



**CRITERIA WAARAAN DE GEACCREDITEERDE LABORATORIA
MOETEN BEANTWOORDEN DIE EEN FLEXIBELE SCOPE
AANVRAGEN VOOR ANALYSES OP RESIDUEN VAN
DIERGENEESMIDDELEN, FARMACOLOGISCH WERKZAME
STOFFEN TOEGELATEN ALS LEVENSMIDDELENADDITIEF EN
VERBODEN OF NIET-TOEGELATEN FARMACOLOGISCH
WERKZAME STOFFEN OP GROND VAN
UITVOERINGSVERORDENING (EU) 2021/808**

Van toepassing vanaf: 06.02.2024

HISTORIEK VAN HET DOCUMENT

Herziening en datum van goedkeuring	Reden van de herziening	Draagwijdte van de herziening
0 CC 25.06.2004		
1 Secr 01.07.2006	Aanpassingen in het kader van het in werking treden van het KB BELAC	Alleen formele aanpassingen; geen wijzigingen aan de inhoud
2 CC 10.12.2009	Aanpassing aan de analytische realiteit en om het document gebruiksvriendelijker maken; Strikte beperking tot deze matrices/analyten waarvoor 2002/657/EG van toepassing is; Toevoegen van voorbeelden van toepassingsgebieden	Herziening indeling parameters en matrices (4) Uitbreiding mogelijkheden flexibiliteit (4.1, 2 en 6) Kleine correcties en aanvullingen in de validatievoorschriften (5.2.2., 6)
3 CC 22.01.2015	Actualisatie m.b.t. matrices, parameters en wetgeving Toevoeging van concrete voorbeelden in aanpak voor wat betreft de validatie van analyses	Kleine correcties, updates en aanvullingen onder meer wat betreft indeling parameters en matrices
4 CC 29.09.2023	Intrekking van Beschikking 2002/657/EG Actualisering met betrekking tot matrices, parameters, wetgeving en validering Toevoeging van de aanpak met standaardaddities, doorlopende valideringen, validering voor stoffen voor dubbel gebruik en bevestigingscriteria die routinematig moeten worden toegepast	Volledig document

1. DOELEINDEN EN VERWIJZING NAAR NORMATIEVE DOCUMENTEN

Het voorliggende document heeft tot doel de specifieke vereisten te preciseren die van toepassing zijn op de laboratoria die een flexibel toepassingsgebied aanvragen voor analyses op residuen van diergeneesmiddelen, farmacologisch werkzame stoffen toegelaten als levensmiddelenadditief en verboden of niet toegelaten farmacologisch werkzame stoffen gevalideerd op grond van uitvoeringsverordening (EU) 2021/808.

Een flexibel toepassingsgebied biedt aan de laboratoria een zekere flexibiliteit inzake het aanbrenge van nieuwe, of wijzigen van bestaande beproevingsmethoden zonder tussenkomst van BELAC. Op die manier kan sneller ingespeeld worden op de vraag van een voortdurend wijzigende economische markt. Uiteraard wordt de toekenning van een flexibel toepassingsgebied begrensd door evidente kwaliteitsverwachtingen.

Dit document vervolledigt de algemene bepalingen van de BELAC documenten 2-002 en 2-101 (en het document EA-2/15).

Referenties:

- Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 van de commissie van 22 maart 2021 betreffende de prestaties van analysemethoden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen die bij voedselproducerende dieren worden gebruikt, betreffende de interpretatie van de resultaten en betreffende de toe te passen methoden voor bemonstering, en tot intrekking van de Beschikkingen 2002/657/EG en 98/179/EG
- Uitvoeringsverordening (EU) 2018/470 van de Commissie van 21 maart 2018 betreffende nadere regels voor de maximumwaarde voor residuen die in aanmerking moet worden genomen bij de controle van levensmiddelen die afkomstig zijn van overeenkomstig artikel 11 van Richtlijn 2001/82/EG in de Unie behandelde dieren
- Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad van 15 maart 2017 betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving en van de voorschriften inzake diergezondheid, dierenwelzijn, plantgezondheid en gewasbeschermingsmiddelen te waarborgen, tot wijziging van de Verordeningen (EG) nr. 999/2001, (EG) nr. 396/2005, (EG) nr. 1069/2009, (EG) nr. 1107/2009, (EU) nr. 1151/2012, (EU) nr. 652/2014, (EU) 2016/429 en (EU) 2016/2031 van het Europees Parlement en de Raad, de Verordeningen (EG) nr. 1/2005 en (EG) nr. 1099/2009 van de Raad en de Richtlijnen 98/58/EG, 1999/74/EG, 2007/43/EG, 2008/119/EG en 2008/120/EG van de Raad, en tot intrekking van de Verordeningen (EG) nr. 854/2004 en (EG) nr. 882/2004 van het Europees Parlement en de Raad, de Richtlijnen 89/608/EEG, 89/662/EEG, 90/425/EEG, 91/496/EEG, 96/23/EG, 96/93/EG en 97/78/EG van de Raad en Besluit 92/438/EEG van de Raad (Verordening officiële controles)
- EURL guidance on minimum method performance requirements (MMPRs) for specific pharmacologically active substances in specific animal matrices,

