

1

2

3

4

Validatie en verificatie van onderzoeksprocedures in medische laboratoria

5

6

7

8

9

10

11

INITIATIEF

12 Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

13

14

MET ONDERSTEUNING VAN

15 Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

16

17

FINANCIERING

18 De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
19 (SKMS)

20

21

Colofon

22 RICHTLIJN VALIDATIE EN VERIFICATIE VAN ONDERZOEKSPROCEDURES IN MEDISCHE LABORATORIA

23 © 2021

24 Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

25 Catharijnesingel 49A, 3511 GC Utrecht

26 030 2328623

27 buro@nvkc.nl

28 <https://www.nvkc.nl/>

29

30

31

32 Alle rechten voorbehouden.

33 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd
34 gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door
35 fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVKC.
36 Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVKC
37 aanvragen. Adres en e-mail: zie boven.

1	Inhoudsopgave
2	
3	Algemene inleiding
4	Aanleiding voor het maken van de richtlijn
5	Doel van de richtlijn
6	Afbakening van de richtlijn
7	Beoogde gebruikers van de richtlijn
8	Verantwoording
9	Leeswijzer
10	Methodologie richtlijnontwikkeling
11	Doel en doelgroep
12	Samenstelling van de werkgroep
13	Belangenverklaringen
14	Inbreng patiëntenperspectief
15	Implementatie
16	Werkwijze
17	Literatuur
18	Hoofdstuk 1 Wettelijk kader en regelgeving
19	Wat zijn de wettelijke kaders voor het gebruik van medische testen voor humane
20	laboratoriumdiagnostiek, waarmee rekening gehouden moet worden bij validatie
21	en verificatie door de medische laboratoria zelf?
22	Hoofdstuk 2 Validatie, verificatie of wijziging van onderzoeksprocedures
23	Hoe verloopt het proces van validatie, verificatie of wijziging van onderzoeks-
24	procedures?
25	2.1 Waaraan moeten onderzoeksprocedures voldoen voordat ze mogen worden
26	toegepast door een medisch laboratorium?
27	2.2 In welke gevallen volstaat een verificatie van een onderzoeksprocedure?
28	2.3 In welke gevallen dient een validatie te worden uitgevoerd?
29	Hoofdstuk 3 Prestatiekarakteristieken
30	Welke prestatiekarakteristieken dienen bij validatie respectievelijk verificatie
31	te worden geëvalueerd?
32	3.1 Hoe moeten prestatiekarakteristieken worden gedefinieerd en geëvalueerd?
33	3.2 Waarop moeten acceptatiecriteria zijn gebaseerd?
34	Hoofdstuk 4 Verslaglegging
35	Wat dient vastgelegd te worden bij validatie, verificatie of wijziging van
36	onderzoeksprocedures?
37	4.1 Welke onderdelen moeten worden opgenomen in het validatie- of
38	verificatieplan?
39	4.2 Hoe vindt de verslaglegging plaats van validatie of verificatie en wat is de
40	minimum bewaartermijn van de verkregen resultaten?
41	

1	Hoofdstuk 5 Vrijgave, implementatie en borging
2	Wat dient er te gebeuren na het daadwerkelijk uitvoeren van validatie of
3	verificatie?
4	5.1 Wat zijn de voorwaarden voor vrijgave van de methode voor toepassing?
5	5.2 Aan welke voorwaarden dient een implementatieprocedure te voldoen?
6	5.3 Hoe worden acceptatiecriteria periodiek geborgd?
7	Definities en begrippen
8	Kennislacunes
9	Implementatieplan van de richtlijn
10	Algemene literatuur
11	Bijlage 1 – Overzicht verificatie of validatie prestatiekenmerken
12	

1 **Algemene inleiding**

2

3 Vanuit Commissie Kwaliteit van de NVKC is in het verleden gestart met het opstellen van een
4 document betreffende de verificatie en validatie van onderzoeksprocedures. Dit initiatief werd
5 ingegeven door onduidelijkheden in de betrokken richtlijnen en daaruit voortkomende reacties
6 vanuit het veld bij audits. Ook bij de transitie van de CCKL praktijkrichtlijn naar ISO 15189 (vanaf 2015
7 tot april 2019) was er behoefte aan meer ondersteuning en uitleg op het specifieke gebied van
8 validatie en verificatie. De eisen van de ISO 15189 norm vormen met name de basis voor validatie en
9 verificatie van onderzoeksprocedures in Nederlandse medische laboratoria.

10

11 Werkgroep Richtlijnen van de NVKC, die de aansturende rol t.a.v. richtlijnen heeft overgenomen van
12 Commissie Kwaliteit, gaf in het voorjaar van 2014 als specifieke opdracht het volgende mee:

13 “Gepoogd moet worden om naast de ISO 15189 geen aanvullende eisen op te stellen, maar daar
14 waar mogelijk toelichtend te zijn of invulling te geven aan de normen uit de ISO 15189.” De richtlijn is
15 – conform het NVKC Reglement Ontwikkeling, herziening en autorisatie van richtlijnen (2015) –
16 geautoriseerd in 2016.

17

18 In het najaar van 2017 is een werkgroep gestart met doorontwikkeling van de richtlijn. De
19 belangrijkste reden voor deze doorontwikkeling is het aanpassen van de richtlijn aan een modulaire
20 structuur, conform het adviesrapport Medisch specialistische richtlijnen 2.0 (2011). De richtlijn wordt
21 zo ingedeeld dat deze opgenomen kan worden in de Richtlijnen-database. Dit zal de vindbaarheid van
22 onderwerpen in de richtlijn, alsook de samenhang met andere richtlijnen en andere documenten
23 (door middel van links) verbeteren en toekomstig (modulair) onderhoud van de richtlijn beter
24 mogelijk maken.

25 Daarnaast is bij de richtlijn uit 2016 uitsluitend gebruik gemaakt van normatieve verwijzingen (zoals
26 NEN-EN-ISO 15189, ISO 22870 en European Commission Directive 98/79/EC) en Europese/
27 internationale standaarden. In de huidige richtlijn is gestreefd om zoveel mogelijk (aanvullende)
28 wetenschappelijke c.q. *consensus-based* onderbouwing te geven voor de aanbevelingen in de
29 richtlijn.

30

31 **Aanleiding voor het maken van de richtlijn**

32 Validatie en verificatie betekenen toetsen of de beoogde onderzoeksprocedures geschikt zijn voor
33 het beoogde doel, namelijk het leveren van betrouwbare informatie voor de aanvrager ten behoeve
34 van diagnose, prognose, behandeling of vervolgen van therapie.

35

36 De kern van de richtlijn Validatie en verificatie van onderzoeksprocedures in medische laboratoria
37 wordt gevormd door de vereiste analytische en toetsingsprocedures bij validatie of verificatie en een
38 beschouwing van daarbij benodigde prestatiekenmerken en acceptatiecriteria. Aanvullend
39 wordt in de richtlijn kort ingegaan op vereiste administratieve procedures en op implementatie van
40 onderzoeksmethoden.

1 In de doorontwikkeling van de richtlijn wordt tevens ingegaan op de overgang van het huidige besluit
2 voor In Vitro Medical Devices (Directive 98/79/EC, IVDD) naar de toekomstige verordening,
3 Regulation (EU) 2017/745 (IVDR), en de consequenties en aandachtspunten van deze overgang.

4

5 **Doel van de richtlijn**

6 De richtlijn beschrijft procedures en geeft toelichting waaraan voldaan moet worden voor validatie
7 en verificatie van onderzoeksprocedures conform ISO 15189 en betrokken Europese regelgeving.

8

9 **Afbakening van de richtlijn**

10 De richtlijn is gebaseerd op de officiële Nederlandse vertaling van de Europese norm EN ISO
11 15189:2012 (formeel aangeduid als NEN-EN-ISO 15189+C11:2015nl) en in voorliggende richtlijn
12 afgekort aangeduid als ISO 15189.

13 De richtlijn is geldig voor onderzoeksprocedures in gebruik binnen medische laboratoria in
14 Nederland, ten behoeve van humane diagnostiek of vervolgonderzoek. Onderzoeksmiddelen (bijv.
15 analyzers) worden buiten beschouwing gelaten, voor zover het gaat om de installatie en technisch
16 operationele aspecten van dergelijke onderzoeksmiddelen.

17

18 De richtlijn is vooral gericht op het kwantitatief meten van een measurand (zie Definities en
19 begrippen) in een biologische matrix, maar kan (deels) ook toegepast worden bij een kwalitatieve
20 analyse.

21

22 De volgende uitgangsvragen worden behandeld:

23 • Wat zijn de wettelijke kaders voor het gebruik van medische testen voor humane
24 laboratoriumdiagnostiek, waarmee rekening gehouden moet worden bij validatie en
25 verificatie door de medische laboratoria?

26 • Hoe verloopt het proces van validatie, verificatie of wijziging van onderzoeksprocedures?

27 • Welke prestatiekenmerken dienen bij validatie respectievelijk verificatie te worden
28 geëvalueerd?

29 • Wat dient vastgelegd te worden bij validatie, verificatie of wijziging van
30 onderzoeksprocedures?

31 • Wat dient er te gebeuren na het daadwerkelijk uitvoeren van validatie of verificatie?

32

33 **Beoogde gebruikers van de richtlijn**

34 Hoewel deze richtlijn met name bedoeld is voor toepassing in de klinische chemie, kan zij ook nuttig
35 zijn voor andere disciplines binnen de medische laboratoria, zoals klinische farmacie, medische
36 microbiologie, en medische immunologie.

37

1 **Verantwoording**

2

3 **Leeswijzer**

4 Onderstaande richtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase
5 opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). In verband met de modulaire
6 opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en
7 aanverwante producten (bijlagen).

8

9 **Methodologie richtlijnontwikkeling**

10 *Geldigheid*

11 Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn wordt (een deel van) de werkgroep in stand
12 gehouden. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het afronden van de richtlijn
13 zal de werkgroep per module een inschatting maken over de maximale termijn waarop
14 herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn
15 bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen
16 indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De NVKC is
17 regiehouder van deze richtlijn(module) en eerstverantwoordelijke op het gebied van de
18 actualiteitsbeoordeling van de richtlijn(module).

19

20 *Initiatief*

21 Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

22

23 *Autorisatie*

24 De richtlijn is ter autorisatie voorgelegd aan de algemene ledenvergadering van de NVKC en
25 Patiëntenfederatie Nederland.

26

27 *Algemene gegevens*

28 De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch
29 Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch
30 Specialisten (SKMS).

31

32 **Doel en doelgroep**

33 *Doel*

34 Validatie en verificatie van onderzoeksprocedures in medische laboratoria betekent het toetsen of
35 de beoogde onderzoeksprocedures geschikt zijn voor het beoogde doel, namelijk het leveren van
36 betrouwbare informatie voor de aanvrager ten behoeve van diagnose, prognose, behandeling of
37 vervolgen van therapie.

38 De voorliggende richtlijn beschrijft de vereiste analytische en toetsingsprocedures bij validatie of
39 verificatie – conform ISO 15189 – met inachtneming van de daarbij benodigde
40 prestatiekenmerken en acceptatiecriteria. Na beschouwing van additionele wetenschappelijke
41 literatuur (indien beschikbaar) en op basis van consensus zijn de aanbevelingen opgesteld.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

Doelgroep

Hoewel deze richtlijn met name bedoeld is voor toepassing in de klinische chemie, kan zij ook nuttig zijn voor andere disciplines binnen de medische laboratoria, zoals klinische farmacie, medische microbiologie en medische immunologie.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het (door)ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een werkgroep ingesteld. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Dr. drs. W.P. (Wytze) Oosterhuis, arts klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen (voorzitter)
- Dr. W.P.H.G. (Wilhelmine) Verboeket-van de Venne, wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen (secretaris)
- Dr. ir. A.J. (Arjan) van Adrichem, AIOS klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen
- Dr. ir. R.J.A.C. (Roseri) Roelofsen-de Beer, laboratoriumsPECIALIST klinische chemie, Ziekenhuis Rivierenland Tiel, Tiel
- Dr. ir. J.P.M. (Jos) Wielders, gepensioneerd laboratoriumsPECIALIST klinische chemie, Amersfoort

Met ondersteuning van:

- Drs. E.E. (Eva) Volmeijer, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot juli 2018)
- Dr. J. (Janneke) Hoogervorst-Schilp, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (vanaf juli 2018)

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden is op verzoek beschikbaar; er zijn geen restricties geconstateerd m.b.t. deelname aan de werkgroep.

Inbreng patiëntenperspectief

Gezien de technische aard van de richtlijn is – in afstemming met Patiëntenfederatie Nederland – het patiëntenperspectief niet meegenomen. De Patiëntenfederatie is wel uitgenodigd voor de commentaar- en autorisatiefase.

Implementatie

1 Tijdens de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module)
2 en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is gelet op factoren die de invoering
3 van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is
4 opgenomen bij de aanverwante producten.

5

6 **Werkwijze**

7 *ISO 15189*

8 De richtlijn is gebaseerd op de officiële Nederlandse vertaling van de Europese norm EN ISO
9 15189:2012 (formeel aangeduid als NEN-EN-ISO 15189+C11:2015nl); afgekort aangeduid als ISO
10 15189. De vereiste analytische en toetsingsprocedures bij validatie of verificatie, met inachtneming
11 van de daarbij benodigde prestatiekenmerken en acceptatiecriteria, worden beschreven en –
12 indien van toepassing – nader toegelicht.

13

14 *Knelpuntenanalyse*

15 Tijdens de voorbereidende fase werden de knelpunten geïnventariseerd. De richtlijn uit 2016 was
16 niet modulair opgebouwd en niet opgenomen in de Richtlijnen-database. Een modulair opgebouwde
17 richtlijn vergemakkelijkt de integratie tussen (onderdelen van) richtlijnen en maakt onderlinge
18 verwijzing mogelijk. Een ander voordeel is dat verouderde onderdelen van een richtlijn efficiënter
19 herzien kunnen worden, met als gevolg dat richtlijnaanbevelingen sneller (en beter) aansluiten bij de
20 dagelijkse praktijk.

21 Daarnaast is bij de richtlijn uit 2016 uitsluitend gebruik gemaakt van normatieve verwijzingen (zoals
22 NEN-EN-ISO 15189, ISO 22870 en European Commission Directive 98/79/EC) en
23 Europese/internationale standaarden. In de doorontwikkeling is gestreefd om zoveel mogelijk
24 (aanvullende) wetenschappelijke c.q. *consensus-based* onderbouwing te geven voor de
25 aanbevelingen in de richtlijn.

26

27 *Uitgangsvragen*

28 Het uitgangspunt was de in 2016 geautoriseerde Richtlijn Validatie en verificatie van
29 onderzoeksprocedures in medische laboratoria. De werkgroep heeft vervolgens een aantal
30 uitgangsvragen opgesteld. Tevens werd een additionele uitgangsvraag geformuleerd, gezien de
31 overgang van het huidige besluit voor In Vitro Medical Devices (Directive 98/79/EC ofwel IVDD) naar
32 de toekomstige verordening, Regulation (EU) 2017/745 (IVDR) die in mei 2022 in de gehele EU van
33 kracht is.

34

35 *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

36 Er is oriënterend gezocht naar bestaande (inter)nationale richtlijnen en wetenschappelijke
37 publicaties over validatie en verificatie van onderzoeksprocedures. Tevens is aanvullend gezocht naar
38 publicaties aan de hand van de literatuurlijsten van de eerder gevonden documentatie.

39

40 *Samenvatten van de literatuur*

1 De belangrijkste bevindingen uit de normatieve en wetenschappelijke literatuur zijn beschreven in de
2 samenvatting van de literatuur. Gezien de aard en (beperkte) beschikbaarheid van de literatuur kon
3 geen gebruik gemaakt worden van de GRADE- of vergelijkbare methodologie.

