De ce fait, ces 7 laboratoires n'ont pas reçu le moindre point pour cet élément.

La **matrice** à laquelle la méthode d'analyse s'applique était suffisamment décrite dans 41 dossiers de validation (53 %, figures 3.4 et 4.5H). En dépit de cela, 6 de ces 41 dossiers de validation ne citaient pas le fixateur dans lequel les échantillons à analyser doivent être fixés.



Figure 3.5 Pourcentage de laboratoires et scores respectifs pour chacun des éléments évalués en ce qui concerne le dossier de validation d'une méthode analytique

Les laboratoires ont reçu un score (0, 0.5, 1) pour chaque élément évalué : objectif de la validation (A) ; domaine d'application (B) ; appareil/réactifs (C) ; caractéristiques de performance (D) ; description de l'exécution des tests (E) ; type des échantillons (F) ; nombre d'échantillons (G) ; matrice (H). Les camemberts illustrent le pourcentage moyen de laboratoires (n=77) pour chaque score.

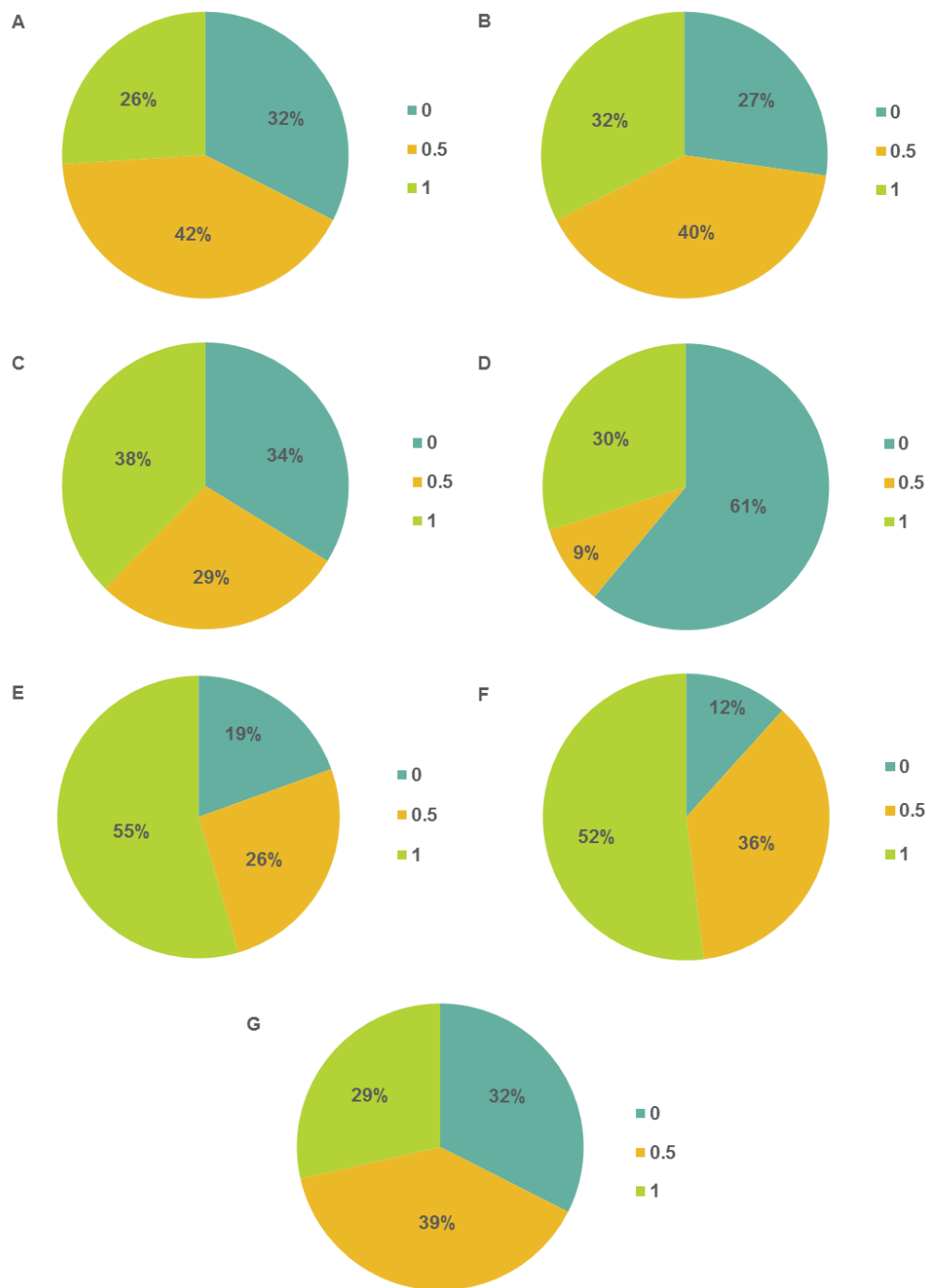


Figure 3.6 Pourcentage de laboratoires et scores respectifs pour chacun des éléments évalués en ce qui concerne le dossier de validation d'une méthode analytique

Les laboratoires ont reçu un score (0, 0.5, 1) pour chaque élément évalué : critères (A) ; coopérateurs concernés (B) ; date d'exécution (C) ; résultats et conclusions partielles (D) ; conclusion finale (E) ; libération (F) ; validation/vérification continue (G). Les camemberts illustrent le pourcentage moyen de laboratoires (n=77) pour chaque score.

La matrice n'était pas complète dans les dossiers de validation de 21 laboratoires (27 %), dont 12 n'expliquaient pas comment fixer et enrober le tissu et 9 ne mentionnaient pas le type de tissu ou de cellule (origine du matériel histologique/cytologique) sur lequel la méthode d'analyse sera appliquée (figure 3.5H).

La matrice à laquelle la méthode d'analyse s'applique n'était pas décrite dans 15 dossiers de validation (19 %, figure 3.5H).

Vingt (20) dossiers de validation (26 %) comportaient des **critères d'acceptabilité** objectifs clairs pour chaque test de validation à effectuer (figures 3.4 et 3.6A).

Un demi-point a été attribué pour cet élément à 32 laboratoires (42 %), dont 23 n'avaient pas stipulé de critères d'acceptabilité dans leur dossier de validation pour chaque test de validation à effectuer et 10 avaient élaboré des critères d'acceptabilité manquant de précision et/ou d'objectivité (figure 3.6A).

Vingt-cinq (25) laboratoires (32 %) n'avaient pas de critères d'acceptabilité prédéfinis pour chaque test de validation à réaliser auxquels confronter les résultats (figure 3.6A).

Les **coopérateurs** impliqués dans l'exécution des tests de validation et dans l'évaluation des coupes/résultats étaient cités dans 25 dossiers de validation (32 %, figures 3.4 et 3.6B).

Les coopérateurs impliqués dans l'exécution des tests de validation et/ou les pathologistes ou coopérateurs spécialement formés à cet effet ayant pris soin d'évaluer les coupes/résultats n'étaient pas clairement ou pas systématiquement mentionnés pour chaque test de validation exécuté dans 31 dossiers de validation (40 %), cet élément n'ayant dès lors reçu qu'une cote d'un demi-point (figure 3.5B).

Dans 21 dossiers de validation (27 %), il n'était pas fait mention de l'identité des coopérateurs impliqués dans la validation de la méthode d'analyse (exécutants des tests de validation et évaluateurs des résultats) (figure 3.5B).

La **date d'exécution** était clairement mentionnée pour chaque test de validation exécuté dans 29 dossiers de validation (28 %, figures 3.4 et 3.6C), n'était pas systématiquement mentionnée pour chaque test de validation exécuté dans 22 dossiers de validation (29 %, figure 3.6C) et n'était mentionnée pour aucun des tests de validation exécutés dans 26 dossiers de validation (34 %, figure 3.6C).

Un aperçu suffisamment clair des **résultats** obtenus par lame/coupe et par essai (run) et une **conclusion partielle** pour chaque test effectué étaient inclus dans les dossiers de validation de 33 laboratoires (43 %, figures 3.4 et 3.5D).

Dans les dossiers de validation des 36 laboratoires (47 %) auxquels un demi-point a été attribué (figure 3.5D), les résultats n'étaient pas reproduits clairement (par lame/coupe/essai), mais les résultats obtenus n'étaient que brièvement décrits ou les conclusions intermédiaires étaient rédigées, les résultats n'étaient pas systématiquement fournis pour chaque test de validation exécuté, les résultats n'étaient pas clairement reproduits et n'étaient pas mis en corrélation avec le schéma de coloration escompté (p. ex. quelles sont les structures histologiques et cellulaires qui se colorent et comment ?), il n'était pas référé aux données brutes et/ou les conclusions partielles n'étaient pas (systématiquement) rédigées en fonction des critères d'acceptabilité prédéfinis.

Huit (8) dossiers de validation (10 %) ne présentaient ni résultats ni conclusions partielles (figure 3.5D).

Une **conclusion finale** générale en fonction des résultats obtenus aux tests de validation effectués et compte tenu des critères d'acceptabilité prédéfinis avait été rédigée dans 42 dossiers de validation (55 %, figures 3.4 et 3.6E).

Une conclusion finale incomplète et/ou manquant de clarté, insuffisamment mise en corrélation avec les résultats obtenus et les critères d'acceptabilité prédéfinis, a été constatée dans les dossiers de validation de 20 laboratoires (26 %, figure 3.6E).

Quinze (15) dossiers de validation (19 %) ne contenaient aucune conclusion finale générale (figure 3.6E).

Dans les dossiers de validation de 40 laboratoires (52 %, figures 3.4 et 3.6F), il a été possible d'établir clairement **le moment de la libération** du dossier de validation (et donc de la méthode d'analyse) ainsi que **l'identité du coopérateur** responsable de cette libération.

La personne ayant libéré le dossier de validation et/ou le moment de cette libération n'étaient pas clairement précisés dans 28 laboratoires (36 %), qui n'ont dès lors reçu qu'un demi-point (figure 3.6F).

Le « quand » et le « qui » de la libération de la méthode d'analyse restaient un mystère dans les dossiers de validation de 9 laboratoires (12 %, figure 3.6F).

La vérification périodique de l'efficacité de la méthode d'analyse était suffisamment et clairement détaillée dans 22 dossiers de validation (29 %), avec un aperçu des résultats obtenus et/ou un renvoi au document et à l'endroit où les résultats de la validation continue étaient consultables (figures 3.4 et 3.6G). Dans les dossiers de validation de 30 laboratoires (39 %) auxquels un demi-point a été attribué pour cet élément, la **validation/vérification continue** de la méthode d'analyse n'était pas suffisamment ou pas complètement élaborée compte tenu de la méthode d'analyse, il n'apparaissait pas clairement que le laboratoire participait périodiquement à des programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ), l'endroit où les résultats des EEQ sont ou seront enregistrés n'était pas clairement établi et/ou il n'était pas fait référence aux résultats des EEQ (figure 3.6G).

Il n'a pas été possible, dans 25 dossiers de validation (32 %), de juger si la méthode d'analyse était validée/vérfiée en continu (figure 3.6G).

Un score moyen a été calculé pour chaque laboratoire (exprimé en pourcentage). Les scores attribués aux éléments « objectif de la validation », « domaine d'application », « coopérateurs concernés » et « date d'exécution » sont seulement pris en compte pour moitié dans le calcul du score moyen. Les scores moyens sont résumés à la figure 3.7.

Trente et un (31) laboratoires ont obtenu un score moyen de plus de 75 % pour leur dossier de validation. Un score moyen de 50 % à 75 % a été décerné à 31 laboratoires. Et 15 laboratoires n'ont pas atteint la moyenne ($\leq 50\%$).

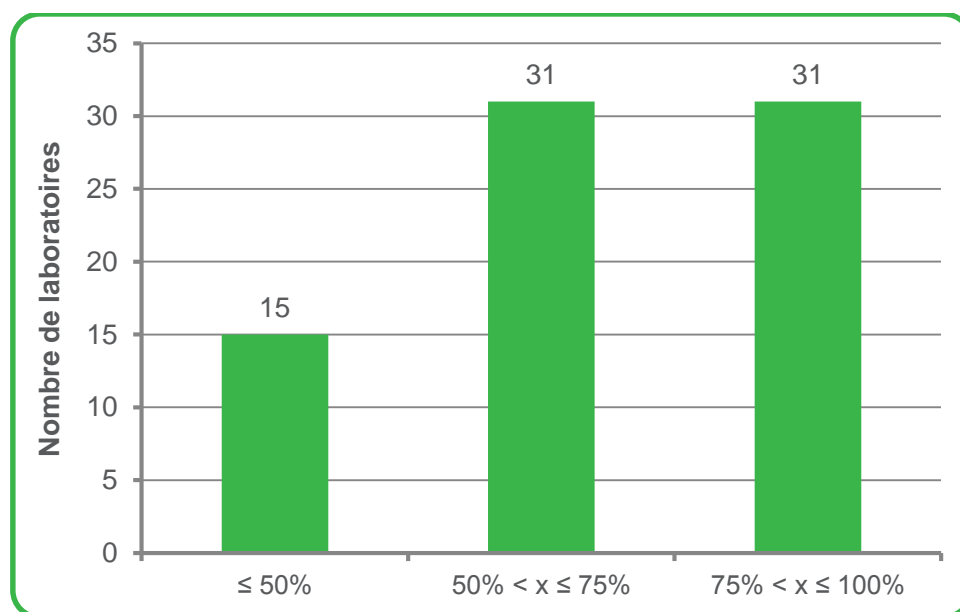


Figure 3.7 Nombre de laboratoires subdivisés en trois groupes sur la base du score moyen (%) pour le dossier de validation

Un score moyen a été calculé pour le dossier de validation de chaque laboratoire (exprimé en pourcentage). Les laboratoires ont été répartis en trois groupes en fonction du score moyen: score $\leq 50\%$, score entre 50 % et 75 %, score entre 75 % et 100 %.

4 Discussion

Comme les précédents rapports des audits documentaires de 2015 et 2016 le mentionnaient déjà, l'évaluation documentaire est réalisée de manière semi-qualitative. Elle recourt autant que possible à des éléments et critères prédéfinis de manière à être la plus objective possible. Il est cependant impossible d'exclure une certaine subjectivité. L'évaluation étant purement documentaire, l'application pratique des documents demandés n'est pas du tout évaluée. Il se peut en outre que certains des éléments évalués ne soient pas mentionnés dans les documents qualité demandés, mais soient malgré tout appliqués sur le terrain, et inversement. Sciensano a également conscience de la possibilité que certains des éléments évalués ayant reçu un score de 0 ou 0.5 soient mentionnés dans un autre document. Les résultats découlant de cette évaluation documentaire sont dès lors ouverts au dialogue. Enfin, il convient de souligner encore une fois que les résultats présentés dans ce rapport se profilent plutôt comme **une aide à la rédaction des documents qualité et des procédures, et qu'ils ne doivent en aucun cas être considérés comme pénalisants.**

4.1 Procédure validation des méthodes d'analyse

Seuls neuf laboratoires (13/77, 17 %) ont obtenu un **score moyen** supérieur à 75 % pour la procédure de validation des méthodes d'analyse (figure 3.3). Le plus fréquent des manquements constatés était une description insuffisamment détaillée des modalités (caractéristiques de performance et nombre minimum d'échantillons) selon lesquelles et du moment où une revérification/revalidation est effectuée, suivie d'une description insuffisamment détaillée des modalités d'exécution des tests de vérification/validation (figures 3.1 et 3.2). Seuls 16 laboratoires sur 77 (21 %) avaient décrit dans leur procédure comment une revalidation doit être effectuée et seuls 21 laboratoires sur 77 (27%) disposaient de procédures distinctes pour la vérification/validation des méthodes d'analyse standardisées (kits/réactifs de DIV certifiés CE), des méthodes d'analyse standardisées adaptées sur un ou plusieurs points (c.-à-d. s'il est dérogé aux spécifications du fabricant/fournisseur) et des méthodes d'analyse développées en interne. Des taux supérieurs de présence d'une procédure de revérification/revalidation et de procédures distinctes pour la vérification/validation de méthodes d'analyse standardisées et non standardisées ont été constatés dans une **étude américaine** menée par Stuart *et al.* (1). Dans cette étude, il a été constaté que 61 % des laboratoires interrogés disposaient d'une procédure de revérification/revalidation des méthodes immunohistochimiques pour les marqueurs tant prédictifs que non prédictifs, que 4 % des laboratoires interrogés disposaient d'une procédure de revérification/revalidation des méthodes immunohistochimiques pour les marqueurs prédictifs et que 8 % des laboratoires interrogés disposaient d'une procédure de revérification/revalidation des méthodes immunohistochimiques pour les marqueurs non prédictifs. Par ailleurs, les investigateurs ont établi que seulement la moitié des laboratoires disposaient de procédures distinctes pour la vérification/validation des méthodes d'analyse standardisées (54 %) et des méthodes d'analyse standardisées adaptées ou des méthodes d'analyse développées en interne (43 %). **Notre étude et l'étude américaine démontrent toutes deux que la procédure de vérification/validation et de revérification/revalidation des méthodes d'analyse dans les laboratoires d'anatomie pathologique peut être optimisée et peaufinée.**

Pour pouvoir cartographier l'ensemble du processus de validation, il convient de commencer par l'élaboration de toutes les **caractéristiques de performance** pouvant être vérifiées, validées ou déterminées pendant une étude de vérification/validation. Dans ce cadre, il est conseillé d'énumérer toutes les caractéristiques de performance pouvant être vérifiées/validées dans un laboratoire d'anatomie pathologique et de définir chacune de ces caractéristiques de performance. Voici une liste non exhaustive de caractéristiques de performance pouvant être vérifiées/validées :

- Exactitude (étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et une valeur vraie d'un mesurande) (2,3)

- Justesse (étroitesse de l'accord entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence) (2,3): peut être vérifiée de différentes façons, combinées ou non (liste non exhaustive) (3,4) :
 - Comparaison avec des résultats de tests connus, obtenus par une méthode validée (échantillons de référence, échantillons de test validés par le laboratoire même ou par un autre laboratoire ...)
 - Étude comparative avec une autre technique validée (p. ex. résultats immunohistochimiques (IHC) vs résultats d'hybridation in situ (HIS), Idylla vs PCR ...), un autre appareil validé ou les réactifs d'un autre fabricant/fournisseur (p. ex. autre clone)
 - Contrôle de troisième ligne (EEQ si disponible, comparaisons interlaboratoires)
 - Étude de population (la fréquence d'un résultat positif correspond-elle à la prévalence escomptée de l'affection dans la population de patients ?)
- Fidélité (étroitesse de l'accord entre les indications ou les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées) (2):
 - Étude de répétabilité (condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent la même procédure de mesure, les mêmes opérateurs, le même système de mesure, les mêmes conditions de fonctionnement et le même lieu, ainsi que des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une courte période de temps) (2)
 - La détermination de fidélité intermédiaire (condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent la même procédure de mesure, le même lieu et des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une période de temps étendue, mais peuvent comprendre d'autres conditions que l'on fait varier) (2) (= reproductibilité intra laboratoire)
 - Étude de reproductibilité (condition de mesurage dans un ensemble de conditions qui comprennent des lieux, des opérateurs et des systèmes de mesure différents, ainsi que des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires) (2) (= reproductibilité inter laboratoire)
- Sensibilité
 - Sensibilité analytique (pour les méthodes quantitatives) : “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)
 - Sensibilité diagnostique (pour les méthodes qualitatives) : “*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)
- Spécificité
 - Spécificité analytique (pour les méthodes quantitatives) : “*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)
 - Spécificité diagnostique (pour les méthodes qualitatives) : “*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)
- Robustesse (“*how well a test maintains precision when faced by a specific designed ‘challenge’, in the form of changes in preanalytic and analytic variables*”) (5)
 - Le temps d'ischémie chaude avant la fixation
 - Durée de fixation (la durée de fixation influence-t-elle les résultats ?)
 - Type de fixation (selon la matrice utilisée)
 - Type de prétraitement des échantillons (p. ex. « antigen retrieval »)
 - Épaisseur des coupes
 - Détermination de la stabilité de l'antigène (p. ex. combien de temps des coupes prédécoupées peuvent-elles être conservées avant l'exécution du test ?)