- SANTE/11312/2021 - Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed
- EURL Guidance Document on the quality control during routine analysis (ongoing method performance verification)
- EURL Guidance Document on confirmation method validation
- EURL Guidance Document on the extension of methods
- EURL Guidance Document on validation of screening methods
- EURL Guidance document on standard addition in the field of the analysis of residues of pharmacologically active substances
- Interpretation of Commission Implementation Regulation (EU) 2021/808 requirements : EURL documents <https://eurl-residues.eu/eurl-portal/portal-guidance-documents/>
- Gedelegeerde Verordening (EU) 2022/1644 van de Commissie van 7 juli 2022 tot aanvulling van Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad met specifieke voorschriften voor de uitvoering van officiële controles op het gebruik van farmacologisch werkzame stoffen die als diergeneesmiddel of als toevoegingsmiddel voor diervoeding zijn toegelaten en van verboden of niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen en residuen daarvan
- EFSA, 2018. Update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin (doi: 10.2903/j.efsa.2018.5332)

Afkortingen

Engels	Français
EURL: European Union Reference Laboratory	EURL: European Union Reference Laboratory
LCL: lowest calibration level	LCL : laagste kalibratieniveau
MRL : maximum residue limit	MRL : maximale residu limiet
ML : maximum level	ML : maximumgehalte
MMPR minimum method performance requirements	MMPR: eisen voor de minimale prestatie van de methode
RL : regulatory limit	RL : reglementaire limiet
RPA : Reference Point for Action	RPA : referentiewaarde voor actie
SD : standard deviation	SD : standaardafwijking
STC : screening target concentration	STC : doelconcentratie voor screening
TC : target concentration	TC : doelconcentratie

2. BESTEMMELINGEN

- De leden van de Coördinatiecommissie
- De leden van het Accreditatiebureau
- Het Accreditatiesecretariaat
- De auditoren voor de evaluatie van Beproevinglaboratoria in de betrokken sector
- De geaccrediteerde laboratoria in de betrokken sector

3. SPECIFIEKE VEREISTEN

Hieronder worden specifieke vereisten weergegeven inzake de aanvraag en het beheer van een flexibele scope voor analyses met betrekking tot analyten opgenomen in de uitvoeringsverordening (EU) 2022/1644 en gevalideerd volgens de uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 en de EURL-richtlijnen voor dierlijke matrices, plantaardige matrices en andere gemengde matrices, inclusief levensmiddelen, water en diervoeders.

De algemene vereisten m.b.t. de aanvraag en het beheer van een flexibele scope zoals weergegeven in de BELAC documenten 2-002 en 2-101, blijven hierbij onverminderd van toepassing. In het bijzonder wordt hier nogmaals benadrukt dat een laboratorium enkel een aanvraag voor een flexibele scope kan indienen wanneer aangetoond kan worden dat het laboratorium de beproevingstechnieken, waarop de aanvraag van toepassing is, voldoende beheerst en voldoende ervaring inzake de ontwikkeling en validatie van nieuwe beproevingsmethoden heeft opgebouwd.

3.1. Matrices en parameters

Flexibiliteit kan aangevraagd worden op het niveau van matrices, op het niveau van parameters of op het niveau van zowel matrices als parameters

3.1.1. Matrices

Wat betreft de te analyseren matrix, kan een accreditatie onder flexibele scope aangevraagd worden op 3 verschillende wijzen :

1. Voor één of meerdere **matrixsubcategorieën**: vb. spuitplaatsvlees,...
2. Voor één of meerdere **matrixcategorieën**: vb. dierlijke weefsels, ...
3. Voor één of meerdere **matrixgroepen**: voorwaarde hiervoor is dat het laboratorium reeds geaccrediteerd is voor ten minste de helft van de matrixcategorieën

De mogelijke matrixcategorieën en hun subcategorieën en hun soorten of representatieve matrices zijn opgenomen in onderstaande (niet-exhaustieve) tabel.