4

5 *Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)*

6 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast normatieve en wetenschappelijke publicaties ook
7 andere aspecten belangrijk om te worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden,
8 kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor
9 zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld onder het kopje
10 'Overwegingen'.

11

12 *Formuleren van aanbevelingen*

13 De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op (de invulling c.q.
14 toepassing van normelementen uit) ISO 15189, het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de
15 belangrijkste overwegingen. Normaliter is aan elke aanbeveling een implementatietermijn
16 gekoppeld. Gezien er geen inhoudelijke veranderingen zijn t.o.v. de vigerende richtlijn zijn deze
17 implementatietermijnen nog steeds geldig.

18

19 *Randvoorwaarden (organisatie van zorg)*

20 Bij de (door)ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie rondom
21 validatie en verificatie van onderzoeksprocedures: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het
22 inrichten van het proces (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en
23 infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke
24 uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

25

26 *Kennislacunes*

27 Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek
28 gewenst is. Een overzicht van de aanbevelingen voor nader/vervolgonderzoek is opgenomen in de
29 bijlage Kennislacunes (onder aanverwante producten).

30

31 *Commentaar- en autorisatiefase*

32 De conceptversie van de richtlijn is aan de leden van de NVKC en aan Patiëntenfederatie Nederland
33 voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld en besproken met de werkgroep. Naar
34 aanleiding van de commentaren is de richtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep.
35 De autorisatieversie van de richtlijn is ter stemming gebracht tijdens de algemene ledenvergadering
36 van de NVKC, en voorgelegd aan Patiëntenfederatie Nederland ter autorisatie c.q. instemming.

37

38 **Literatuur**

39 NVKC Reglement: ontwikkeling, herziening en autorisatie van richtlijnen, 2015

40 (<https://www.nvkc.nl/sites/default/files/ReglRichtl01015.pdf>).

41

1 Hoofdstuk 1 Wettelijk kader en regelgeving

3 **Uitgangsvraag**

4 Wat zijn de wettelijke kaders voor het gebruik van medische testen voor humane
5 laboratoriumdiagnostiek, waarmee rekening gehouden moet worden bij validatie en verificatie door
6 de medische laboratoria zelf?

8 **Aanbeveling**

9 Als regelgeving geldt momenteel Directive 98/79/EC in de EU voor het op de markt brengen en het
10 gebruiken van klinisch chemische testen. Daarnaast is deze richtlijn gebaseerd op de officiële
11 Nederlandse vertaling van de Europese norm EN ISO 15189:2012.

12
13 Opmerking: de IVDD regelgeving wordt na een overgangstermijn van 5 jaar in 2022 vervangen door
14 Regulation 2016/746 (IVDR).

16 **Onderbouwing**

17 Inleiding

18 Binnen de EU is regelgeving ontwikkeld om de uitwisseling en het gebruik van diagnostische
19 producten beter af te stemmen (Boumans 2016). Sinds 2003 vallen onderzoeksmiddelen voor
20 medische diagnostiek in de EU onder twee regelingen: voor In Vitro Medical Devices (IVDs) geldt voor
21 laboratoriummethoden de Directive 98/79/EC. Daarnaast is er een regeling voor Medical Devices
22 (MDs) zoals heupimplantaten in de vorm van de Directive 93/42/EC. IVDs worden zoals de naam
23 aangeeft In Vitro dus buiten het lichaam gebruikt terwijl MDs worden ingezet voor een 'beoogde
24 werking in of aan het menselijk lichaam'. IVDs die voldoen aan de gestelde eisen volgens het
25 Directive komen in aanmerking voor Conformité Européenne of CE markering; alleen deze testen
26 mogen in de handel gebracht en voor humane diagnostiek gebruikt worden binnen de EU (Wielders
27 2004). De IVD Directive 98/79/EC is niet van toepassing op in eigen beheer ontwikkelde en
28 uitsluitend binnen de eigen organisatie toegepaste methoden (art.1, lid 5, zie ook verder).

29
30 Om te voldoen aan de "Essential Requirements of Directive 98/79" zijn standaarden en normen
31 (Europese Normen of EN, vaak tevens ISO-standaarden) ontwikkeld door het Comité Européen de
32 Normalisation (CEN), onder mandaat van de Europese Commissie.

33 Volgens Directive 98/79/EC zijn leveranciers van IVDs verantwoordelijk voor de validatie van de
34 prestatiekenmerken van hun instrumenten en reagentia; medische laboratoria zijn volgens ISO
35 15189 verantwoordelijk voor de verificatie van de door de leverancier opgegeven specificaties.

36
37 Op dit moment is er sprake van een overgangsfase, aangezien in 2017 nieuwe regelgeving is
38 aangenomen: de Regulation 2017/745 of IVDR. Deze wordt mei 2022 van kracht in de gehele EU en
39 scherpt de eisen verder aan.

41 Samenvatting geldende wettelijke kaders en regelgeving

1 *Directive 98/79/EC*

2 Directive 98/79/EC geeft in artikel 1 lid 2 een duidelijke definitie van een medisch hulpmiddel voor
3 in-vitrodiagnostiek: elk medisch hulpmiddel dat een reagens, een reactief product, een
4 kalibratiemateriaal, een controlemateriaal, een kit, een instrument, een apparaat, een toestel of een
5 systeem is dat afzonderlijk of in combinatie wordt gebruikt en door de fabrikant is bestemd om te
6 worden gebruikt voor het in-vitro-onderzoek van specimens die afkomstig zijn van het menselijk
7 lichaam, met inbegrip van donorbloed en -weefsel, uitsluitend of hoofdzakelijk met het doel om
8 informatie te verschaffen over een fysiologische of pathologische toestand, over een aangeboren
9 afwijking, om de veiligheid en de mate van verenigbaarheid met potentiële ontvangers te bepalen, of
10 om de uitwerking van therapeutische maatregelen te toetsen.

11 Bloedafnamemateriaal – of in het algemeen, recipiënten voor specimens – worden ook als medisch
12 hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek aangemerkt.

13

14 In Directive 98/79/EC wordt onderscheid gemaakt in een viertal groepen van bepalingen met
15 bijbehorende kalibratie en controlematerialen op basis van het daarmee samenhangende medische
16 risico:

17

- 18 1. Annex II Lijst A: hoog risico testen waaronder HIV, hepatitis en ABO/Rh/Kell-bloedgroeptesten;
- 19 2. Annex II Lijst B: intermediair risicotesten waaronder rubella, toxoplasmose, HLA-typering, PSA,
20 trisomie 21 en de glucosezelftest;
- 21 3. Point-of-care testen;
- 22 4. Overige testen.

23

24 IVDs uit lijst A, B en point-of-care testen moeten via een *notified body* goedkeuring krijgen voordat
25 deze op de markt gebracht kunnen worden. Een *notified body* is een door de overheid aangewezen
26 en bij de Europese Commissie aangemelde instantie die diagnostica keurt. In Nederland is een
27 belangrijke *notified body* anno 2018 DEKRA Certification B.V. Voor overige IVDs geldt een
28 certificering door de leverancier zelf en is alleen een *declaration of CE conformity* nodig, waarbij de
29 leverancier in de technische specificaties dient aan te geven dat de test voldoet aan de gestelde
30 eisen (Grifa 2018).

31

32 Directive 98/79/EC schrijft voor dat de leverancier met klinisch bewijs aantoonbaar maakt dat de
33 diagnostische methode voldoet aan de vermelde specificaties, zowel bij claims van technische,
34 analytische of diagnostische aard. Het bewijs kan bestaan uit gegevens die al bekend zijn bij de
35 leverancier of beschreven zijn in de wetenschappelijke literatuur (in de vorm van evaluatiestudies in
36 een klinische of andere setting), overeenkomstig de bedoelde toepassing van de test (ISO 13612).
37 Het is de verantwoordelijkheid van de leverancier om aan te tonen dat de IVD voldoet aan deze
38 geclaimde prestatiekenmerken (zie ook hoofdstuk 3), hetgeen moet worden vastgelegd in een
39 technische beschrijving, waaruit de bijsluiting wordt opgesteld.

40

41 *Kwaliteitswet Zorginstellingen 1996 en ISO 15189*

1 Deze kwaliteitswet stelt een aantal eisen aan alle zorginstellingen. Onder meer is vereist de invoering
2 van een kwaliteitssysteem: een instelling moet systematisch de kwaliteit van zorg bewaken,
3 beheersen en waar mogelijk verbeteren. De normen waaraan de kwaliteit moet voldoen, voor zover
4 deze niet voortkomen uit regelgeving, worden ingevuld door de in het veld geformuleerde richtlijnen
5 en protocollen. Door een kwaliteitssysteem te gebruiken krijgt de zorginstelling inzicht in de
6 resultaten van het gevoerde kwaliteitsbeleid.

7 In 2006 en 2009 zijn de eisen aangescherpt en wordt nadrukkelijk visitatie en toetsing gevraagd.
8 Binnen Europa is geldt de ISO 15189 als norm voor accreditatie van medische laboratoria en is als
9 zodanig te beschouwen als invulling van de wet en regelgeving voor de laboratoria.

10

11 *Standaard EN 13612:2002*

12 In standaard EN 13612:2002 wordt in algemene termen beschreven waaraan een testevaluatie c.q.
13 validatie, uit te voeren door de fabrikanten, moet voldoen. In een evaluatieplan wordt het doel, de
14 reikwijdte van de evaluatie, de structuur en de organisatie van de studie, en het aantal betrokken
15 apparaten vermeld.

16

17 De fabrikant of leverancier beschrijft de experimentele procedures om elke prestatieclaim zoals
18 analytische gevoeligheid en specificiteit, diagnostische sensitiviteit en specificiteit, nauwkeurigheid,
19 herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid te valideren; dit wordt gedocumenteerd in het
20 evaluatieverslag.

21 Speciale aandacht moet worden geschonken aan de volgende aspecten:

- 22 – specificatie van het type monster (bijvoorbeeld serum, plasma, urine) en relevante kenmerken
23 (bijvoorbeeld leeftijd en geslacht van de studiepopulatie);
- 24 – stabiliteit en volume van monsters en criteria op basis waarvan monsters worden uitgesloten
25 van de studie;
- 26 – stabiliteit van reagentia;
- 27 – storende factoren, veroorzaakt door de toestand van het monster of de pathologische/
28 fysiologische status van de patiënt;
- 29 – selectie van een geschikte referentiemeetprocedure en referentiemateriaal van hogere orde,
30 bijvoorbeeld CRM (*certified reference material*), gebruikt voor kalibratie van lagere orde
31 kalibratoren en indien beschikbaar;
- 32 – kalibratieprocedures, inclusief traceerbaarheid, waar nodig;
- 33 – passende controlematerialen;
- 34 – beperkingen van de test; en
- 35 – wanneer testen opnieuw worden bepaald (bijvoorbeeld bij hoge uitslagen).

36

37 De coördinator van het onderzoek stelt het leverancier evaluatieverslag op. Het bevat een
38 beschrijving van het onderzoek, analyse van de resultaten samen met een conclusie over de
39 onderzochte prestatieclaims.

40

41 *Regulation (EU) 2017/745 (IVDR)*

1 Per 25 mei 2017 is nieuwe regelgeving voor IVDs in de EU aangenomen, met een overgangperiode
2 van precies vijf jaar. Een Directive is een Europese regelgeving, die – nadat ze is aangenomen – nog
3 moet worden opgenomen in nationale wetgeving, terwijl een Regulation een verordening betreft die
4 – na een overgangperiode – direct in de gehele EU kracht van wet heeft zonder noodzaak van
5 nationale bekrachtiging.

6

7 Wat betreft prestatiekenmerken wordt de term *performance evaluation* exclusief gebruikt voor
8 IVDs. In de nieuwe IVD regelgeving wordt de term *performance evaluation* of prestatie-evaluatie
9 gedefinieerd als “een beoordeling en analyse van gegevens ter bepaling of verificatie van de
10 wetenschappelijke validiteit, de analytische en, indien van toepassing, de klinische prestaties van een
11 hulpmiddel” (IVDR Art 2.44). Met deze definitie wordt nadrukkelijk een evaluatie gevraagd van zowel
12 de analytische als ook de klinische prestaties van een IVD. De analytische prestatie van een test
13 betreft het aantonen of bevestigen dat een test een bepaalde analyt kan detecteren of meten. De
14 klinische prestatie van een test betreft de eigenschap van een IVD om resultaten te genereren die op
15 een juiste manier correleren met een bepaalde klinische toestand van de patiënt (Grifa 2018).

16

17 In de IVDR worden testen geclassificeerd op basis van de beoogde toepassing en de inherente risico's
18 ervan. Op basis van de toepassing van de test wordt een risicoscore toegekend uitgaande van de
19 risico's van onjuiste resultaten; D: infectie risico (populatie risico), C: hoog- en B: gemiddeld
20 individueel risico en A: laag risico. Voorbeelden zijn (IVDR bijlage VIII):

21 Klasse D: bloedgroep testen (ABO, Rhesus, Kell, Kidd, Duffy), HIV, HTLV, hepatitis;

22 Klasse C: overige bloedgroeptesten, genetische testen, tumormerkers, infectieserologie, screening op
23 aangeboren afwijkingen, medicatiespiegels; de meeste zelf-testen;

24 Klasse B: meeste klinisch chemische testen (niet klasse D of C); sommige zelf-testen (bijv.
25 zwangerschapstest);

26 Klasse A: buffer- en wasoplossingen ed.

27

28 Voor klassen D, C én B is goedkeuring door een *notified body* vereist voor het verkrijgen van een CE-
29 markering en toegang tot de Europese markt. Dit betekent een aanzienlijke toename van het aantal
30 testen waarvoor een uitgebreide (ook klinische) validatie vereist wordt. Volgens de IVDD is naar
31 schatting voor 7% van de testen goedkeuring door een *notified body* voorgeschreven. Volgens de
32 IVDR wordt dat percentage ongeveer 94%. (A. van Drongelen, RIVM Letter report 2018-0082).

33

34 Voor in-vitro diagnostische testen die worden ontworpen, vervaardigd en gebruikt in één enkel
35 laboratorium (ook wel bekend als *laboratory developed tests* of LDT's), gelden aparte eisen (IVDR Art
36 5.5). Als aan bepaalde voorwaarden is voldaan, zoals o.a. aantonen dat er geen alternatief voor de
37 test op de markt beschikbaar is, kan wat betreft de validatie worden volstaan met de eisen
38 genoemd in bijlage I, Algemene veiligheids- en prestatie-eisen. Het betekent met name het uitvoeren
39 van een klinische validatiestudie. Dit betreft een duidelijker omschreven procedure dan in de oude
40 IVD Directive.

41 In de VS hanteert men voor de meeste testen het zg. 510(k) protocol om toegang te krijgen tot de
42 commerciële markt (*substantial equivalence determination decision summary*, egl. sectie 510(k) van

1 de Food, Drug and Cosmetic Act). Naast gangbare prestatiekenmerken wordt hierin
2 gelijkwaardigheid van een test aangetoond met een test die hetzelfde bepaalt en geaccepteerd is
3 voor klinische toepassing.

4 Met de nieuwe IVDR komt de EU meer in overeenstemming met regelgeving in de VS, waar IVDs
5 worden ingedeeld in drie risicoklassen. Bijna alle klinisch chemische testen vallen daar in klasse II,
6 waarop het 510(k) protocol van toepassing is.

7 De WHO heeft in 2017 een richtlijn uitgebracht over validatie van in vitro testen met als doel de
8 beschikbaarheid van veilige en kwalitatief goede producten te bevorderen (WHO TGS-4)¹. Hoewel
9 deze richtlijn betrekking heeft op de productie van in vitro testen, geeft het een goede beschrijving
10 van sommige algemene principes.