- Détermination de la stabilité des réactifs (p. ex. combien de temps un anticorps dilué peut-il être conservé avant l'exécution du test ?)
- Syntonie interpersonnelle (concordance des évaluations de coupes/résultats entre plusieurs pathologistes ou coopérateurs spécialement formés à cet effet)

Il convient par ailleurs de s'attarder sur la **méthodologie** avec laquelle les tests de vérification et de validation peuvent être effectués, ce qui dépend de la méthode utilisée. Ainsi, une vérification suffit, sans aucune validation approfondie nécessaire, lorsqu'il est fait usage de méthodes d'analyse standardisées (kits/réactifs de DIV certifiés CE) conformément aux spécifications du fabricant/fournisseur.(4,7) Nous avons bien conscience que bon nombre de laboratoires utilisent des kits/réactifs de DIV certifiés CE pour un grand nombre de méthodes d'analyse. Cependant, chaque laboratoire doit garder en tête que tous les kits/réactifs certifiés CE ne sont pas certifiés DIV et que la notice du kit mentionne souvent que ce dernier doit de préférence être utilisé dans les méthodes d'analyse destinées à des fins scientifiques.(3,5) Pour le reste, le laboratoire peut aussi décider de ne pas suivre les spécifications du fabricant/fournisseur (p. ex. si les tests d'optimisation donnent un meilleur résultat lorsqu'une ou plusieurs spécifications sont adaptées). Dans ces cas, la validation doit être plus approfondie que la simple vérification d'une méthode d'analyse d'un kit/réactif de DIV certifié CE avec application stricte des spécifications du fabricant/fournisseur.(3-5,7) Si le laboratoire applique des méthodes développées en interne, il doit procéder à une validation complète.(3,4,7,8)

Au vu de ce qui précède, il est conseillé de décrire clairement - dans la procédure de validation des méthodes d'analyse - les caractéristiques de performance vérifiées/validées lors de l'utilisation de méthodes d'analyse standardisées (kits/réactifs de DIV certifiés CE), lors de l'utilisation de méthodes d'analyse standardisées adaptées sur un ou plusieurs points (c.-à-d. si les spécifications du fabricant/fournisseur ne sont pas totalement respectées) et lors de l'utilisation de méthodes d'analyse développées en interne.

Il convient également de réfléchir à la manière dont les différentes caractéristiques de performance peuvent être testées. Par exemple, la sensibilité et la spécificité d'une coloration immunohistochimique peuvent être contrôlées en évaluant des échantillons positifs (visant une coloration positive spécifique sans coloration de fond) et des échantillons négatifs (visant l'absence d'une coloration), respectivement. Le cas échéant, il ne faut pas non plus oublier d'évaluer des échantillons faiblement positifs, afin d'éviter de passer à côté de la faible coloration d'une tumeur peu différenciée, par exemple.(3,7) En guise de contrôle, il est toujours possible de comparer avec des structures histologiques internes positives.

Autre exemple : la vérification de la fidélité de la méthode, où la répétabilité peut être vérifiée en soumettant un même échantillon plusieurs fois au même run et où la fidélité intermédiaire peut être vérifiée en soumettant un même échantillon plusieurs fois à un run différent, en exécutant un autre MLT, à un autre moment, etc. À ce niveau, nous souhaitons attirer l'attention sur le type d'**appareils** utilisés dans les laboratoires d'anatomie pathologique. En guise d'exemple, nous souhaitons remarquer que, sur les systèmes Benchmark de Ventana/Roche, le fonctionnement des plaques chauffantes peut être perturbé sans alerte. Ce, contrairement à d'autres appareils, qui appliquent une autre forme de prétraitement des échantillons. Il est donc recommandé, en particulier sur les systèmes Benchmark, de tester au moins 3 échantillons différents en triple pour vérifier la répétabilité et la fidélité intermédiaire, afin de s'assurer que toutes les plaques chauffantes soient vérifiées au moins une fois.

Un élément suivant à décrire dans la procédure de validation des méthodes d'analyse est **le nombre minimum d'échantillons à tester et la fréquence d'exécution** (nombre de répétitions) d'un même test (p. ex., test de fidélité intermédiaire en triple exemplaire). Il va de soi qu'une description du nombre minimum d'échantillons à tester et du nombre de fois qu'un même test doit être répété ne peut pas être stipulée pour chaque caractéristique de performance, étant donné que cela peut dépendre de la méthode et/ou de la quantité de matériel adéquat (et éventuellement aussi du dispositif utilisé, cf. paragraphe précédent). Ceci peut dès lors être mentionné tel quel dans la procédure, à condition qu'il soit fait référence aux directives ou données de littérature existantes qui établissent les critères sur la base desquels il est possible de déterminer le nombre minimum d'échantillons à tester et de tests à répéter. En l'absence de directives ou de données de littérature, il pourrait éventuellement être fait référence à l'exécution d'une analyse de risque, qui peut être très utile en l'occurrence. Qui plus est,

l'exécution d'une analyse de risque peut s'avérer être un outil précieux pour dépister les potentielles sources d'écart et de variabilités de la méthode d'analyse (obligatoire dans le cadre d'une accréditation BELAC selon la norme ISO 15189 :2012).

Dès que tous les tests de vérification/validation ont été effectués et que tous les critères prédéfinis sont rencontrés, une méthode d'analyse/un dossier de validation peut être libéré(e) par le responsable technique/pathologiste et/ou le directeur de laboratoire. La procédure de validation des méthodes d'analyse doit impérativement mentionner quand, comment et par qui un dossier de validation peut être libéré. Un dossier de validation peut se libérer lorsque tous les critères prédéfinis sont remplis pour tous les tests effectués, mais certaines dérogations sont possibles dans quelques cas précis. Veuillez dès lors décrire clairement si le laboratoire autorise les dérogations et, le cas échéant, sous quelles conditions elles sont autorisées. Il est également indiqué de détailler les démarches à entreprendre si tous les critères des tests de vérification/validation ne sont pas rencontrés. Veuillez aussi décrire les conditions auxquelles un dossier de validation n'est pas libéré. De plus, un dossier de validation peut être libéré de différentes façons : une autorisation électronique mentionnant clairement la date de publication/libération et l'autorisateur ou une autorisation manuscrite, datée et signée.

Après la libération du dossier de validation, il y a également lieu de réfléchir aux **modalités d'implémentation de la méthode d'analyse en routine** (et dans le système de qualité). Nous pensons par exemple à la formation éventuelle du personnel, la création d'un livre de bord, la mise au point de schémas d'entretien, la rédaction de prescriptions de travail et de procédures de maniement, une communication traçable à l'adresse de tous les coopérateurs, l'adaptation du système LIS, etc. Veuillez donc le décrire tel quel dans une procédure.

La validation des méthodes d'analyse est un processus continu. Lorsqu'une méthode d'analyse a été validée, il peut être nécessaire de procéder à une **revérification ou revalidation** par la suite, à l'occasion d'une adaptation ou d'une dérogation à la méthode d'analyse. Pensez par exemple à la modification d'un numéro de lot, au changement du clone d'un anticorps, à un autre fabricant/fournisseur, au grand entretien d'un appareil, à l'apparition d'un défaut ou d'une panne, à la mise à disposition d'une mise à niveau ou d'une mise à jour du logiciel, à la survenue de résultats anormaux après une évaluation externe de la qualité, etc.

Si une revérification/revalidation s'avère nécessaire, le laboratoire doit délibérer sur la **methodologie avec laquelle** l'analyse peut à nouveau être vérifiée/validée, en s'attardant sur les caractéristiques de performance qui doivent à nouveau être vérifiées, sur le nombre minimum d'échantillons à tester, etc. Il va de soi qu'une procédure de revérification/revalidation sera moins étendue qu'une validation initiale. Il est conseillé aux laboratoires d'harmoniser, dans la mesure du possible, la procédure appliquée en matière de revérification/revalidation. Malgré tout, il est tout à fait possible que certaines méthodes requièrent une autre approche en cas de revérification/revalidation. Dans ce cas, il peut éventuellement être fait référence à des directives ou des données de littérature existantes et/ou à l'analyse de risque éventuellement réalisée.

Dans le cadre de la **validation continue**, l'efficacité des méthodes d'analyse doit être évaluée périodiquement. Voici **une liste non exhaustive de méthodes permettant de vérifier périodiquement les méthodes d'analyse** :

- Exécution d'évaluations internes de la qualité (p. ex. utilisation de blocs de contrôles)
- Participation à des évaluations externes de la qualité périodiques (si ce n'est pas possible : des comparaisons interlaboratoires)
- Syntonie interpersonnelle périodique
- Étude de corrélation périodique avec une autre méthode (p. ex. IHC vs HIS)
- Étude de population périodique

Les trois derniers, le cas échéant.

Dans une procédure, décrivez comment les méthodes d'analyse sont évaluées périodiquement, définissez la fréquence de l'évaluation périodique et prévoyez un suivi traçable des évaluations passées et futures.

Pour conclure, nous souhaitons souligner que, dans les laboratoires où un système de qualité a été mis sur pied tant pour le laboratoire de biologie clinique que pour le laboratoire d'anatomie pathologique, des procédures spécifiques devraient être élaborées pour la validation des méthodes d'analyse utilisées dans l'anatomie pathologique. Dans les laboratoires structurés en plusieurs plateformes (p. ex. anatomie pathologique, biologie clinique et génétique), une procédure de validation générale peut éventuellement regrouper toutes les procédures de validation possibles, certes après avoir interrogé toutes les différentes plateformes sur leurs méthodes de validation. La procédure générale peut ensuite être modifiée de bas en haut (« bottom up ») et implémentée de haut en bas (« top down »). Un laboratoire d'anatomie pathologique doit impérativement disposer de procédures spécifiques, car tous les caractéristiques de performance vérifiées dans un laboratoire de biologie clinique et/ou de génétique ne peuvent pas être vérifiées dans un laboratoire d'anatomie pathologique. Ceci s'explique par le fait que les laboratoires de biologie clinique exécutent généralement des analyses quantitatives, tandis que les laboratoires d'anatomie pathologique effectuent plutôt des analyses qualitatives ou semi-quantitatives (p. ex. évaluation d'une coloration CerB2 (HER2/Neu), détermination du pourcentage de récepteurs des œstrogènes et de la progestérone ou d'une coloration Ki67, détermination du pourcentage de tissu tumoral aux analyses PCR, etc.). La vérification/validation de méthodes d'analyse qualitatives et semi-quantitatives nécessite dès lors une autre approche pour l'exécution des tests de validation/vérification que la vérification/validation de méthodes d'analyse quantitatives.(3–7)

A titre d'exemple, le chapitre 5 propose une procédure pour la validation des méthodes d'analyse rédigée en néerlandais et une procédure semblable rédigée en français, ayant respectivement reçu une cote de 93 % et 80 %.

4.2 Dossier de la validation d'une méthode analytique

Les **scores globaux** pour la composition d'un dossier étaient supérieurs aux scores globaux attribués à la procédure de validation des méthodes d'analyse (figures 3.3 et 3.7). Ainsi, 31 laboratoires (40 %) et 31 laboratoires (40 %) ont obtenu, pour la structure de leur dossier de validation, un score moyen dépassant 75 % et situés entre 50 % et 75 %, respectivement (figure 3.3), alors que 13 laboratoires (17 %) et 23 laboratoires (30 %) ont atteint un score moyen de plus de 75 % et entre 50 % et 75 %, respectivement, pour leur procédure de validation des méthodes d'analyse (figure 3.7).

Les meilleurs scores s'observent au niveau de l'élément « nombre d'échantillons », 63 laboratoires (82 %) l'ayant mentionné clairement dans leur dossier de validation pour chaque test de validation effectué (figures 3.4 et 3.5). Le manquement le plus fréquent était l'absence de critères d'acceptabilité objectifs prédéfinis que doivent remplir les résultats de chaque test de vérification/validation pour qu'une méthode d'analyse puisse être libérée (figures 3.4 et 3.6).

Au total, nous avons reçu 76 dossiers de validation, dont 7 **dossiers de validation d'un appareil**. Il est à noter qu'une validation de méthode peut faire partie d'une validation de dispositif. La validation d'un dispositif se décline en trois étapes : une qualification d'installation effectuée par le fabricant, une qualification opérationnelle consistant à vérifier le fonctionnement de l'appareil sans échantillons (p. ex., alarmes) et une qualification de performance. Cette dernière étape coïncide, au moins partiellement, avec la validation de la méthode d'analyse pour laquelle le dispositif est utilisé. Une vérification de la fidélité (répétabilité et fidélité intermédiaire) peut être citée en exemple. Selon la méthode d'analyse pour laquelle l'appareil est vérifié/validé, on peut choisir d'ajouter la procédure complète de vérification/validation de la méthode au dossier de validation du dispositif (qualification de performance). Pensez notamment au montage des lames, à l'enrobage du matériel cytologique, etc.

Avant de pouvoir démarrer la vérification/validation d'une méthode d'analyse, il convient avant tout d'exécuter les **tests d'optimisation**. L'objectif est ici de vérifier si les résultats obtenus avec la méthode d'analyse à valider satisfont aux critères prédéfinis (renvoi éventuel à des données de littérature,

spécifications du fabricant/fournisseur, etc.). S'il est fait usage de kits ou de réactifs de DIV certifiés CE et que les tests d'optimisation démontrent que les critères fixés par le fabricant/fournisseur ne sont pas atteints, le laboratoire peut décider d'adapter une ou plusieurs des spécifications prescrites. Dans ce cas, il y a lieu d'exécuter une vérification/validation plus approfondie que pour la vérification d'une méthode d'analyse moyennant le strict respect des spécifications du fabricant/fournisseur. Pensez par exemple à la vérification de la sensibilité et de la spécificité.(4,7) Comme le paragraphe précédent le mentionnait déjà, toute méthode développée en interne doit subir une validation complète.(3,8)

La mise sur pied d'un **plan de validation** peut être utile pour mener à bien la vérification/validation d'une méthode d'analyse. Avant tout, il convient de préciser le choix du dispositif et des réactifs. Déterminez ensuite, dans l'ordre chronologique, les caractéristiques de performance à vérifier/valider. Cette méthode de travail permet de détecter tout problème à un stade précoce. Ce faisant, définissez les critères auxquels les tests de vérification/validation doivent répondre. Ensuite, sur la base du domaine d'application de la méthode et de la matrice à laquelle s'applique la méthode, on peut déterminer les types et la quantité d'échantillons pour l'exécution de la vérification/validation. Stipulez également qui effectuera les tests de validation, qui rédigera le dossier de validation, qui évaluera les résultats/coupes, etc. Un délai peut éventuellement être imparti pour l'exécution des tests de validation. Par ailleurs, on peut aussi désigner les documents qualité à adapter, prévoir une éventuelle formation et déterminer la nécessité d'apporter certaines modifications aux infrastructures et/ou aux logiciels (p. ex., interface avec le système LIS). Bref, une bonne planification peut conduire à une réduction du temps et de l'argent nécessaires pour la bonne exécution de la vérification/validation d'une méthode d'analyse.

La mise sur pied d'un **dossier de validation** a pour objectif de consigner de manière traçable toutes les données susceptibles d'influencer les résultats des tests de vérification/validation. Pour chaque test de vérification/validation effectué, essayez dès lors de noter toutes les données de la manière la plus détaillée possible ou de référer aux données brutes. Pensez notamment aux données relatives au appareil utilisé et aux réactifs (numéro de lot, fabricant/fournisseur, clone d'anticorps, sondes et amorces utilisées, etc.), à la manière dont le test a été effectué, à la date d'exécution du test, au nom ou aux initiales de l'exécutant, etc. Citez également les échantillons testés (en mentionnant l'origine du matériel histologique ou cytologique, les numéros des échantillons, le niveau d'expression ou d'amplification de la cible à détecter) et consignez le nom du pathologiste ou du coopérateur spécialement formé à cet effet qui a évalué les coupes/résultats.