Matrixcategorie	Matrixsubcategorie	Typische representatieve soorten en/of matrices
Matrixgroep: 1. BIOLOGISCHE MATRICES INCLUSIEF LEVENSMIDDELEN EN WATER		
1. Dierlijke weefsels	Spier	Runderen, schapen, geiten, hertachtigen (herten, reeën, rendieren enz.) Varkens, wilde zwijnen Gevogelte, kleinwild (eend, gans, duif, fazant, patrijs) Eenhoevigen Haasachtigen (konijnen, hazen) Vis, weekdieren, schaaldieren Reptielen
	Lever	
	Nier	
	Vet	
	Spuitplaatsvlees	
	Wit slachtafval (kop, voeten, oren, ingewanden, darmen ...)	
	Rood slachtafval (hart, wang, merg, hersenen, tong, zwezerik, long, ...)	
	Bloed, plasma, serum	
	Schildklier	
	Eieren	Kippen, eenden, ganzen, struisvogels, insecten, amfibieën, vissen, reptielen
Insecten	Larven, volwassen insecten, Insectenmeel	
Verwerkte producten op basis van dierlijke weefsels [***]	Paté, gehakt en andere bereidingen, eierproducten Bereiding voor diervoeder, vismeel	
2. Melk en zuivelproducten	Melk	Runderen, geiten, schapen, eenhoevigen, ...
	Verwerkte producten op basis van melk[***]	Melkpoeder, karnemelk, ijs, boter, kaas, room, yoghurt Melkvervanger (diervoeder)
3. Dierlijke excretieproducten en water	Urine	Runderen, schapen, geiten, varkens en wilde zwijnen, éénhoevigen, ...
	Feces	
	Gal	
	Speeksel	
	Water	Drinkbaar water
4. Haar, vacht, oog en keratine bevattende producten	Haar	Runderen, schapen, geiten, varkens en wilde zwijnen, éénhoevigen, ...
	Uitstrijkjes of swabs van dierenvacht	
	Oog en netvlies	
	Keratine bevattende producten	

5. Dierenvoeders, levensmiddelen van plantaardige oorsprong en grondstoffen	Plantaardige matrices met een hoog watergehalte	<p>Pitvruchten (appels, peren en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Steenvruchten (Abrikozen, kersen, perziken en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Ander fruit (bananen en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Bolgroenten (uien, prei en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Vruchtgroenten/cucurbitaceae (tomaten, paprika's, komkommers, meloenen en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Brassicaceae (Bloemkool, spruitjes, kool, sluitkool, broccoli en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Bladgroenten en verse aromatische kruiden (sla, spinazie, basilicum en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Stengelgroenten (Selder, asperges en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Verse peulvruchten (peultjes, doperwtten, tuinbonen, prinsessenbonen, bosbonen, flageoletbonen en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Wortel- en knolgroenten (suiker- en voederbieten, wortelen, aardappelen, zoete aardappelen en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Paddenstoelen (champignons, cantharellen en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Voedergewassen (gras, luzerne, klaver, koolzaad en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Kuilvoer (kuilvoer gemaakt van maïs, klaver, grassen en bijproducten voor veevoeder)</p>
	Matrices met een hoog zuurgehalte	<p>Citrusvruchten (citroenen, mandarijnen, clementines, sinaasappels en bijproducten voor veevoeder)</p> <p>Bessen en klein fruit (aardbeien, blauwe bessen, frambozen, aalbessen (zwart, rood, wit), druiven en bijproducten voor veevoeder)</p>
	Matrices met een hoog oliegehalte en een zeer laag watergehalte	<p>Plantaardige olie (palmolie, koolzaadolie, sojaolie)</p> <p>Noten (walnoten, hazelnoten, kastanjes)</p> <p>Oliezaden (koolzaad, zonnebloemzaad, katoenzaad, sojabonen en pinda's)</p> <p>Noten en oliezadenpasta's (pindakaas, tahina, hazelnootpasta)</p> <p>Mengvoeders met een hoog oliegehalte en zeer weinig water (Mengvoeders met een hoog vetgehalte)</p>
	Matrices met een hoog oliegehalte en een gemiddeld watergehalte	<p>Vruchten en oliehoudende zaden (Olijven, avocado's en hun pasta's)</p> <p>Perskoeken en perskoeken van oliehoudende zaden (perskoeken van olijven, koolzaad, zonnebloem, katoenzaad, soja)</p>