11
12
13 ¹ Al heeft deze richtlijn geen betrekking op testen van humaan materiaal, voor algemene principes is het toch
14 waardevol. Er wordt hierin een onderscheid gemaakt in gestandaardiseerde en niet-gestandaardiseerde testen,
15 afhankelijk van de traceerbaarheid naar gevalideerde, erkende methode. Het valt op dat er wordt gerefereerd
16 naar de Gauge R&R methode die in de industrie wordt toegepast, waarbij de variantie van de analyse niet
17 groter is dan 20% van de variantie van het te meten product (Oosterhuis 2018). Aandacht wordt besteed aan
18 de overall variantie, inclusief *lot-to-lot* verschillen. De richtlijn beschrijft een validatieplan met een stappenplan
19 waarbij vooraf vastgestelde criteria een voorwaarde zijn. Daarmee bevestigt deze richtlijnen de algemene
20 principes die ook hier worden gevolgd.

21 22 Referenties

23 Boumans R. Understanding Europe's New In-Vitro Diagnostic Devices Regulation. Emergo White paper 2016.

24 <https://www.emergobyul.com/resources/articles/white-paper-eu-ivdr>.

25 European Commission Directive 98/79/EG: In vitro diagnostic medical devices; Besluit in-vitro diagnostica

26 http://wetten.overheid.nl/BWBR0012610/geldigheidsdatum_10-09-2013.

27 Grifa RA, Pozzoli G. Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices: methodology and
28 differences compared to studies on other medical devices. Microchem J 2018; 136: 279-282.

29 ISO22870:2006 en Point-of-care-testen (POCT)-Eisen voor kwaliteit en geschiktheid.

30 In-vitro diagnostica informatie: <http://www.diagned.nl/ivd/wet-and-regelgeving.html> (26-07-2015).

31 NEN-EN-ISO 15189+C11:2015 nl Medische laboratoria – Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie.

32 NEN-EN 13612 (en). Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices.

33 van Drongelen A, de Bruijn A, Pennings J, van der Maaden T. The impact of the new European IVD-classification
34 rules on the notified body involvement. RIVM Letter report 2018-0082.

35 Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische
36 hulpmiddelen (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>)

37 Wielders JPM, Loeber JG, Bartels PCM. Praktische consequenties van de IVD-richtlijn voor laboratoria, kansen
38 en beperkingen. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 209-213.

39 40 **Overwegingen**

41 De ISO 15189 norm is een raamwet en geeft weinig details wat betreft validering en verificatie. Zowel
42 de huidige IVDD als de nieuwe IVDR beschrijven het validatieproces waaraan een commercieel
43 aangeboden test moet voldoen om de CE-markering te verkrijgen. De eisen en ook het toezicht op
44 naleving ervan gaan aanzienlijk strenger worden met de IVDR. Allereerst komen meer testen in
45 aanmerking komen voor certificering door een *notified body*. Daarnaast blijven producten gedurende
46 de levenscyclus onder toezicht, o.a. met onaangekondigde audits door de *notified bodies*. Verder zijn

1 er meer expliciete eisen voor zelf ontwikkelde testen, bijvoorbeeld bewijs leveren dat er geen
2 gelijkwaardige alternatieve test op de markt is en uitgebreide validatie.
3 Omdat de eisen strenger worden, zullen testen die onvolledig gevalideerd zijn onder de IVDR en de
4 aanloop daar naartoe, naar verwachting nauwelijks meer voorkomen. De taak van het laboratorium
5 bestaat dan uit de verificatie van deze commercieel verkrijgbare testen. Daarnaast zullen
6 (bijvoorbeeld in de academische laboratoria) zelf ontwikkelde testen noodzakelijk blijven en
7 ontwikkeld worden. Deze testen, moeten onder de IVDR onderworpen worden aan een uitgebreider
8 validatieproces dan onder de IVDD. De overgangstermijn van vijf jaar stelt de betrokkenen in de
9 gelegenheid zich tijdig voor te bereiden op de nieuwe wetgeving. Om deze redenen wordt de nieuwe
10 wetgeving ook in beschouwing genomen in deze herziening.
11

1 Hoofdstuk 2 Validatie, verificatie of wijziging van onderzoeksprocedures

2

3 **Uitgangsvragen**

4 2.1 Waaraan moeten onderzoeksprocedures voldoen voordat ze mogen worden toegepast door
5 een medisch laboratorium?

6 2.2 In welke gevallen volstaat een verificatie van een onderzoeksprocedure?

7 2.3 In welke gevallen dient een validatie te worden uitgevoerd?

8

9 **Inleiding**

10 ISO 15189 biedt een raamwerkdocument om invulling te geven aan het
11 kwaliteitsmanagementsysteem binnen het medisch laboratorium. Deze standaard stelt normen
12 welke procedures minimaal ingericht dienen te zijn, en welke aspecten deze moeten betreffen, maar
13 geeft uitdrukkelijk geen specifieke invulling aan hoe dit moet gebeuren. Deze richtlijn volgt deze
14 benadering, neemt de minimeisen over en geeft waar nodig extra uitleg. Een uitgangspunt van
15 ISO 15189 is gedocumenteerd handelen op basis van risico-evaluaties door de professional (zie
16 kennislacunes, [hyperlink toevoegen](#)). Deze richtlijn gaat mee in deze gedachten, en voorziet daaruit
17 volgend expliciet niet in handleidingen.

18

19 Het proces van validatie, verificatie of wijziging van onderzoeksprocedures wordt uitgewerkt in
20 verschillende submodules. De werkgroep heeft enkele tools benoemd die ingezet kunnen worden,
21 maar afhankelijk van de evaluatie van de professional ingezet dienen te worden. Specifieke
22 aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in de betreffende submodule.

23

2.1 De invoering van een nieuwe onderzoeksprocedure

Uitgangsvraag

Waarom moeten onderzoeksprocedures voldoen voordat ze mogen worden toegepast door een medisch laboratorium?

Aanbeveling

Het laboratorium mag alleen onderzoeksprocedures in gebruik nemen die door het laboratorium voor de beoogde toepassing zijn gevalideerd of geverifieerd.

Onderbouwing

Inleiding

Bij de invoering van een nieuwe onderzoeksprocedure is het essentieel dat het laboratorium duidelijk voor ogen heeft wat de beoogde toepassing wordt. De beoogde toepassing van een medische onderzoeksprocedure omvat zowel de klinische conditie en/of de vraagstelling, waarvoor de onderzoeksprocedure wordt ingezet, als ook de wijze waarop de onderzoeksprocedure, inclusief de voorbereidingen, wordt uitgevoerd. Er bestaat een verband tussen de acceptatiecriteria en de beoogde toepassing. Versmalling van de beoogde toepassing tot bepaalde situaties, doelgroepen, of beslissingen kan er toe leiden dat acceptatiecriteria milder of juist strenger zijn dan wanneer de beoogde toepassing een brede of algemeen gangbare toepasbaarheid suggereert.

Samenvatting literatuur

Conform ISO15189 en de Europese regelgeving (IVDD, per 2022 IVDR) moeten onderzoeksprocedures onderworpen worden aan onafhankelijke validatie of verificatie door het medisch laboratorium alvorens te mogen worden ingezet. In het validatie- dan wel verificatieplan wordt afhankelijk van de beoogde toepassing vastgelegd welke prestatiekenmerken en acceptatiecriteria relevant zijn bij de validatie of verificatie, om objectief te beoordelen dat de onderzoeksprocedure geschikt is voor de beoogde toepassing.

Referenties

EU IVDR Regulation 2017_746_NL

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>

NEN-EN-ISO 15189+C11: 2015 (nl) Medische laboratoria - Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie

Overwegingen

In de praktijk ontstaat regelmatig verwarring over de vraag of een validatie dan wel een verificatie noodzakelijk is. Dit is afhankelijk van het beschikbaar zijn van betrouwbare en geldige gegevens over de prestatiekenmerken van de in gebruik te nemen onderzoeksprocedure. Die gegevens kunnen bijvoorbeeld afkomstig zijn van de diagnosticeleverancier (CE of FDA-markering) of van een *peer-reviewed* publicatie of van validatie-/verificatiegegevens van andere geaccrediteerde laboratoria.

1 Met de invoering van de IVDR zullen meer gegevens aangeleverd moeten worden door de
2 diagnosticaleverancier.
3
4 De gebruiker verzamelt betrouwbare en geldige gegevens over de prestatiekenmerken en toetst
5 of deze voldoen aan de acceptatiecriteria. Zo ja, dan kan volstaan worden met verificatie van
6 relevante prestatiekenmerken. Indien de prestatiekenmerken niet beschikbaar zijn of niet
7 voldoen aan de acceptatiecriteria dan moet door de gebruiker zelf data verzameld worden
8 (valideren). In de praktijk is het dus mogelijk dat bijvoorbeeld bij een elders gevalideerde procedure
9 hoofzakelijk verificatie nodig is (bijvoorbeeld precisie, juistheid en beslisgrens) maar dat aanvullend
10 validatie nodig is van de houdbaarheidsperiode van de monsters.
11

2.2 Voorwaarden voor verificatie

Uitgangsvraag

In welke gevallen volstaat een verificatie van een onderzoeksprocedure?

Aanbevelingen

Onderzoeksprocedures welke op basis van beschikbare documentatie niet noodzakelijk gevalideerd hoeven te worden, moeten worden geverifieerd voor de relevante prestatiekenmerken.

Bij onvolledig objectief bewijs verkregen uit een elders uitgevoerde validatie kan niet worden volstaan met verificatie en is aanvullende validatie in eigen laboratorium noodzakelijk.

Bij gebruik van meerdere analyzers en Point Of Care apparaten moet een passende verificatie van ieder individueel instrument worden uitgevoerd met daarbij passende acceptatiecriteria.

Onderbouwing

Inleiding

Onderdeel van het verificatieproces is het objectief (door het verrichten van metingen) vaststellen van een reeds gevalideerde onderzoeksprocedure in de eigen werksituatie (of eigen laboratorium) geschikt is voor een specifiek beoogde toepassing binnen de medische diagnostiek en voldoet aan de daartoe door het medisch laboratorium omschreven acceptatiecriteria.

Samenvatting literatuur

ISO 15189 stelt dat het laboratorium de relevantie prestatiekenmerken van een elders gevalideerde onderzoeksprocedure moet bevestigen door middel van een gedocumenteerde verificatie procedure voordat zij deze procedure in gebruik neemt.

Referenties

NEN-EN-ISO 15189+C11: 2015 (nl) Medische laboratoria - Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie

Overwegingen

De prestatiekenmerken van de onderzoeksprocedure die tijdens het verificatieproces worden getoetst, moeten relevant zijn voor de beoogde toepassing van de onderzoeksresultaten (zie definities en begrippen, hyperlink toevoegen). Indien alle relevante prestatiekenmerken wel beschikbaar zijn en geldig zijn voor het eigen laboratorium, mag de onderzoeksprocedure worden onderworpen aan een verificatie i.p.v. een validatie. Met geldig wordt bedoeld dat de data verkregen zijn onder gedocumenteerd vergelijkbare condities als in de beoogde toepassing. Het laboratorium moet hiervoor beschikken over informatie van de fabrikant/ontwikkelaar van de onderzoeksprocedure, dan wel onderzoeksresultaten van betrouwbare onafhankelijke studies, om de bekende prestatiekenmerken van de onderzoeksprocedure te kunnen bevestigen. Bij het

1 meten van een measurand op meerdere apparaten dient de juiste werking van ieder individueel
2 instrument geverifieerd te worden.

3

4 Het is toegestaan om prestatiekenmerken afkomstig uit een “open” evaluatiestudie, waarbij
5 vooraf geen acceptatiecriteria opgesteld waren, te bevestigen in een verificatie. Om bruikbaar te zijn
6 dienen deze prestatiekenmerken wel op een met een validatiestudie vergelijkbare en goed
7 gedocumenteerde wijze te zijn vastgesteld, en geldig te zijn voor de aanwezige situatie en beoogde
8 toepassing. Als voorbeeld, oorspronkelijke publicaties van onderzoeksprocedures zijn zelden primair
9 als validatie onderzoek opgezet, maar kunnen wel bruikbare gegevens leveren.

10 In het verificatieplan kan worden beoordeeld of de beschikbare prestatiekenmerken voldoen
11 aan de door de verantwoordelijke opgestelde acceptatiecriteria. De gegevens uit de oorspronkelijke
12 studie worden hierbij gezien als vergelijkbaar en vervangend voor een formele validatiestudie. Voor
13 de prestatiekenmerken die relevant zijn voor de beoogde toepassing, moet in een verificatie
14 worden bevestigd of aan de acceptatiecriteria wordt voldaan.

15

2.3 Voorwaarden voor validatie

Uitgangsvraag

In welke gevallen dient een validatie te worden uitgevoerd?

Aanbevelingen

Het laboratorium moet de volgende onderzoeksprocedures valideren:

- a) niet-standaard onderzoeksprocedures
- b) door het laboratorium zelf ontwikkelde onderzoeksprocedures
- c) standaard onderzoeksprocedures die buiten hun beoogde toepassingsgebied worden toegepast
- d) gevalideerde onderzoeksprocedures die vervolgens zijn aangepast

Indien een onderzoeksprocedure wordt gewijzigd, moet aantoonbaar worden overwogen of en welke potentiële/relevante gevolgen dit heeft voor de prestatiekenmerken.

Bij wijziging van een onderzoeksprocedure wordt naar aanleiding van gedocumenteerde afwijkingen zo nodig een (aanvullende) validatie of een verificatie uitgevoerd.

Onderbouwing

Inleiding

Onderdeel van het validatieproces is het objectief (door het verrichten van metingen) vaststellen van de relevante prestatiekenmerken. Met de toekomstige IVDR zal de noodzaak tot validatie van CE-gemarkeerde, op de markt verkrijgbare testen afnemen. In een aantal gevallen zal validatie nodig blijven.

Samenvatting literatuur

ISO15189 noemt nadrukkelijk een aantal categorieën van onderzoeksprocedures die gevalideerd moeten worden (zie aanbevelingen). Waar ISO15189 'methode' noemt, is dat conform nieuwe benaming omgezet in 'onderzoeksprocedure'.

Zelf ontwikkelde testen volgens IVDR (IVDR art 29):

Laboratoria houden binnen de IVDR de mogelijkheid om bepalingsmethoden te ontwikkelen en toe te passen om tegemoet te komen aan de specifieke behoeften van bepaalde patiëntengroepen. Dit geldt alleen voor bepalingen waaraan niet "op een passend prestatieniveau kan worden voldaan door een gelijkwaardig hulpmiddel dat op de markt beschikbaar is". Sommige voorschriften in de IVDR gelden niet voor deze *zg. lab developed tests* (LDT's). Voor deze bepalingen zijn alleen de algemene veiligheids- en prestatie-eisen uit bijlage I van de IVDR van toepassing². Hierbij gelden wel enkele voorwaarden, waaronder: de hulpmiddelen kunnen niet worden overgedragen aan een andere rechtspersoon; het laboratorium voldoet aan norm EN ISO 15189; de zorginstelling rechtvaardigt in haar documentatie dat aan de specifieke behoeften van de patiënten doelgroep niet

1 kan worden voldaan, of daaraan niet op een passend prestatieniveau kan worden voldaan, door een
2 op de markt beschikbaar gelijkwaardig hulpmiddel. Deze methoden of LTD's moeten op dezelfde
3 wijze gevalideerd worden als de testen die op de markt worden gebracht (conform IVDR Bijlage I).
4 Onder een LTD wordt ook verstaan de CE-gemarkeerde, commercieel verkrijgbare testen die worden
5 gemodificeerd, of die worden toegepast buiten de door de leveranciers aangegeven (en
6 gevalideerde) toepassingsgebied. Voorbeelden zijn: aanpassing van toegepaste oplossingen; het in
7 combinatie gebruiken van (evt. CE gemarkeerde) componenten; gebruik van afwijkend materiaal
8 (bijv. plasma i.p.v. serum); toepassing van afwijkende verdunningen. Deze aanpassingen van LTD's
9 moeten dus gevalideerd worden.