L'exécution d'une vérification/validation d'une méthode d'analyse vise avant tout à garantir la **justesse** de la méthode. Les tests complémentaires de vérification/validation, comme une étude de répétabilité, une étude de fidélité intermédiaire et une étude d'évaluation de la robustesse de la méthode, dépendent de la méthode à vérifier/valider. Il pourrait être notifié qu'une vérification de la **fidélité** (répétabilité et fidélité intermédiaire) n'est pas nécessaire pour chaque méthode d'analyse, plus précisément pour chaque anticorps, chaque anomalie génétique ... si l'on applique une seule et même technique (et un seul et même appareil). Dans ce cas, une vérification/validation restreinte pourrait suffire. Si l'on opte pour une telle méthode de travail, il est conseillé de faire référence, dans le dossier de validation de la méthode d'analyse, au dossier de validation de l'appareil sur lequel a été réalisée la vérification/validation de la fidélité, robustesse, etc.

Lors de la validation d'une méthode d'analyse, il est important de tenir compte de la **matrice** à laquelle la méthode d'analyse sera applicable. Par « matrice », on entend les types de tissus ou de cellules pour lesquels la méthode sera d'application et le mode de fixation et d'enrobage. La matrice détermine les résultats, surtout avec les méthodes de biologie moléculaire et certaines méthodes immunohistochimiques. Ainsi, il est possible que les critères d'évaluation à appliquer (p. ex. HER2/Neu seins vs estomac), les protocoles suivis (p. ex. déparaffinage de blocs de cellules de matériel cytologique), etc. soient différents en fonction de la matrice.(1,9–11) Il est donc opportun de mentionner clairement la matrice de la méthode d'analyse pour laquelle une vérification/validation a été effectuée. Il faut dès lors aussi tenir compte de la matrice pour le choix des échantillons en vue de l'exécution des tests de vérification/validation. Mentionnez clairement les types de tissus ou de cellules et les numéros des échantillons utilisés pour l'exécution des tests de vérification/validation, pour qu'il soit possible de

remonter à la matrice à laquelle la méthode d'analyse s'applique. Bref, il est conseillé de n'appliquer en routine que des méthodes d'analyse validées sur des matrices validées.

Voici un autre exemple démontrant l'importance de la matrice de la méthode d'analyse validée : l'utilisation d'une autre méthode de fixation et/ou d'enrobage par rapport à la méthode appliquée par défaut (p. ex. fixation dans du formol à 4 % et enrobage en paraffine) dans d'autres laboratoires. Dans de tels cas, la matrice des échantillons reçus dans le cadre d'une participation à une EEQ est aussi souvent différente de la matrice des échantillons de routine sur lesquels la méthode d'analyse a été validée. Cette différence peut mener à des résultats anormaux lors de l'EEQ. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'exécuter systématiquement des tests de revérification/revalidation, à condition qu'un dossier de validation suffisamment étayé ait été composé. Une étude comparative entre matrices peut être utile pour aboutir à un protocole optimal pour la méthode d'analyse. Il est conseillé de ne pas se contenter d'exécuter les tests de revérification/revalidation sur les échantillons d'EEQ si la matrice diffère des échantillons utilisés en routine, mais de les exécuter également sur les échantillons du propre laboratoire. Il se peut parfaitement qu'il soit opté, en conclusion finale, pour un protocole permettant d'obtenir de meilleurs résultats pour les échantillons utilisés en routine avec une autre méthode de fixation et/ou d'enrobage que pour les échantillons d'EEQ.

L'importance de la matrice dans les méthodes immunohistochimiques est également explicitée par Fitzgibbons *et al.* Outre les points susdécrits, l'article attire également l'attention sur les temps de fixation, sur la déminéralisation et sur l'exécution d'analyses immunohistochimiques sur des échantillons cytologiques plutôt que sur des tissus fixés au formol et enrobés en paraffine.(4) La déminéralisation est surtout importante dans les laboratoires qui traitent beaucoup de biopsies médullaires.(4) Dans le cas où il serait demandé d'effectuer une analyse IHC sur un tissu déminéralisé non validé/vérifié par le laboratoire, on peut choisir d'inclure une clause de non-garantie (*disclaimer*) dans le rapport, mentionnant que les résultats doivent s'interpréter avec une certaine prudence.(4) Cette approche peut également s'appliquer pour d'autres aberrations, telles qu'une sous- ou sur-fixation, ou pour des méthodes d'analyse non validées comme l'analyse sur préparations cytologiques.(4)

Pour le **choix des échantillons**, il est parfois choisi de ne tester que les échantillons de référence ou les échantillons d'EEQ pour la vérification de la justesse. Or, il est important d'opter pour les tissus que l'on rencontre souvent en routine et qui présentent un degré représentatif de niveaux d'expression et de profils (surtout dans les analyses IHC).(3,4,7) Il convient d'autant plus d'en tenir compte si d'autres matrices sont (appelées à être) appliquées en pratique (cf. paragraphe précédent). S'il est choisi de tester des échantillons de référence et/ou des échantillons d'EEQ, il est conseillé de sélectionner aussi des échantillons émanant du propre laboratoire, du fait que certains facteurs préanalytiques - tels que méthode de fixation et/ou d'enrobage et déminéralisation - peuvent influencer les résultats finaux.(3,7) Les échantillons de référence et les échantillons d'EEQ peuvent s'en écarter. Il est par ailleurs recommandé, lorsque l'on choisit les échantillons, de ne pas sélectionner que des tissus déjà utilisés pour l'exécution des tests d'optimisation.(4)

Outre la mention **du type de tissu ou de cellule et du numéro de l'échantillon**, il est conseillé de mentionner également **le niveau d'expression ou d'amplification** de la cible ou de l'anomalie génétique à détecter, et ce pour chaque échantillon testé, si nécessaire. Cette information est essentielle pour la vérification de la justesse, de la sensibilité et de la spécificité. Par exemple : le jeu de validation d'une méthode immunohistochimique devrait comprendre des expresseurs forts et faibles pour les cas positifs, de sorte de couvrir le champ des résultats cliniques.(3,4,7)

Pour la vérification/validation des méthodes immunohistochimiques, les laboratoires peuvent utiliser ce que l'on appelle des « **multitissue blocks** » (TMA, « Tissue Microarray ») si ceux-ci se composent de fragments de tissus adaptés à l'analyse concernée. Ils doivent alors être conçus de telle manière à contenir une quantité suffisante de tissus testés préalablement positifs et négatifs.(4,12) Il est également important de tenir compte des antigènes susceptibles de présenter une expression limitée dans certains tissus, d'une distribution hétérogène et/ou d'une diffusion limitée des antigènes dans les fragments de tissus choisis.(12)

Le **nombre d'échantillons** jugé nécessaire pour l'exécution des tests de vérification/validation ne peut pas être défini de manière péremptoire, puisqu'il dépend de la méthode. Dans certains laboratoires, il a été constaté qu'un seul et unique échantillon était testé pour vérifier/valider la méthode d'analyse. Pour

la vérification/validation de colorations de base, il est conseillé de tester plusieurs échantillons. Pour la vérification/validation de méthodes immunohistochimiques, une distinction peut se faire entre les méthodes non prédictives et les méthodes prédictives pour le choix du nombre d'échantillons. Le nombre d'échantillons testés dans le cadre du dernier groupe est généralement plus élevé. Fitzgibbons *et al.* conseillent de tester au moins 10 échantillons positifs et 10 échantillons négatifs pour les méthodes immunohistochimiques non prédictives, et au moins 20 échantillons positifs et 20 échantillons négatifs pour les méthodes immunohistochimiques prédictives.(4) La décision d'utiliser moins d'échantillons doit être motivée.(4) Parfois, il peut être difficile de trouver un nombre suffisant d'échantillons positifs (p. ex. pour les antigènes rares). Dans ce cas, il peut être enrichissant de collaborer avec d'autres laboratoires.(4,5) Un critère important pour déterminer le nombre d'échantillons dans le jeu de validation est l'utilisation prévue de l'analyse IHC : 1) s'agit-il d'un test isolé ou fait-il partie d'un panel de tests et 2) est-il interprété dans le contexte d'autres données cliniques et morphologiques (p. ex. marqueur non prédictif) et/ou en tant que test isolé où les résultats diagnostiques ont un impact direct pour le choix du traitement du patient (p. ex. marqueur prédictif) ?(4) Le niveau de difficulté de l'interprétation des résultats obtenus (p. ex. la distribution de résultats en catégories) est un autre facteur pouvant être pris en considération lors du choix du nombre d'échantillons.(4)

L'article de Fitzgibbons *et al.* n'établit cependant pas clairement le nombre d'échantillons devant être testés pour chaque caractéristique de performance à évaluer. Les recommandations formulées par Fitzgibbons *et al.* en ce qui concerne le nombre d'échantillons à tester s'appliquent vraisemblablement à la vérification de la justesse et à la vérification de la spécificité et de la sensibilité. Pour la vérification de la fidélité des méthodes d'immunohistochimie et de biologie moléculaire, il est conseillé de tester au moins 1 échantillon positif, 1 faible positif (le cas échéant) et 1 négatif en triple (tester chaque échantillon en triple dans le même run et sur trois runs différents).(7,8,12)

Lorsqu'un réactif doté d'un **nouveau numéro de lot** est intégré dans le diagnostic clinique, il est conseillé de (re)tester 1 échantillon positif connu et 1 échantillon négatif connu. Ce conseil s'applique en cas de nouveau numéro de lot tant de l'anticorps primaire que du kit de détection ou des réactifs utilisés pour le prétraitement. L'incorporation d'un échantillon faiblement positif est recommandée dans le cas d'anticorps prédictifs pour lesquels un score spécifique est établi, comme le score d'Allred pour la détermination du pourcentage de récepteurs des œstrogènes et de récepteurs de la progestérone dans les carcinomes mammaires et le score de la coloration immunohistochimique CerB2 (HER2/Neu). Pour les tests de revalidation d'anticorps prédictifs, on opte dès lors pour l'inclusion de 2 échantillons positifs (1 faible et 1 fort) et de 2 échantillons négatifs.(4) Outre un changement de numéro de lot, il convient également de faire preuve de vigilance lors d'une quelconque modification de la dilution de l'anticorps, du choix du fabricant/fournisseur (même clone) et des délais d'incubation ou de prétraitement (même méthode), chacune de ces modifications étant susceptible d'influencer les résultats de la méthode immunohistochimique.(4) Pour les modifications susmentionnées de la méthode d'analyse, il est conseillé d'exécuter une revérification/revalidation avec au moins 2 échantillons positifs et 2 échantillons négatifs.(4) Des blocs de contrôles validés, qui contiennent éventuellement un ou plusieurs tissus de contrôles (TMA), peuvent être utilisés pour l'exécution des tests de revérification/revalidation.

Une **revalidation** est également requise en cas de modification du fixateur, de la méthode de prétraitement (changement de pH, d' autre tampon ou plate-forme chauffante différente), du système de détection d'antigène, de changement de l'inclusion ou d'appareil d'analyse, des facteurs ambiants (p. ex. déménagement du laboratoire) ou de l'alimentation en eau du labo.(4) La nécessité d'une revalidation complète de toutes les analyses peut faire l'objet d'une discussion dans ces différentes situations. Cela semble toutefois difficilement réalisable, mais il est important de démontrer que les résultats obtenus dans les nouvelles circonstances sont comparables à ceux obtenus dans les anciennes circonstances. Un panel sélectif de marqueurs prédictifs et non prédictifs peut être sélectionné pour déterminer l'impact des modifications. Ce panel de marqueurs peut consister en anticorps de profils réactionnels différents : p. ex. nucléaire, membranaire et cytoplasmique. Lors de la comparaison des résultats de coloration, il est conseillé d'évaluer avant tout l'intensité de la coloration par rapport à l'ancienne situation.

Dans le cas où un **nouveau clone** est utilisé, il est vivement recommandé d'exécuter une revalidation complète (semblable à la vérification/validation initiale), puisque c'est un autre épitope qui est détecté dans la protéine cible et que les caractéristiques de performance peuvent fortement varier.(4) Comme le paragraphe précédent le mentionnait déjà, le choix du nombre d'échantillons, les caractéristiques de performance à révéifier, etc. dépendent de la méthode d'analyse qui doit à nouveau être vérifiée/validée. L'exactitude/justesse peut être vérifiée de plusieurs façons - comme décrit au paragraphe 4.1 - et, si des tests de fidélité et/ou de robustesse ont déjà été effectués dans le cadre de la validation d'appareil, il peut y être référé.

Pour chaque test de vérification/validation réalisé, il convient d'établir des **critères d'acceptabilité objectifs** auxquels les résultats doivent satisfaire. Pour la vérification de la sensibilité et de la spécificité, par exemple, on peut ainsi clairement décrire les structures histologiques et cellulaires qui doivent se colorer, et comment elles doivent le faire. Sur cette base, il est possible de décrire les résultats des échantillons testés au moyen de la méthode d'analyse à valider. Autre exemple : la vérification de la fidélité. Certains laboratoires définissent un pourcentage de réussite (p. ex. résultats concordants à 95 %), tandis que d'autres donnent une description objective, par exemple « résultats identiques », ce qui correspond à un pourcentage de réussite de 100 %. Lorsque vous établissez les critères d'acceptabilité, essayez d'éviter les termes vagues tels que « juste », « bon », « adéquat » ou « suffisant ». Ces descriptions devraient être objectivées et définies au mieux (SMART: « *Specific Measurable (Achievable) Relevant and Time-bound* »). Transposez-les par exemple en « pas de fendillements » (pour la vérification de la qualité d'une coupe), « pas de bulles d'air » (pour la vérification de la qualité d'un montage), etc. Du reste, les laboratoires devraient viser une concordance de 90 à 95 % entre le nouveau test et l'ancien ou avec un autre test validé. Dans le cas de méthodes utilisées plus rarement, les résultats escomptés selon la littérature peuvent s'utiliser en guise de critère.(4,12) Une revue de la littérature est dès lors indiquée pour déterminer le critère d'acceptabilité pour l'étude de concordance dans le cadre de la vérification de la justesse. Il convient en outre de remarquer que la concordance obtenue (pour les tests de justesse, de fidélité, etc.) dépend du nombre d'échantillons testés. Plus le jeu de validation est grand, plus le pourcentage de concordance pouvant être obtenu est élevé.(4,5)

Il y a également lieu d'établir des critères d'acceptabilité prédéfinis pour les évaluations périodiques dans le cadre de la **validation continue** de la méthode d'analyse (p. ex. EEQ, syntonie interpersonnelle, étude de corrélation avec une autre méthode). Une procédure peut être élaborée pour préciser la manière dont les résultats des évaluations périodiques dans le cadre de la validation continue sont suivis, les mesures prises si les critères d'acceptabilité ne sont pas rencontrés et la manière dont les résultats anormaux sont enregistrés et suivis.

Pour l'évaluation des coupes/résultats, on applique parfois un **système de notation** (p. ex. système SFM (« spécificité, fond, morphologie »), où chaque coupe/résultat évalué(e) se voit attribuer un score. Si l'on applique une telle méthode de travail pour l'évaluation des coupes/résultats, il est indispensable d'établir clairement et préalablement le score global (score moyen de toutes les coupes évaluées) à partir duquel les tests de vérification/validation sont considérés réussis.

Il est conseillé de fournir un aperçu clair des résultats par coupe/lame et par run dans chaque dossier de validation et pour chaque test de vérification/validation, en y ajoutant une référence au profil de coloration attendu et/ou au résultat attendu. Décrivez avec le plus de précision et d'objectivité possible les structures histologiques et cellulaires qui se colorent et comment elles le font, et évitez les descriptions vagues telles que « OK », « validé », etc. Alternativement, il est aussi possible d'ajouter des photos et/ou des images numériques au dossier de validation et/ou aux données brutes. Si les résultats ne sont pas versés au dossier de validation, il convient de référer aux données brutes et aux annexes jointes. Il est conseillé de rédiger une conclusion partielle après chaque test de vérification/validation, en fonction des critères d'acceptabilité prédéfinis.

Une méthode d'analyse est **libérée** pour exécution en routine au moment où le dossier de validation est libéré par le pathologiste compétent, le responsable technique ou le directeur de laboratoire. Dans environ un tiers des laboratoires, le moment de la libération du dossier de validation n'était pas clairement établi. Souvent, la date indiquée en tête de page était très éloignée des dates d'exécution des tests de vérification/validation et/ou de la date mentionnée dans la conclusion finale. Il est conseillé de préciser clairement toutes les dates et de mentionner au moins le numéro de version et la date de publication du dossier de validation dans l'en-tête, en plus ou en remplacement de la date de création, de la date d'impression, etc.

Un dossier de validation d'une méthode d'analyse doit être considéré comme un document vivant, régulièrement mis à jour. Il peut se voir ajouter des résultats obtenus dans le cadre d'une revérification/revalidation ou d'une vérification/validation périodique. Sinon, il est conseillé d'inclure dans le dossier de validation de la méthode d'analyse, une référence claire à l'endroit où peuvent être consultés les résultats des tests de revérification/revalidation et/ou de la vérification/validation périodique.

Les évaluations périodiques complémentaires dans le cadre d'une **vérification/validation continue** ont pour objectif de démontrer que la méthode d'analyse reste valide pour l'application visée. La portée d'une validation continue est fonction de la méthode d'analyse. Une vérification périodique plus étendue de l'efficacité d'une méthode de biologie moléculaire ou d'une méthode immunohistochimique prédictive est plus indiquée par rapport à la vérification périodique d'une méthode immunohistochimique non prédictive ou d'une coloration de base. Pensez par exemple à une syntonie interpersonnelle périodique (p. ex. pour le score d'Allred, l'évaluation de Ki67, le score mitoses pH3, le score HER2/Neu 1+/2+/3+, le score de l'amplification, etc.), une étude de corrélation périodique avec une autre méthode (p. ex. IHC vs HIS) ... Une étude de population périodique peut éventuellement aussi s'effectuer, apportant une plus-value supplémentaire dans le cadre de la validation continue de la méthode d'analyse.

A titre d'exemple, le chapitre 5 propose un dossier de validation rédigé en néerlandais et un dossier de validation rédigé en français, ayant respectivement obtenu un score de 92% et 88%.

5 Résultats individuels

Les tableaux ci-dessous présentent les résultats et les commentaires individuels des participants et les remarques qui leur sont destinées. (Chaque participant est désigné par son numéro d'identification anonyme.)