	Matrices met een hoog zetmeel- of eiwitgehalte en een laag water- en vetgehalte	Gedroogde peulvruchten (Tuinbonen, gedroogde favabonen, gedroogde bonen (geel, wit, bruin, gevlekt), linzen en bijproducten voor diervoeder) Granen en afgeleide producten (Tarwe, rogge, gerst en gierst, maïs, rijst (korrels, vlokken, bijproducten), brood, koekjes, ontbijtgranen, spaghetti, meel en bijproducten voor diervoeder (hulzen en zemelen, brouw- en distilleerkorrels), mengvoeder op basis van granen)
6.Dierlijke en plantaardige matrices met een hoog koolhydraatgehalte [**]	Honing en producten van de bijenteelt	Honing, was, propolis, koninginnengelei, pollen
	Verwerkte producten op basis van fruit, wortel- en knolgewassen, granen of andere plantaardige matrices	Droge rozijnen, gedroogde abrikozen, gedroogde pruimen, vruchtenjam; melasse; suikerstroop (op basis van zetmeel, agave enz.), aanvullend diervoeder voor bijen
7.Enkelvoudige matrices [*] [****]	Voedingssupplementen	
	Levensmiddelenadditieven en diervoederadditieven	Enzymen
	Enkelvoudige plantaardige matrices en bijproducten	Hop, cacaobonen en bijproducten, koffie, thee, specerijen, stro, hooi, vetzuurdestillaat, aardappelwit

Matrixgroep: 2. MATERIAALMONSTERS

1.Monsters met een hoog concentratieniveau	Bereidingen, uitstrijkjes, injectiespuiten en andere materialen
--	---

[*] Voor deze matrixcategorie kan geen afzonderlijke accreditatie bekomen worden onder flexibele scope: deze kan enkel ter aanvulling van een andere matrixcategorie aangevraagd worden

[**] Wanneer de producten van de groep « Dierlijke en plantaardige matrices met hoog koolhydraatgehalte » voorafgaand aan de extractie worden vermengd met water om een watergehalte > 70% te bereiken, mogen de producten worden beschouwd als deel uitmakend van de matrixcategorie « Dierenvoeders, levensmiddelen van plantaardige oorsprong en grondstoffen », subcategorie « Plantaardige matrices met een hoog watergehalte ».

[***] Voor verwerkte producten is een tweede validering volgens een nauw verbonden categorie vereist.

[****] Volledige validering noodzakelijk per matrix voor elke subcategorie, aangevuld met bv. de benadering met standaardaddities voor niet volledig gevalideerde matrices.

3.1.2. Parameters

De **parameters** (analyten) waarvoor een accreditatie kan aangevraagd worden, zijn verdeeld in verschillende parametergroepen, elk bestaande uit één of meerdere subgroepen en hoofdparameters:

Parametergroep	Subgroep	Hoofdparameters
Groep A : Verboden of niet toegelaten stoffen	1. Stoffen met hormonale en thyreostatische werking en beta-agonisten waarvan het gebruik verboden is door richtlijn 96/22/EG	a. Stilbenen, c. Steroïden, d. Resorcylzuurlactonen, inclusief zeranol b. Antithyroïde middelen c. Beta-agonisten
	2. Verboden stoffen, opgesomd in tabel 2 van de bijlage van verordening (EU) 37/2010	a. Chlooramfenicol b. Nitrofuranen c. Dimetridazol, metronidazol, ronidazol en andere nitro-imidazolen d. Andere stoffen
	3. Farmacologisch actieve stoffen, niet vermeld in tabel 1 van de bijlage bij Verordening (EU) 37/2010 of stoffen waarvan het gebruik niet is toegestaan in de voeding van voedselproducerende dieren overeenkomstig Verordening (EU) 1831/2003	a. Kleurstoffen b. Gewasbeschermingsmiddelen in de zin van Verordening (EU) 1107/2009 (bestrijdingsmiddelen) en biociden in de zin van Verordening (EU) 528/2012 die gebruikt mogen worden bij de fokkerij van voedselproducerende dieren; c. Antimicrobiële stoffen d. Coccidiostatica, histomonostatica en andere antiparasitaire middelen e. Eiwit- en peptidehormonen f. Ontstekingsremmende stoffen, sedativa en andere farmacologisch actieve stoffen g. Antivirale stoffen
Groep B* Toegelaten stoffen	1. Stoffen met een farmacologische werking, vermeld in tabel 1 van de bijlage van verordening (EU) 37/2010.	a. Antimicrobiële stoffen b. Insecticiden, fungiciden, anthelmintica en andere antiparasitaire middelen. c. Tranquilizers d. Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), corticosteroïden en glucocorticoiden. e. Andere stoffen met farmacologische werking
	2. Coccidiostatica en histomonostatica die zijn toegelaten overeenkomstig Verordening (EU) 1831/2003, waarvoor MRL's zijn vastgesteld krachtens de wetgeving van de Unie en waarvoor maximumgehalten zijn vastgesteld krachtens Verordening (EG) 124/2009	

