Verificatieplan FIT-testmethode
Europese openbare aanbestedingsprocedure FIT-testmethode

bevolkingsonderzoek nederland

Inhoud

1. Inleiding 1
1.1. Verificatiemomenten 1

2. Verificatiemoment 1: Proof of Concept 2
2.1. Doel 2
2.2. Locatie 2
2.3. Proces 2
2.4. Te toetsen onderdeel/ onderdelen 2
2.5. Aanpak 3
2.6. Mogelijke uitkomsten PoC 4

3. Verificatiemoment 2: Functionele en Operationele acceptatietesten op Screeningslocaties 6
3.1. Doelen 6
3.2. Locatie(s) 6
3.3. Te toetsen onderdeel/ onderdelen 6
3.4. Aanpak 6
3.5. Mogelijke uitkomsten 7

4. Verificatiemoment 3: Ketentest 7
4.1. Doel 7
4.2. Locatie 7
4.3. Te toetsen onderdeel/ onderdelen 7
4.4. Aanpak 7
4.5. Mogelijke uitkomsten 8

Bijlage A: Analytische Prestatie Specificaties voor FIT testen voor het Nederlands darmkankerscreeningsprogramma 9

1. Context 9
1.1. Uitgangspunten 9

2. Analytische prestatie-specificaties (APS) 10
2.1 Metrologische herleidbaarheid 10
2.2 Toegestane meetonzekerheid afgeleid van aanvaardbare verwijsvariatie. 10
2.3 Van uitgangspunten naar criteria 10
2.4 Toets op aanvaardbaar bias criterium 12
2.5 Haalbaarheid van de genoemde APSs 12

3. Borging duurzame prestaties tijdens gebruik 12
3.1 Inklaring van producten na gunning: 12
3.2 Onzekerheid inklaring: Aantal monsters benodigd voor toetsing van inklaringsprocessen. 13
3.3 Beheersing binnenanalyservariatie 13
3.4 Beheersing tussenanalyservariatie 13

4. Referenties 13

1. Inleiding

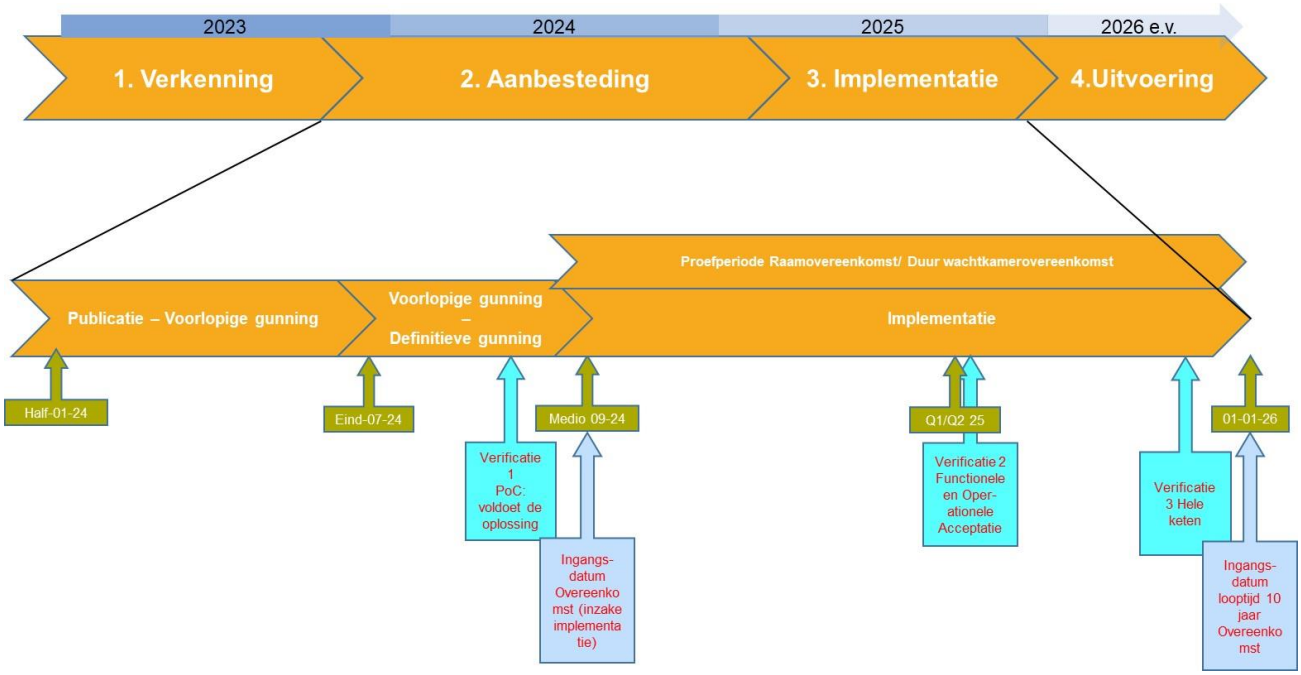
1.1. Verificatiemomenten

Voorafgaand aan de vrijgave van de FIT-testmethode voor gebruik in het Bevolkingsonderzoek darmkanker vinden drie Verificatiemomenten op plaats. De drie Verificatiemomenten, die als Acceptatietest gelden, zijn:

Nummer	Moment in het proces	Benaming	Periode
1	Tussen voorlopige en definitieve gunning; onderdeel van de aanbesteding	Proof of Concept (PoC)	15 juli t/m 16 september 2024
2	Na Bedrijfsvaardige oplevering van de FIT-testmethode op ieder gecontracteerd Screeningslaboratorium	Functionele en Operationele Acceptatietesten	Q2 - 2025
3	Na Acceptatie (a.d.h.v. een door BVO NL op- en vastgesteld Acceptatierapport) en vóór livegang van de hele keten	Ketentest	Q4-2025

In dit document wordt per verificatiemoment beschreven wat deze inhoudt en wat wordt getoetst c.q. waaraan moet worden voldaan. In onderstaand figuur zijn de verificatiemomenten langs een tijdbalk uiteengezet.

Alle genoemde data in dit document zijn onder voorbehoud en hieraan kunnen geen rechten worden ontleend.