5.1 Procédures validation des méthodes d'analyse

PARTIE I

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|---|--------------|---|---------------------------------|--|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 0.5 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. Le nombre minimal d'échantillons à tester seulement décrit sous commentaires ? | 0.5 | Il n'est pas clair qui exécute la validation, qui rédige le dossier de validation et qui évalue les lames/résultats et formule les conclusions. |
| 1 | | 0 | Paragraphe 1 de l'annexe 6 pas mise au point pour les méthodes de l'anatomie pathologique. Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré. Répétabilité ? Spécificité ? Sensibilité ? Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 1 | | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique. | 0.5 | Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique | 1 | Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré. Justesse ? Spécificité ? Sensibilité? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|---|--------------|---|---------------------------------|---|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Le nombre minimal d'échantillons à tester n'est pas défini par caractéristique de performance. Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |
| 1 | Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | Qui exécute la validation? |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 1 | | 1 | Pas de vérification de la fidélité ni robustesse pour les méthodes standardisées (CE/IVD) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0.5 | Justesse ? Robustesse ? Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 1 | Justesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 1 | | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui exécute la validation? |
| 1 | | 0.5 | Quels tests exécuter pour quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? Pas de vérification de la fidélité ni robustesse pour les méthodes standardisées (CE/IVD) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérés ne sont pas définies. | 0.5 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Pas établi quels tests à effectuer pour la détermination de la spécificité et la sensibilité. | 0.5 | Sur quelle base le nombre d'échantillons est déterminé ? Le nombre minimal d'échantillons à tester n'est pas défini par caractéristique de performance. Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. | 1 | |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|--|--------------|---|---------------------------------|--|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrits | 0 | Insuffisamment élaboré quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire. Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0.5 | Qui exécute la validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0.5 | Robustesse ? Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Insuffisamment établi quels tests à effectuer pour la détermination de quelles caractéristiques de performance (p. ex. spécificité, sensibilité,...) ? | 1 | | 1 | |
| 0.5 | Robustesse ? Plusieurs caractéristiques de performance ne sont pas définies dans 0000022, par contre dans la procédure mère? | 1 | Les tests à effectuer pour la vérification de la sensibilité et de la spécificité pourront être élaborés plus en détail, conformément à la justesse et à la fidélité. | 1 | Le nombre d'échantillons n'est pas défini pour toutes les caractéristiques de performance | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 1 | Robustesse ? Définition justesse pas correctement définie. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Insuffisamment établi quels tests à effectuer pour la détermination de quelles caractéristiques de performance (p. ex. spécificité, sensibilité,...) ? | 0.5 | Sur quelle base le nombre d'échantillons est déterminé ? Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 1 | Justesse ? Sensibilité? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 1 | | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Sur quelle base sont déterminés : le nombre des échantillons et combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté ? Le nombre d'échantillons n'est pas défini pour toutes les caractéristiques de performance. | 1 | |
| 1 | Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|--|--------------|---|---------------------------------|---|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. Caractéristiques de performance énumérées dans le modèle, pas défini dans une procédure? | 0.5 | Quels tests exécuter pour quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui exécute la validation? |
| 1 | Fait référence au cahier de charges | 1 | Fait référence au cahier de charges | 1 | Fait référence au cahier de charges | 1 | |
| 1 | Sensibilité ? Spécificité ? Robustesse? | 0.5 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode développée dans le laboratoire ou si on déroge aux instructions du fournisseur/fabricant ? | 1 | | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 1 | Justesse ? Robustesse? | 0.5 | Quels tests exécuter pour quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? Pas de vérification de la fidélité pour les méthodes standardisées (CE/IVD) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui exécute la validation? |
| 1 | | 1 | Pas de vérification de la fidélité ni de la robustesse pour les méthodes standardisées (CE/IVD) ? Immunohistochimie ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui exécute la validation? |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0.5 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Pas établi quels tests à effectuer pour la détermination de la spécificité et la sensibilité. | 0.5 | Sur quelle base le nombre d'échantillons est déterminé ? Le nombre minimal d'échantillons à tester n'est pas défini par caractéristique de performance. Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 0.5 | Plusieurs caractéristiques de performance mal définies : répétabilité, reproductibilité, Robustesse ? Incertitude de mesure ... | 0.5 | Insuffisamment établi quels tests à effectuer pour la détermination de quelles caractéristiques de performance (p. ex. spécificité, sensibilité,...) ? | 1 | | 1 | |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|--|--------------|---|---------------------------------|---|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |
| 1 | | 1 | Pas de vérification de la fidélité ni robustesse pour les méthodes standardisées (CE/IVD) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 1 | Les tests à effectuer pour la vérification de la sensibilité, interférence/ réactivité croisée, robustesse et contamination pourront aussi être élaborés, conformément à la justesse et la fidélité. | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré. La différence entre répétabilité et reproductibilité n'est pas décrite. Spécificité ? Sensibilité ? Robustesse ? Les définitions des caractéristiques de performance sont mentionnées dans le dossier de validation. Mieux vaut les incorporer dans la procédure de validation générale. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 0.5 | Répétabilité ? Robustesse ? Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Seulement un échantillon est testé ? Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |
| 1 | Robustesse? | 1 | | 1 | | 1 | |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré. Justesse ? Spécificité ? Sensibilité ? Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Insuffisamment établi quels tests à effectuer pour la détermination de quelles caractéristiques de performance (p. ex. spécificité, sensibilité,...) ? | 0.5 | Sur quelle base le nombre d'échantillons est déterminé ? Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|--|--------------|---|---------------------------------|---|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Seulement deux échantillons sont testés ? Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. | 1 | |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré. Justesse ? Spécificité ? Sensibilité ? Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui exécute la validation? |
| 0.5 | Sensibilité ? Spécificité ? Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 1 | Les tests à effectuer pour la vérification de la sensibilité, interférence/ réactivité croisée, robustesse et contamination pourront aussi être élaborés, conformément à la justesse et la fidélité. | 0.5 | Pas toujours claire sur quelle base le nombre d'échantillons est déterminé ? Le nombre d'échantillons n'est pas défini pour toutes les caractéristiques de performance. Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. | 1 | |
| 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé |
| 1 | Justesse ? Sensibilité? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 1 | Robustesse ? Définition justesse pas correctement définie. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Sur quelle base le nombre d'échantillons est déterminé ? Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0.5 | Sensibilité ? Spécificité ? Robustesse ? Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0.5 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? | 1 | | 1 | Qui exécute la validation? |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|--|--------------|---|---------------------------------|--|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. Insuffisamment élaboré pour les tests d'anatomie pathologique (répétabilité, justesse, robustesse?...) | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique. | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 1 | Justesse ? Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Insuffisamment établi quels tests à effectuer pour la détermination de quelles caractéristiques de performance (p. ex. spécificité, sensibilité,...) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0.5 | Il n'est pas clair qui exécute la validation, qui rédige le dossier de validation et qui évalue les lames/résultats et formule les conclusions. |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité). Seulement établi pour HER2, pas en général? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0.5 | Il n'est pas clair qui exécute la validation, qui rédige le dossier de validation et qui évalue les lames/résultats et formule les conclusions. |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré. Répétabilité ? Spécificité ? Sensibilité ? Robustesse ? Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 1 | | 1 | Pas de vérification de la fidélité ni de la robustesse pour les méthodes standardisées (CE/IVD) ? Immunohistochimie ? | 1 | | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré. Justesse ? Spécificité ? Sensibilité ? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Insuffisamment établi quels tests à effectuer pour la détermination de quelles caractéristiques de performance (p. ex. spécificité, sensibilité,...) ? | 0.5 | Sur quelle base le nombre d'échantillons est déterminé ? Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|--|--------------|---|---------------------------------|--|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 1 | Sensibilité ? Spécificité ? Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique. | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté. Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique | 0 | Quels sont les coopérateurs impliqués dans le processus de validation |
| 1 | Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | |
| 1 | | 0.5 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? | 1 | | 1 | Qui exécute la validation? |
| 1 | Robustesse ? Définition de la sensibilité et de la spécificité manquent. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 1 | Le nombre d'échantillons n'est pas défini pour toutes les caractéristiques de performance | 0.5 | Il n'est pas clair qui exécute la validation, qui rédige le dossier de validation et qui évalue les lames/résultats et formule les conclusions. |
| 1 | Justesse ? Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |
| 0.5 | Sensibilité ? Spécificité ? Robustesse ? Les e énumérés ne sont pas définies. | 1 | La validation n'inclut pas la détermination de la spécificité et de la sensibilité ? Pas d'étude de corrélation ? | 1 | | 1 | |
| 0.5 | Sensibilité ? Spécificité ? Robustesse ? Les caractéristiques de performance énumérés ne sont pas définis. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0 | Plusieurs caractéristiques de performance et leurs définitions ne sont pas décrites | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |

| Caractéristiques de performance | | Méthodologie | | Fréquence/nombre d'échantillons | | Coopérateurs concernés | |
|---------------------------------|--|--------------|---|---------------------------------|---|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | Pas de vérification de la fidélité ni robustesse pour les méthodes standardisées (CE/IVD) ? Pas établi quels tests à effectuer pour la détermination de la spécificité et la sensibilité. | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 0.5 | Il n'est pas clair qui exécute la validation, qui rédige le dossier de validation et qui évalue les lames/résultats et formule les conclusions. |
| 0.5 | Robustesse ? Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. Par contre définis dans la SOP BHB.H07-B.2, V.5: d'application dans le labo de biologie clinique. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 1 | | 0.5 | Qui exécute la validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Il n'est pas clair qui exécute la validation, qui rédige le dossier de validation et qui évalue les lames/résultats et formule les conclusions. |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| 1 | | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 1 | | 1 | | 1 | Le nombre d'échantillons n'est pas défini pour toutes les caractéristiques de performance | 1 | Qui évalue les lames/résultats et qui formule les conclusions ? |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. Insuffisamment élaboré pour les tests d'anatomie pathologique (spécificité, sensibilité, justesse, robustesse?...) | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique. | 0.5 | Procédure pas établie pour les méthodes de l'anatomie pathologique | 0.5 | Qui rédige le dossier de validation ? Qui exécute la validation? |
| 1 | Justesse ? Robustesse? | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0 | Pas décrit combien de fois exécuter le même test (p. ex. inter essai) ? Quel est le nombre minimal d'échantillons à tester. | 1 | |
| 0.5 | Les caractéristiques de performance énumérées ne sont pas définies. | 0 | Quelles caractéristiques de performance tester dans le cas d'une méthode standardisée (kits labellisé CE) vs méthode modifiée ou méthode développée dans le laboratoire ? Quels tests exécuter pour vérifier quelles caractéristiques de performance (p. ex. colorer des contrôles négatifs pour détermination de la spécificité) ? | 0.5 | Pas décrit combien de fois le même test (p. ex. inter essai) est exécuté | 1 | Qui rédige le dossier de validation? |

PARTIE II

| Enregistrement et archivage | | Contenu du dossier de validation | | Revalidation/Revérification | | Validation continue | |
|-----------------------------|---|----------------------------------|---|-----------------------------|---|---------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Planning ? Critères ? Conclusions ? ... | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Choix du matériel (réactifs, appareil) ?... | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. changement de clone, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | Pas clair quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées. | 1 | |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p. ex. mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application, changement de clone). |
| 1 | | 1 | Il est seulement référé au modèle. | 0.5 | Pas clair quand une revalidation est exécutée (par. ex. modification de méthode, changement de clone, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. La conservation du dossier de validation est seulement décrite pour l'immunohistochimie. | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |

| Enregistrement et archivage | | Contenu du dossier de validation | | Revalidation/Revérification | | Validation continue | |
|-----------------------------|--|----------------------------------|--|-----------------------------|---|---------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 1 | Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | |
| 1 | | 1 | Il est seulement référé au modèle. | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel.). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. modification de méthode, changement de clone, après upgrade du logiciel...) et comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux EEQ, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Planning ? Résultats ? Conclusions? | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | |
| 1 | | 0.5 | Le modèle du dossier de validation a été reçu, mais le contenu est-il décrit dans une procédure et/ou est-il référé à ce modèle? | 0.5 | Pas décrit quand une revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |

| Enregistrement et archivage | | Contenu du dossier de validation | | Revalidation/Revérification | | Validation continue | |
|-----------------------------|--|----------------------------------|--|-----------------------------|---|---------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 1 | Combien d'échantillons? | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Planning ? Critères ? Résultats ? Conclusions ? ... | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 1 | Pas clair si la revalidation/revérification au paragraphe 6.2 concerne une revalidation complète (confer tableau). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 1 | | 0.5 | Pas clair si une revalidation est exécutée après un appareil défectueux et après un upgrade du logiciel. Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées, combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Choix du matériel (réactifs, appareil) ? Critères ?... | 1 | Quelles caractéristiques de performance tester après appareil défectueux, upgrade du logiciel,...? | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | Critères? | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. modification méthode, changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 1 | Pas clair si une revalidation est aussi exécutée après un dysfonctionnement/maintenance d'un appareil. | 1 | |
| 0.5 | Pas clairement décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées | 1 | Il est seulement référé au modèle. Plan de validation si d'application? | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. modification de méthode, changement de clone, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 1 | Il est seulement référé au modèle. Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | Pas clair que le dossier de validation est conservé dans infoland. | 1 | | 1 | Combien d'échantillons? | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |

| Enregistrement et archivage | | Contenu du dossier de validation | | Revalidation/Revérification | | Validation continue | |
|-----------------------------|--|----------------------------------|---|-----------------------------|--|---------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Planning ? Critères ? Conclusions ? ... | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 1 | Critères? | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | |
| 0.5 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées? Combien d'échantillons?). | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux EEQ, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 1 | | 1 | Pas clair quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées. | 0 | Pas décrit |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 1 | | 1 | Combien d'échantillons? | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé |
| 0 | Il n'est pas clair où et comment les résultats et les données brutes sont enregistrées et archivées et où sont conservés les dossiers de validation. | 1 | Plan de validation si d'application? | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (p.ex. modification de méthode, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...) et comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 0.5 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | |

| Enregistrement et archivage | | Contenu du dossier de validation | | Revalidation/Revérification | | Validation continue | |
|-----------------------------|--|----------------------------------|---|-----------------------------|---|---------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées | 0.5 | Insuffisamment élaboré et seulement rédigé pour revalidation : Objectif ? Choix du matériel (réactifs, appareil) ? Planning ? Critères ?... | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0.5 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées | 0 | Pas décrit. (seulement le contenu du rapport pour la validation continue) | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 0.5 | Pas clair quelles données sont mentionnées dans le rapport de validation en comparaison avec le planning. | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées? Combien d'échantillons?). | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 1 | | 1 | Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 0.5 | Pas décrit où et comment résultats et les données brutes sont enregistrés et archivés | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. modification méthode, changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | CQI ? Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 1 | Il est seulement référé au modèle. Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0.5 | Où est conservé le dossier de validation? | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Choix du matériel (réactifs, appareil) ? Critères ?... | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas clair quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | Il n'est pas clair si les résultats sont aussi mentionnés dans le dossier de validation | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. modification de méthode, changement de clone, après upgrade du logiciel...) et comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |

| Enregistrement et archivage | | Contenu du dossier de validation | | Revalidation/Revérification | | Validation continue | |
|-----------------------------|--|----------------------------------|--|-----------------------------|---|---------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 1 | Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 1 | Pas clair quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées. | 0 | Pas décrit |
| 0.5 | Pas décrit où et comment résultats et les données brutes sont enregistrés et archivés | 1 | Critères? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 0 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées et où les dossiers de validation sont conservés. | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Choix du matériel (réactifs, appareil) ? Planning ? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 0.5 | Pas décrit où et comment résultats et les données brutes sont enregistrés et archivés | 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. modification de méthode, changement de clone, après upgrade du logiciel...) et comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 1 | | 1 | Il est seulement référé au modèle. Plan de validation si d'application? | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. changement de clone, après appareil défectueux...) Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Choix du matériel (réactifs, appareil) ? Critères ?... | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | Il est seulement référé au modèle. | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...) et comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 0.5 | Pas décrit où et comment résultats et les données brutes sont enregistrés et archivés | 0.5 | Insuffisamment élaboré : Objectif ? Choix du matériel (réactifs, appareil) ? Planning ? | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par. ex. modification de méthode, changement de clone, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |

| Enregistrement et archivage | | Contenu du dossier de validation | | Revalidation/Revérification | | Validation continue | |
|-----------------------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0.5 | Insuffisamment élaboré comment la validation est assurée (p.ex. participation aux CQI, mise au point interpersonnelle (tuning interpersonnel) si d'application). |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel périodique si d'application. |
| 1 | | 1 | Plan de validation si d'application? | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 0.5 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit quand et comment la revalidation est exécutée. | 0 | Pas décrit |
| 0.5 | Il n'est pas décrit où et comment les données brutes sont enregistrées et archivées | 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré quand la revalidation est exécutée (par ex. changement de clone, après appareil défectueux, après upgrade du logiciel...). Pas décrit comment la revalidation est exécutée (quelles caractéristiques de performance sont de nouveau vérifiées ? Combien d'échantillons?). | 0 | Pas décrit |