* Beperkingen zoals « niet te gebruiken in de aquacultuur » of « uitsluitend voor gevogelte » of andere hebben geen invloed op de classificatie als stof van groep B.

Wat betreft de te bepalen parameter(s) kan een accreditatie onder flexibele scope aangevraagd worden op 3 manieren:

1. Voor één of meerdere **hoofdparameters**, bv. antithyroïde middelen (hoofdparameter A1b), antimicrobiële stoffen (hoofdparameter B1a),...

In dit geval moet het laboratorium voor de meest relevante parameters (i.e. de parameters waarvoor het laboratorium de meeste aanvragen ontvangt) binnen deze hoofdparameter(s) een totaalvalidatie kunnen voorleggen

2. Voor één of meerdere **parametersubgroepen**, bv. stoffen met een hormonale en thyreostatische werking en beta-agonisten waarvan het gebruik verboden is door richtlijn (EG) 96/22 (subgroep A1). Voorwaarde hiervoor is dat het laboratorium reeds geaccrediteerd is voor tenminste de helft van de hoofdparameters binnen deze parametersubgroep(en)
3. Voor één of meerdere **parametergroepen**: voorwaarde hiervoor is dat het laboratorium reeds geaccrediteerd is voor ten minste de helft van de parametersubgroepen

3.2. Testmethoden

De indeling in matrices en parameters (zoals beschreven in voorgaande paragraaf) impliceert automatisch een zekere flexibiliteit op het niveau van de beproevingsmethoden. Concreet betekent dit dat soortgelijke testmethoden kunnen gegroepeerd worden onder de noemer van een algemene beproevingstechniek (vb. (U)HPLC-MS, GC-MS,...). Bij de indeling van matrices en parameters, zoals beschreven in dit document, is bovendien rekening gehouden met de reikwijdte en mogelijkheden van de huidige analysetechnieken.

Flexibiliteit op niveau van de testmethoden blijft echter steeds beperkt tot eenzelfde beproevingstechniek. Uitbreiding of omschakeling naar een andere analysetechniek vereist een formele uitbreidingsaanvraag bij BELAC.

3.3. Validatieconcept (Volgens uitvoeringsrichtlijn (EU) 2021/808)

Belangrijke voorafgaande opmerkingen:

- (i) Zoals uiteengezet in Verordening (EU) 2021/808/EU is deze niet van toepassing op stoffen waarvoor in andere wetgeving van de Unie specifiekere voorschriften zijn vastgelegd. Deze stoffen zijn bijvoorbeeld mycotoxinen in levensmiddelen, milieucontaminanten (bijvoorbeeld dioxines en dioxineachtige polychloorbifenylen (PCB's)) en sporenelementen (lood, cadmium, kwik, arseen) en procescontaminanten (bijvoorbeeld polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's).), geperfluoreerde en polygefluoreerde alkylen (PFAS)) in levensmiddelen.
- (ii) Voor de analyse van pesticideresidu's in levensmiddelen en dierenvoeders, kan een laboratorium bij de aanvraag van een flexibele scope tevens opteren om te voldoen aan de vereisten vastgelegd in BELAC document 2-104 .

- (iii) De hieronder beschreven validatieschema's zijn gebaseerd op klassieke validatie. Er kunnen andere benaderingen worden gebruikt om aan te tonen dat de methode voldoet aan de prestatiecriteria die van toepassing zijn op de prestatiekenmerken, op voorwaarde dat deze een gelijkwaardig niveau en een gelijkwaardige kwaliteit van informatie opleveren.