11
12 ² In de IVDR wordt in bijlage I o.a. vermeld (Art 9.1):

13 Prestatiekenmerken. Hulpmiddelen worden ontworpen en vervaardigd op een manier die hen geschikt maakt
14 voor de [...] vermelde doeleinden, zoals gespecificeerd door de fabrikant, en geschikt wat betreft hun
15 prestaties, in het licht van de algemeen erkende *state-of-the-art*. Zij moeten de door de fabrikant aangegeven
16 prestaties leveren, met name, in voorkomend geval:

17 a) de analytische prestaties, zoals analytische sensitiviteit, analytische specificiteit, juistheid
18 (vertekening/bias), precisie (herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid), accuraatheid (voortvloeiend uit
19 juistheid en precisie), detectielimiet en kwantificatielimiet, meetgebied, lineariteit, *cut-off*, inclusief de
20 vaststelling van adequate criteria voor het nemen en behandelen van specimens en de controle van
21 bekende relevante endogene en exogene interferenties, kruisreacties, en

22 b) de klinische prestaties, zoals diagnostische sensitiviteit, diagnostische specificiteit, positieve
23 voorspellende waarde, negatieve voorspellende waarde, *likelihood ratio*, verwachte waarden bij normale
24 en getroffen populaties.

26 Referenties

27 EU IVDR - Regulation 2017_746_NL

28 NEN-EN-ISO 15189+C11: 2015 (nl) Medische laboratoria - Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie.

29 RVA T001-NL (Versie 4, 30-1-2019)

31 **Overwegingen**

32 In een aantal gevallen zal validatie nodig blijven. In de praktijk zal dit voornamelijk de b) door het
33 laboratorium zelf ontworpen of ontwikkelde onderzoeksprocedures en c) standaard
34 onderzoeksprocedures die buiten hun beoogde toepassingsgebied worden toegepast betreffen.
35 Volgens RVA T001-NL zijn standaard onderzoeksprocedures alle openbaar beschikbare methoden die
36 gepubliceerd zijn door een internationaal, regionaal of nationaal normalisatie-instituut of door
37 gerenommeerde technische organisaties, of in relevante wetenschappelijke teksten of tijdschriften,
38 of gespecificeerd zijn door de fabrikant van de uitrusting (zie ook EN ISO/IEC 17025 criterium 7.2.1.4).
39 Echter, het kan ook een onderzoeksprocedure zijn die in een branche algemeen geaccepteerd is.

40
41 Als een onderzoeksprocedure na validatie of verificatie wordt aangepast, moet de invloed van een
42 dergelijke wijziging worden beschouwd en geëvalueerd (gedocumenteerde afweging). Hierbij kan

- 1 gebruik worden gemaakt van een risicoanalyse. Indien van toepassing, moet een nieuwe validatie of
- 2 verificatie (zoals beschreven in 2.2) worden uitgevoerd.
- 3

1 Hoofdstuk 3 Prestatiekarakteristieken

3 Uitgangsvragen

4 3.1 Hoe moeten prestatiekarakteristieken worden gedefinieerd en geëvalueerd?

5 3.2 Waarop moeten acceptatiecriteria zijn gebaseerd?

7 Aanbevelingen

8 De professioneel verantwoordelijke moet bij verificatie minimaal de volgende
9 prestatiekarakteristieken in beschouwing nemen: precisie, juistheid, bepalingsgrenzen, stabiliteit,
10 referentie-interval en medische besliswaarden en interferenties.

12 De professioneel verantwoordelijke moet bij validatie alle prestatiekarakteristieken in beschouwing
13 nemen, exclusief accuraatheid.

15 Indien bepaalde prestatiekarakteristieken niet van toepassing zijn of gelet op de aard van de
16 onderzoeksprocedure of de prevalentie van pathologie niet haalbaar, dan wordt dit meegenomen in
17 de afweging en gedocumenteerd.

19 Onderbouwing

20 Inleiding

21 In de module “Validatie, verificatie of wijziging van onderzoeksprocedures” is de werkwijze bij en het
22 verschil tussen verificatie en validatie uitgelegd. Feitelijk komt het erop neer dat voor ingebruikname
23 van een test in het eigen laboratorium nagegaan wordt of die voldoet aan het gestelde doel. Daarbij
24 spelen prestatiekarakteristieken (zowel analytisch als klinisch) en acceptatiecriteria een belangrijke
25 rol. Verder moet vastgelegd worden welke prestatiekarakteristieken relevant zijn voor het beoogde
26 doel en of dit zowel bij verificatie als ook validatie geldt.

28 Prestatiekarakteristieken zijn vaststaande kwaliteitskenmerken van een onderzoeksprocedure
29 waaraan, na beargumentering en afhankelijk van de beoogde toepassing, acceptatiecriteria kunnen
30 worden toegekend, die vervolgens getoetst worden door middel van een verificatie of validatie. Een
31 prestatiekarakteristiek omvat zowel de grootte als de uitkomst.

32 Acceptatiecriteria zijn specifieke eisen die gesteld worden aan de prestatiekarakteristieken,
33 afhankelijk van de beoogde toepassing van die onderzoeksprocedure. Acceptatiecriteria, in ISO
34 15189 prestatiespecificaties genoemd, worden doorgaans in een kwantitatieve maat uitgedrukt.

36 Samenvatting literatuur

37 *Prestatiekarakteristieken*

38 ISO15189:2012 noemt op meerdere plaatsen eisen c.q. suggesties, die als prestatiekarakteristieken
39 gezien moeten worden. Het duidelijkste is in 5.5.1 Selectie, verificatie en validatie van
40 onderzoeksprocessen, met name paragraaf 5.5.1.2 en 5.5.1.3.

1 Als mogelijk relevante prestatiekenmerken voor validatie worden in paragraaf 5.5.1.3 van de norm
2 voorgesteld (als opmerking): juistheid, accuraatheid, precisie met inbegrip van herhaalbaarheid en
3 *intermediate* precisie en meetonzekerheid, analytische specificiteit, met inbegrip van interfererende
4 substanties, analytische sensitiviteit, detectielimiet en kwantificatielimiet, meetinterval,
5 diagnostische specificiteit en diagnostische sensitiviteit van de meting.

6

7 In de IVD Directive 98 staat in bijlage 1.B onder lid 8.7.h vermeldt dat de fabrikant in de bijsluiters
8 opgave moet doen van ‘de specifieke kenmerken inzake de analytische prestaties (bijvoorbeeld
9 gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid,
10 detectiedrempels en meetgebied, met inbegrip van de nodige gegevens voor de bescherming van de
11 bekende relevante interferenties), de beperkingen van de methode en de gegevens betreffende de
12 toepassing van de referentiemeetprocedures en -materialen die de gebruiker ter beschikking staan’.
13 Anno 2019 is het verstandig om vooruit te kijken naar de eisen, genoemd in de Regulation (EU)
14 2017/745, zie het inleidend hoofdstuk. Deze eisen zijn grotendeels vergelijkbaar met die van 1998,
15 maar dwingender voorgeschreven en met meer aandacht voor de stabiliteit van monster en
16 reagentia, en voor de klinische prestaties.

17

18 Prestatiekenmerken in de IVDR

19 Validatie en verificatie wordt vooral beschreven in Bijlage I van de IVDR. Hulpmiddelen worden
20 ontworpen en vervaardigd op een manier die hen geschikt maakt voor klinische toepassing, zoals
21 gespecificeerd door de fabrikant, en in het licht van de algemeen erkende *state-of-the-art*. Het gaat
22 hierbij om de volgende prestatiekenmerken:

23 a) Analytisch, zoals analytische sensitiviteit, analytische specificiteit, juistheid (bias), precisie
24 (herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid), accuraatheid (voortvloeiend uit juistheid en precisie),
25 detectielimiet en kwantificatielimiet, meetgebied, lineariteit, *cut-off*. Hierbij worden ook pre-
26 analytische factoren genoemd (adequate criteria voor het nemen en behandelen van monsters) en
27 de controle van bekende relevante endogene en exogene interferenties, kruisreacties;

28 b) Klinisch, zoals diagnostische sensitiviteit, diagnostische specificiteit, positieve voorspellende
29 waarde, negatieve voorspellende waarde, *likelihood ratio*, verwachte waarden bij normale en
30 pathologische populaties. Hoe de prestatiekenmerken en genoemde *state-of-the-art* worden
31 vastgesteld is nog onduidelijk (zie kennislacunes, hyperlink toevoegen).

32

33 Als mogelijk relevante prestatiekenmerken voor verificatie wordt in de norm geen specificatie
34 gegeven; letterlijk staat er ‘De prestatieclaims voor de onderzoeksprocedure die tijdens het
35 verificatieproces worden bevestigd moeten relevant zijn voor het beoogde gebruik van de
36 onderzoeksresultaten.’ Aanvullend staan in ISO15189:2012 de volgende voor verificatie en validatie
37 relevante eisen, die samenhangen met prestatiekenmerken en acceptatiecriteria: metrologische
38 traceerbaarheid (5.3.1.4); meetonzekerheid (5.5.1.4); voorbehandeling, opslag en stabiliteit van
39 monsters (5.4.7); referentie intervallen en beslissingswaarden (5.5.2).

40

1 De IVDR stelt, dat voor zover mogelijk richtlijnen ten behoeve van in-vitrodiagnostiek op
2 internationaal niveau worden opgesteld. Hieronder kunnen ook de minimale
3 prestatiekenmerken worden verstaan. Het Internationaal Forum voor regelgevers op het gebied
4 van medische hulpmiddelen (International Medical Device Regulators Forum — IMDRF) is daarin
5 actief (zie IVDR, Overweging 5). Binnen de EU is de Commissie bevoegd om gemeenschappelijke
6 technische specificaties (GS) voor in-vitrodiagnostiek vast te stellen.

7

8 Uit deze aanvullende eisen volgen nieuwe prestatiekenmerken omtrent stabiliteitsonderzoek bij
9 de in het laboratorium gebruikelijke condities van opslag (ook vriezen-dooien), transport en
10 behandeling van monsters, kalibratoren en reagentia. Verder is relevant dat in de USA volgens CLIA
11 Brochure 2 (2004) vereist is, dat bij verificatie minimaal *accuracy, precision, reportable range* en
12 *reference range* onderzocht worden.

13

14 In de norm wordt niet specifiek genoemd of verplicht welke prestatiekenmerken in aanmerking
15 komen voor verificatie of validatie. Daarmee blijft er ruimte over voor de eigen professionele
16 verantwoordelijkheid. Door verschillende beroepsverenigingen zijn aanwijzingen of richtlijnen
17 gegeven (Brit.Columbia 2018, Nederland-NVKC 2016, WHO 2016, Frankrijk-Vassault 1999, Czech
18 Board-Friedecky 2004), evenzo zijn door individuele wetenschappers praktische voorstellen gedaan
19 voor te onderzoeken prestatiekenmerken in het kader van validatie of verificatie (Antonelli
20 2016, Antonelli 2018, Stöckl 2008, Theodorsson 2017).

21

22 Niet alleen zijn suggesties gedaan voor de specifieke prestatiekenmerken die minimaal getoetst
23 zouden moeten worden, ook voor de uitvoering van die toetsing zijn soms gedetailleerde voorstellen
24 of instructies gegeven. Als voorbeeld de bepaling van de precisie: hierbij kunnen niet alleen
25 verschillende vormen van precisie onderscheiden worden zoals herhaalbaarheid (binnen-run),
26 *intermediate precision* en reproduceerbaarheid tussen laboratoria, maar ook de wijze van toetsen is
27 variabel. De toetsing moet statistisch goed onderbouwd zijn en uitvoerbaar binnen een 'gewoon'
28 medisch laboratorium. Voor zeer dure analyse methoden, instabiele monsters (lees *measurands*) of
29 bepalingen die samenhangen met een zeer zeldzame ziekte (en daarmee moeilijk verkrijgbaar
30 materiaal) kan een standaard procedure onhaalbaar zijn. De omvang van de steekproef is
31 medebepalend voor de bewijskracht (*power*) voor het vaststellen van de precisie van metingen, en
32 van een eventuele afwijking van een vastgestelde limietwaarde. De steekproefgrootte is ook van
33 belang bij het bepalen of controleren van referentie intervallen. Het moet opgemerkt dat algemeen
34 geaccepteerd wordt, dat de steekproefgrootte voor verificatiestudies beperkter is dan voor
35 validatiestudies. Daarmee is de *power*, ofwel de bewijskracht van de studieopzet om aan te tonen
36 dat een meetmethode significant afwijkt van de gestelde norm, bij verificatie lager dan bij validatie³.
37 Verificatie is van toepassing op bepalingen die algemeen verkrijgbaar zijn en in andere laboratoria
38 worden toegepast. Men neemt impliciet aan, dat een methode die algemeen wordt toegepast, aan
39 een minder grondige toetsing onderworpen hoeft te worden dan een test bij validatie. Een algemeen
40 toegepaste test is sprake van een herhaalde toetsing door verificatie door meerdere gebruikers,
41 terwijl dat bij validatie veel minder het geval is.

1 Voor de toetsing van prestatiekenmerken wordt in de praktijk vaak gebruik gemaakt van
2 gedetailleerd uitgewerkte statistische modellen als de Amerikaanse CLSI-EP protocollen. Maar de
3 professioneel verantwoordelijke kan ook gebruik maken van protocollen zoals gesuggereerd door
4 Stöckl 2008 of Theodorsson 2012.

5

6 *Acceptatiecriteria*

7 Als eenmaal de keuze van de set benodigde prestatiekenmerken gemaakt is en deze samen met
8 wijze waarop die getoetst worden is vastgelegd in een validatie- of verificatieplan, moet als laatste
9 besloten worden wat de grenswaarden of criteria zijn voor acceptatie van een onderzoeksprocedure.
10 Hier zijn geen eenduidige adviezen te geven behalve dat bij verificatie de door de leverancier
11 gegeven specificaties en acceptatiecriteria minimaal gehaald moeten worden in het eigen
12 laboratorium. In de medische toepassingen kunnen echter strengere acceptatiecriteria noodzakelijk
13 zijn dan die door de leverancier zijn gedefinieerd. Het is mogelijk dat de voor het beoogde doel
14 noodzakelijk geachte eigen acceptatiecriteria niet gehaald worden bij de verificatie, zodat aanvullend
15 onderzoek nodig is.

16 Bij het vaststellen van eigen acceptatiecriteria wordt aanbevolen om gebruik te maken van de
17 zogenaamde Milaan criteria (Sandberg 2015) voor *analytical performance specifications*. Hierbij
18 worden drie modellen gepresenteerd, de hoogste waarde wordt toegekend aan *outcome*, het effect
19 van de *analytical performance* op de klinische uitkomst dan wel klinische classificatie of
20 beslisgrenzen. De acceptatiecriteria moeten zodanig zijn dat de meetonzekerheid geen significant
21 effect heeft op de interpretatie van de uitkomst. Dit model is slechts voor een beperkt aantal testen
22 toepasbaar, aangezien er sprake moet zijn van duidelijke beslisgrenzen c.q. afkappunten. Het meest
23 gebruikte model gaat uit van de biologische variatie: geschat wordt op basis van de analytische fout
24 en de biologische variatie wat de maximale fout (*total allowable error*) is welke niet zal leiden tot een
25 foutieve medische beslissing (EFLM Biological Variation Database). In de gevallen waar dit niet kan
26 geldt *state-of-the-art* d.w.z. de meetfout in eigen laboratorium voor deze methode is conform de
27 standaard en mogelijkheden van deze tijd.