PARTIE III

| Libération | | Implémentation de la méthode en routine | | Remarque générale | % |
|------------|--|---|--|--|-----------|
| Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 60 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | Procédure rédigée pour les analyses de biologie clinique et non d'anatomie pathologique? | 27 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 33 |
| 0.5 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | Formation du personnel si d'application? | | 43 |
| 1 | Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | Formation du personnel si d'application? | Procédure rédigée pour les analyses de biologie clinique et non d'anatomie pathologique? | 70 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 57 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 40 |

| Libération | | Implémentation de la méthode en routine | | Remarque générale | % |
|------------|---|---|--|---|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 1 | | 1 | | | 83 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 40 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 70 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | Formation du personnel si d'application? | | 53 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 1 | Formation du personnel si d'application? | | 63 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0.5 | La manière d'implémenter la méthode dans la pratique est insuffisamment élaborée : formation du personnel si d'application, adapter SOP, livre de bord, schémas de maintenance,... ? | | 57 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 50 |
| 1 | | 1 | | | 47 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0.5 | La manière d'implémenter la méthode dans la pratique est insuffisamment élaborée : adapter SOP, livre de bord, schémas de maintenance, LIS... ? | | 47 |
| 0.5 | Pas claire comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 50 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 83 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 13 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 53 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 43 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 57 |
| 1 | | 0.5 | La manière d'implémenter la méthode dans la pratique est insuffisamment élaborée : formation du personnel si d'application, adapter SOP, livre de bord, schémas de maintenance, LIS... ? | | 73 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 1 | | Pas fourni de procédure, seulement un modèle. | 40 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | | | 93 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 30 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 80 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 77 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 50 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 80 |

| Libération | | Implémentation de la méthode en routine | | Remarque générale | % |
|------------|--|---|---|-------------------|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Pas claire comment et par qui le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 53 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 73 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 33 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 67 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 50 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | | | 90 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 0 |
| 0.5 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | Formation du personnel si d'application? | | 50 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0.5 | La manière d'implémenter la méthode dans la pratique est insuffisamment élaborée : formation du personnel si d'application, adapter SOP, livre de bord, schémas de maintenance, LIS... ? On ne réfère qu'à une checkliste. | | 47 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 80 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | | | 60 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 7 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 33 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 50 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | | | 80 |
| 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | | 0 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 43 |
| 1 | Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 47 |
| 0.5 | Pas claire comment et par qui le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 60 |

| Libération | | Implémentation de la méthode en routine | | Remarque générale | % |
|------------|---|---|--|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Insuffisamment élaboré quand le dossier de validation est libéré ou non. Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 40 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | Cette procédure décrit seulement la validation continue des analyses | 17 |
| 1 | | 0.5 | La manière d'implémenter la méthode dans la pratique est insuffisamment élaborée : adapter SOP, livre de bord, schémas de maintenance, LIS... ? | | 47 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 1 | | Procédure rédigée pour les analyses de biologie clinique et non d'anatomie pathologique? | 30 |
| 1 | Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 0 | Pas décrit | | 60 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 43 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 93 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 0.5 | La manière d'implémenter la méthode dans la pratique est insuffisamment élaborée : adapter SOP, livre de bord, schémas de maintenance, LIS... ? | | 47 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 53 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 43 |
| 1 | Pas clair quand (après évaluation positive des résultats) le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | | | 67 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | Procédure rédigée pour les analyses de biologie clinique et non d'anatomie pathologique? | 23 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 57 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 57 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 40 |
| 0 | Pas clair quand, comment et par qui le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 37 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 1 | Formation du personnel si d'application? | | 80 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 43 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 23 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 80 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 43 |
| 1 | | 0.5 | La manière d'implémenter la méthode dans la pratique est insuffisamment élaborée : formation du personnel si d'application, adapter SOP, livre de bord, schémas de maintenance, LIS... ? | | 87 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 73 |
| 1 | | 0 | Pas décrit | | 63 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 67 |

| Libération | | Implémentation de la méthode en routine | | Remarque générale | % |
|------------|---|---|--|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. Quelles sont les actions entreprises si les critères ne sont pas obtenus ? | 1 | | Procédure rédigée pour les analyses de biologie clinique et non d'anatomie pathologique? | 47 |
| 0.5 | Pas clair quand et comment le dossier de validation est libéré. | 1 | Formation du personnel si d'application? | | 37 |
| 1 | Pas clair comment le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas décrit | | 40 |

| | |
|--------------------|-----------|
| Score Moyen | 52 |
|--------------------|-----------|

5.2 Dossier de la validation d'une méthode analytique

PARTIE I

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|------------|-----------------------|---|------------------|---|---------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 1 | On fait référence aux notices. Les n° de lot ne sont pas mentionnés. | 1 | | 1 | |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: pas clair pour quel but la méthode est utilisée, éclaircissement de la cible à détecter (fonction ?)? | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel? | 1 | |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0.5 | Pas clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. | 1 | |
| 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? Fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 1 | Justesse: justesse du processeur d'images est vérifiée, EEQ, mais pas d'étude de corrélation avec l'appareil précédent? | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré : éclaircissement de la cible à détecter (fonction ?) ? Pas décrit de manière constante dans chaque dossier de validation. | 0.5 | Insuffisamment élaboré dans les différents dossiers de validation. Dossier immuno; n° de lot ne sont pas mentionnés, HPV : L'appareil manque. | 0.5 | OK pour la validation HPV. Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? Fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0.5 | OK pour la validation de HPV. Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits dans le dossier de validation immuno (seulement pour l'optimisation du test?) |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|---|-----------------------|---|------------------|---|---------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0.5 | Pas clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits (seulement optimisation ?) p.ex. dans le paragraphe 6. Le projet et la manière des tests devraient être décrits sur base du caractéristique de performance à vérifier (p.ex. Justesse, fidélité) |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré : éclaircissement de la cible à détecter (fonction ??) | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 0.5 | Ok pour la validation initiale. Pour le dossier de revalidation : étude de corrélation avec l'ancien appareil ? Vérification répétabilité, fidélité intermédiaire? | 1 | |
| 0.5 | Pas clair s'il s'agit d'une validation initiale d'une nouvelle méthode, une validation historique d'une méthode existante, une revalidation,... ? | 0 | Pas décrit | 1 | | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? Fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 1 | Le clone n'est pas mentionné. | 1 | | 1 | Durée de fixation: comparer du tissu surfixé avec le même tissu fixé entre 6 et 72 h ? |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0.5 | Pas rempli, pas de possibilité de mentionner les n° de lot et l'appareil. | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse (spécificité, sensibilité, comparaison inter laboratoire, ...) fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ??) | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits (seulement affichés dans un tableau) p.ex., aux paragraphes E, G, H,... |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés. L'appareil n'est pas mentionné. | 1 | | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p.ex. dans les paragraphes 3.6, 3.7,... |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ??) | 1 | Le clone n'est pas mentionné. | 1 | | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|--|-----------------------|--|------------------|--|---------------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 0.5 | Répétabilité ? Pas clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p.ex. fidélité intermédiaire (exécuté pour le même appareil ?), ... Le projet et la manière des tests devraient être décrits sur base du caractère de performance à vérifier (p.ex. Justesse, fidélité) |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | Justesse pas vérifiée (p.ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, matériel de référence, EEQ,...) ? | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p.ex. aux paragraphes 6.1.2, 6.2,... |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: pas clair pour quel but la méthode est utilisée. | 0.5 | Insuffisamment élaboré: les ° de lot manquent, information sur les réactifs pour la coloration (fournisseur/fabricant, n° de lot,...) et appareil de la coloration manquent. | 1 | | 1 | Pas de tests pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire pour la détermination de la fidélité. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | L'appareil n'est pas mentionné. | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? Fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p.ex. comment le test est exécuté ? Quels sont les structures tissulaires/cellulaires qui doivent colorer, quels pas... ? |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | | 1 | |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ?)? | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel? | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p. ex. dans le rapport de validation HER2, combien de fois le test est répété pour la détermination de la fidélité intermédiaire? |
| 0.5 | Pas mentionné dans FO-LG-009 mais bien dans FO-LG-003? | 1 | | 1 | | 0.5 | Justesse pas vérifiée (p.ex. comparaison avec les critères présumés, comparaison avec un autre labo, précédente/autre méthode, EEQ...) ? Répétabilité? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés de manière constante. | 1 | | 1 | Projets et manières sur lesquels les tests sur les biopsies de l'estomac ont été exécutés ne sont pas clairement décrits. |
| 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|---|-----------------------|---|------------------|--|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 1 | Fournisseur/fabricant pas mentionné. N° de lot mentionnés dans les données brutes. | 0.5 | Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ,...) ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | On fait référence aux fiches analytiques. Les n° de lot ne sont mentionnés dans le dossier de validation. | 0.5 | Répétabilité ? Tuning (mise au point) interpersonnel Pas clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits, seulement une description succincte dans le titre. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0.5 | Dossier de validation pas rempli. | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0.5 | Pas clair s'il s'agit d'une validation initiale d'une nouvelle méthode, une validation historique d'une méthode existante, une revalidation,... ? | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |
| 0.5 | Pas clair s'il s'agit d'une validation initiale d'une nouvelle méthode, une validation historique d'une méthode existante, une revalidation,... ? | 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: pas clair pour quel but la méthode est utilisée. | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | On fait référence aux notices. Les n° de lot ne sont pas mentionnés. | 1 | | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré: pas clair pour quel but la méthode est utilisée. | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 0.5 | Justesse pas vérifiée (p.ex. spécificité, sensibilité, comparaison inter labo, précédente/autre méthode, EEQ,...)? | 0.5 | Certaines caractéristiques de performance à vérifier sont mal interprétées comme la répétabilité, la fidélité intermédiaire, la robustesse,... |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ??)? | 0.5 | L'appareil n'est pas mentionné. Les n° de lot ne sont pas mentionnés de manière constante. | 1 | | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | On fait référence aux données brutes. Le clone n'est pas mentionné. | 1 | | 1 | |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|---|-----------------------|--|------------------|--|---------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | Pas clair s'il s'agit d'une validation initiale d'une nouvelle méthode, une validation historique d'une méthode existante, une revalidation,... ? | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 0.5 | La justesse n'est pas vérifiée (p.ex. la spécificité, sensibilité, comparaison avec un autre labo, précédente/autre méthode, EEQ, ...)? | 1 | Pas clair comment la fidélité intermédiaire est vérifiée: #moment, = technologique; #moment #technologique ; #n° de lot ; ... ? |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré : pas clair pour quel but la méthode est utilisée. Le but clinique de KRAS/NRAS n'est pas décrit. | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: le but de la méthode n'est pas décrit. | 0.5 | Appareil pas mentionné. Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 0.5 | Pas clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. Justesse (comparaison avec méthode précédente, influence ou non sur les colorations, comparaison inter labo...), et fidélité intermédiaire (appareil différent) insuffisamment vérifiés. Répétabilité (coupes avec la même épaisseur et qualité sur le même appareil/technicien(ne))? | 0.5 | Comparaison avec le produit du fabricant actuel ? Influence sur les colorations. Le projet et la manière des tests devraient être décrits sur base du caractère de performance à vérifier (p.ex. Justesse, fidélité). |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | | 0.5 | Répétabilité ? Fidélité intermédiaire? | 1 | Comparaison avec le ISH: quel laboratoire accrédité ? |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement effet de la mutation/utilité clinique | 1 | | 1 | Tuning (mise au point) interpersonnel (% et mm ² de tumeur) ? | 1 | |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (sondes/probes, fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque | 1 | | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 1 | | 0 | Pas décrit | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse (spécificité, sensibilité, comparaison inter laboratoire, ...) fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0.5 | Répétabilité ? Pas toujours clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | | 0.5 | Répétabilité ? Fidélité intermédiaire? | 1 | |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 1 | | 1 | |
| 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|---|-----------------------|--|------------------|--|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ?)? | 1 | Le clone n'est pas mentionné. | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse (spécificité, sensibilité, comparaison inter laboratoire, ...) fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 1 | | 0.5 | Justesse insuffisamment vérifiée (p.ex. spécificité, sensibilité, comparaison inter labo, précédente/autre méthode, EEQ,...) ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 1 | | 0.5 | Justesse pas vérifiée (p.ex. spécificité, sensibilité, comparaison inter labo, précédente/autre méthode, EEQ,...)? | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits dans le paragraphe 3.2 : Quel tissu/structure cellulaire colore pos et nég pour quel anticorps ? |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. | 1 | ATL: c'est quoi? |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse (spécificité, sensibilité, comparaison inter laboratoire, ...) fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? Fidélité intermédiaire, ... pas vérifiée ? | 0.5 | Le projet et la manière des tests devraient être décrits sur base du caractère de performance à vérifier (p.ex. intra-run et inter-run pour la détermination de la fidélité) |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse (spécificité, sensibilité, comparaison inter laboratoire, ...) fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0.5 | Pas clair s'il s'agit d'une validation initiale d'une nouvelle méthode, une validation historique d'une méthode existante, une revalidation,... ? | 1 | | 1 | Les fournisseur(s) ne sont pas mentionnés. | 1 | | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0.5 | Les n° de lot et l'appareil ne sont pas mentionnés. | 0.5 | La justesse n'est pas vérifiée (p.ex. la spécificité, sensibilité, comparaison avec un autre labo, précédente/autre méthode, EEQ, ...)? | 1 | |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|---|-----------------------|---|------------------|--|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | Mentionné dans la notice, mais pas y référée explicitement. | 0.5 | On fait référence aux notices. Les n° de lot et l'appareil ne sont pas mentionnés. | 0.5 | Répétabilité ? Fidélité intermédiaire ? Pas toujours clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits (seulement optimisation ?) Quels sont les structures tissulaires/cellulaires qui doivent colorer, quels pas... ? Le projet et la manière des tests devraient être décrits sur base du caractéristique de performance à vérifier (p.ex. Justesse, fidélité) |
| 0.5 | Pas clair s'il s'agit d'une validation initiale d'une nouvelle méthode, une validation historique d'une méthode existante, une revalidation,... ? | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ?)? | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0.5 | Justesse insuffisamment élaborée : Pas d'étude de corrélation documentée IHC 2+ et 3+ vs FISH ? comparaison 2 appareils ? Tuning (mise au point) interpersonnel ? | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement effet de la mutation/utilité clinique | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 0.5 | Fidélité intermédiaire ? Pas toujours clair quels caractéristiques de performance sont vérifiées. | 0 | Projets et manières sur lesquels les différents tests sont exécutés ne sont pas décrits. |
| 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | Le clone n'est pas mentionné. | 0.5 | Répétabilité ? Fidélité intermédiaire ? Pas toujours clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p.ex. au paragraphe 2.2 (#moment, = technologue ; #moment #technologue ; #n° de lot ; ... ?), 2.5 (tests exécutés du jour 1 jusqu'au jour 6?), 2.6 (quel IHC?),... |
| 1 | Pas clairement décrit qu'une nouvelle méthode/appareil est implémenté. | 1 | | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 1 | | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p. ex. pour la vérification de la justesse, sensibilité, spécificité,... |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|---|-----------------------|---|------------------|--|---------------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 1 | Fournisseur/fabricant des réactifs n'est pas mentionné. | 0.5 | Insuffisamment élaboré. Justesse : spécificité et sensibilité vérifiées, mais pas de EEQ, comparaison interlaboratoires... ? Fidélité intermédiaire ? Répétabilité ? | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | Justesse: comparaison avec méthode précédente/fabricant/fournisseur exécutée à l'aide d'échantillons de patients avec résultat connu, mais pas de comparaison interlaboratoires et /ou EEQ? | 1 | Pas vérifiée la fidélité intermédiaire des 2 appareils. Valider dans le cas d'un autre fixatif : Même tissu fixer dans le formol et dans l'autre fixatif et comparer les résultats |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? Fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits (seulement optimisation?) P.ex. quelles structures tissulaires/cellulaires sont pos ou nég pour quels anticorps ? Le projet et la manière des tests devraient être décrits sur base du caractéristique de performance à vérifier (p.ex. Justesse, fidélité) |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 0.5 | Information sur les réactifs utilisés (fournisseur/fabricant, n° de lot, clone si d'application,...) manque. | 0.5 | Fidélité intermédiaire ? Pas clair quelles caractéristiques de performance sont vérifiées. | 1 | |
| 0.5 | Pas clair s'il s'agit d'une validation initiale d'une nouvelle méthode, une validation historique d'une méthode existante, une revalidation,... ? | 0.5 | Insuffisamment élaboré : éclaircissement de la cible à détecter (fonction ??) | 1 | | 1 | | 1 | Durée de fixation: comparer du tissu surfixé avec le même tissu fixé entre 6 et 72 h ? |
| 1 | Pas clairement décrit qu'une nouvelle méthode est implémentée. | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits p.ex. au paragraphe 3.2.1 (combien d'échantillons, combien de runs,...) |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ??) | 1 | | 1 | | 1 | Pas vérifié la fidélité intermédiaire des quatre appareils. Contrôle pos interne présent. Pas de contrôle nég ? Pour la fidélité seulement 2 test vs 3 fois comme décrit dans la SOP. |
| 1 | | 0 | Pas décrit | 0 | Pas décrit | 1 | | 1 | |
| 0.5 | Revalidation dans le dossier de validation vs validation historique dans le plan de validation? | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 0.5 | Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ,...) ? | 1 | Robustesse: comparer la coloration de coupes fraîchement coupées avec coupes blanches après une semaine de conservation. |

| Objectif de la validation | | Domaine d'application | | Appareil/Réactif | | Caractéristiques de performance | | Description de l'exécution des tests | |
|---------------------------|------------|-----------------------|--|------------------|---|---------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |
| 1 | | 0.5 | Insuffisamment élaboré: pas clair quels protéines/structures sont colorées et leur relation avec la maladie. | 1 | | 0 | Les caractéristiques de performance à tester ne sont pas décrites et élaborées. Justesse insuffisamment vérifiée (p. ex. comparaison inter labo, précédente/autre méthode, échantillons de référence/échantillons avec des résultats connus, EEQ...) ? Fidélité intermédiaire, répétabilité, ... pas vérifiées ? | 0.5 | Projets et manières des différents tests ne sont pas clairement décrits. |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Insuffisamment élaboré: éclaircissement de la cible à détecter (fonction ??) | 1 | Fournisseur/fabricant de l'anticorps n'est pas mentionné. | 1 | | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | Les n° de lot ne sont pas mentionnés | 1 | | 1 | |