Bij de aanvraag en het interne beheer van een flexibele scope, dient het laboratorium een aantal minimale validatievereisten in acht te nemen, zoals hieronder gespecificeerd. Hierbij worden twee types van validatie in beschouwing genomen, met name de **totaalvalidatie** en de **secundaire validatie**.

De prestatiekenmerken die bepaald dienen te worden, zowel bij een totaalvalidatie als een secundaire validatie, zijn weergegeven in onderstaande tabel (bron: Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808). Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen kwalitatieve en kwantitatieve methoden enerzijds en tussen screenings- en bevestigingsmethoden anderzijds. Een semi-kwantitatieve methode is een methode die minstens één niveau of een volledige ijklijn omvat.

Methode	Bevestiging		Screening		
	Kwalitatief	Kwantitatief	Kwalitatief	Semi-kwantitatief	Kwantitatief
Stoffen	A	A/B	A/B	A/B	A/B
Identificatie volgens §1.2	✓	✓			
CC α	✓	✓			
CC β			✓	✓	✓
Juistheid		✓			✓
Precisie		✓		(✓)	✓
Relatief matrixeffect / absolute terugvinding ^[1]		✓			✓
Selectiviteit / Specificiteit	✓	✓	✓	✓	✓
Stabiliteit ^[**]	✓	✓	✓	✓	✓
Robuustheid	✓	✓	✓	✓	✓

A: verboden of niet-toegelaten stoffen

B: toegelaten stoffen

✓ : Het is noodzakelijk om door middel van de validatie aan te tonen dat de eisen in verband met het prestatiekenmerk vervuld zijn.

(✓) Het is niet nodig om aan de precisie-eisen te voldoen voor semi-kwantitatieve screeningsmethoden (ongeacht of ze al dan niet een kalibratiecurve gebruiken). De precisie moet echter worden bepaald om aan te tonen dat de methode geschikt is om fout-conforme analytische resultaten te voorkomen.

^[1] Relevant voor massaspectrometrie (MS)-methoden die worden gebruikt om door middel van validatie aan te tonen dat aan de prestatiekenmerken is voldaan. Het relatieve matrixeffect van de methode moet worden bepaald als dit effect niet is beoordeeld tijdens de validatieprocedure. De absolute terugvinding van de methode wordt bepaald als er geen interne standaard of kalibratie met matrixaanvulling wordt gebruikt.

^[**] Indien gegevens over de stabiliteit van analyten in een matrix beschikbaar zijn in de wetenschappelijke literatuur of bij een ander laboratorium, is het niet nodig dat deze gegevens door het betreffende laboratorium opnieuw worden bepaald. Een verwijzing naar de beschikbare gegevens over de stabiliteit van analyten in een oplossing is echter alleen aanvaardbaar als identieke omstandigheden (bv. zelfde oplosmiddel) worden toegepast.

Voor kwantitatieve methoden moet de nauwkeurigheid van de methode optimaal zijn door de bias te verminderen. Er bestaan verschillende procedures, zoals analyseprocedures 2, 3a (eventueel), 4a en 5a, vermeld in de bijlage.

Dit punt bevat voorbeelden en referenties met betrekking tot validatieprocedures. Er kunnen andere benaderingen worden gebruikt om aan te tonen dat de methode aan de prestatiecriteria voldoet, op voorwaarde dat deze een gelijkwaardig niveau en kwaliteit van informatie opleveren.

Als het laboratorium voor een andere aanpak kiest, is het aan het laboratorium om elementen aan te leveren die de gelijkwaardigheid bewijzen tussen de gevolgde aanpak en de hieronder beschreven aanpak.

3.3.1. Totaalvalidatie

Wanneer het laboratorium een flexibele scope aanvraagt voor één of meerdere matrixcategorieën, dient het een totaalvalidatie uitgevoerd te hebben op basis van de uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 in een representatieve matrix behorende tot één van de matrixsubcategorieën van deze matrixcategorie(ën).

Als het laboratorium reeds een accreditatie bezit voor de overkoepelende matrixgroep 'biologische matrices met inbegrip van levensmiddelen en water', dient tevens een totaalvalidatie uitgevoerd te worden in een representatieve matrix die deel uitmaakt van de matrixsubcategorieën indien men een nieuwe matrixcategorie wenst toe te voegen onder flexibele scope.