Figuur 1: Tijdslijn met verificatiemomenten

2. Verificatiemoment 1: Proof of Concept

2.1. Doel

Het doel van de Proof of Concept (PoC) is om, een opstelling van, de door Inschrijver aangeboden FIT-testmethode te toetsen op grond van Operational Qualification: werkt de FIT-testmethode zoals verwacht en conform gestelde eisen en wensen?

2.2. Locatie

Ten behoeve van de PoC van de FIT-testmethode stelt de Inschrijver een FIT-testmethode op een locatie (bij voorkeur in Nederland) in Europa (of eventueel elders) beschikbaar met de configuratie die de Inschrijver voornemens is te plaatsen binnen de door BVO NL gecontracteerde screeningslaboratoria. Met een FIT-testmethode wordt het Systeem bedoeld dat in één Laboratorium zal worden geplaatst. Voor het uitvoeren van element 1 van de PoC (zie paragraaf 2.4) is een geconditioneerde ruimte gelijkwaardig aan een klinisch chemisch laboratorium vereist.

2.3. Proces

Na beoordeling van de Inschrijvingen maakt BVO NL het 'voornemen tot gunning' schriftelijk bekend aan alle Inschrijvers. BVO NL doet het voornemen tot gunning onder de voorwaarde dat de Inschrijver aan wie BVO NL voornemens is te gunnen, Verificatiemoment 1 succesvol doorstaat. Na het bekend maken van het voornemen tot gunning nodigt BVO NL deze Inschrijver uit om de PoC te doorlopen.

Ook worden de volgende documenten getoetst en definitief op- en vastgesteld:

- Implementatieplan
- SLA
- DAP

Deze documenten worden in overleg met BVO NL verder aangevuld en zijn pas definitief op het moment dat BVO NL schriftelijk goedkeuring heeft gegeven.

N.B.: Het is expliciet niet de bedoeling dat een Inschrijver tijdens de Verificatie buiten de kaders van zijn initieel ingediende Inschrijving treedt. Aanvullingen of aanpassingen zijn niet toegestaan. BVO NL past de reikwijdte van de Aanbestedingsdocumenten tijdens de Verificatie niet aan en geeft geen inzicht in de Inschrijvingen van overige Inschrijvers.

2.4. Te toetsen onderdeel/ onderdelen

Tijdens de PoC wordt de door Inschrijver aangeboden FIT-testmethode getoetst. Hiervoor wordt een aantal prestatiekenmerken en functionaliteiten getest, zoals de Inschrijver heeft aangetoond of verklaard in zijn Inschrijving. De PoC dient dus ter toetsing of hetgeen Inschrijver in zijn Inschrijving heeft aangeboden daadwerkelijk voldoet aan de behoeften en eisen van BVO NL en datgene wat Inschrijver in de Inschrijving heeft opgenomen.

De PoC omvat vier elementen:

- Element 1: Verificatie van analytische prestaties (zie bijlage A).
  - Inschrijver kan aantonen dat de analytische prestaties zoals vermeld in het PvE&W behaald worden. De Inschrijver stelt hiervoor 5 lots beschikbaar van reagens inclusief kalibrator en 5 lots Zelfafnamebuis inclusief buffer. Opdrachtnemer dient de analytische prestaties aan te tonen in een geconditioneerde omgeving volgens een klinisch chemisch laboratorium, daarvoor is een enkelvoudig analyseapparaat voldoende.

- Element 2: Volumetest FIT-testmethode;

- Inschrijver kan na een proefrun aantonen dat de FIT-analyse vanaf het aanbieden van de Zelfafnamebuizen tot en met post-analyse gedurende een Workshift worden verwerkt. Aan de hand van deze proefrun toetst BVO NL de eisen en wensen uit het PvE&W (bijvoorbeeld Hands-on time en Walk-away time) aan hetgeen de Inschrijver heeft verklaard of aangetoond in zijn Inschrijving in het PvE&W. Om de eisen en wensen uit het PvE&W te toetsen dient onder voorbehoud een gemiddeld dagvolume van 2.100 Zelfafnamebuizen te worden verwerkt.

- Element 3: Demonstratie IQC-controles en kalibratie.
  - Inschrijver kan aantonen dat de software van de Analyseapparatuur in staat is om inputgegevens van controles en kalibraties te ontvangen en zodanig te verwerken dat aan de vereiste of gewenste Analyses voldaan wordt.

- Element 4: Koppeling en outputbericht
  - Inschrijver kan na een proefrun aantonen dat uitslagen (separaat) naar een test-endpoint worden uitgestuurd. Opdrachtnemer geeft inzicht in de verstuurde berichten. Tijdens de verificatie van dit element wordt een selectie van de eisen en wensen uit het PvE&W getoetst.

2.5. Aanpak

Ten aanzien van de planning van de PoC en de verantwoordelijkheden van BVO NL en Inschrijver tijdens de PoC geldt, onder voorbehoud, het volgende:

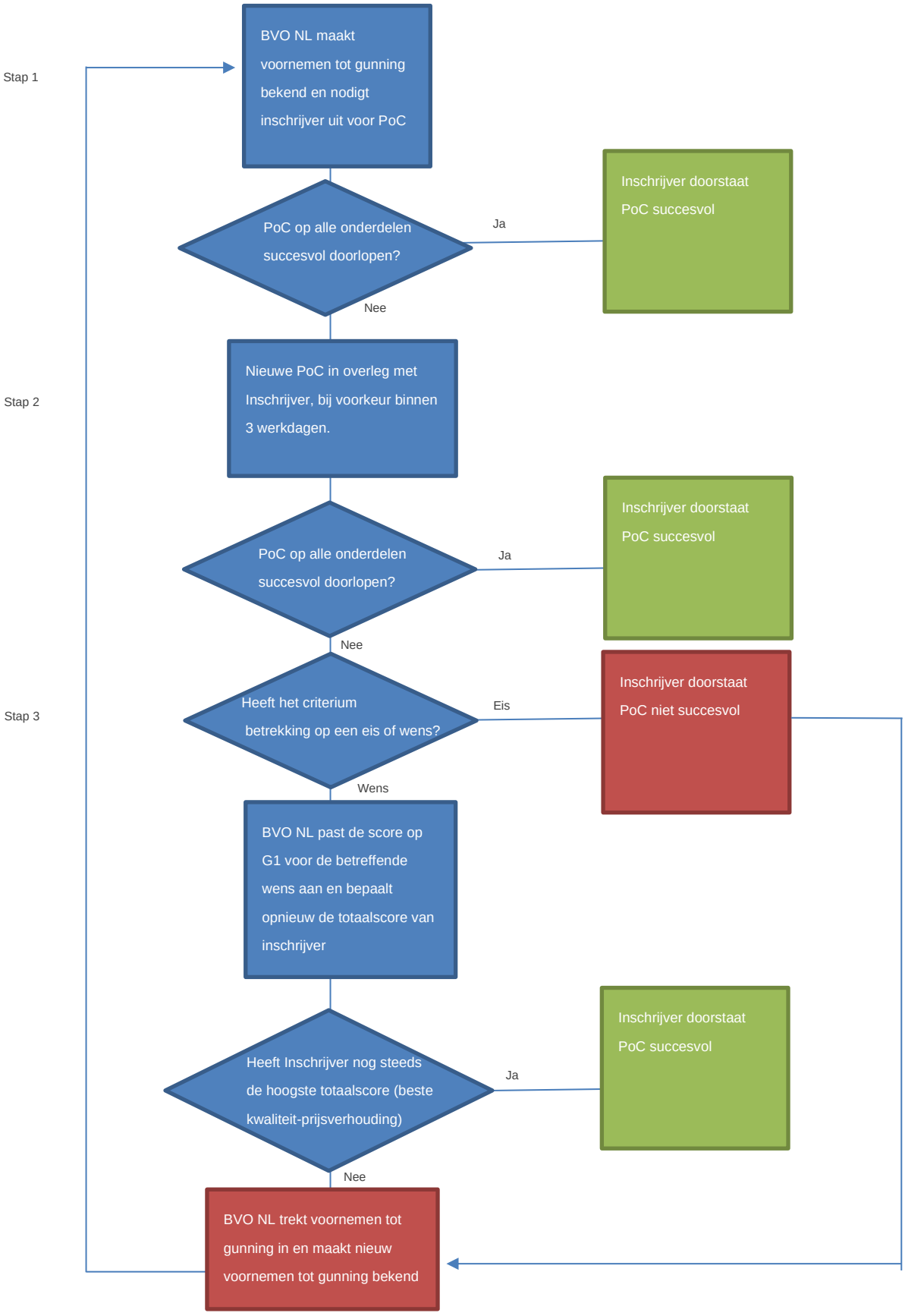
- BVO NL plant in overleg met de Inschrijver de PoC.
- De PoC dient, onder voorbehoud, niet later te starten dan 26 augustus 2024 en afgerond te zijn voor 16 september 2024.
- Voorafgaand aan de PoC wordt door BVO NL een Testplan gedeeld met de Inschrijver. In dit document wordt beschreven hoe de verschillende onderdelen worden getoetst.
- Bij de PoC zal een afvaardiging van het beoordelingsteam van de Aanbesteding namens BVO NL aanwezig zijn.
- Voor element 1 is Inschrijver verantwoordelijk voor het beschikbaar stellen van een enkelvoudig analyseapparaat in een geconditioneerde omgeving gelijkwaardig aan een klinisch chemisch laboratorium.
- Voor element 2, 3 en 4 is Inschrijver verantwoordelijk voor het beschikbaar stellen van de FIT-testmethode voor het uitvoeren van de PoC. Inschrijver mag er voor kiezen om de gehele FIT-testmethode in een geconditioneerde omgeving gelijkwaardig aan een klinisch chemisch laboratorium te plaatsen.
- Inschrijver levert de benodigde verbruiksmaterialen en reagentia. Hierover hebben Inschrijver en BVO NL voorafgaand aan de PoC overleg.
- Inschrijver levert voorafgaand aan de PoC een Opleverdocument.
- Inschrijver is verantwoordelijk voor het voorafgaand aan de PoC leveren van een Beschrijving en instructie hoe de FIT-testmethode werkt.
- Inschrijver is verantwoordelijk voor een demonstratie aan BVO NL van beschikbare functionaliteiten in de software van de FIT-testmethode en uitvoering ten aanzien van analyse.
- BVO NL is verantwoordelijk voor de beoordeling van de resultaten van de PoC tegen de gestelde acceptatiecriteria.
- BVO NL stelt een Acceptatierapport op waarin het resultaat van de PoC is opgenomen aan de hand van het Testplan.
- BVO NL zendt een afschrift van het Acceptatierapport aan Inschrijver en neemt het Acceptatierapport op in het Aanbestedingsdossier. Het Acceptatierapport wordt niet aan andere Inschrijvers verstrekt.

- Indien de PoC uiteindelijk niet succesvol wordt afgerond, zal de PoC plaatsvinden bij de volgende Inschrijver in de rangorde van de beoordeling van de Aanbesteding.

2.6. Mogelijke uitkomsten PoC

BVO NL bepaalt de uitkomst van de PoC als volgt (zie ook figuur 2):

- Stap 1. Inschrijver doorstaat de PoC succesvol als hij aan alle acceptatiecriteria voldoet. Vervolgens zal de aanbestedingsprocedure zich voortzetten zoals beschreven in het Beschrijvend document.
- Stap 2. Indien een onderdeel van de PoC niet succesvol is verlopen, dan mag Inschrijver de PoC, of een onderdeel daarvan, in overleg met BVO NL herhalen, bij voorkeur binnen 3 werkdagen. BVO NL bespreekt met Inschrijver welke criteria opnieuw getoetst zullen worden en wat hiervoor nodig is. Wanneer Inschrijver na herhaling van de PoC aan alle acceptatiecriteria voldoet, zal de aanbestedingsprocedure zich voortzetten zoals beschreven in het Beschrijvend document.
- Stap 3. Indien de herhaling van de PoC niet leidt tot het succesvol doorstaan van de PoC, dan bekijkt BVO NL of hetgeen wat niet aan de acceptatiecriteria voldoet een eis of een wens betreft.
  - Stap 3.1 Indien het betreffende criterium waarop Inschrijver de PoC niet succesvol heeft doorstaan een eis betreft, dan gaat BVO NL niet over tot acceptatie van de PoC. Dit leidt er toe dat BVO NL het voornemen tot gunning intrekt en niet over gaat tot het sluiten van de Overeenkomst met deze Inschrijver. BVO NL maakt een nieuw voornemen tot gunning bekend met de Inschrijver die op dat moment als hoogste in de rangorde staat en de PoC wordt vervolgens met die Inschrijver doorlopen.
  - Stap 3.2 Indien het betreffende criterium waarop Inschrijver de PoC niet succesvol heeft doorstaan een wens betreft, dan heeft Inschrijver de PoC in principe succesvol doorstaan, maar eerst zal BVO NL de toegekende punten voor de wensen op G1 bijstellen (de toetsing middels de PoC kan leiden tot een lagere score op G1 indien een Inschrijver niet blijkt te voldoen aan de gestelde wens) en zal BVO NL de totaalscore van Inschrijver opnieuw berekenen.
    - Stap 3.2.a Als blijkt dat Inschrijver door de aanpassing van de score op G1 nog steeds de meest gunstige prijs-kwaliteitverhouding heeft, dan blijft het voornemen tot gunning van kracht en vervolgens zal de aanbestedingsprocedure zich voortzetten zoals beschreven in het Beschrijvend document.
    - Stap 3.2.b Als blijkt dat Inschrijver door de aanpassing van de score op G1 niet meer de meest gunstige prijs-kwaliteitverhouding heeft, dan trekt BVO NL het voornemen tot gunning in en gaat BVO NL niet over tot het sluiten van de Overeenkomst met deze Inschrijver. BVO NL maakt een nieuw voornemen tot gunning bekend met de Inschrijver die op dat moment als hoogste op de rangorde staat en de PoC wordt doorlopen met die Inschrijver.