PARTIE II

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|---|-----------------------|--|---------|------------------------------------|----------|---|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | Les n° des échantillons ne sont pas décrits de manière constante pour chaque test exécuté (p. ex. tests d'optimisation). Le niveau d'expression (nég, pas, faiblement pos) n'est pas clair pour chaque échantillon de patient. Il n'est pas clair si pour les tests de validation (carcinomes d'estomac)/optimisation des échantillons faiblement positifs ont été ajoutés. | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. robustesse, fidélité, EEQ,...). | 0.5 | Pas décrit de manière constante pour chaque test à effectuer qui effectue la validation et qui évalue les lames (p.ex. validation, robustesse, fidélité,... |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. | 1 | Pas mentionné dans le paragraphe 10.2. | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |
| 1 | Les échantillons sont anonymisés. Pas clair si les n° des échantillons avec la nouvelle numérotation sont encore traçables? | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p. ex. étude de concordance diagnostique...). Il n'est pas clair à partir de quel score le test est réussi. | 1 | Pas clair quel pathologiste évalue les lames. |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas clair combien d'échantillons ont été testés. | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type de tissu?) | 0.5 | Des critères d'acceptation générales sont élaborés, il n'y a pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer. | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|---|-----------------------|--|---------|--|----------|--|------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| | | | | | | | | | (quels TLM, quels pathologistes?). |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Des critères d'acceptation générales sont élaborés, il n'y a pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer. | 1 | Qui sont les 2 cytotechniciennes? |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0.5 | Quelles exigences pour « bon » et « clair » (quelles structures tissulaires/cellulaires doivent colorer et comment ?) ? Essayez d'objectiver le plus possible. | 0.5 | Pas mentionné qui évalue les lames. |
| 1 | Les n° des échantillons sont-ils mentionnés dans les données brutes? | 1 | | 1 | | 1 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test dans le dossier de revalidation. | 0.5 | Pas décrit de manière constante qui effectue la validation de chaque test à exécuter (p.ex. in paragraphes 7.2.1, 7.2.3...). Pas clair quel pathologiste évalue les lames. |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 1 | | 1 | |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. Egalement des échantillons de l'estomac? | 1 | | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas décrit de manière constante pour chaque test à effectuer qui évalue les lames. |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas clair combien d'échantillons ont été testés. Pas rempli. | 1 | | 0.5 | Pas clair quelles sont les structures tissulaires/cellulaires doivent colorer et lesquelles pas. Pas rempli. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 0.5 | Les n° des échantillons (p.ex. paragraphes A en B) et l'origine du tissu (p.ex. paragraphes C en D) ne sont pas décrits à chaque test exécuté de manière constante. | 1 | | 1 | Quel fixateur? | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. Il n'est pas clair si pour les tests de validation/optimalisation des échantillons faiblement positifs ont été ajoutés. | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. justesse, fidélité intermédiaire, paragraphe 6,...). | 0.5 | Pas décrit de manière constante qui exécute la validation et qui évalue les lames pour chaque test à effectuer (p.ex. dans les paragraphes 3.6,3.7,3.9,...) |
| 1 | L'origine du tissu seulement mentionnée au paragraphe 9, pas à côté des n° des échantillons. | 1 | | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas mentionné qui évalue les lames. |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|--|-----------------------|--|---------|--|----------|--|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. paragraphe 5.1. point 4-7, ...). | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. | 1 | | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 0.5 | Quelles exigences pour « juste », « bon » et « acceptable » (p.ex. 100 % résultats identiques comme critère de fidélité ? quelles structures tissulaires/cellulaires doivent colorer ?) Essayez d'objectiver le plus possible. | 0.5 | Pas décrit de manière constante qui évalue les lames pour chaque test à effectuer (p.ex. paragraphes 6.1.3, 6.1.4,...) |
| 1 | Il n'est pas clairement mentionné que les échantillons en 3.3.3b proviennent de l'urine. | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (quels TLM, quels pathologistes ?). Pas mentionné qui effectue la validation |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p. ex. fidélité intermédiaire, répétabilité, EEQ,...). | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (quels TLM, quels pathologistes ?). Pas mentionné qui évalue les lames. |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation HER2 dans le rapport de validation. Pas clair qui évalue les lames. |
| 0.5 | Seulement l'origine du tissu est décrite pas les n° des échantillons. | 1 | | 0.5 | Quel fixateur? | 0.5 | Des critères d'acceptation générales sont élaborés, il n'y a pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer. | 0.5 | Pas mentionné qui évalue les lames. |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (quels TLM, quels pathologistes?). |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas clair combien d'échantillons ont été testés. | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0.5 | Quelles exigences pour « juste » et « aussi bien » (p.ex. 100 % résultats identiques comme critère de fidélité ? Pas de bulles d'air comme critère de justesse ?) ? Essayez d'objectiver le plus possible. | 1 | |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|--|-----------------------|--|---------|---|----------|---|------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée à côté des n° des échantillons de manière constante. | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0.5 | Des critères d'acceptation générales sont élaborés, il n'y a pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer. Quelles sont les exigences pour « au moins aussi bon que la méthode de référence » pour la détermination de la fidélité. (Quelles structures tissulaires/cellulaires doivent colorer ?) ? Essayez d'objectiver le plus possible. | 1 | |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 0 | Les n° d'échantillons et l'origine du tissu ne sont pas complétés. On fait la différence dans le niveau d'expression (pos, nég). | 0.5 | Pas rempli. 2 ou 5 échantillons pour chaque caractéristique de performance à vérifier? | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. Matrice pas remplie. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (quels TLM, quels pathologistes ?). Pas rempli. |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée (p. ex. paragraphe 4b.). | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. paragraphes 4a, 4b, 4e, 4f,...). | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas mentionné qui évalue les lames. |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas clair qui sont les coopérateurs qui sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée de manière constante pour chaque test effectué (p.ex. paragraphes 2.3, 3.2.1). Il n'est pas clair si pour les tests de validation/optimalisation des échantillons faiblement positifs ont été ajoutés. | 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 0.5 | Seulement l'origine du tissu est décrite pas les n° des échantillons. Certains tests sont effectués sur des blocs de l'EEQ de Sciensano et pas sur la peau. | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |
| 1 | Pas d'échantillons positifs pour la détermination de la fidélité? | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. fidélité intermédiaire, répétabilité, EEQ,...). | 1 | |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0.5 | Quelles exigences pour une « une bonne répétabilité », bonne fidélité intermédiaire, ... ? Essayez d'objectiver le plus possible. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|---|-----------------------|--|---------|--|----------|--|------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | Niveau d'expression (pos, faiblement pos, nég) n'est pas décrit. | 1 | | 1 | Quel fixateur? | 1 | | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. | 1 | | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 1 | | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | Quel fixateur? | 0.5 | Quelles exigences pour la « qualité » des lames (p. ex. pas de déchirures) ? Essayez d'objectiver le plus possible. | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | Pas décrit au paragraphe 3.1. | 1 | Pas mentionné dans le paragraphe 3.1. | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 1 | | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| 0.5 | Les échantillons sont anonymisés. Pas clair si les n° des échantillons avec la nouvelle numérotation sont encore traçables ? Quel échantillon est le contrôle positif, lequel le négatif, lequel le contrôle interne,... ? | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas clair combien d'échantillons ont été testés. | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |
| 0.5 | Seulement les n° des échantillons sont mentionnés. L'origine du tissu ? | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. fidélité intermédiaire, ...). | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 0.5 | Seulement 1 échantillon de l'estomac? | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. étude de concordance,...). | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 0.5 | Seulement les n° des échantillons sont mentionnés. L'origine du tissu ? La détermination de la justesse doit également être exécutée sur des échantillons de routine car un autre fixateur est utilisé avec les échantillons d'EEQ. | 1 | | 1 | Type de fixateur mentionné très tardivement dans le dossier de validation (conclusion). | 0.5 | Des critères d'acceptation générales sont élaborés, il n'y a pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer. | 1 | |
| 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|---|-----------------------|--|---------|---|----------|---|------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | Pas clair si des échantillons avec des résultats connus ont été analysés. | 1 | | 1 | | 0.5 | Des critères d'acceptation générales sont élaborés, il n'y a pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer. | 0.5 | Pas mentionné qui évalue les lames. |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 0.5 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée ? Niveaux d'expression (pos, nég, faiblement pos) ne sont pas décrit de manière constante pour chaque test effectué p.ex. paragraphe 3.2. | 0 | Pas clair combien d'échantillons ont été testés. | 0.5 | L'utilisation de coupes paraffinées seulement mentionnée dans la section des résultats, voir paragraphe 3.4. Quel fixateur? | 0.5 | Des critères d'acceptation déterminés seulement pour le tuning (mise au point) interpersonnel et pour quelques caractéristiques de performance sous le paragraphe 3.3, pas pour tous les autres tests (p.ex. répétabilité, fidélité intermédiaire). | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |
| 0 | Pas décrit | 0 | Pas clair combien d'échantillons ont été testés. | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 0.5 | Seulement l'origine du tissu est décrite pas les n° des échantillons. | 0.5 | Seulement un échantillon pour la vérification de toutes les caractéristiques de performance? | 1 | Quel fixateur? | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |
| 0 | Pas décrit dans le dossier de validation cytologie. L'origine du tissu et le niveau d'expression (pos, faiblement pos, nég) ne sont pas décrits dans le dossier de validation immuno. | 0.5 | Pas clair combien d'échantillons ont été testés dans le dossier de validation cytologie. | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | Pas d'échantillons hépatiques pour la vérification de la coloration du glycogène? | 1 | | 1 | | 0.5 | Des critères d'acceptation générales sont élaborés, il n'y a pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer. | 1 | |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0.5 | Les critères d'acceptation sont seulement mentionnés dans la conclusion, pas définis au préalable. | 1 | |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 1 | | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 1 | Le niveau d'expression (pos, nég) n'est pas décrit. | 1 | | 0.5 | Référé au Slide Detail Report. Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|--|-----------------------|--|---------|--|----------|---|------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0.5 | Les n° des échantillons et l'origine du tissu ne sont pas mentionnés de manière constante pour chaque test effectué (p.ex. paragraphes 3.2, 3.3, 3.4). | 1 | | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 1 | | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | Les n° des échantillons ne sont pas mentionnés. | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. fidélité intermédiaire, répétabilité,...). | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| 1 | Pas d'échantillons positifs dans l'étude de comparaison avec une autre méthode/appareil? | 1 | | 1 | | 0 | Pas de critère d'acceptation déterminé pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (quels TLM, quels pathologistes?). |
| 1 | Il n'est pas clair si pour les tests de validation/optimalisation des échantillons faiblement positifs ont été ajoutés. | 1 | | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. tuning (mise au point) interpersonnel, EEQ,...)? | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 0.5 | Les n° des échantillons et l'origine du matériel cytologique ne sont pas décrits à chaque test de manière constante. | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. paragraphe 2.4, ...). | 0.5 | Pas décrit de manière constante qui effectue la validation et qui évalue les lames pour chaque test à effectuer (p. ex. paragraphes 2.2, 2.4, 2.9,...) |
| 0.5 | Seulement décrit pour l'optimalisation de la coloration HE. Les n° des échantillons ne sont pas mentionnés pour la détermination de la fidélité, justesse, sensibilité, spécificité? | 0.5 | Le nombre d'échantillons n'est pas décrit pour chaque caractéristique de performance à tester (p. ex. justesse, sensibilité, spécificité). | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0.5 | On fait référence à la procédure. Pas clair quelles sont les exigences pour « au moins aussi bon que la méthode de référence » pour la détermination de la fidélité. Essayez d'objectiver le plus possible. | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (quels TLM, quels pathologistes ?). Pas mentionné qui effectue la validation |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas décrit (FFPE ? Type des tissus?) | 0.5 | Quelles sont les exigences supposées à « coloration adéquate » (quelles sont les structures tissulaires/cellulaires qui doivent colorer ?) ? Essayez d'objectiver le plus possible. | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée de manière constante chez les n° des patients. Il n'est pas clair si pour les tests de validation/optimalisation des échantillons faiblement positifs ont été ajoutés. | 1 | Pour validation seulement 4 échantillons au lieu de 5 comme décrit dans la SOP? | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 1 | |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|--|-----------------------|--|---------|--|----------|---|------------------------|---|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 0 | Pas décrit | 0.5 | Seulement 1 ou 2 échantillons pour la vérification de toutes les caractéristiques de performance. Spécifiez « quelques » | 0.5 | Le type des tissus sur lequel les colorations peuvent être appliquées n'est pas mentionné. | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p. ex. répétabilité...). Pas clair quelles structures tissulaires/cellulaires doivent colorer et quelles pas pour la détermination de la spécificité et la sensibilité. | 0.5 | Pas clair quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (quels TLM, quels pathologistes?). |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Quelles exigences pour « une bonne qualité » pour la morphologie et la coloration ? Essayez d'objectiver le plus possible. | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 1 | L'origine du tissu n'est pas mentionnée. Seulement des échantillons négatifs au test concernant la durée de fixation et d'un autre fixateur (8.5.2 en 8.5.5), pas de positifs? | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 0.5 | Pas clair quel n° anonymisé correspond avec quel n° d'échantillon. Origine du tissu? | 1 | | 1 | Quel fixateur? | 1 | | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |
| 0.5 | Seulement les n° des échantillons sont mentionnés. L'origine du tissu ? | 0.5 | Seulement un échantillon pour la vérification de toutes les caractéristiques de performance ? Pas clair combien d'échantillons ont été testés pour la vérification du tuning (mise au point) interpersonnel. | 1 | Quel fixateur? | 1 | Il vaut mieux définir « optimal, bon, moyen, insuffisant ». | 1 | |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Il n'est pas spécifié s'il s'agit du matériel fixé en formol et enrobé de paraffine. | 1 | | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0.5 | Pas mentionné qui effectue la validation |

| Type des échantillons | | Nombre d'échantillons | | Matrice | | Critères | | Coopérateurs concernés | |
|-----------------------|----------|-----------------------|----------|---------|----------|----------|---|------------------------|--|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour tous les tests à effectuer (p.ex. tuning (mise au point) interpersonnel, répétabilité, fidélité intermédiaire, EEQ,...) | 1 | |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de critères d'acceptation déterminés pour la réussite de chaque test. | 0 | Pas décrit quels coopérateurs sont impliqués dans la validation (exécuteurs, évaluateurs?) |