28

29 Bij een verificatie wordt voortgeborduurd op de gegevens van de fabrikant van een CE erkende kit, of
30 van de gegevens van een *peer-reviewed* artikel. In feite gaat het bij verificatie om het aantonen of
31 bevestigen dat een test een bepaalde analyt op de juiste manier kan detecteren of meten.

32 Bij een validatie van een eigen methode moeten alle mogelijk relevante prestatiekenmerken
33 bezien worden en getoetst tegen vooraf vastgelegde acceptatiecriteria. Hierbij gaat het niet meer
34 alleen om de groep prestatiekenmerken die de analytische prestaties van de methode
35 karakteriseren, maar ook om de klinische prestaties. Dat wil zeggen de eigenschap van een IVD om
36 resultaten te genereren die op een juiste manier correleren met een bepaalde klinische toestand van
37 de patiënt (Grifa 2018).

38 Bij de verificatie mag er van uitgegaan worden dat de fabrikant conform geldende richtlijnen deze
39 klinische prestaties heeft geëvalueerd en vastgelegd in de bijsluiting.

40

41

1 ³ Voor verificatie van testen wordt vaak het EP15 protocol van de CLSI toegepast. Dit protocol beschrijft een
2 verkorte testprocedure t.o.v. het validatieprotocol. Algemeen gaat men ervan uit, dat het verificatieprotocol
3 beperkter van opzet kan zijn dan een validatieprotocol. Bij verificatie wordt een controle uitgevoerd, of een
4 test voldoet aan een door de leverancier opgegeven prestatiekenarakteristiek. Bij validatie wordt een controle
5 uitgevoerd of een test voldoet aan een bepaalde, van tevoren vastgestelde klinische kwaliteitsnorm. Hoewel
6 beide procedures in statistische zin niet verschillen – in beide gevallen wordt getoetst of de gevonden
7 resultaten significant afwijken van een bepaalde waarde – wordt algemeen geaccepteerd dat men bij verificatie
8 minder testresultaten nodig heeft dan bij validatie. Impliciet gaat men ervan uit dat een product dat op de
9 markt is en in andere laboratoria in gebruik, slechts een geringe kans heeft om minder van kwaliteit te zijn dan
10 geclaimd door de leverancier.

11 In het EP15 protocol (versie A3) wordt een verificatieprotocol voor precisie voorgesteld van 5 dagen/5
12 monsters per dag (25 bepalingen per concentratieniveau), terwijl het validatieprotocol EP5 uitgaat van een
13 standaardprotocol van 20 dagen/2x2 monsters per dag (totaal 80 bepalingen). De beperkte proefopzet bij
14 verificatie staat gelijk aan een hogere kans om een test onterecht goed te keuren (een hogere bèta-fout), ofwel
15 een lagere bewijskracht (*power*) om een afwijking vast te stellen.

16 Men moet zich realiseren dat het genoemde verificatieprotocol volgens EP15 (met twee concentratieniveaus)
17 niet bijzonder krachtig is om een verschil in precisie aan te tonen tussen gemeten en door de leverancier
18 geclaimde waarde. Een significant verschil wordt bereikt bij een imprecisie die 25% hoger ligt dan die door de
19 leverancier aangegeven. Er is op dat niveau een waarschijnlijkheid om dit verschil met dit experiment aan te
20 tonen van 45%. Een *power* van 80% wordt pas bereikt bij een imprecisie die 46,8% hoger ligt dan aangegeven.
21 In vergelijking kan met het genoemde validatieprotocol een hogere imprecisie van 25% met een *power* van
22 80% aantonen.

23 Deze waarden gelden voor de binnen-dag spreiding (zgn. *repeatability*). Voor de tussen-run (dag tot dag)
24 spreiding heeft dit protocol een zeer veel lagere *power*, omdat er feitelijk maar 5 waarnemingen
25 (daggemiddelden) zijn waarmee de significantie wordt berekend. Elders werd ook gewezen op het verschil van
26 bewijskracht van het EP15 verificatieprotocol wat betreft binnen-dag en tussen-dag variatie (Stöckl 2009). Het
27 protocol bereikt een significant verschil bij een tussen-run spreiding die 54% hoger ligt als aangegeven, en een
28 *power* van 80% wordt pas bereikt bij een spreiding die bijna 2,4 maal hoger ligt dan aangegeven door de
29 leverancier. In plaats van het 5x5 protocol is bijvoorbeeld een 20x2 (20 dagen, 2 herhalingen) protocol beter in
30 balans wat betreft de *power* met betrekking tot de binnen-dag en tussen-dag spreidingen.

31

32 Referenties

33 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results

34 <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:5725:-1:ed-1:v1:en>

35 Antonelli G, Padoan A, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. Verification or validation, that is the question. J Lab
36 Precis Med 2017; 2: 58.

37 Antonelli G, Padoan A, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. Verification of examination procedures in clinical
38 laboratory for imprecision, trueness and diagnostic accuracy according to ISO 15189:2012: a pragmatic
39 approach. Clin Chem Lab Med 2017; 55: 1501-1508.

40 Clinical Evidence for IVD Medical Devices - Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices.
41 Study Group 5 Final Document GHTE/SG5/N8:2012.

42 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), final rule 2013 and Brochures.

43 CLIA Brochure #2 Verification of Performance Specification.

44 Clinical Laboratory Standards Institute, Evaluation protocols: EP5, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 23, 26 en 28.

- 1 Dybkær R. Vocabulary for describing the metrological quality of a measurement procedure – with an alphabetic
2 index. Ups J Med Sci 1993; 98: 445-486.
- 3 EFLM Biological Variation Database, <https://biologicalvariation.eu/>
- 4 Friedecký B, Šprongl L, Kratochvíla J. Validation and verification of analytical methods in clinical laboratories -
5 Recommendation of the Board of the Czech Society for Clinical Biochemistry. 2004.
6 <http://www.cskb.cz/res/file/dokumenty/validation-and-verification-of-analytical-methods.pdf>
- 7 ISO15193:2009 en In-vitro-diagnostische systemen; Meting van grootheden in monsters van biologische
8 oorsprong – Eisen voor inhoud en prestatie van procedures voor referentiemeting.
- 9 ISO/IEC 17000, Conformity assessment —Vocabulary and general principles.
- 10 ISO/IEC 17025:2017, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
- 11 ISO/IEC Guide 2, Standardization and related activities — General vocabulary.
- 12 JCGM 2000:2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms
13 (VIM) 3rd edition 2008 version with minor corrections.
- 14 Khatami Z, Hill R, Sturgeon C, Kearney E, Breadon P, Kallner A. Measurement verification in the clinical
15 laboratory: A guide to assessing analytical performance during the acceptance testing of methods
16 (quantitative examination procedures) and/or analysers. 2009.
17 [http://www.acb.org.uk/docs/default-ource/committees/scientific/guidelines/measurement-
19 verification/Measurement_verification_final_090608.pdf](http://www.acb.org.uk/docs/default-ource/committees/scientific/guidelines/measurement-
18 verification/Measurement_verification_final_090608.pdf)
- 19 Roelofsen-de Beer R, Wiolders J, Boursier G, Vodnik T, Vanstapel F, Huisman W, Vukasović I, Vaubourdolle M,
20 Sönmez Ç, Linko S, Brugnoli D, Kroupis C, Lohmander M, Šprongl L, Bernabeu-Andreu F, Meško Brguljan P,
21 Thelen M. Validation and verification of examination procedures in medical laboratories: opinion of the
22 EFLM Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO) on dealing with ISO 15189:2012
23 demands for method verification and validation. Clin Chem Lab Med 2019, [https://doi.org/10.1515/cclm-
25 2019-1053](https://doi.org/10.1515/cclm-
24 2019-1053).
- 25 Terminology in analytical measurement.
26 <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/48-gdtam11>
- 27 Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. [Quality specifications and allowable
28 standards for validation of methods used in clinical biochemistry]. Ann Biol Clin (Paris) 1999; 57: 685-695.
29 French. Erratum in: Ann Biol Clin (Paris) 2000; 58: 110.

30

31 **Overwegingen**

32 Ten aanzien van prestatiekenmerken wordt breed erkend dat als basis van een goede meting
33 een hoge precisie binnen (herhaalbaarheid) en tussen (*intermediate precision* en
34 reproduceerbaarheid) de meetseries essentieel is, tezamen met een goede juistheid en
35 traceerbaarheid naar referentiematerialen. Om de aanvrager de mogelijkheid te geven om resultaten
36 te vergelijken met de normale populatie of medische beslissingen te kunnen nemen zijn referentie-
37 intervallen en beslisgrenzen nodig. Deze drie elementen precisie, juistheid en ref interval/beslisgrens
38 komen bij (internationale) richtlijnen overal terug (CLIA, IVD Directive) en vormen de basis van
39 prestatiekenmerken voor verificatie van een onderzoeksprocedure. Aanvullend worden soms
40 laboratoriumtechnische eisen genoemd, zoals het bereik van de test (CLIA).

41 In de laboratoriumpraktijk is de aandacht voor de stabiliteit van het monster, van afname tot aan de
42 feitelijke analyse, vaak onvoldoende. Verder is onderzoek van het effect van mogelijk interfererende
43 stoffen t.g.v. hemolyse, icterie of lipemie een gewenste aanvulling, waarin niet altijd in passende
44 mate door de fabrikant van een kit voorzien wordt.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

Op basis van het bovenstaande is gekozen voor de volgende essentiële prestatiekenmerken voor **verificatie**: Precisie, juistheid, referentie-interval en medische beslissingswaarden, bepalingsgrenzen, stabiliteit en interferenties.

In een *opinion paper* van de EFLM Working Group Accreditation and ISO/CEN standards wordt daar nog aan toegevoegd “vergelijking met vorige methode” omdat het zowel voor het laboratorium als voor de aanvrager van belang om de resultaten van een nieuw ingevoerde methode te vergelijken met die van de vorige methode, indien van toepassing. Volgens ISO 15189 paragraaf 5.5.2 is men verplicht wijzigingen aan (pre-)onderzoeksprocedure, en de referentie-intervallen en medische beslissingswaarden die ermee samenhangen, te beoordelen. Deze verplichte beoordeling leidt ertoe dat je een vergelijking met de vorige methode moet doen.

Op basis van het bovenstaande en gelet op de eisen en voorstellen in de IVD Directive 1998 is in de NVKC Richtlijn 2016 gekozen voor de volgende prestatiekenmerken voor **validatie**: juistheid, precisie met inbegrip van herhaalbaarheid en *intermediate* precisie, en meetonzekerheid, analytische specificiteit, met inbegrip van interfererende substanties, analytische sensitiviteit, detectielimiet en kwantificatielimiet, meetinterval, diagnostische specificiteit en diagnostische sensitiviteit van de meting.

Anno 2019 moet bij de modulaire revisie van deze NVKC Richtlijn 2016 ook gekeken worden naar de Regulation 2017, die in 2022 van kracht wordt, met name Annex II paragraaf 6 over verificatie en validatie. In deze paragraaf wordt niet langer te evalueren prestatiekenmerken voorgesteld (zoals in de Directive 1998) maar van de verplichting tot aanleveren van de gegevens van deze prestatiekenmerken. Zo is er bijvoorbeeld extra aandacht voor stabiliteit van monster en reagentia, voor de traceerbaarheid van kalibratoren en voor de klinische prestaties en geschiktheid.

Bij validatie moeten al deze genoemde prestatiekenmerken en acceptatiecriteria beschouwd worden en ingevuld, bij verificatie geldt dat voor de genoemde beperkte selectie. Voor invulling kan soms gebruik gemaakt worden van bestaande valide en van toepassing zijnde informatie, ontbrekende informatie zal via eigen onderzoek verworven moeten worden. Zie hoofdstuk 2. Voor deze specifiek genoemde verificatie en/of validatie prestatiekenmerken wordt een nadere verklaring en een uitwerking gegeven in Bijlage 1.

1 **Hoofdstuk 4 Verslaglegging**

2

3 **Uitgangsvragen**

4 4.1 Welke onderdelen moeten worden opgenomen in het validatie- of verificatieplan?

5 4.2 Hoe vindt de verslaglegging plaats van validatie of verificatie en wat is de minimum
6 bewaartermijn van de verkregen resultaten?

7

8 **Inleiding**

9 De verschillende onderdelen die vastgelegd dienen te worden bij validatie, verificatie of wijziging van
10 onderzoeksprocedures worden uitgewerkt in submodules. Specifieke aanbevelingen en
11 onderbouwing kunt u vinden in de betreffende submodule.

12

4.1 Opstellen validatie- of verificatieplan

Uitgangsvraag

Welke onderdelen moeten worden opgenomen in het validatie- of verificatieplan?

Aanbevelingen

Validatie/verificatie moet geschieden volgens een vooraf opgesteld en geautoriseerd validatie/verificatieplan, dat ten minste de volgende onderdelen bevat:

- 1) beoogde toepassing van de onderzoeksprocedure
- 2) vastleggen van de measurand (geldt alleen bij validatie)
- 3) selectie van de relevante prestatiekenmerken
- 4) onderbouwde acceptatiecriteria in licht van beoogde toepassing
- 5) wijze van toetsing
- 6) identiteit van onderzoekers en bevoegde autorisator(en)

Onderbouwing

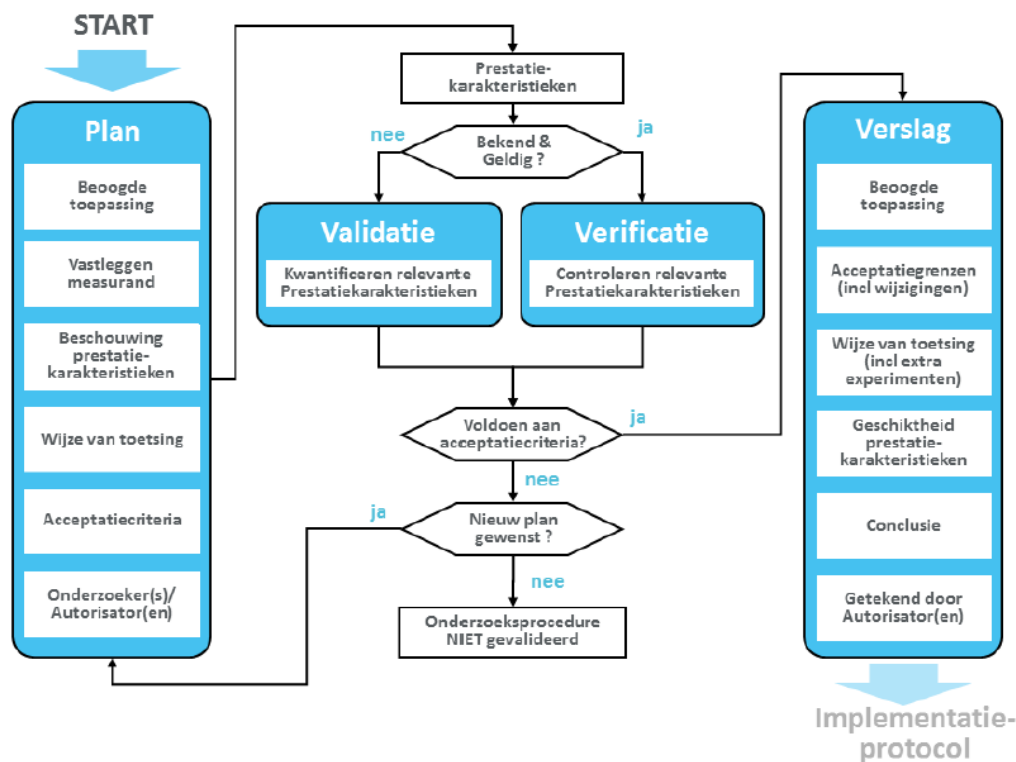
Samenvatting literatuur

Leidend is hetgeen hierover in de ISO15189 en in de EU wetgeving (Directive én Regulation) is voorgeschreven, zie de Inleiding. Tevens wordt uitgegaan van de vorige versie van deze NVKC Richtlijn uit 2016. Het is nodig om ook bij het opstellen van een plan onderscheid te maken tussen Verificatie en Validatie.