Figuur 2. Schematische weergave mogelijke uitkomsten PoC

3. Verificatiemoment 2: Functionele en Operationele acceptatietesten op Screeningslocaties

3.1. Doelen

Het tweede verificatiemoment vindt plaats tijdens de Implementatiefase, na Oplevering van de FIT-testmethode op ieder gecontracteerd Screeningslaboratorium.

Het doel van dit verificatiemoment is drieledig:

1. om er zeker van te zijn dat de Systemen die in de drie screeningslaboratoria zijn geplaatst en de resultaten, voldoen aan de eisen en wensen die zijn gesteld in het PvE&W, zijn een Functionele en een Operationele Acceptatietest vereist;
2. om de stabiliteit van het verwijspercentage en de continuïteit van het Bevolkingsonderzoek naar darmkanker te garanderen, zal een groot aantal samples op het huidige systeem en de FIT-testmethode worden geanalyseerd om daarmee de cut-off van de FIT-testmethode te bepalen;
3. het toetsen of BVO NL en Opdrachtnemer vertrouwen hebben in een succesvolle samenwerking gedurende de beoogde contractperiode.

3.2. Locatie(s)

Deze test vindt voor doel 1 plaats op de laboratoriumlocatie van elk van de door BVO NL gecontracteerde Screeningslaboratoria. De test voor doel 2 zal op 1 van de drie Screeningslaboratoria worden uitgevoerd. De verificaties worden uitgevoerd op elk van de geplaatste systemen. Hierbij dient de benodigde afvaardiging van de Inschrijver aanwezig te zijn, zoals bijvoorbeeld een Application Specialist, om er zeker van te zijn dat de apparatuur op de juiste manier wordt bediend. Bij deze testen zullen vanuit BVO NL in ieder geval de Referentiefunctie FIT en Adviseur kwaliteit screeningslaboratoria aanwezig zijn. De verificatie voor doel 3 is niet gebonden aan een locatie. De vorm en locatie(s) worden nader bepaald/ bekend gemaakt.

3.3. Te toetsen onderdeel/ onderdelen

De te toetsen onderdelen zullen op een nader moment bekend worden gemaakt, voorafgaand aan de Functionele en Operationele acceptatietesten op de Screeningslaboratoria.

3.4. Aanpak

Ten aanzien van de planning van Functionele en Operationele acceptatietesten op Screeningslocaties en de verantwoordelijkheden van BVO NL en Inschrijver tijdens de Functionele en Operationele acceptatietesten bij de Screeningslaboratoria, geldt, onder voorbehoud, het volgende:

- BVO NL plant in overleg met de Inschrijver en de Screeningslaboratoria de Functionele en Operationele acceptatietesten.
- Voorafgaand aan de Functionele en Operationele acceptatietesten wordt door BVO NL een Testplan gedeeld met de Inschrijver. In dit document wordt beschreven hoe de verschillende onderdelen getoetst worden.
- Bij de Functionele en Operationele acceptatietesten zal een afvaardiging van het beoordelingsteam van de Aanbesteding namens BVO NL aanwezig zijn.
- Inschrijver is verantwoordelijk voor het beschikbaar stellen van de FIT-testmethode voor het uitvoeren van de Functionele en Operationele acceptatietesten.
- Inschrijver levert de benodigde Verbruiksmaterialen en Reagentia. Hierover hebben Inschrijver en BVO NL voorafgaand aan de Functionele en Operationele acceptatietesten overleg.
- BVO NL coördineert de verzameling van Samples en zorgt dat externe controles beschikbaar zijn. Deze controles worden geleverd door Stichting Kwaliteitsbewaking Medische

Laboratoriumdiagnostiek (SKML) Het controlemateriaal bestaat uit een gevriesdroogd extract van feces van humane oorsprong gespiked met hemoglobine.

- Inschrijver levert voorafgaand aan de Functionele en Operationele acceptatietesten een Opleverdocument.
- Inschrijver is verantwoordelijk voor het, voorafgaand aan de Functionele en Operationele acceptatietesten, leveren van een Beschrijving en instructie hoe de FIT-testmethode werkt.
- BVO NL is verantwoordelijk voor de beoordeling van de resultaten van de Functionele en Operationele acceptatietesten tegen de gestelde acceptatiecriteria.
- BVO NL stelt een Acceptatierapport op waarin het resultaat van de Functionele en Operationele acceptatietesten is opgenomen aan de hand van het Testplan.
- BVO NL zendt een afschrift van het Acceptatierapport aan Inschrijver en neemt het Acceptatierapport op in het Aanbestedingsdossier. Het Acceptatierapport wordt niet aan andere Inschrijvers verstrekt.
- Indien de Functionele en Operationele acceptatietesten niet succesvol worden afgerond kan BVO NL besluiten om de Overeenkomst te ontbinden. In dit geval zal BVO NL de Verificatie starten bij de Inschrijver waarmee de Wachtkamerovereenkomst is afgesloten.