PARTIE III

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|--|-------------------------------------|---|-------------------|---|------------|--|----------------------------------|---|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. Optimisation carcinome du poumon, validation carcinome de l'estomac,...) | 1 | Pas de vue d'ensemble de tous les résultats par lame/coupe et par run pour les tests d'optimisation, seulement une conclusion. | 1 | | 0.5 | Date d'approbation (= date de libération ?) Pas rempli. | 1 | Etude périodique éventuelle de la population ? | | 83 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 01/06/2016 ou 08/09/2016? | 0.5 | Pas de tuning (mise au point) interpersonnel ? Pas clair si une étude de la population a lieu. | | 73 |
| 0.5 | Il vaut mieux mentionner la date exacte au lieu de la période | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | | 87 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 04/12 (année?) ou 04/07/2017? | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | | 47 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run (sauf dans le paragraphe 5), seulement une conclusion. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | | 0.5 | Pas clair s'il y a une participation périodique aux EEQ et où les résultats seront enregistrés. | | 77 |
| 0.5 | OK pour le dossier de validation immuno. Dossier de validation HPV: pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. test de validation,...) | 0.5 | Pas de résultats mentionnés pour les tests d'optimisation. Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run. Pas de conclusions partielles de manière constante. | 0 | Pas de conclusion finale. | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation est un document non géré. | 43 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|--|-------------------|---------------------------|------------|---|----------------------------------|---|---|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 1 | | 0.5 | Pas clair quels sont les résultats quant à la coloration (OK c'est quoi ? Qu'est-ce qui doit colorer?) | 1 | | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 05/04/2016 (avant exécution des tests?) ou 29/09/2016? | 1 | | | 53 |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | | 90 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. Pas rempli. | 0.5 | Dans le dossier de validation pas référé à l'étude de validation/données brutes. | 1 | | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Les dossiers VD et VO peuvent être fusionnés. | 57 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run mentionnée de manière constante (p.ex. paragraphe 5,6), seulement une conclusion. | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de vérification périodique de la justesse méthode estomac ? Pas clair si un tuning (mise au point) interpersonnel et un suivi de la corrélation IHC-ISH se font périodiquement. Etude éventuelle de la population ? | | 77 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. Pas rempli. | 0 | Résultats et conclusions pas mentionnés. | 0 | Pas de conclusion finale. | 0.5 | Date de libération pas remplie | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation n'est pas rempli et pas libéré. Pas clair quel antigène est détecté. | 17 |
| 1 | | 0 | Les résultats par lame/coupe et les conclusions partielles ne sont pas mentionnés (seulement une mention de validé et des remarques éventuelles). Pas clair quels sont les résultats quant à la coloration (qu'est-ce qui doit colorer ?) ? Pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. | 1 | | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 19/09/2016 (avant exécution des tests?) ou 29/09/2016? | 0.5 | Pas clair s'il y a une participation périodique aux EEQ et où les résultats seront enregistrés. | | 63 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|--|-------------------|---|------------|---|----------------------------------|---|---|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 3.6, 3.7, 3.9,...) | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair si un tuning (mise au point) interpersonnel et un suivi de la corrélation IHC-ISH se font périodiquement pour toutes les analyses validées dans ce dossier de validation. Etude éventuelle de la population ? | | 80 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run de manière constante, seulement une conclusion (p.ex. paragraphe 9 et 11). Pas de conclusions partielles mentionnées de manière constante (p.ex. paragraphe 1 et 2). Pas clair quels sont les résultats quant à la coloration (OK c'est quoi ? Qu'est-ce qui doit colorer ?). Pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | | 0.5 | Pas clair s'il y a une participation périodique aux EEQ et où les résultats seront enregistrés. | | 60 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe au paragraphe 5.1 point 4 jusqu'au 6. Pas de référence aux données brutes/formulaire données de validation. Pas de conclusions partielles mentionnées de manière constante (p.ex. paragraphe 5.1 point 4 jusqu'au 7). | 1 | | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 73 |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 31/05/2013 ou 29/07/2016? | 1 | | | 80 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run (seulement la mention de l'approbation du pathologiste), seulement une conclusion. | 1 | | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 63 |
| 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Libéré par qui? | 0.5 | Pas de référence aux résultats des EEQ dans le dossier de validation. | "résultats EQA Thin Prep Stain" est un document non géré? | 83 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|--|-------------------------------------|---|-------------------|--|------------|---|----------------------------------|---|---|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas clair quels sont les résultats quant à la spécificité et la sensibilité. Pas de conclusions partielles. | 0 | Pas de conclusion finale. | 1 | Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation concerne une vérification après un remplacement d'un n° de lot. Pas reçu un dossier de validation d'une validation initiale ou historique. | 40 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 0.5 | Libéré par qui ? Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 18/08/2016, avant exécution des tests en septembre? | 0.5 | Pas clair où les résultats de la participation périodique aux EEQ seront enregistrés. | | 63 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. validation,...) | 0.5 | Pas de conclusions partielles. Pas clair quels sont les résultats quant à la coloration ("validé" c'est quoi ? Qu'est-ce qui doit colorer ?) ? Pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. | 1 | | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 11/04/2014 (avant exécution des tests?) ou 30/04/2015? | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 73 |
| 0.5 | Il vaut mieux mentionner la date exacte au lieu de la période | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | Date de libération mentionnée mais pas remplie à la conclusion. | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 57 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. test d'optimisation et vérification de la justesse) | 0.5 | Résultats paragraphe 4.3.1? Pas de référence aux annexes/données brutes de manière constante. | 1 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus après validation sur l'estomac. | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré : 03/06/2015 ou 06/09/2016 ? Libération HPV mentionnée dans le certificat de libération HER2? | 0.5 | Pas de vérification justesse méthode estomac ? Pas de tuning (mise au point) interpersonnel ? Etude éventuelle de la population ? | | 77 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 1 | | 0.5 | Libéré par qui ? Dossier de validation libéré (26/09/2016) 3 mois après libération méthode (30/06/2016) ? Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | IQ et OQ dans le dossier de validation de l'appareil manquent. | 63 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------|---|------------|---|----------------------------------|--|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. répétabilité, fidélité intermédiaire, revalidation coloration Jones,...) | 0.5 | Pas de conclusions partielles pour les tests d'optimisation. Il n'est pas clair quel est le protocole optimal. Pour la vérification de la fidélité, la comparaison avec méthode manuelle et la validation de la coloration Ziehl et Jones : pas de vue d'ensemble de tous les résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. En général pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. | 1 | | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 57 |
| 1 | Pas mentionné au paragraphe 2.1. | 1 | | 0 | Pas de conclusion finale. | 1 | | 0.5 | Pas de tuning (mise au point) interpersonnel ? Pas de suivi périodique de la corrélation IHC-ISH ? Etude éventuelle de la population ? | Dossier pas clair. Combinaison validation IHC validation et ISH ? Modification du clone ? Pourquoi passer de la discussion 1 à la discussion 4 ? | 60 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. Pas rempli. | 0 | Résultats et conclusions pas mentionnés. Pas rempli. | 0 | Pas de conclusion finale. | 0.5 | Date de libération pas remplie | 0.5 | Pas clair s'il y a une participation périodique aux EEQ. Pas rempli. | Le dossier de validation n'est pas rempli et pas libéré. Pas clair quel antigène est détecté. | 30 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | | 1 | | 0.5 | Libéré par qui? | 1 | | | 77 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble de manière constante des résultats par lame/coupe et par run (p. ex. paragraphes 3, 9, 11), seulement une conclusion. Pas clair quels sont les résultats quant à la coloration (OK c'est quoi ? Qu'est-ce qui doit colorer ?). Pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 01/07/2016 (avant exécution des tests?) ou 04/08/2016? | 0.5 | Pas clair s'il y a une participation périodique aux EEQ et où les résultats seront enregistrés. | | 53 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. sensibilité et spécificité, robustesse, tuning (mise au point) interpersonnel,...). | 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 67 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------|---|------------|---|----------------------------------|--|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 3.2.3, 3.2.4, 4, 6,...) | 1 | Pas clair si des échantillons de l'estomac ont été analysés durant le tuning (mise au point) interpersonnel. | 1 | | 1 | Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? | 0.5 | Pas de vérification périodique justesse méthode estomac ? Pas clair si un tuning (mise au point) se fait périodiquement. Etude éventuelle de la population ? | | 80 |
| 1 | | 0 | Les résultats par lame/coupe et les conclusions partielles ne sont pas mentionnés (seulement la mention "accompli et validé"). Pas clair quels sont les résultats quant à la coloration (qu'est-ce qui doit colorer ?) ? Pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 0.5 | Date de libération de chaque méthode pas mentionné. | 1 | | Il vaut mieux gérer la procédure générale et les dossiers de chaque méthode de manière individuelle. | 53 |
| 1 | | 1 | | 0 | Pas de conclusion finale. | 1 | | 1 | | | 77 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 73 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 1 | | 1 | Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 70 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 5.2, 7,...) | 1 | Pas de conclusions partielles aux paragraphes 5.1 en 5.3. | 1 | | 0.5 | Libéré par qui? | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 80 |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | Le dossier de validation reçu concerne plutôt une étude de marché, pas un dossier de validation d'une méthode. | 80 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 2.1.1, 2.1.2.1, 2.1.2.3, 2.1.3, 2.1.4,...) | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de référence aux résultats des EEQ dans le dossier de validation. | | 73 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------|---------------------------|------------|--|----------------------------------|--|---|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe dans le paragraphe 3.1, seulement une conclusion. | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair quel résultat est donné à l'organisateur des EEQ (celui d'un pathologiste ? Ou le résultat moyen de tous les pathologistes ?). Pas clair si un tuning (mise au point) interpersonnel et un suivi de la corrélation IHC-ISH se font périodiquement. Etude éventuelle de la population ? | | 70 |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair si le taux de succès sera périodiquement évalué. Pas de participation périodique aux EEQ? | | 93 |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? | 0.5 | Pas clair s'il y a une participation périodique aux EEQ et où les résultats seront enregistrés. | | 90 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. Pas rempli. | 0 | Résultats et conclusions pas mentionnés. | 0 | Pas de conclusion finale. | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation concerne plutôt une procédure de travail, pas une validation initiale ou historique. | 27 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0 | Les résultats par lame/coupe et conclusions partielles ne sont pas mentionnés (seulement oui ou non, OK). | 1 | | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 25/08/2016 ou 13/09/2016? | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | Le dossier de validation concerne une revalidation à l'occasion d'une aberrance, pas une validation initiale ou historique. | 43 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|--|-------------------|---|------------|--|----------------------------------|--|-------------------|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | | 1 | | 0.5 | Libéré par qui ? Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? | 0.5 | Pas de vérification périodique de la justesse méthode estomac ? Pas clair si un tuning (mise au point) interpersonnel et un suivi de la corrélation IHC-ISH se font périodiquement. Etude éventuelle de la population ? | | 63 |
| 1 | | 0.5 | Pas de conclusions partielles. Pas de vue d'ensemble par lame/coupe et par run pour la fidélité intermédiaire. Pour l'évaluation des coupes on peut utiliser des critères de Sciensano. | 0.5 | Pourquoi on choisit un temps d'incubation de 1'30", tandis que les résultats sont meilleurs avec un temps d'incubation de 1'45". | 1 | | 0.5 | Pas clair où les résultats de la participation périodique aux EEQ seront enregistrés. | | 73 |
| 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | 0 | Pas participé | | 0 |
| 0.5 | Il vaut mieux mentionner la date exacte au lieu de la période | 0.5 | Pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. Pas de conclusions partielles. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 53 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas de conclusions partielles. | 0 | Pas de conclusion finale. | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: date d'approbation pas remplie ou 01/06/2016, avant préparation d'un nouveau prepkit le 27/09/2016? | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 33 |
| 1 | | 0.5 | Quels sont les résultats attendus par anticorps : voir paragraphe 3.2? Paragraphe 3.4 : Bien que la répétabilité a été testée 2 fois, seulement 1 résultat mentionné ? Les résultats ne sont pas mentionnés pour tous les paragraphes p.ex. 3.6 tuning (mise au point) interpersonnel. Pas de conclusions partielles mentionnées de manière constante (p.ex. paragraphes 3.2 et 3.6) | 0.5 | Pas clair quelles sont les mesures prises chez les résultats divergents pour CD10, CD30, CD68 (paragraphe 3.2) pour lesquels on conclut qu'ils peuvent être utilisés dans la routine. | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 11/05/2015 (avant exécution des tests?) ou 14/06/2016? | 0.5 | Pas de référence aux résultats des EEQ dans le dossier de validation. Comment on garantit que chaque anticorps dans le dossier de validation est évalué ? Fixez le délai des EEQ périodique. Quel est l'alternative prévue s'il n'y a pas de EEQ organisé pendant le délai prévu ? | | 50 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------|--|------------|---|----------------------------------|---|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Les dénominations: "faible", "bon" et "excellent" ne sont pas clairement définies. | 0.5 | Pas clair quelle méthode sera utilisée concernant la bille. | 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | | 63 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 0 | Pas de conclusion finale. | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation concerne une évaluation périodique de la qualité de la coloration et un rapport annuel, pas de validation initiale ou historique. Pas clair quel antigène est détecté. | 10 |
| 1 | | 0.5 | Pour le test A seulement 1 résultat quand il y a 4 lames colorées ? Pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères sont obtenus. Pour test B : pas achevé. | 0 | Pas de conclusion finale. | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. On mentionne seulement une date de libération par test exécuté? | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation est un document pas géré. La validation n'est pas finalisée. La validation de la coloration de la kératine n'est pas encore exécutée. | 40 |
| 0.5 | Pas mentionné dans le dossier de validation cytologie. | 0.5 | Pas de référence de manière constante à une vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. Il n'est pas clair quels sont les résultats quant à la coloration (OK c'est quoi ? Qu'est-ce qui doit colorer ?) Il n'est pas clair quels sont les résultats attendus et si les critères ont été obtenus. Résultats et conclusions ne sont pas mentionnés dans le dossier de validation cytologie. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus (dans le cadre de la validation des colorations/ méthodes). | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation reçu concerne plutôt une étude de marché, pas un dossier de validation d'une méthode. Les tests de validation sont-ils exécutés sur l'appareil de démonstration ? Plus de validation après livraison de l'appareil définitif. | 30 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------|---|------------|--|----------------------------------|--|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. sensibilité, spécificité, répétabilité, fidélité intermédiaire,...) | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats (les réponses aux questions à la p. 5/8) par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 01/08/2016 (avant exécution des tests?) ou 23/09/2016? | 0.5 | Pas de participation périodique aux EEQ ? | | 77 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Résultats des EEQ, ne sont-ils pas repris dans le dossier de validation comme décrit dans FE-QUA-20 ? Pas de tuning (mise au point) interpersonnel ? Pas de suivi périodique de la corrélation IHS-ISH ? Etude éventuelle de la population ? | Il vaut mieux fusionner le formulaire et le dossier de validation dans un dossier. | 60 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 3.4, 3.6,...) | 1 | | 1 | | 0.5 | Dossier de validation approuvé (26/09/2016) 5 mois après reçu des résultats des EEQ (21/04/2016) ? Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciansano ? | 0.5 | Pas de vérification périodique sur l'estomac ? Pas d'étude de la population comme mentionné au paragraphe 1.3? Pas de suivi périodique de la corrélation IHC-ISH? | | 73 |
| 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair s'il y a une participation périodique aux EEQ et où les résultats seront enregistrés. | Le dossier de validation est un document non géré. | 77 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. Pas rempli. | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. | 1 | | 1 | | 1 | | | 73 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. répétabilité, fidélité intermédiaire,...) | 0.5 | Résultats pour la détermination de la répétabilité et la fidélité intermédiaire? | 1 | | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. | 0.5 | Pas de tuning (mise au point) interpersonnel ? Etude éventuelle de la population ? | Le dossier de validation est un document non géré. | 57 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 3.5...). Il vaut mieux mentionner la date exacte au lieu de la période | 1 | | 0 | Pas de conclusion finale. | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. | 1 | | | 80 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------|---|------------|--|----------------------------------|--|---|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 1 | | 0.5 | Pas de conclusions partielles. | 0 | Pas de conclusion finale. | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation est un document non géré. | 57 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | Résultats paragraphe 3.1.1? | 1 | | 0.5 | Dossier de validation approuvé (27/09/2016) 5 mois après exécution tuning (mise au point) interpersonnel ? Dossier de validation libéré à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? | 1 | Etude périodique éventuelle de la population ? | | 70 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run de manière constante, seulement une conclusion. Pas clair quels sont les résultats quant à la méthode (OK c'est quoi ? Quels sont les résultats attendus ?) ? Evaluation pas élaboré comme décrit dans LAP_2_06_PR01_FE1. Pas clair à quel test les données brutes appartiennent. | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | | 73 |
| 1 | | 0.5 | Pas de vue d'ensemble des résultats par lame/coupe et par run, seulement une conclusion. Résultats pour la détermination de la justesse, la sensibilité et la spécificité ? Résultats des biopsies de la moelle osseuse, PAP,... ? | 0.5 | Conclusion quant à l'étude de corrélation avec la méthode ancienne est mentionnée, mais n'est pas élaborée (résultats ?) dans le dossier de validation. | 0.5 | Date de libération pas remplie | 0.5 | Pas de référence aux résultats des EEQ dans le dossier de validation. Pas clair si pour toutes les colorations dans ce dossier de validation on participe aux EEQ. | L'annexe est un document non géré. | 60 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 0.5 | Pas clair quels sont les résultats quant à la coloration (spécificité, sensibilité et morphologie). Pas de conclusions partielles. Pas de référence de manière constante aux données brutes (p.ex. addendum 2 à la validation primaire). | 0 | Pas de conclusion finale. | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | Le dossier de validation et les annexes sont des documents non gérés. | 47 |
| 1 | | 1 | | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 80 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------|---|------------|---|----------------------------------|---|--|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 1 | | 0 | Résultats et conclusions pas mentionnés. | 1 | | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. | 0.5 | Pas de vue d'ensemble annuelle des résultats de la participation aux EEQ. Pas clair lors de quelle année les résultats des EEQ mentionnées dans le dossier de validation sont obtenus. Les résultats des EEQ moins bon ne sont pas mentionnés ? Pas clair où les résultats de la revalidation sont enregistrés. | | 43 |
| 0.5 | Seulement la date d'évaluation est mentionnée, pas la date d'exécution. | 0.5 | Pas de conclusions partielles. Pas de résultats de l'étude de corrélation avec un autre appareil, bien que ceci était planifié comme décrit dans le plan de validation ? Pas de référence claire aux données brutes (nom, document et endroit). | 0 | Pas de conclusion finale. | 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | Le dossier de validation est un document non géré. | 60 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 8.1, 8.2, 8.3, 8.5.2, 8.5.3, 8.5.4...). Il vaut mieux mentionner les dates exactes au lieu de seulement les jours de la semaine. | 1 | | 1 | | 1 | | 0.5 | Pas clair si un tuning (mise au point) interpersonnel, un suivi périodique de la corrélation IHC-ISH et une étude de la population se font périodiquement. | | 83 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. Pas rempli. | 0.5 | Pas clair si les résultats concernent la matrice du sein et/ou l'estomac (cf. paragraphe 1). | 1 | | 0.5 | Libéré par qui ? Pas clair quand le dossier de validation est libéré: 02/02/2016 ou 22/02/2016? | 1 | | | 77 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. Pas rempli. | 1 | | 0.5 | Pas de conclusion finale quant aux résultats obtenus. | 1 | | 0.5 | Pas de référence aux résultats des EEQ dans le dossier de validation. | | 70 |
| 1 | | 1 | Peut-il avoir une faute aux scores NEU : n'est-ce pas 3+ au lieu de 1+? | 1 | | 1 | | 1 | Pas d'application dans ce dossier de validation. | | 83 |

| Date d'exécution | | Résultats et conclusions partielles | | Conclusion finale | | Libération | | Validation/vérification continue | | Remarque générale | % |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------|---|------------|--|----------------------------------|---|-------------------|----|
| Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | Score | Remarque | | |
| 1 | | 0.5 | Pas clair dans le « rapport de coloration » auxquels tests les résultats appartiennent. | 1 | | 0.5 | Pas clair quand le dossier de validation est libéré : 31/08/2016, 23/09/2016 ou 28/09/2016, à la date à laquelle il est fourni à Sciensano ? Plan de validation approuvé après le dossier de validation? | 1 | | | 80 |
| 0 | Date d'exécution pas mentionnée pour chaque test. | 1 | | 1 | | 0.5 | Libéré par qui? | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 73 |
| 0.5 | Il vaut mieux mentionner la date exacte au lieu de la période | 1 | | 0.5 | Conclusion quant à l'étude de corrélation avec la méthode ancienne est mentionnée, mais n'est pas élaborée (résultats ?) dans le dossier de validation. | 0 | Il n'est pas mentionné quand (date) et par qui le dossier de validation est libéré. | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? | | 57 |
| 1 | Pas mentionné pour validation du score | 1 | | 0.5 | Pas clair comment on agit avec les échantillons surfixés | 1 | | 0.5 | Pas de tuning (mise au point) interpersonnel ? Où peut-on consulter les résultats de la corrélation IHC-ISH ? | | 80 |
| 0.5 | Pas mentionné quand le test a été effectué pour chaque test (p.ex. paragraphes 4.3.2, 4.3.3, 4.3.7,...) | 1 | | 1 | | 1 | | 0 | Pas de vérification périodique de la justesse de la méthode ? Pas de tuning (mise au point) interpersonnel ? | | 77 |

| | |
|--------------------|-----------|
| Score Moyen | 65 |
|--------------------|-----------|

6 Exemples

6.1 Procédure validation des méthodes d'analyse



1. Inleiding en doel

Deze procedure is bedoeld als handleiding bij de implementatie van nieuwe testmethoden. Vooraleer 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:

[Redacted]

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? |
|---------------------------------|---|---|
| Precisie | <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"> - <i>Herhaalbaarheid of intratestprecisie:</i> een maat voor de overeenkomst van herhaalde metingen op een aantal monsters uitgevoerd in eenzelfde test. - <i>Reproduceerbaarheid of intertestprecisie:</i> een maat voor de overeenkomst van herhaalde metingen op een aantal monsters uitgevoerd in verschillende testen. | <ul style="list-style-type: none"> - Minstens 1 positief monster en 1 zwak positief monster worden minstens 3x getest in eenzelfde run.* - 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). |
| Accuraatheid (juistheid) | <p>De graad van conformiteit van de gemeten of berekende waarde met de 'echte' waarde.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <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 | <ul style="list-style-type: none"> - Analyse van (commerciële) referentiemonsters (bij voorkeur 3 positieve, 3 zwak positieve en 3 negatieve referentiemonsters). - Vergelijking met de resultaten van een referentiemethode (bv. in het kader van een derdelijnscontrole). - Percent concordantie = 100% [(aantal echt positieven + aantal echt negatieven)/totaal aantal] - 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 |

| | | |
|--------------------------|---|---|
| | <p>de test positief is en verlaagt de kans op ziekte bij een negatief resultaat.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <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. | <p>middel van een overzichtsjijst van de resultaten van een test).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse van 10 positieve en 10 laag positieve monsters. - De sensitiviteit wordt als volgt berekend: $100\% \left[\frac{\text{aantal echt positieven}}{\text{aantal echt positieven} + \text{aantal fout negatieven}} \right]$ |
| | <ul style="list-style-type: none"> - <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. - <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. - <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. | <ul style="list-style-type: none"> - Analyse van 20 negatieve monsters - De specificiteit wordt als volgt berekend: $100\% \left[\frac{\text{aantal echt negatieven}}{\text{aantal echt negatieven} + \text{aantal fout negatieven}} \right]$ - De positieve voorspellende waarde wordt als volgt berekend: $100\% \left[\frac{\text{aantal echt positieven}}{\text{aantal echt positieven} + \text{aantal fout positieven}} \right]$ - De negatieve voorspellende waarde wordt als volgt berekend: $100\% \left[\frac{\text{aantal echt negatieven}}{\text{aantal echt negatieven} + \text{aantal fout negatieven}} \right]$ |
| Robuustheid | 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 |
| Detectielimiet | Wordt gedefinieerd als de laagste concentratie of het laagste expressieniveau dat met een redelijke zekerheid kan worden gedetecteerd. | Afhankelijk van de analyse |
| Referentiewaarden | 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"> - Inzicht in de achtergrond van (door de fabrikant) opgegeven referentiewaarden. - Vergelijking met referentieartikels in de literatuur - Gedocumenteerde navraag bij de aanvragers i.v.m. de klinische bruikbaarheid |

| | | |
|---------------|--|--|
| Tuning | 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 kwaliteitscontrolerondes). |
|---------------|--|--|

* 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 EPQ. Het dossier bestaat minimum uit de volgende elementen:

| | |
|--------------|---|
| Plan: | <ul style="list-style-type: none"> - Het type te valideren/verifiëren onderzoeksmethode - 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. - 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, bijsluit... |
|--------------|---|

| | |
|----------------------|---|
| | - Het plan dient te worden goedgekeurd door het diensthoofd vooraleer het kan worden uitgevoerd. |
| Documentatie: | - Motivatie voor de selectie van de methode of de leverancier (kostprijs, gebruiksvriendelijkheid, ...). In het geval van een nieuwe leverancier dient het formulier ' Beoordeling leveranciers ' 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 bijsluiters |
| Risicoanalyse | - Zie 4.1, c) |
| Resultaten: | - De ruwe data, verwerkingen en toetsingen (traceerbaar naar uitvoerder en datum) |
| Besluit: | - 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 controle materiaal, ...) 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 appropriée 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.

| | | |
|--|--|---------------|
| | | PRO-QUAL-008 |
| | | Page 4 sur 5 |
| | | VERSION : 002 |
| 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 |
| | | Procédure générale de validation des méthodes analytiques |

✓ **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 |
|------------|---------|--|
| 21/12/2018 | 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 histochimique**

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 |
| Critère de performance | | | | |
| 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.