In de WHO guideline TGS-4 voor validatie van IVD's (2017) wordt gewezen op de noodzaak te beginnen met een goede definitie van het doel van de beoogde test, dat wil zeggen de te meten stof in de gewenste matrix en met de geschikte methode. Feitelijk spreken we dan over de definitie van *analyte* en *measurand*. Vervolgens moeten de eisen worden vastgelegd van prestatiekenmerken en acceptatiecriteria.

Beschrijving van de measurand vereist kennis van de component of chemische entiteit (analyt) die gezocht wordt, de matrix en toestand waarin de analyt zich bevindt en de kenmerken van de gebruikte onderzoeksprocedure. Dit speelt bijvoorbeeld bij de bepaling van eiwitachtige componenten met immunochemische onderzoeksprocedures een zeer belangrijke rol.

Bij het opstellen van een validatie- of verificatieplan en de toetsing en verslaglegging hoort ook een flowschema over het overall proces (zie Flowschema in Aanverwante items):

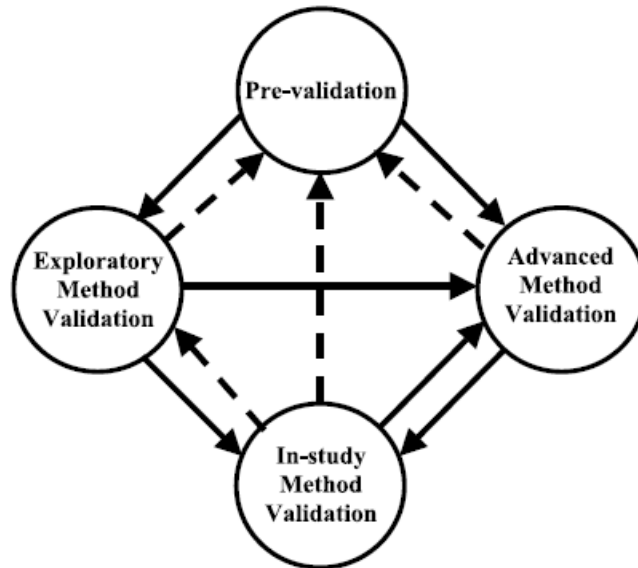


Figuur 1. Schematische weergave van de workflow voor de validatie en verificatie van onderzoeksprocedures. Indien een eerder gevalideerde methode wordt gewijzigd, zijn volgens ISO15189 de prestatiekarakteristieken niet per definitie meer geldig en zullen relevante prestatiekarakteristieken gevalideerd moeten worden. Indien de prestatiekarakteristieken van de gewijzigde onderzoeksprocedure reeds bekend en geldig zijn (bijv. door validatie door een ander laboratorium) kan volstaan worden met verificatie.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

Ter kennisgeving: dit schema wordt opgenomen bij de Aanverwante items

Voor het opstellen van een validatieplan is door Mulder et al (2018) en door Ravisankar (2015) gewezen op de noodzakelijke relevante voorbereiding. Die omvat onder meer: chemische kennis verzamelen over de te meten analyt, nagaan welke meetprincipe of methode potentieel geschikt is, welke monstrematrix gebruikt kan worden, hoe het monster bewerkt en geconserveerd kan worden, etc. De wijze waarop het analyt gemeten wordt en het gedetailleerde meetprincipe dat daarbij gebruikt wordt, bepaalt uiteindelijk de *measurand*. Bij validatie zien we vaak een duidelijke pendelbeweging tussen het ontwikkelen van de onderzoeksprocedure en validatie onderzoek. Dit kan explorerende methode validatie worden genoemd. Lee et al (2006) onderscheiden vier verschillende soorten validatieprocessen, die met elkaar verweven en iteratief zijn (zie bijgaande figuur). Bij het ontwikkelen van een methode is een basis (explorerende) validatie in een vroege fase nodig, om te beginnen met betrekking tot de stabiliteit van het monster en de gebruikte reagentia en standaarden. Vervolgens komen initiële onderzoeken naar lineariteit, reproduceerbaarheid en bereik van de beoogde methode aan de orde, enzovoort. Ook Lee noemt *method feasibility* studies als mogelijkheid om in een vroege fase van de methode ontwikkeling een schatting te kunnen maken van de uiteindelijke bruikbaarheid.



1
 2 De selectie van de relevante prestatiekenmerken wordt in hoge mate bepaald door enerzijds het
 3 beoogde doel en anderzijds de beschikbaarheid van relevante en betrouwbare gegevens uit ander
 4 onderzoek. Indien relevante en betrouwbare gegevens beschikbaar zijn, dan moet voor kritische en
 5 mogelijk laboratoriumafhankelijke prestatiekenmerken feitelijk een verificatie worden
 6 uitgevoerd. In alle overige gevallen een validatie.

7 Mulder et al, Lee en Ravisankar geven nuttige overzichten van prestatie kenmerken. Een
 8 opsomming van de te gebruiken prestatiekenmerken volgens de IVD Regulation (*performance*
 9 *characteristics 'where applicable'*) wordt gegeven in Annex I, paragraaf 9.1 en in paragraaf 20.4 (over
 10 de informatie die de fabrikant aan de gebruiker moet aanleveren). In ISO15189 wordt in paragraaf
 11 5.5.1.3 onder het kopje 'Opmerking' een vergelijkbare set prestatiekenmerken voorgesteld.

12
 13 Een verdere uitwerking voor de noodzakelijke acceptatie criteria en wijze van toetsing is besproken
 14 in hoofdstuk 3. Het is denkbaar dat bij een validatie of verificatie de vooraf opgestelde
 15 acceptatiecriteria niet gehaald worden. In dat geval kan overwogen worden om de acceptatie criteria
 16 nogmaals kritisch te bezien ten opzichte van het beoogde doel. Hierbij moet ook de gekozen
 17 afkappunten en de daarbij acceptabele meetonzekerheid getoetst worden bij relevante medische
 18 richtlijnen en medische specialisten.

19
 20 Voor de bij validatie of verificatie betrokken personen geldt dat deze de juiste bevoegdheden
 21 moeten bezitten om de resultaten te beoordelen en een verslag op te maken van de beoordeling.
 22 ISO15189 par 5.5.1.2 en 5.5.1.3. In het algemeen geldt dat alle betrokken werkzaamheden verricht
 23 moeten worden door personen die goed opgeleid en competent zijn paragraaf 5.1.6 t/m 5.1.8.
 24 Volgens ISO 15189:2012 5.5.1.1 moet de identiteit van de personen die in onderzoeksprocessen
 25 handelingen verrichten worden vastgelegd.

26
 27 Referenties
 28 IVD Regulation
 29 ISO15189

1 Lee JW, Devanarayan V, Barrett YC, Weiner R, Allinson J, Fountain S, Keller S, Weinryb I, Green M, Duan L,
2 Rogers JA, Millham R, O'Brien PJ, Sailstad J, Khan M, Ray C, Wagner JA. Fit-for-purpose method
3 development and validation for successful biomarker measurement. *Pharm Res* 2006; 23: 312-328.
4 Mulder L, van der Molen R, Koelman C, van Leeuwen E, Roos A, Damoiseaux J. Validation conform ISO-15189 of
5 assays in the field of autoimmunity: Joint efforts in The Netherlands. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 513-517.
6 Ravisankar P, Naga Navya Ch, Pravallika D, Navya Sri D. A review on step-by-step analytical method validation.
7 *IOSR Journal Of Pharmacy* 2015; 5: 07-19.

8

9 **Overwegingen**

10 Voor zowel validatie als verificatie geldt dat de prestatiekenmerken moeten worden getoetst
11 tegen de acceptatiecriteria. Deze acceptatiecriteria worden vooraf vastgelegd en onderbouwd in
12 respectievelijk het validatie- of verificatieplan. Naast de acceptatiecriteria moet in deze plannen ook
13 worden vastgelegd wat de measurand is, wat de beoogde toepassing is, op welke wijze wordt
14 getoetst en wie de onderzoekers en de autorisator/eindverantwoordelijke zijn.

15

16 Met name voor validatie van een (zelf ontwikkelde) onderzoeksprocedure is het noodzakelijk om
17 duidelijk de measurand vast te leggen. Beschrijving van de measurand vereist kennis van de
18 component of chemische entiteit (analyt) die gezocht wordt, de matrix en toestand waarin de analyt
19 zich bevindt en de kenmerken van de gebruikte onderzoeksprocedure. Dit speelt bijvoorbeeld bij de
20 bepaling van eiwitachtige componenten met immunochemische onderzoeksprocedures een zeer
21 belangrijke rol.

22

4.2 Verslaglegging validatie- of verificatieprocedure en evaluatie verzamelde gegevens

Uitgangsvraag

Hoe vindt de verslaglegging plaats van validatie of verificatie en wat is de minimum bewaartermijn van de verkregen resultaten?

Aanbevelingen

Het verificatie-/validatieplan dient door de professional te worden geautoriseerd.

De verkregen resultaten moeten aantoonbaar worden getoetst aan de hand van de in het validatie-/verificatieplan vastgestelde acceptatiecriteria. De conclusie van de toetsing en daarmee het al dan niet geschikt zijn voor het beoogde doel worden vastgelegd en gearhiveerd in een validatie-/verificatierapport. Het validatie-/verificatierapport dient door de bevoegde leidinggevende of professional te worden beoordeeld en geautoriseerd.

De verkregen resultaten worden bewaard in een validatie/verificatie rapport, tenminste gedurende de periode dat de onderzoeksmethode in gebruik is plus aanvullend over de periode dat hierover navraag gedaan kan worden.

Opmerking:

De documentatie wordt bewaard gedurende de gebruiksduur vermeerderd met de (onderbouwd vastgestelde) bewaarperiode van alle andere registraties behorend bij resultaten van het betreffend laboratorium.

Onderbouwing

Inleiding

Het proces van validatie of verificatie wordt afgesloten met de evaluatie van de gegevens. Bij geschiktheid, dat wil zeggen voldoen aan de acceptatiecriteria en compleetheid van de gegevens, wordt een definitief validatie / verificatierapport opgesteld en geaccordeerd.

Samenvatting literatuur

ISO15189 stelt in 5.5.1.2 voor verificatie: "Het laboratorium moet de voor de verificatie toegepaste procedure documenteren en de verkregen resultaten vastleggen. Medewerkers met de juiste bevoegdheid moeten de verificatieresultaten beoordelen en verslag opmaken van de beoordeling." En in 5.5.1.3 voor validatie; "Het laboratorium moet de voor de validatie toegepaste procedure documenteren en de verkregen resultaten vastleggen. Medewerkers met de juiste bevoegdheid moeten de validatieresultaten beoordelen en verslag opmaken van de beoordeling." En enkele regels verder "Als een gevalideerde onderzoeksprocedure wordt gewijzigd, moet de invloed van dergelijke wijzigingen worden gedocumenteerd en, voor zover van toepassing, moet een nieuwe validatie worden uitgevoerd."

1 ISO15189 geeft in 5.5.3 een duidelijke omschrijving waartoe de validatie of verificatieprocedure ook
2 moet leiden, namelijk een gedetailleerde beschrijving en vastlegging van de goedgekeurde
3 meetprocedure.

4
5 In de EU IVDR wordt in Annex I paragraaf 20 aangegeven welke zaken (waaronder de
6 prestatiekenmerken, monstermatrix en houdbaarheid) door de fabrikant aan de gebruiker
7 moeten worden meegedeeld. Op compacte wijze gebeurt dit doorgaans via de zogenaamde
8 bijsluiters. Dit zijn dus de zaken die als resultaat van het validatieproces door de fabrikant moeten
9 worden gedocumenteerd.

10
11 In ISO15189 wordt onder 5.5.3 aangegeven welke zaken gedocumenteerd moeten worden voor de
12 gebruikte onderzoeksprocedures. Deze documentatie wordt uiteindelijk gestructureerd
13 weergegeven in de zogenaamde SOP (standard operating procedure) van de methode en dient als
14 naslagwerk voor de gebruiker. Alle relevante elementen van paragraaf 5.5.3 moeten dus aan de orde
15 komen in het validatieverslag. Bij verificatie kan voor een aantal onderdelen verwezen worden naar
16 de informatie van de fabrikant of uit *peer-reviewed* publicaties.

17
18 De documentatie behorend bij een validatie of verificatie bestaat uit een validatie-/verificatieplan, de
19 resultaten inclusief ruwe data en een validatie-/verificatierapport.

20

21 Referenties

22 EU IVDR Regulation 2017_746_NL

23 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>

24 NEN-EN-ISO 15189:2012 (nl)

25 WHO TGS-4 2017

26

27 **Overwegingen**

28 Het laboratorium moet de voor de validatie toegepaste procedure(s) (zie hoofdstuk 3) documenteren
29 en de verkregen resultaten vastleggen. De door professional aangewezen deskundige en bevoegde
30 medewerkers moeten in metrapporten of vergelijkbare documenten de validatieresultaten
31 vastleggen. De professional of door hem aangewezen deskundige en bevoegde medewerkers
32 moeten deze documenten (samen het validatie of verificatie verslag genoemd) beoordelen en het
33 resultaat van die beoordeling vastleggen. Zo mogelijk is de beoordelaar van het verslag niet dezelfde
34 persoon zijn als de schrijver van het verslag.

35

1 **Hoofdstuk 5 Vrijgave, implementatie en borging**

2

3 **Uitgangsvragen**

4 5.1 Wat zijn de voorwaarden voor vrijgave van de methode voor implementatie?

5 5.2 Aan welke voorwaarden dient een implementatieprocedure te voldoen en hoe vindt de
6 vrijgave voor gebruik plaats?

7 5.3 Hoe worden de acceptatiecriteria periodiek geborgd?

8

9 **Inleiding**

10 Het proces van vrijgave, implementatie en borging omvat een aantal deelstappen. Bij een positief
11 resultaat van de validatie of verificatieprocedure kan het proces van de implementatie worden
12 opgestart. Pas als deze implementatie volledig is afgerond en geaccordeerd, kunnen de met de
13 nieuwe methode verkregen resultaten worden gerapporteerd en opgeslagen.

14

5.1 Voorwaarden voor vrijgave voor implementatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de voorwaarden voor vrijgave van de methode voor toepassing?

Aanbevelingen

De vrijgave van een onderzoeksprocedure voor implementatie op basis van het voldoen aan de acceptatiecriteria vindt plaats door de bevoegde leidinggevende of professional en dit wordt gedocumenteerd met vermelding van de ingangsdatum.

De onderzochte onderzoeksprocedure wordt gedocumenteerd in een SOP conform ISO15189. Alle betrokken elementen uit de norm (voor zover van toepassing) moeten worden besproken.

Onderbouwing

Inleiding

Op basis van een positief resultaat van de toetsing van de verificatie of validatie resultaten ten opzichte van de acceptatiecriteria, kan een 'vrijgave voor implementatie' plaatsvinden. Aanvullend moeten alle gegevens beschreven worden, die opgesomd worden in par 5.5.3 van de ISO15189 en die tezamen de basis SOP/methodebeschrijving vormen. Deze fase wordt afgesloten met de accordering van het validatie/verificatie rapport. Voordat de methode in gebruik genomen wordt en rapportage plaats kan vinden, moet eerst de implementatie worden uitgevoerd.