Wanneer het laboratorium een flexibele scope aanvraagt voor één of meerdere hoofdparameters, dient het tevens een totaalvalidatie uitgevoerd te hebben, en dit voor de in de betreffende matrix meest relevante parameters behorende tot deze hoofdparameter(s) (tabel 2.1.2). Ook wanneer het laboratorium reeds geaccrediteerd is voor een overkoepelende parameter(sub)groep kan onder flexibele scope enkel een hoofdparameter toegevoegd worden na een totaalvalidatie.

3.3.1.1. Kwalitatieve / semi-kwantitatieve methoden

a) Aantal proefmonsters

De totaalvalidatie van een kwalitatieve (screenings- en bevestigings-)methode en/of semi-kwantitatieve methode (screeningmethode, methode zonder kalibratiecurve) wordt uitgevoerd volgens de eisen van Verordening (EU) 2021/808; ze kan worden uitgevoerd in 1 of meer validatiedagen en op het volgende totale aantal monsters:

- 20 blacomonsters
- X QC's bij STC (screeningsmethode), of bij LCL (kwalitatieve bevestigingsmethode), met X variërend van 20 tot 60 volgens de ratio STC/RL

Ratio STC/RL	X Aantal QC's
STC ≤ 0,5 RL STC ≤ RPA, MMPR LCL ≤ 0,5 RPA, 0,5 MMPR*	20
0,5 RL < STC < 0,9 RL	40
0,9 RL ≤ STC ≤ RL	60

*Voor niet-toegelaten of verboden verbindingen moeten de doelconcentraties zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is en moeten de $CC\beta/CC\alpha \leq$ de RPA zijn en idealiter $<$ de MMPR

Voor **biochemische** en **fysisch-chemische** methoden mogen de monsters tot verschillende soorten van dezelfde matrix behoren, tot verschillende matrixsubcategorieën of matrixcategorieën, zolang de verrijkningsniveaus, extractieomstandigheden en analytische omstandigheden identiek zijn.

Voor **biologische** (bijvoorbeeld microbiologische) screeningsmethoden mogen de monsters tot verschillende soorten uit dezelfde matrix behoren, op voorwaarde dat uit het robuustheidsonderzoek is gebleken dat de soort geen belangrijke factor is.

b) Analyten

Voor **fysisch-chemische** (screenings- en bevestigings)methoden wordt de validatie in de genoemde monsters uitgevoerd voor elke parameter die binnen de scope van de methode valt.

Bij **biologische** en **biochemische** (screenings)methoden gebeurt de validatie in de genoemde monsters minimaal op representatieve parameters (d.w.z. minimaal 1 per familie en/of subfamilie). Desgevallend wordt het validatiedossier aangevuld met gegevens, bijvoorbeeld met betrekking tot andere relevante analyten. Voor deze methoden wordt aanbevolen om de EURL-leidraad voor validatie van de screening te raadplegen.

3.3.1.2. Kwantitatieve / semi-kwantitatieve methoden

a) Aantal monsters

De totaalvalidatie van een kwantitatieve screenings- en bevestigingsmethode, evenals de validatie van een semi-kwantitatieve screeningsmethode (methode inclusief een kalibratiecurve en een selectieve respons per bestanddeel) wordt uitgevoerd volgens de vereisten van Verordening (EU) 2021/808, waaraan wordt voldaan door een driedaagse validatie en dit op de volgende monsters voor elke validatiedag:

- Kalibratiecurve (min. 5 niveaus, oorsprong inbegrepen en idealiter inclusief 0,05 MRL/ML)
- 6 blancomonsters
- 6 QC's bij 0,1-0,5 MRL/ML of LCL
- 6 QC's bij MRL/ML ou 2 LCL
- 6 QC's bij 1,5 MRL/ML of 3 LCL

De robuustheid van de methode moet worden beoordeeld. Dit kan gedaan worden door 3 wijzigingen in de methode te brengen (operator, soort, oplosmiddelbatch, SPE-batch, kolombatch enz.).

Als deze wijzigingen zijn opgenomen in de 3 validatiedagen, dan is de analyse van 6 extra QC's gedurende de 3 validatiedagen (2 per wijziging) optioneel.

b) Analyten

Voor **fysisch-chemische** (screenings- en bevestigings)methoden wordt de validatie in de genoemde monsters uitgevoerd voor elke analyt die binnen de scope van de methode valt.

Voor **biochemische** methoden (met selectieve screening op een bestanddeel) wordt validatie in de genoemde monsters gedaan voor het betreffende bestanddeel.