3.5. Mogelijke uitkomsten

Indien de FIT-testmethode na verificatiemoment 2 voldoet aan de gestelde eisen en wensen stelt BVO NL een Acceptatierapport op. Deze wordt alleen met de Inschrijver gedeeld. Hierna volgt verificatiemoment 3. Indien de FIT-testmethode na verificatiemoment 2 niet voldoet aan de gestelde eisen en wensen in PvE&W kan BVO NL besluiten om de Overeenkomst te ontbinden. In dit geval zal BVO NL de Verificatie starten bij de Inschrijver waarmee de Wachtkamerovereenkomst is afgesloten.

4. Verificatiemoment 3: Ketentest

4.1. Doel

Aan het eind van de implementatie zal een Ketentest worden uitgevoerd. Opdrachtnemer dient hier aan deel te nemen. Als de uitkomsten van de Ketentest zijn geaccepteerd door BVO NL, wordt de keten in gebruik genomen op, onder voorbehoud, 1 januari 2026.

4.2. Locatie

De Ketentest vindt plaats bij BVO NL, bij de door BVO NL gecontracteerde VCA-dienst en bij de door BVO NL gecontracteerde Screeningslaboratoria.

4.3. Te toetsen onderdeel/ onderdelen

Tijdens de Ketentest wordt het gehele proces van overdragen van cliëntgegevens aan Verpakker tot uitslagverwerking getoetst. Tijdens de Ketentest zullen meerdere scenario's worden getoetst die passen binnen het huidige proces. Deze scenario's en de wijze van toetsen zullen op een nader te bepalen moment bekend worden gemaakt.

4.4. Aanpak

Ten aanzien van de planning van de Ketentest en de verantwoordelijkheden van BVO NL en Inschrijver tijdens de Ketentest geldt, onder voorbehoud, het volgende:

- BVO NL plant in overleg met de Inschrijver en Screeningslaboratoria de Ketentest.
- Inschrijver dient deel te nemen aan de Ketentest.
- Tijdens de implementatie wordt de inhoud van de Ketentest nader bepaald in overleg met de Ketenpartners.

- Voorafgaand aan de Ketentest wordt door BVO NL een Testplan gedeeld met de Inschrijver. In dit plan wordt beschreven hoe de verschillende onderdelen getoetst worden.
- Bij de Ketentest zal een afvaardiging van het beoordelingsteam van de Aanbesteding namens BVO NL aanwezig zijn.
- Inschrijver levert de benodigde verbruiksmaterialen en reagentia. Hierover hebben Inschrijver en BVO NL voorafgaand aan de Ketentest overleg.
- BVO NL stelt een Acceptatierapport op waarin het resultaat van de Ketentest is opgenomen aan de hand van het ketentestplan.
- BVO NL zendt een afschrift van het Acceptatierapport aan Inschrijver en neemt het Acceptatierapport op in het Aanbestedingsdossier. Het Acceptatierapport wordt niet aan andere Inschrijvers verstrekt.

4.5. Mogelijke uitkomsten

Indien de FIT-testmethode na verificatiemoment 3 voldoet aan de gestelde eisen en wensen stelt BVO NL een acceptatierapport op, deze wordt alleen met de inschrijver gedeeld.

Bijlage A: Analytische Prestatie Specificaties voor FIT testen voor het Nederlands darmkankerscreeningsprogramma

1. Context

In het kader van de aanbesteding meetsystemen voor toepassing vanaf 2024 heeft BVO NL aan de Referentiefunctie FIT gevraagd advies te geven over:
1. de te vereisen analytische prestaties van de meetsystemen en hoe je deze toetst op geldigheid;
2. hoe in praktijk van de uitvoering te bewaken dat deze prestaties ook duurzaam worden behaald.
Daar waar bij de eerste aanbesteding nog geen ervaring bestond, is bij de vorige aanbesteding vooral ingezet op stabiele continuering van de eerste periode. Bij de huidige aanbesteding heeft BVO NL de kans om zowel de opgedane ervaringen als de voortschrijdende internationale inzichten over zowel standaardisatie van FIT-testen als het berekenen van meetonzekerheid benutten om te komen tot prestatiespecificaties die niet alleen haalbaar zijn, maar ook een nuttige relatie hebben met wat goed is voor de doelstellingen van het darmkankerscreeningsprogramma. Dit document gaat nader in op bovengenoemde punten zodat een stabiele continuering van het huidige programma hand in hand kan gaan met benutting van de kans op proces- en kwaliteitsverbeteringen.

BVO NL is er zich van bewust dat er nog geen standaardisatie of harmonisatie bestaat voor FIT testen (wel voornemens en lopende acties binnen de werkgroep Fecal Immunochemical Testing van International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC WG-FIT)) waardoor niet ingezet kan worden op specificaties uitgedrukt in absolute getallen. Alle specificaties zijn daarom in relatieve maten uitgedrukt. Voor de continuïteit met het huidige programma wordt niet gestuurd op continuïteit in absolute FIT-resultaten maar in continuïteit in de verwijspercentages volgend uit de FIT-resultaten. Partijen kunnen en mogen met een andere kalibratie tot andere absolute FIT-resultaten komen dan op dit moment het geval is, mits een goede lange-termijn stabiliteit kan worden geborgd in de betreffende kalibratie met de mogelijkheid tot aanpassingen teneinde het verwijspercentage constant te houden. Voor BVO NL is daarom belangrijk dat een leverancier de cut-off zo kan instellen dat het verwijspercentage continuïteit heeft met de huidige situatie.

Deze notitie beredeneert hoe groot de variatie in verwijspercentage mag zijn die kan worden toegeschreven aan variatie in meten en dus onafhankelijk is van de gescreende populatie. Vandaaruit wordt beredeneerd hoe groot de totale analytische variatie mag zijn en hoe dit totaal budget tussen de verschillende bronnen van onzekerheid verdeeld moet worden. Daarna wordt beschouwd hoe dit initieel getoetst kan worden met een verificatie voorafgaand aan definitieve gunning en hoe dit op lange termijn geborgd kan worden na gunning.