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

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 :

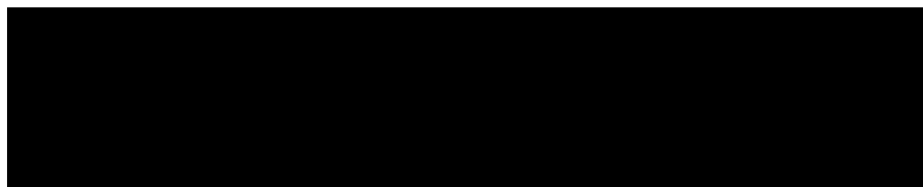
Néant.

6. ANNEXES :

Néant.

| Date | Version | Historique des modifications du document |
|------|---------|--|
| | | |
| | | |

6.2 Dossier de la validation d'une méthode analytique



Validatie borst IHC Her2

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

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 ('intrarun 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 borstresecties 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 gecorrigeerd 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 lichtmicroscopie 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 geïnkubated 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)
- Specimentypes: 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 borstpanel 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. ingewuld *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 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:

- Cr. 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^e 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, 0-1-22-0

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+. Cfr. *Bestaande controleblokken B.KWA.TE.015 en ligging externe controles B.PAT.IN.002.*
- 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 Her2 borst B.PAT.DI.002*. Tevens interpretatie van SISH Her2 door diezelfde patholoog volgens de diagnosemethode *SISH Her2 borst 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 SISH resultaten 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 Her2borst 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.
- Parallel 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 ERPR-Her2' 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^e 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).

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

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-DM4-0002*.

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 $17,9\% \pm 17,0\%$, 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 [REDACTED] 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 [REDACTED] 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 [REDACTED] 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 referentieinstututen 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

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

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

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 + Nummeringstijl: 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 + Nummeringstijl: 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: 1.88 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 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 NordQC, 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 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 een consensus (score varieert van 0 tot 2+), 3 van de 4 pathologen hebben 1+ of 2+, de toegelaten scores volgens Nordiq. 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 referentieinstellingen zoals gepubliceerd in Virchows Arch (2011) 459:283-289 door Choritz et al.

Met opmaak: Inspiring: 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 + Inspiring 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. 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 15189\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.

Resultaten cfr. [redacted] externe kwaliteitscontrole:

Technische beoordeling door NordiQC:

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 NordiQC

Run B20: 100% scoring consensus tussen labo en NordiQC

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 NordiQC en ons labo, wat betekent dat de vooropgestelde concordantie van 95% werd behaald.

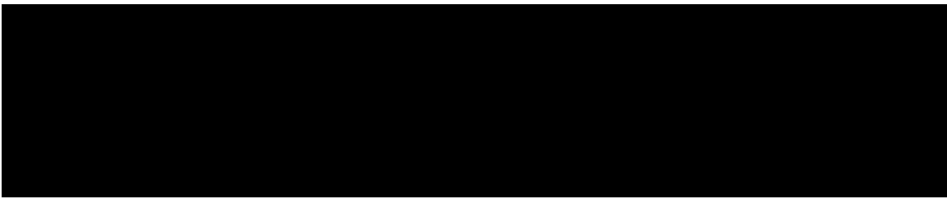
10.2.2. Belac

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



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

- 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 + Nummeringsrij: 1, 2, 3, ... + Beginnen bij: 1 + Uittijning: Links + Uitgelijnd op: 0 cm + Inspringen op: 0.63 cm
- Met opmaak: Lettertype: 9 pt
- Met opmaak: Standaard
- Met opmaak: Lettertype: 9 pt

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 oww aanhoudende 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: 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 |
|------------|------------------|---------|
|------------|------------------|---------|

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

| | | |
|---|--|----------------------------------|
| | | Code fichier VAL-IMMU-001 |
| | | Page 1 sur 13 |
| | | VERSION :001 |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | | |

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

| | | |
|---|--|---------------------------|
| | | Code fichier VAL-IMMU-001 |
| | | Page 2 sur 13 |
| | | VERSION :001 |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | | |

Sommaire

| | |
|---|----------|
| 1. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 3 |
| 2. DETERMINATION DU SET DE VALIDATION..... | 3 |
| 3. DONNEES TECHNIQUES..... | 4 |
| 4. DETERMINATION DES TESTS DE VALIDATION A REALISER..... | 4 |
| 5. DETERMINATION DES POURCENTAGES DE REUSSITE ATTENDUS..... | 5 |
| 6. RECHERCHE DES ECHANTILLONS A TESTER..... | 5 |
| 7. ESSAIS PRELIMINAIRES..... | 5 |
| 8. REALISATION DES TESTS DE VALIDATION ET EVALUATION DES PERFORMANCES DE LA METHODE..... | 6 |
| 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): 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.

**DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE
HER2**

- 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 : μ tome01 (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 boites 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 |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | | |

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.

**DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE
HER2**

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 | VAL-IMMU-001 |
| | Page 7 sur 13 | |
| | VERSION :001 | |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | | |

-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 |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | | |

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 décolllement 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 échantillonné 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 | VAL-IMMU-001 |
| | | Page 9 sur 13 | |
| | | VERSION :001 | |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | | | |

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 |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | | |

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

NordiQC recouvre également les QCEs pour les IHCs récepteurs œstrogènes et récepteurs progestérone. Les différentes données sont reprises dans AN-IMMU-001 dossier Nordiqc. 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 reconstrôler 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 | | | |
| | | | |

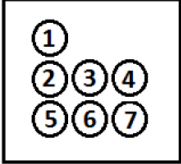
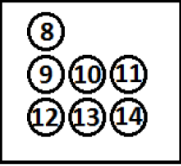
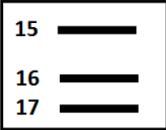
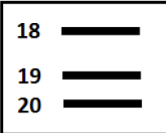
| | |
|---|----------------------------------|
| | Code fichier VAL-IMMU-001 |
| | Page 13 sur 13 |
| | VERSION :001 |
| DOSSIER GENERAL VALIDATION IMMUNOHISTOLOGIE HER2 | |

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

VALIDATION HER2 : CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE

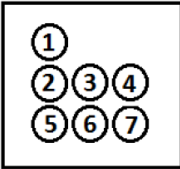
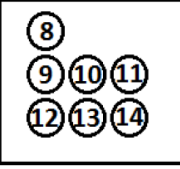
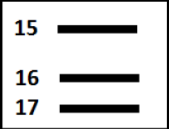
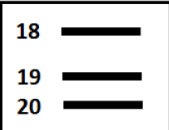
ENREGISTREMENT DES RESULTATS

| | |
|-------------------------------|------------|
| 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+ | |
|  | | Réf. lame : B/2/6/M | |
| | 8. | 0 | |
| | 9. | 0 | |
| | 10. | 3+ | |
| | 11. | 2+ | |
| | 12. | 3+ | |
| | 13. | 3+ | |
|  | | Réf. lame : C/1/11/ME | |
| | 15. | 3+ | |
| | 16. | 0 | |
| | 17. | 2+ | |
|  | | Ré2+f. 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) |
|---|-----------------|------------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|
| | | Réf. 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 |
| | | Réf. 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 |
| | | Réf. lame : C/1/11/ME | | | |
|  | 15. 16H06528 | 3+ | P | O | VP |
| | 16. 16H09616 | 0 | N | O | VN |
| | 17. 15H01683 | 2+ | P | O | VP |
| | | Réf. 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.

| | |
|---|---------------------------------|
| | Code fichier AN-IMMU-013 |
| | Page 4 sur 4 |
| | VERSION :001 |
| VALIDATION HER2 : CORRELATION AVEC LA METHODE DE REFERENCE | |

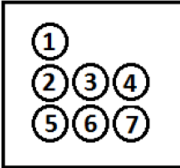
| Date | Version | Historique des modifications du document |
|------------|---------|--|
| 21/11/2016 | 001 | Version initiale |
| | | |

VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTRARUN

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

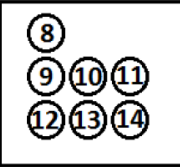
Multi bloc A

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 | Identification | 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+ | 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 | 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%

| | |
|---|--|
| | Code fichier AN-IMMU-014 |
| | Page 3 sur 3 |
| | VERSION : 001 |
| VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTRARUN | |

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

VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTERUN

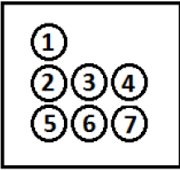
| | |
|--|------------|
| Nom et prénom du pathologiste : | |
| Date de lecture | 14/12/2016 |
| Code utilisateur | |

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

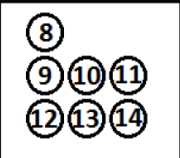
| Spots sur la lame | Identification | HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+ | | | CONCORDANCE (O/N) | Commentaire |
|--|----------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------|
| | | Réf. lame : A/2/4/L | Réf. lame : A/1/5/M | Réf. lame : A/1/3/V | | |
|  | 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 | Identification | HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+ | | | Concordance | Remarque |
|---|----------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|----------|
| | | Réf. lame : | Réf. lame : | Réf. lame : | | |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> 15 16 17 </div> | | Réf. lame : C/2/14/L | Réf. lame : C/1/11/ME | Réf. lame : C/2/15/J | | |
| | 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 : | Réf. lame : | Réf. lame : | | |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> 18 19 20 </div> | | Réf. lame : D/2/20/L | Réf. lame : D/2/16/J | Réf. lame : D/1/19/V | | |
| | 18. | 2+ | 2+ | 2+ | O | |
| | 19. | 1+ | 1+ | 1+ | O | |
| | 20. | 0 | 0 | 0 | O | |

Pourcentage de concordance : 20/20=100%

| | |
|--|---------------------------------|
| | Code fichier AN-IMMU-015 |
| | Page 3 sur 4 |
| | VERSION :001 |
| VALIDATION IMMUNO HER2 : REPETABILITE INTERUN | |

Remarques

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

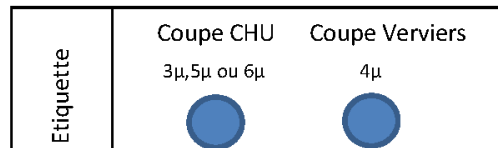
| | | |
|--|--|---------------------------------|
| | | Code fichier AN-IMMU-016 |
| | | Page 1 sur 5 |
| | | VERSION :001 |
| Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE | | |

| | |
|--|----------|
| 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 μ par le microtome calibré au CHU de Liège (déposée proche de l'étiquette) et 3 coupes réalisées le vendredi de 4 μ 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 μ | 3 μ | 4 μ | 5 μ | 4 μ | 6 μ | |
| | 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 AN-IMMU-016 |
| | | Page 3 sur 5 |
| | | VERSION :001 |
| Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE | | |

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 +)

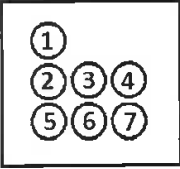
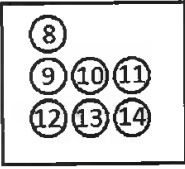
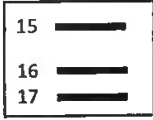
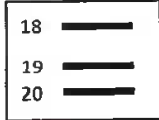
| NUMERO DU CAS | RESULTAT LAME IMMUNO | RESULTAT LAME VALIDATION | CONCORDANCE (O/N) | REMARQUES | |
|---------------|----------------------|--------------------------|-------------------|-----------|--|
| 8 | 0 | 0 | O | | |
| 9 | 0 | 0 | O | | |
| 10 | 3+ | 3+ | O | | |
| 11 | 1+ | 1+ | O | | |
|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

| | | |
|--|--|---------------------------------|
| | | Code fichier AN-IMMU-016 |
| | | Page 5 sur 5 |
| | | VERSION :001 |
| Validation Immunohistologie HER2 : ROBUSTESSE | | |

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

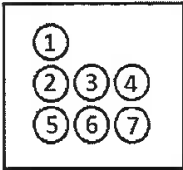
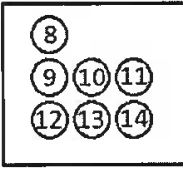
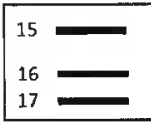
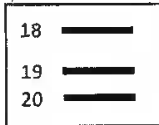
| | |
|--|--------------------------|
| | Code fichier AN-IMMU-018 |
| | Page 1 sur 4 |
| | VERSION :001 |
| VALIDATION IMMUNO HER2 : CONCORDANCE INTERLECTEUR | |

| | |
|---|----------|
| Nom et prénom du pathologiste lecteur 1 : | |
| 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 | |

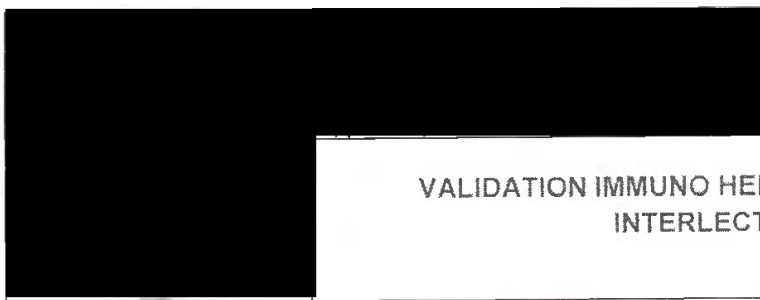
| Spots sur la lame | Identification | HER-2 Score 0, 1+, 2+, 3+ | Commentaire |
|--|----------------|---------------------------|-------------|
| <p>A</p>  | | Réf. lame : A/1/5/M | |
| | 1. | 3+ | |
| | 2. | 3+ | |
| | 3. | 0 | |
| | 4. | 3+ | |
| | 5. | 0 | |
| | 6. | 2+ | |
| <p>B</p>  | 7. | 3+ | |
| | | 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 | | |
| 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 QUITTE LE FORMOL | DUREE FIXATION |
|-----------|---|------------------------------|-------------|--|---|--|---|---|------------------------------------|------------|--|--|---|----------------|
| A | 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 | +/- | 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 |

Code fichier AN-IMMU-019

Page 2 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 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 | 8 | 16H12579 I4 | 0/- | | | | | | | | 32H40 | | | |
| | 9 | 16H09300 I1 | 0/- | CE | 13/07/2016 | | 13/07/2016 13H00 | 13H05 | | J | | | 22H30 13/07/2016 | 9H35 |
| | 10 | 15H04063 I4 | +++ / + | CE | | | 24/03/2015 13H45 | 13H50 | | J +1 | | | 22H30 25/03/2015 | 31H20 |
| | 11 | 16H10432 I1 | +/- | CE | 17/08/2016 | | 17/08/2016 12H45 | 12H50 | | | | | 22H30 17/08/2016 | 9H45 |
| | 12 | 16H09701 I1 | +++ / + | CE | 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 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 |
|-----------|----|------------------------------|-------------|--|---|--|--|---|------------------------------------|------------|---|--|---|------------------|
| C | 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 |
| D | 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 |
| E | 21 | 16H07604 II2 | +++ / + | C | 07/06/2016 | 15H A 17H | | | | J+2 | | | 22H30 09/06/2016 | DE 53H30 A |

| | | |
|---|---------------|---------------------------------|
| | | Code fichier AN-IMMU-019 |
| | Page 4 sur 4 | |
| | VERSION : 001 | |
| Validation HER2 : DONNEES BRUTES DUREE DE FIXATION | | |
| | | 55H30 |

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

7 Liste des références

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. 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.
7. 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.
8. 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.
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.

FIN

© Sciensano, Bruxelles 2018.

Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de Sciensano. Les résultats individuels des laboratoires sont confidentiels. Ils ne sont transmis par Sciensano ni à des tiers, ni aux membres de la Commission, des comités d'experts ou du groupe de travail EEQ.