Samenvatting literatuur

ISO15189 noemt geen gedetailleerde eisen voor de vrijgave voor implementatie. Het is wel relevant de overgang tussen de accordering van het validatie/verificatieverslag en het uitvoeren van de implementatie te markeren.

Referenties

ISO15189

Overwegingen

Op basis van een positieve conclusie in het validatie-/verificatierapport wordt de methode vrijgegeven voor implementatie; dit is de laatste stap voordat onderzoeksresultaten feitelijk mogen worden gerapporteerd. De voor implementatie vrij te geven onderzoeksprocedure wordt beschreven in een SOP, opgesteld op basis van het validatie/verificatie rapport.

5.2 Voorwaarden voor implementatie/vrijgave voor gebruik

Uitgangsvraag

Aan welke voorwaarden dient een implementatieprocedure te voldoen en hoe vindt de vrijgave voor gebruik plaats?

Aanbevelingen

Bij de implementatie van de methode dient een passende kwaliteitsborgingsprocedure opgezet te zijn met acceptatiegrenzen voor interne en externe kwaliteitscontroles en rekening houdend met medisch belangrijke beslissingen.

Het proces van implementatie van een nieuwe of gewijzigde onderzoeksprocedure dient in een voorschrift en/of checklist vastgelegd te worden.

Indien er sprake is van een nieuwe methode of veranderingen die van belang zijn voor de aanvragers en andere betrokkenen, dient vastgelegd te zijn hoe aanvragers hierover worden geïnformeerd.

Onderbouwing

Inleiding

Bij het implementatieproces richten we onze aandacht niet meer op de validatie en verificatie, maar op de praktische, financiële en logistieke eisen bij het 'in productie nemen' van de methode. Tijdens de implementatie moet, voor zover relevant, de borging van de kwaliteit in orde worden gebracht (par 5.6.2 en 5.6.3 van de norm), de logistiek vanaf de aanvraag t/m de opslag van reagentia, monsters en standaarden zijn geregeld (par. 5.3.2, par. 5.4.1-5.4.7) de aanvragers of gebruikers op de hoogte worden gesteld (par 4.7 en 5.4.2 van de norm) en de beoordeling, rapportage en ICT aspecten van de nieuwe bepaling worden vastgelegd en getest (paragraaf 5.7 t/m 5.10 van de norm).

Samenvatting literatuur

De relevante eisen staan in de ISO15189 verspreid over paragraaf 5.1 personeel, 5.2 opslag, 5.3 reagentia, 5.4 informatie en preonderzoek behandeling, 5.5 selectie/validatie en referentie intervallen, 5.6 kwaliteitscontrole, 5.7 beoordeling resultaat en bewaren monsters, 5.8 opzet rapport, 5.9 vrijgave resultaat en automatische rapportage t/m 5.10 ICT systeem. In een checklist vorm wordt door Lazzari (Lab Med 2009) naast validatie parameters ook een aantal praktische zaken genoemd. Checklists die specifiek de organisatorische randvoorwaarden beschrijven zijn echter niet beschikbaar.

Referenties

ISO15189

Lazzari MA. Developing a standard protocol for the Introduction of new testing into a clinical laboratory. Laboratory Medicine 2009; 40: 389-393.

1

2 **Overwegingen**

3 Implementatie van een nieuwe onderzoeksmethode vereist communicatie met aanvragers en alle
4 andere betrokkenen. Het opstellen van een implementatieprocedure en/of checklist bij
5 implementatie is noodzakelijk. Naast de in de SOP (ISO15189 paragraaf 5.5.3) genoemde aspecten
6 zijn mogelijk van belang:

7 - Aanpassingen in de logistiek van monsternamen

8 - Speciale opslagcondities voor monster, reagentia en standaarden

9 - Speciale training voor medewerkers en stafleden voor gebruik van de test en voor
10 beoordeling en vrijgave van resultaten

11 - Noodzakelijke voorlichting en bijscholing voor de klinische gebruikers

12 - Aanpassingen van aanvraagformulieren (of digitale procedures)

13 - Afspraken over vergoeding van de kosten en wijze van facturering

14 - Aanpassingen in de ICT, waaronder LIS en ZIS (denk ook aan automatisch autoriseren)

15

5.3 Borging en toetsing van acceptatiecriteria

Uitgangsvraag

Hoe worden acceptatiecriteria periodiek geborgd en getoetst?

Aanbevelingen

- a) Er moet een procedure zijn waarbij periodiek beschouwd wordt of de methode nog aan de oorspronkelijke eigen acceptatiecriteria ten tijde van de validatie/verificatie voldoet.
- b) Indien tijdens gebruik blijkt dat de acceptatiecriteria herzien moeten worden, dient te dit worden onderbouwd.

Onderbouwing

Inleiding

Na de ingebruikname gaat het post-implementatie traject in. Hierbij worden de prestatiekenmerken precisie en juistheid bewaakt via interne en externe kwaliteitscontrole (borging). Verder moeten de methodes periodiek beoordeeld worden op geschiktheid (toetsing).

Samenvatting literatuur

Volgens ISO15189 moeten de prestaties van de tests geborgd worden met de interne en externe kwaliteitscontrole (ISO15189 paragraaf 5.6.2 en 5.6.3). De resultaten van deze kwaliteitscontroles moeten periodiek besproken worden met de betrokken medewerkers (par 5.6.3.4). Aanvullend (paragraaf 4.14.2) moeten alle in gebruik zijnde procedures periodiek worden beoordeeld op geschiktheid (toetsing). Het is denkbaar dat er nieuwe klinische eisen ontstaan of richtlijnen ter beschikking komen, die tot een aanpassing van de acceptatiecriteria kunnen leiden. Ook denkbaar is dat analytische mogelijkheden of acceptatiegrenzen voor externe kwaliteitscontrole aanleiding geven tot herziening van de acceptatiecriteria.

Referenties

ISO15189

Overwegingen

Om op lange termijn te borgen dat ook na vrijgave de onderzoeksprocedure functioneert zoals tijdens de validatie/verificatie, dient een procedure te zijn opgesteld voor het gebruik en de beoordeling van interne en externe kwaliteitsmonsters, waarbij medisch belangrijke beslisgrenzen in acht worden genomen. Tevens moet de totale meetprocedure periodiek getoetst worden op geschiktheid, inclusief de gehanteerde acceptatiecriteria. Gebruikelijk is om dat te koppelen aan een redelijke herzieningstermijn van de SOP.

1 Definities en begrippen

2

3 *Acceptatiecriteria*

4 Specifieke eisen die gesteld worden aan de prestatiekenmerken, afhankelijk van de beoogde
5 toepassing van die onderzoeksprocedure. Acceptatiecriteria, in ISO 15189 prestatiespecificaties
6 genoemd, worden doorgaans in een kwantitatieve maat uitgedrukt.

7

8 *Analyt*

9 Component of chemische entiteit die gemeten kan worden.

10

11 Het verschil tussen analyt en measurand wordt toegelicht aan de hand van een voorbeeld:

12 ALAT is een enzym (analyt), dat indirect gemeten wordt. De ALAT activiteit in serum, gemeten met de
13 IFCC methode, is de measurand.

14

15 *Beoogde toepassing*

16 De beoogde toepassing van een medische onderzoeksprocedure omvat zowel de klinische conditie
17 en/of de vraagstelling waarvoor de onderzoeksprocedure wordt ingezet, alsook de wijze waarop de
18 onderzoeksprocedure (inclusief de voorbereidingen) wordt uitgevoerd. Er bestaat een verband
19 tussen de acceptatiecriteria en de beoogde toepassing. Versmalling van de beoogde toepassing tot
20 bepaalde situaties, doelgroepen of beslissingen kan ertoe leiden dat de acceptatiecriteria milder of
21 juist strenger zijn dan wanneer de beoogde toepassing een brede of algemeen gangbare
22 toepasbaarheid suggereert.

23

24 *Measurand*

25 Kwantiteit, bedoeld om te worden gemeten. Hierbij moeten de te meten stof, de
26 onderzoeksprocedure en de matrix gedefinieerd zijn. Voorbeeld: D-glucose in bloedserum via de
27 hexokinase methode.

28

29 *ISO 15189*

30 Norm voor kwaliteit en competentie van medische laboratoria. In de voorliggende richtlijn wordt
31 onder ISO 15189 bedoeld de formele Nederlandse vertaling van de Engelse norm anno 2012 met
32 inbegrip van de correctie in 2015, d.w.z. NEN-EN-ISO 15189+C11:2015 nl.

33

34 *Onderzoeksprocedure*

35 Gedetailleerde beschrijving van een onderzoek volgens een onderzoek principe en
36 onderzoeksmethode, inclusief een benodigde berekening om een onderzoeksresultaat te verkrijgen.

37

38 Opmerking: ISO 15189 spreekt ook van “standaard onderzoeksprocedure”. Dit is een
39 onderzoeksprocedure die de status van een norm heeft, bijvoorbeeld een referentiemethode of een
40 door de beroepsvereniging gedetailleerd omschreven onderzoeksprocedure (voorbeeld:
41 enzymmeting volgens IFCC-methode).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

Prestatiekarakteristieken

Vaststaande kwaliteitskenmerken van een onderzoeksprocedure waaraan, na beargumentering en afhankelijk van de beoogde toepassing, acceptatiecriteria kunnen worden toegekend, die vervolgens getoetst worden door middel van verificatie of validatie. Een prestatiekarakteristiek omvat zowel de grootte als de uitkomst.

Referentie-interval

Het biologische referentie-interval is een gedefinieerd interval voor de verdeling van waarden die ontleend zijn aan een biologische referentiepopulatie.

Referentiewaarde

Term die gereserveerd is voor de waarde van een referentiemateriaal. De term referentiewaarde(n) dient niet gebruikt te worden indien referentie-interval wordt bedoeld.

Validatie van een onderzoeksprocedure

Het via objectief bewijs aantonen dat een nieuwe of gewijzigde onderzoeksprocedure in de eigen werksituatie (of het eigen laboratorium) geschikt is voor een specifiek beoogde toepassing binnen de medische diagnostiek en voldoet aan de daartoe door het medisch laboratorium omschreven acceptatiecriteria.

Opmerking: het objectieve bewijs dat nodig is voor een validatie is het resultaat van een test of andere vorm van vaststelling, zoals het uitvoeren van alternatieve berekeningen of het herzien van documenten [ISO 9000: 2015].

Verificatie van een onderzoeksprocedure

Het via objectief bewijs bevestigen dat een reeds gevalideerde onderzoeksprocedure in de eigen werksituatie (of het eigen laboratorium) geschikt is voor een specifiek beoogde toepassing binnen de medische diagnostiek en voldoet aan de daartoe door het medisch laboratorium omschreven acceptatiecriteria. Opmerking: het objectieve bewijs dat nodig is voor een verificatie kan het resultaat zijn van een inspectie of van andere vormen van vaststelling, zoals het uitvoeren van alternatieve berekeningen of het herzien van documenten. [ISO 9000: 2015].

Validatie- c.q. verificatieplan

Een vastgelegd en geautoriseerd protocol waarin beschreven is op welke wijze en door wie de validatie c.q. verificatie zal worden uitgevoerd.

Validatie- c.q. verificatierapport

Overzichtelijke documentatie van de bewijzen en resultaten waarop de conclusie van de validatie c.q. verificatie gebaseerd is.

1 Kennislacunes

2 1. Er bestaan nog geen algemeen geldige, minimale prestatiekenmerken. De
3 beroepsverenigingen hebben o.a. via de Stockholm en Milaan (2014) conferenties geprobeerd
4 hiervoor een voorstel te doen. Aangezien bepalingmethoden moeten voldoen aan minimale
5 criteria voor het verkrijgen van een CE-markering, is het te verwachten dat deze uiteindelijk op
6 EU-niveau worden opgesteld.

7

8 Mogelijk biedt de komende IVDR duidelijkheid omdat daarin het volgende vastgesteld wordt: Het
9 adviseren over vaststelling van prestatiekenmerken behoort tot de taken van de Medical Device
10 Coordination Group (MDCG). Indien er geen geharmoniseerde normen bestaan kan de MDCG, door
11 het vaststellen van gemeenschappelijke specificaties in verband met de prestatie-eisen, vereisten
12 betreffende prestatiestudies vaststellen (art.9). Het behoort tot de taken van de MDCG om bij te
13 dragen aan de beoordeling van de vraag of de prestatie-eisen adequaat zijn. Daarnaast draagt de
14 MDCG bij aan de ontwikkeling van gemeenschappelijke specificaties (art. 99). Binnen de EU krijgen
15 de EU-referentielaboratoria de taak wetenschappelijk advies te verstrekken over de *state-of-the-art*
16 prestatiekenmerken betreffende testen (art. 100).

17

18 2. De in deze richtlijn in hoofdstuk 2 genoemde risico-evaluatie betreft een globale beoordeling
19 door de laboratoriumspecialist. Er bestaat geen algemeen geldige technische uitwerking van risico-
20 evaluatie in medische laboratoria op dit gebied, waarbij het de vraag is of dit risico kwantitatief kan
21 worden beschreven. Een model voor toepassing van risk management (waaronder evaluatie in
22 medische laboratoria) wordt uitgewerkt in FDIS ISO 22367:2019. Hierin worden algemene principes
23 uitgewerkt.

24

1 **Implementatieplan van de richtlijn**

2 Gezien dit een conceptuele aanpassing betreft naar een modulaire opzet, en deze richtlijn geen
3 inhoudelijke wijzingen bevat, geldt het vorige implementatieplan:

4

5 *Implementatieplan volgt.*

6

1 **Algemene literatuur**

- 2 Antonelli G, Padoan A, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. Verification or validation, that is the question. J Lab
3 Precis Med 2017; 2: 58.
- 4 Antonelli G, Padoan A, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. Verification of examination procedures in clinical
5 laboratory for imprecision, trueness and diagnostic accuracy according to ISO 15189:2012: a pragmatic
6 approach. Clin Chem Lab Med 2017; 55: 1501-1508.
- 7 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), final rule 2013 and Brochures.
8 CLIA Brochure #2 Verification of Performance Specification.
- 9 FDA Method Verification and Validation ORA-LAB.5.4.5 (2014)
- 10 WHO TGS-4 2017
- 11 NATA Australia 2012
- 12 ISO15193:2009 en In-vitro-diagnostische systemen; Meting van grootheden in monsters van biologische
13 oorsprong – Eisen voor inhoud en prestatie van procedures voor referentiemeting.
- 14 Clinical Laboratory Standards Institute, Evaluation protocols: EP5, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 23, 26 en 28.
- 15 ISO/IEC 17000, Conformity assessment —Vocabulary and general principles.
- 16 ISO/IEC 17025:2017, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
- 17 ISO/IEC Guide 2, Standardization and related activities — General vocabulary.
- 18 JCGM 2000:2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms
19 (VIM) 3rd edition 2008 version with minor corrections.
- 20 Khatami Z, Hill R, Sturgeon C, Kearney E, Bredon P, Kallner A. Measurement verification in the clinical
21 laboratory: A guide to assessing analytical performance during the acceptance testing of methods
22 (quantitative examination procedures) and/or analysers. 2009.
23 [http://www.acb.org.uk/docs/default-ource/committees/scientific/guidelines/measurement-
25 verification/Measurement_verification_final_090608.pdf](http://www.acb.org.uk/docs/default-ource/committees/scientific/guidelines/measurement-
24 verification/Measurement_verification_final_090608.pdf)
- 25 FDA. Code of Federal Regulations: [Title 21](#), [Chapter I](#), [Subchapter H](#), Part 862
- 26 Friedecký B, Šprongl L, Kratochvíla J. Validation and verification of analytical methods in clinical laboratories -
27 Recommendation of the Board of the Czech Society for Clinical Biochemistry. 2004.
28 <http://www.cskb.cz/res/file/dokumenty/validation-and-verification-of-analytical-methods.pdf>
- 29 Clinical Evidence for IVD Medical Devices - Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices.
30 Study Group 5 Final Document GHTE/SG5/N8:2012.
- 31 Oosterhuis WP, Severens M. Performance specifications and six sigma theory: Clinical chemistry and industry
32 compared. Clin Biochem 2018; 57: 12-17.
- 33 Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. [Quality specifications and allowable
34 standards for validation of methods used in clinical biochemistry]. Ann Biol Clin (Paris) 1999; 57: 685-695.
35 French. Erratum in: Ann Biol Clin (Paris) 2000; 58: 110.
- 36

1 **Bijlage 1 – Overzicht verificatie of validatie prestatiekenmerken**

2

3 De in hoofdstuk 3 genoemde prestatiekenmerken worden hier nader verklaard. Er is bewust
4 gekozen om de technische uitvoering, bijvoorbeeld in de vorm van toetsingsprotocollen, niet weer te
5 geven. Dat is de keuze van de professional.