1.1. Uitgangspunten

Bij het formuleren van de prestatiespecificaties zijn de volgende doelstellingen van het screeningsprogramma als uitgangspunten gebruikt:

- Voor deelnemers moet er zo weinig mogelijk effect zijn van moment of plaats van de FIT analyse van hun sample op doorverwijzing voor vervolgonderzoek.
- Alle onderdelen van het meetsysteem, inclusief buis met buffer waarin deelnemers hun samples verzamelen worden gezien als potentiële bron van variatie. Deze worden binnen het kader van bovengenoemd uitgangspunt meegewogen.
- Om rekening te houden met mogelijke wijzigingen in het uitnodigingsschema, is het belangrijk dat de leverancier additionele cut-offs kan instellen onder de cut-off, die op dit moment gehanteerd wordt.

- Hoewel minder analytische variatie altijd beter is, is er ook besef dat geen variatie niet realistisch is. Criteria moeten zo geformuleerd worden dat ze praktisch haalbaar kunnen zijn met bestaande producten en uitvoerbare werkwijzen.
- Bij gebrek aan standaardisatie zijn alle eisen relatief geformuleerd met verwijspercentage als anker voor continuïteit en daarmee voor aanvaardbare relatieve bias en imprecisie.
- Meetonzekerheid wordt gedefinieerd als de lange termijn imprecisie inclusief alle bronnen van geaccepteerde bias.

2. Analytische prestatie-specificaties (APS)

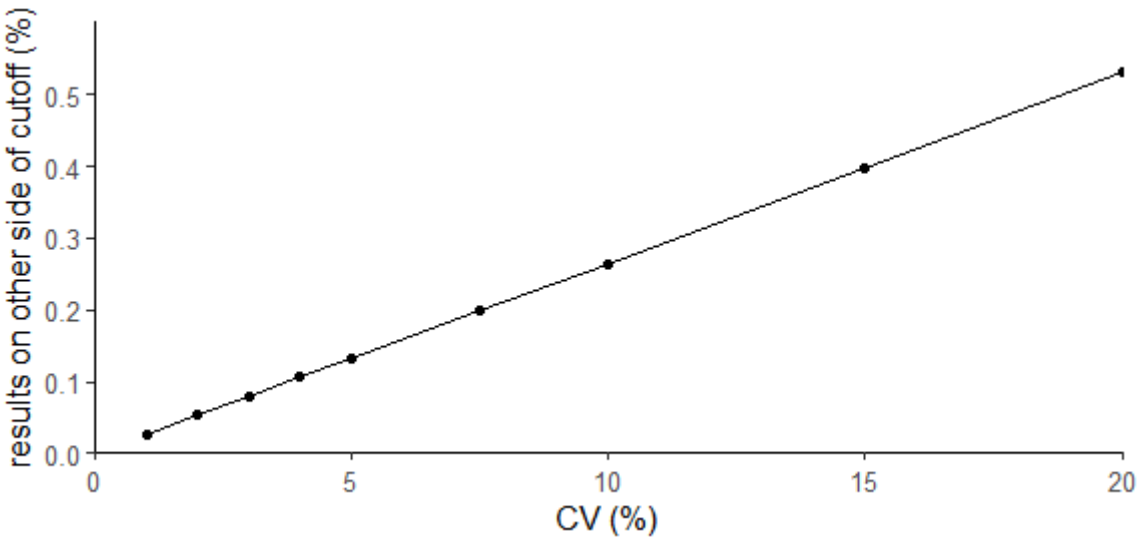
2.1 Metrologische herleidbaarheid

Bij de afwezigheid van standaardisatie van FIT testen is een goede documentatie van de metrologische herleidbaarheid van de aangeboden testen conform ISO17511:2020 essentieel (ref 1). De leverancier dient conform de instructies in deze norm duidelijk te maken op welke wijze de resultaten in de methode herleidbaar zijn naar de gekozen hogere referentiematerialen en hoe in de praktijk wordt geborgd dat dit niet alleen op papier, maar ook in de praktijk aantoonbaar steeds het geval is met documentatie van de meetonzekerheid van elke stap in deze herleidbaarheidsketen.

2.2 Toegestane meetonzekerheid afgeleid van aanvaardbare verwijsvariatie.

In het huidige programma is een delta van 1% in verwijspercentage een reden gebleken om overleg te initiëren voor een oorzaakanalyse. Dat komt neer op een variatie van plus en min 0,5% ten opzichte van het gemiddelde nagestreefde verwijspercentage. Als we met 95% zekerheid niet daarboven willen komen moet daarom de meetonzekerheid worden begrensd tot een cv die leidt tot 0,25% eenzijdige afwijking.

Om te onderzoeken wat de relatie is tussen verwijsvariatie en meetonzekerheid hebben we gemodelleerd op basis van de data van 2021, waarin n = 1.699.619 mensen zijn gescreend, waarbij 4.52% (verwijspercentage) meer dan 47 µg Hb/g feces (huidig gehanteerde cut-off) had. In simulaties blijkt dat 9,47% lange termijn analytische variatie leidt tot de toegestane 0.25% verwijsvariatie (zie figuur 1).



Figuur 1: relatie tussen de analytische variatie en de proportie aan resultaten aan de 'verkeerde' zijde van de huidige cut-off.

2.3 Van uitgangspunten naar criteria

- Wat is toelaatbare lange termijn-meetonzekerheid?

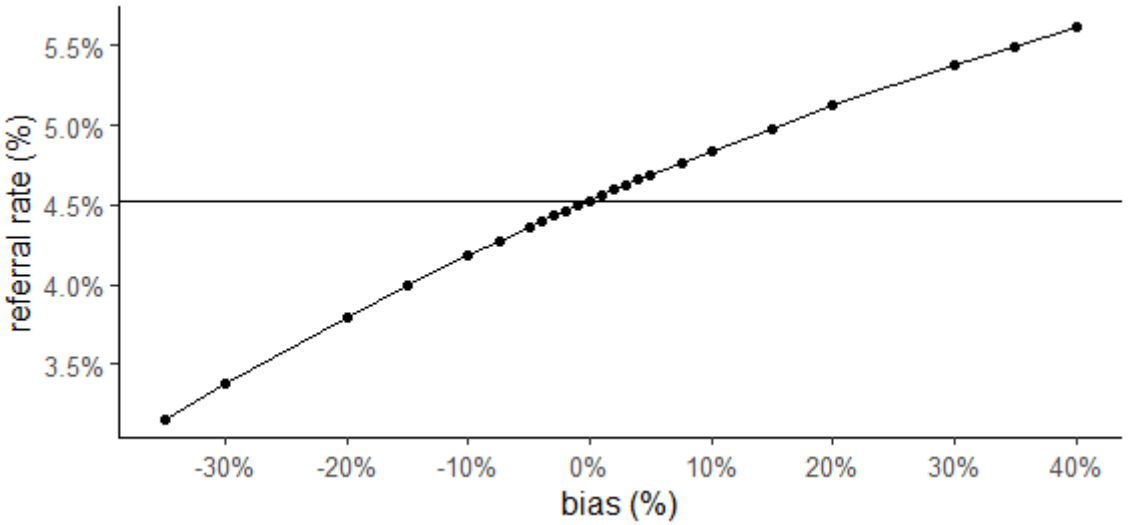
  - Overweging dat 1% verwijsverschil maximaal aanvaardbaar is (aangezien historie met signalering). Op populatieniveau is bovengenoemde 1% procent verdeeld over twee kwarten per zijde van het gemiddelde (tweezijdig 2 sd)
  - Dus 0.25% toegestane verwijsvariatie, als VC van de totale verwijsvariatie
  - In modellering (Figuur 1) was dit overeenkomstig met 9.47% lange-termijnvariatie, meetonzekerheid
- Binnen de meetonzekerheid zijn verschillende bronnen te onderscheiden die elk bijdragen aan de onzekerheid over de looptijd van de aanbesteding. We onderscheiden vier bronnen van variatie:

1. Variatie tussen productielots van reagens inclusief kalibrator
2. Variatie tussen productielots van buis en buffer
3. Variatie tussen screeningslaboratoria en/of analysers op de screeningslaboratoria binnen een lot van reagens, kalibrator, buis en buffer
4. Variatie binnen een analyser, binnen een lot van reagens, kalibrator, buis en buffer

- De totale meetonzekerheid wordt berekend uit de wortel van som der kwadraten van deze componenten.
- Op basis van het huidige programma weten we dat de tussenlabvariatie vooral wordt bepaald door kalibratievariatie. Omdat op dit moment alle laboratoria elk slechts één analyser gebruiken voor het BVO DK is de tussenanalyservariatie gelijk aan de tussenlabvaratie. Kalibratievariatie heeft effect heeft op de tussenanalyservariatie. Zodra er meerdere analysers per lab worden gebruikt is de tussenanalyservariatie anders dan de tussenlabvariatie. We spreken dan van tussenanalyservariatie en binnenanalyservariatie in plaats van tussenlabvariatie en binnenlabvariatie
- Een deel van de bovenstaande bronnen gedragen zich van dag-tot-dag als variatie (zoals binnenanalyser imprecisie en tussenanalyser variatie).
- Bij de monitoring van de korte termijn binnenlotvariatie kijken we naar binnenanalyser en tussenanalyser tegelijkertijd.
- Hierbij willen we dat de variatie tussen analysers niet groter is dan de variatie binnen analysers.
- De variatie tussen-lots mag niet groter zijn dan de variatie binnen lots (ref 2)
- Een deel van de bronnen, namelijk batchgewijze wisselingen in materiaal, zal zich op de korte termijn gedragen als bias. Immers, het ene reagenslot zal zich systematisch anders verhouden tot het andere lot, maar de systematische afwijking van alle lots tezamen zal zich random verdelen rondom een gemiddelde van 0. Dit geldt ook voor buffer-lots. We willen ook dat de variabiliteit tussen buffers zich gelijkwaardig verhoudt met de variatie tussen-reagenslots. Conform ISO TS 20914 (ref 3) toetsen we daarom of wisselingen in lot (reagens/kal of buis/buffer) leiden tot onaanvaardbare bias. Als dat dat zo is, kan dat lot niet worden geaccepteerd. Zodra de bias wordt geaccepteerd, omdat deze kleiner is dan de toegestane bias, gaat deze zich gedragen als component van de toegestane lange termijn imprecisie=meetonzekerheid.
- Conform criteria geformuleerd tijdens de Milan 2014 EFLM meeting over analytical performance specifications is het redelijk om minimaal 50% van het budget voor meetonzekerheid te reserveren voor de uitvoerende laboratoria. Maximaal 50% van het budget mag worden gebruikt door leverancier van reagentia inclusief toekenning van waarden aan kalibratiematerialen hogerop in de keten. (ref 4)
- Als van het totale budget van 9,47% de helft mag worden veroorzaakt door lange termijn effecten (alle lotverschillen) en de andere helft door korte termijn variatie (binnenanalyservariatie en tussenanalyservariatie) mogen beiden hoofdcomponenten 6,7 % bedragen en de afzonderlijke bronnen van die helften elk weer 4.74%.
  Immers $\sqrt[2]{6.7^2 + 6.7^2} = 9.47$ en $\sqrt[2]{4.74^2 + 4.74^2} = 6.7$, Zodat $\sqrt[2]{4.74^2 + 4.74^2 + 4.74^2 + 4.74^2} = 9.47$
- Dus als alle vier de bronnen een maximale VC hebben van 4,47% dan blijft de totale analytische variatie kleiner dan 9.47% en daarmee verwijsvariatie met 95% zekerheid binnen de 1% tussen maximaal en minimaal.

2.4 Toets op aanvaardbaar bias criterium

Voordat systematische (lot variaties) mogen worden betrokken als bron van meetonzekerheid moet volgens ISO TS 20914 eerst worden vastgesteld dat deze bronnen niet tot onaanvaardbare bias leiden. Bias heeft een ander effect op de verwijsvariatie dan imprecisie en is daarom separaat gemodelleerd. Figuur 2 laat de relatie zien tussen bias en verwijspercentage. Deze simulatie laat zien dat bij een bias van rond de -15% en +15% een eenzijdige verwijsafwijking van meer dan 0,5% wordt bereikt. In die 15% passen de eerde berekende toegestane bijdrage aan de meetonzekerheid
van zowel buis/buffer als reagens/kalibrator ruimschoots driemaal. Deze is immers gesteld op 4.74%. Daarmee voldoet de specificatie die we gebruiken voor de bijdrage van buis/buffer en reagens/kalibrator aan de meetonzekerheid tevens als criterium voor de toelaatbare bias.



Figuur 2: effect van bias op verwijspercentage.