6

7 **Definities**

8 1 Precisie

9 Precisie omvat met name herhaalbaarheid en *intermediate* precisie, gemeten binnen hetzelfde
10 laboratorium. Daarnaast is reproduceerbaarheid tussen laboratoria van belang.

11 *Precision definition VIM-JCGM2012: Closeness of agreement between indications or measured*
12 *quantity values obtained by replicate measurements on the same or similar objects under specified*
13 *conditions.*

14 *NOTE 3: Measurement precision is used to define measurement repeatability, intermediate*
15 *measurement precision, and measurement reproducibility.*

16 Herhaalbaarheid (van uitkomsten van metingen)

17 NVKC 2016: Mate van gelijkheid tussen resultaten van opeenvolgende metingen van dezelfde
18 measurand in hetzelfde monster die zijn uitgevoerd onder dezelfde meetcondities, binnen een korte
19 tijdsperiode, gewoonlijk aangeduid als *within-run* precisie.

20 *CLSI EP5: Repeatability (of results of measurements) – Closeness of the agreement between results of*
21 *successive measurements of the same measurand carried out under the same conditions of*
22 *measurement (VIM 1993).*

23 *Vergelijk met VIM3-2012 2.20 REPEATABILITY CONDITION: condition of measurement, out of a set of*
24 *conditions that includes the same measurement procedure, same operators, same measuring system,*
25 *same operating conditions and same location, and replicate measurements on the same or similar*
26 *objects over a short period of time*

27

28 *Intermediate precisie*

29 NVKC 2016: Mate van gelijkheid tussen resultaten van metingen van hetzelfde measurand uitgevoerd
30 in hetzelfde monster onder verschillende meetcondities (andere serie of dag) met hetzelfde of
31 eenzelfde type apparaat of met dezelfde analist (waar relevant), gewoonlijk aangeduid als *between-*
32 *run* precisie.

33

34 *Reproduceerbaarheid*

35 NVKC 2016: Mate van gelijkheid tussen resultaten van metingen van hetzelfde measurand uitgevoerd
36 in hetzelfde of vergelijkbaar monster voor meetcondities omvattend verschillende locaties en
37 meetsystemen.

38 *CLSI EP5: Reproducibility (of results of measurements) – Closeness of the agreement between the*
39 *results of measurements of the same measurand carried out under changed conditions of*
40 *measurement (VIM 1993).*

41

42 *Toelichting reproduceerbaarheid:*

43 *Met reproduceerbaarheid wordt vaak bedoeld het kunnen reproduceren van dezelfde resultaten in*
44 *een ander laboratorium met een bepaalde onderzoeksprocedure, maar bij validatie of verificatie gaat*

1 *het juist om de prestatiekenmerken van een onderzoeksprocedure binnen het eigen*
2 *laboratorium (dus ook andere locatie of zuster-analyseautomaat)*

3

4 2 Juistheid

5 *Juistheid (werkelijke waarde) wordt soms verward met nauwkeurigheid of accuraatheid (accuracy).*
6 *Nauwkeurigheid bevat zowel bias- als imprecisie componenten. Gebruik van de termen*
7 *nauwkeurigheid en accuraatheid wordt afgeraden.*

8

9 Juistheid

10 Mate van gelijkheid tussen de gemiddelde waarde verkregen uit een grote serie van meetresultaten
11 en een geaccepteerde referentiewaarde (*true value*). De mate van juistheid wordt meestal uitgedrukt
12 in termen van 'bias'.

13

14 *ISO 3534-1:1993: Trueness – Closeness of agreement between the average value obtained from a*
15 *large series of test results and an accepted reference value; NOTE: The measure of trueness is usually*
16 *expressed in terms of bias.*

17

18 Bias

19 NVKC 2016: Het verschil tussen de gemiddelde meetuitkomst en de werkelijke waarde of
20 geaccepteerde referentiewaarde.

21 *ISO 5725-1:1994 Bias - The difference between the expectation of the test results and an accepted*
22 *reference value.*

23 *Bias kan bepaald worden als het verschil tussen het gemiddelde van een groot aantal metingen en de*
24 *vastgestelde waarde van een referentiemateriaal. (zie trueness definitie)*

25

26 Referentiemateriaal

27 NVKC 2016: Materiaal of substantie, waarvan eigenschappen voldoende homogeen zijn en degelijk
28 vastgesteld, om gebruikt te kunnen worden voor kalibratie van een apparaat, de beoordeling van een
29 meetmethode, of voor toekenning van waarden aan materialen.

30 Opmerking: Consensuswaarde van externe rondzending kan worden gebruikt als referentiewaarde
31 indien geen referentiemateriaal beschikbaar is. (ISO15189?)

32

33 *ISO 30:1992 reference material - material or substance one or more of whose property values are*
34 *sufficiently homogeneous and well established to be used for the calibration of an apparatus, the*
35 *assessment of a measurement procedure, or for assigning values to materials*

36

37 NVKC 2016: Herleidbaarheid/metrologische traceerbaarheid

38 Herleidbaarheid is een eigenschap van een meetresultaat, waarbij het resultaat via een
39 ononderbroken keten van kalibraties tot een referentie materiaal of SI-eenheid herleid kan worden.

40

41 Methodevergelijk/methode correlatie

42 Een statistische procedure die gebaseerd is op data verkregen uit de gepaarde analyse van dezelfde
43 monsters door twee verschillende meetprocedures. Geschikt om de eigen methode te vergelijken
44 met een referentiemethode met gebruik van een serie monsters die zoveel mogelijk lijken op

1 patiënten materiaal. Voor het vaststellen van juistheid wordt in bovenstaande gekozen voor gebruik
2 van de referentiemethode.
3 In de praktijk wordt een methodevergelijking vaak ook gebruikt voor het vergelijken van de nieuwe
4 methode met de bestaande methode en bijbehorende diagnostische beslisgrenzen.

5

6 3 Bepalingsgrenzen

7 Detectielimiet (*Limit of Detection* of LoD)

8 De laagste concentratie/hoeveelheid van een analyt in een monster dat gedetecteerd kan worden
9 met een vastgestelde waarschijnlijkheid, hoewel deze concentratie/hoeveelheid wellicht niet exact
10 gekwantificeerd kan worden.

11

12 Kwantificeringslimiet (*Limit of Quantitation* of LoQ)

13 De laagste concentratie van een analyt in een monster dat kwantitatief kan worden gemeten met
14 een vastgestelde acceptabele precisie en juistheid, onder vastgelegde experimentele
15 omstandigheden.

16

17 Meetbereik

18 Het bereik van de analytconcentratie die een meetmethode rechtstreeks kan meten in het monster
19 zonder verdunning, concentreren, of andere voorbehandeling die niet deel is van het standaard
20 meetproces.

21

22 4 Lineariteit

23 Lineariteit

24 Het vermogen om binnen een gegeven meetbereik resultaten te verkrijgen die proportioneel zijn aan
25 de concentratie (hoeveelheid) van een analyt in het monster. Hierbij is ook het bereik relevant
26 waarbinnen deze lineariteit opgaat.

27

28 Vergroten van meetbereik

29 Op het moment dat het meetbereik vergroot wordt ten opzichte van bekende
30 prestatiekenmerken door toepassen van verdunning of concentratie, moet dit apart gevalideerd
31 worden.

32

33 Maximale verdunning

34 De hoogste verdunning waarbij nog betrouwbaar de measurand gemeten kan worden.

35

36 5 Stabiliteit

37 Stabiliteit

38 Het vermogen van een measurand om niet significant te veranderen gedurende een bepaalde
39 periode en onder in de praktijk te verwachten condities van opslag en gebruik. Stabiliteit is niet
40 alleen voor het monster van belang, maar tevens voor reagentia, standaarden en controles.

41 Bij stabiliteitsmetingen moet gedacht worden aan alle mogelijke laboratoriumcondities voor het
42 monster, de reagentia en de kalibratoren of controles. Dus waar van toepassing verschillende
43 temperaturen gebruiken (kamertemp, koelkast, ingevroren plus ontdooien), lichtcondities (donkere
44 koelkast versus zonlicht of TL licht), monstervoorbehandeling zoals stollen, gebruik van scheidingsgel,
45 buizenpost, etc.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

6 Carry-over

Carry-over

Elke vorm van beïnvloeding van de hoeveelheid measurand van een monster op een ander monster t.g.v. het meetproces. Feitelijk moet dit ook bekeken worden voor een storende component, die van het ene op het andere monster kan worden overgedragen. Dus dit gaat niet alleen over de measurand maar ook over hulpstoffen, met name bij discrete testen waarbij meetcuvetten achtereenvolgens voor verschillende testen gebruikt worden.

7 Analytische interferenties

Interferentie

Klinisch significante bias in de concentratie van het gemeten analyt, veroorzaakt door een andere component of door eigenschappen van het monster.

Analytische specificiteit

Het vermogen van een test of onderzoeksprocedure om een analyt juist te identificeren of te kwantificeren in de aanwezigheid van interfererende substanties/condities.

Deze karakteristiek is vooral afhankelijk van het gebruikte meetprincipe, maar kan variëren naar gelang van de klasse waartoe de verbinding of de matrix behoort.

Analytisch chemici gebruiken hiervoor ook de term selectiviteit.

Analytische sensitiviteit

De geschiktheid van een methode om het beoogde analyt te detecteren in de monstermatrix. Zie ook 10.3.

Matrix effect

De invloed van een eigenschap van het monster, anders dan de analyt zelf, op de meting van de analyt met de betreffende methode en daarmee op de uitslag.

8 Diagnostische karakteristieken

Referentie-interval

Het biologische referentie-interval is een gedefinieerd interval voor de verdeling van waarden die ontleend zijn aan een biologische referentiepopulatie. Volgens ISO15189 wordt dit meestal gedefinieerd als het centrale interval waarbinnen 95% van de meetresultaten van een gezonde normale populatie liggen.

Een referentie-interval kan afhangen van het type primaire monster, de preanalytische fase en van de gevolgde analysemethode. Bv. glucose wel of niet nuchter, kalium in serum versus plasma, renine/aldosteron liggend versus zittend.

Een verouderde benaming voor referentie-interval is normaalwaarde(n) of referentiewaarde(n).

Streefwaarde

De waarde waarnaar gestreefd wordt door een interventie, omdat daar een bepaalde gezondheidsverwachting aan gekoppeld is.

Beslisgrens/beslissingswaarde

1 De waarde waarbij, indien deze over- of onderschreden wordt, een interventie plaats gaat vinden of
2 een eenduidige conclusie getrokken kan worden.

3

4 **Afkapwaarde**

5 Het punt waaronder of waarboven de gemeten waarde als afwijkend c.q. klinisch relevant wordt
6 beschouwd.

7

8 **Accuracy en geschiktheid van de test**

9 **Diagnostische sensitiviteit**

10 De fractie patiënten met een klinische aandoening die een afwijkende uitslag heeft voor de
11 betreffende laboratoriumtest. Dit kan ook uitgedrukt worden als percentage. Bij een verificatie is er
12 meestal geen sprake van een nieuwe relatie tussen de uitkomst van een test en een klinische
13 toestand en hoeft de juistheid van die relatie dus ook niet aangetoond te worden. Dat is gebeurd bij
14 de validatie.

15

16 **Diagnostische specificiteit**

17 De fractie patiënten zonder de klinische aandoening die geen afwijkende uitslag voor de betreffende
18 laboratoriumtest heeft. Dit kan ook uitgedrukt worden als percentage.

19 Aanvullend kan, nadat een grenswaarde is vastgesteld, de positief voorspellende waarde en de
20 negatief voorspellende waarde van de test worden berekend, mist de prevalentie van de betrokken
21 klinische conditie of ziekte bekend is.

22 Bij een verificatie is er meestal geen sprake van een nieuwe relatie tussen de uitkomst van een test
23 en een klinische toestand en hoeft de juistheid van die relatie dus ook niet aangetoond te worden.

24 Dat is gebeurd bij de validatie.

25

26 **Literatuur**

27 Antonelli G, Padoan A, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. Verification of examination procedures in clinical
28 laboratory for imprecision, trueness and diagnostic accuracy according to ISO 15189:2012: a pragmatic
29 approach. Clin Chem Lab Med 2017; 55: 1501-1508.

30 Booth B, Arnold ME, DeSilva B, Amaravadi L, Dudal S, Fluhler E, Gorovits B, Haidar SH, Kadavil J, Lowes S,
31 Nicholson R, Rock M, Skelly M, Stevenson L, Subramaniam S, Weiner R, Woolf E. Workshop report: Crystal
32 City V — Quantitative bioanalytical method validation and implementation: the 2013 revised FDA guidance.
33 AAPS J 2015; 17:277–288.

34 Lee JW, Devanarayan V, Barrett YC, Weiner R, Allinson J, Fountain S, Keller S, Weinryb I, Green M, Duan L,
35 Rogers JA, Millham R, O'Brien PJ, Sailstad J, Khan M, Ray C, Wagner JA. Fit-for-purpose method
36 development and validation for successful biomarker measurement. Pharm Res 2006; 23: 312-328.

37 Stöckl D, D'Hondt H, Thienpont LM. Method validation across the disciplines--critical investigation of major
38 validation criteria and associated experimental protocols. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci
39 2009; 877: 2180-2190.

40 Theodorsson E. Validation and verification of measurement methods in clinical chemistry. Bioanalysis 2012; 4:
41 305-320.

42 Tijare LK, Rangari NT, Mahajan UN. A review on bioanalytical method development and validation. Asian J
43 Pharm Clin Res 2016; 9 Suppl. 3: 6-10.

44 Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, Shah VP, Skelly JP, Swann PG, Weiner R.
45 Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and
46 ligand binding assays. Pharm Res. 2007; 24: 1962-1973.

- 1 National Association of Testing Authorities, Australia. General Accreditation Guidance – Validation and
- 2 verification of quantitative and qualitative test methods. 2018.
- 3 [https://www.nata.com.au/phocadownload/gen-accreditation-guidance/Validation-and-Verification-of-](https://www.nata.com.au/phocadownload/gen-accreditation-guidance/Validation-and-Verification-of-Quantitative-and-Qualitative-Test-Methods.pdf)
- 4 [Quantitative-and-Qualitative-Test-Methods.pdf](https://www.nata.com.au/phocadownload/gen-accreditation-guidance/Validation-and-Verification-of-Quantitative-and-Qualitative-Test-Methods.pdf)
- 5