2.5 Haalbaarheid van de genoemde APSs

- De Tussenanalyser variatie in het huidige programma is 3-5%. Daardoor is 4.74% haalbaar.
- De binnenanalyservariatie blijft nu ook onder de eis van 4,74%.
- De huidige tussenlotvariatie voor reagens en kalibrator bedraagt weliswaar maximaal plus en minus 7,5% maar dat leidt in de praktijk tot een VC van 4%. Daarmee is 4.74% dus haalbaar.
- De huidige tussenlotvariatie voor buis/buffer is niet bekend, maar het is een redelijke aanname dat leverancier de bijdrage van deze component aan de totale meetvariatie kleiner kunnen laten zijn dan die van reagens/kalibrator.

3. Borging duurzame prestaties tijdens gebruik

3.1 Inklaring van producten na gunning:

- Voor inklaring van zowel reagens/kalibrator als buis/buffer meet BVO NL onafhankelijke controlematerialen op niveau cut-off waarbij lange termijnvariatie onder de 4.74% moet blijven.
- Voor reagens/kalibrator vindt inklaring op de screeningslaboratoria plaats ten opzichte van vaste doelwaarde waarde berekend uit middeling gemiddelde. Om daar beeld van te krijgen moet er beschikking komen over 5 verschillende lots voor een verificatie-experiment dat aan maximale tussenlotvariatie wordt voldaan. Zo ontstaat dan ook een gemiddelde waarde voor een lot. Het is daarom zaak dat de leverancier een dusdanige bundel van 5 lots stuurt dat de leverancier kan waarmaken dat het gemiddelde van deze lots kan worden gehanteerd als gemiddelde van alle lots.
- Door middeling over de 3 screeningslaboratoria speelt tussenanalyservariatie geen rol.
- Bufferlot is gelijk en blijft dus buiten beschouwing bij deze inklaring.

- Binnenanalyservariatie speelt een beperkte rol. De onzekerheid daalt met het aantal observaties. Voor toetsing met voldoende zekerheid zie verder onder ‘onzekerheid inklaring’.
- Voor buffer/buis vindt inklaring op 1 lab plaats. Omdat oude en nieuwe lots op zelfde plaats worden gemeten is middeling over meer labs niet nodig. Ook hier geldt dat het effect van binnenanalyservariatie daalt met het aantal metingen. Voor toetsing met voldoende zekerheid zie verder onder ‘onzekerheid inklaring’

3.2 Onzekerheid inklaring: Aantal monsters benodigd voor toetsing van inklaringsprocessen.

Tijdens alle inklaringsprocedures moeten we rekening houden met het gegeven dat de binnenanalyservariatie aanwezig is, waardoor onzekerheid is over de uitspraak over de geschiktheid voor gebruik van buffers- en reagenslots in de praktijk. Bij het bepalen van de bias aanwezig in het specifieke buffer- of reagenslot werkt de onzekerheid mee in het bepalen van de exacte hoogte van de bias. Hoe meer monsters gemeten worden tijdens de inklaring, hoe smaller de onzekerheidsmarge en hoe groter het gebied waarin onomstotelijk een lot ingeklaard of afgekeurd kan worden.
Tijdens de inklaring kunnen we tweemaal de toegestane binnenanalyservariatie van 4.74% aanhouden om 95% zekerheid te hebben dat we niet ten onrechte accepteren. Daarbij geldt dat we de hierin meenemen dat de schatting van de bias ook een onzekerheid kent, wat bij 20 waarnemingen leidt tot een onzekerheid van $\frac{4{,}74\%}{\sqrt[2]{20}} = 1{,}06\%$. Als we een afkeurgrens van 2*4,74 (=9.48%) +1,06 = 10,54% aanhouden keuren we niet ten onrechte goed, of ten onrechte af.

- Indien uitkomst < 10,54% (boven of onder ingestelde gemiddeld): inklaren
- Indien uitkomst > 10,54%: afkeuren
- Indien uitkomst in onzekerheidsmarge: 2x2S regel: 1e keer goedkeuren, 2e keer afkeuren (als aan zelfde kant, want kans is klein dat dat door toeval zo is)

3.3 Beheersing binnenanalyservariatie

Ook hier geldt: binnen een analyser, lot reagens en lot buffer mag de onzekerheid analyser dus 4.74% zijn. Dat betekent dat lab moet instellen dat de toelaatbare binnenlot cv 4.74% is. Dat is haalbaar, want de huidige lopende cv is kleiner dan 4% en de ingestelde toelaatbare grens is 4.4% (gepooled over 25 lots) en de bewaking daarvan vindt plaats.

5. Dagelijks door de uitvoerende labs
6. Wekelijks door de SKML

3.4 Beheersing tussenanalyservariatie

Ook deze component mag in zijn eentje 4.74% budget verbruiken. Maar deze component kan niet worden gemeten los van de binnenanalyservariatie. Dat betekent dat de wortel uit de som van de kwadraten niet meer mag zijn dan 6.7%. Dat kan worden bewaakt door grenzen te stellen aan de totale variatie van alle labs binnen een bandbreedte van 6.7% voor 1 cv en dus 3 maal 6.7% voor de 3 cv grens daarvan.

4. Referenties

1. ISO 17511:2020 (2nd edition). In vitro diagnostic medical devices—requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials, and human samples. Geneva: International Organization for Standardization; 2020

2. van Schrojenstein Lantman M, Çubukçu HC, Boursier G, Panteghini M, Bernabeu-Andreu FA, Milinkovic N, Mesko Brguljan P, Linko S, Brugnoni D, O'Kelly R, Kroupis C, Lohmander M, Šprongl L, Vanstapel F, Thelen M; European Federation of Clinical Chemistry, Laboratory Medicine EFLM

Working Group Accreditation, ISO/CEN standards WG-A/ISO. An approach for determining allowable between reagent lot variation. Clin Chem Lab Med. 2022 Feb 16;60(5):681-688. doi: 10.1515/cclm-2022-0083. PMID: 35172415.

3. International Organization for Standardization. Medical laboratories – Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty. ISO/TS 20914:2019; 2019.

4. Braga F, Infusino I, Panteghini M. Performance criteria for combined uncertainty budget in the implementation of metrological traceability. Clin Chem Lab Med. 2015 May;53(6):905-12. doi: 10.1515/cclm-2014-1240. PMID: 25870964.