3.3.2. Secundaire validatie - uitbreiding tot nieuwe parameters of matrixsubcategorieën

Wanneer het laboratorium een nieuwe matrixsubcategorie wenst toe te voegen aan een matrixcategorie, waarvoor het reeds een flexibele scope bezit, volstaat een secundaire validatie. Ook voor het toevoegen van een nieuwe parameter (analyt) die behoort tot de hoofdparameter of parametersubgroep of parametergroep waarvoor het laboratorium een flexibele scope bezit, volstaat een secundaire validatie. Ten slotte moeten de methoden die initieel zijn gevalideerd op basis van Verordening 2002/657/EG, worden gevalideerd volgens Verordening (EU) 2021/808. Er kan ook een uitbreidingsvalidatie worden uitgevoerd om de door deze Verordening gedefinieerde criteria te verifiëren.

3.3.2.1. Kwalitatieve / Semi-kwantitatieve methoden

Voor de secundaire validatie van een kwalitatieve **fysisch-chemische** (screenings- of bevestigings)methode en/of semi-kwantitatieve screeningsmethode (d.w.z. methode zonder kalibratiecurve) dienen dezelfde prestatiekenmerken bepaald te worden als bij een totaalvalidatie. Er kan echter geopteerd worden om deze validatie uit te voeren op een beperkt aantal monsters.

- 6 blancomonsters
- 6 QC's bij 0,1-0,5 MRL/ML of 1 LCL of 1 STC of 0,5 RPA

Voor de **biologische** methoden wordt de uitbreidingsvalidatie uitgevoerd in overeenstemming met de vereisten van Verordening (EU) 2021/808 en de aanbevelingen gespecificeerd in de leidraad met betrekking tot screeningsmethoden.

Voor **biochemische** methoden en bij het toevoegen van een nieuwe soort/matrix of het toevoegen van een nieuwe parameter (die gevoeliger moet zijn dan de representatieve analyt die al in de methode is opgenomen), is het ook mogelijk om het aantal monsters te verminderen. In deze twee gevallen bedraagt het aantal te analyseren monsters minimaal:

- 5 blancomonsters
- 5 QC's bij 1 STC

3.3.2.2. Kwantitatieve / Semi-kwantitatieve methoden

a) Aantal monsters

Bij de validatie van een kwantitatieve screenings- en/of bevestigingsmethode, evenals bij de validatie van een semi-kwantitatieve screeningsmethode, voor zover het een methode betreft met kalibratiecurve en een selectieve respons per bestanddeel, dienen dezelfde prestatiekenmerken bepaald te worden als bij een totaalvalidatie, met een beperking op het aantal monsters dat voor de validatiestudie wordt gebruikt:

- kalibratiecurve (min. 5 niveaus, oorsprong inbegrepen)
- 6 blancomonsters
- 6 QC's bij 0,1-0,5 MRL/ML of 1 LCL of 0,5 RPA
- 6 QC's bij MRL/ML of 2 LCL of 1 RPA

Indien uit de secundaire validatie blijkt dat niet wordt voldaan aan de vooropgestelde prestatiecriteria, dient het laboratorium de methode kritisch te herbekijken en eventueel te wijzigen. Na wijziging van de methode, dient een totaalvalidatie uitgevoerd te worden. Indien geopteerd wordt om over te gaan naar een andere testtechniek, dient een formele uitbreidingsaanvraag bij BELAC ingediend te worden.

b) Analyten

Zoals bij de initiële validatie, wordt de secundaire validatie uitgevoerd voor elke parameter die binnen de scope van de methode valt, ongeacht of het een **fysisch-chemische** (screenings- en bevestigings)methode of een **biochemische** methode (met selectieve screening op een bestanddeel) betreft.

3.3.3. Secundaire validatie – validatie bij 0,1 MRL en uitbreiding van de range van de kalibratiecurve

Om te voldoen aan de Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 moeten laboratoria de juistheid en precisie bij 0,1 MRL/ML bepalen en het bereik van hun kalibratiecurve voor hun kwantitatieve methoden uitbreiden. Wanneer de methode al gevalideerd is voor deze matrix/parameter-combinatie, is secundaire validatie voldoende.

Voor een kwantitatieve screenings- en/of bevestigingsmethode wordt de uitbreiding van het kalibratiebereik en de verificatie van juistheid en precisie bij 0,1 MRL/ML uitgevoerd op een beperkt aantal monsters, namelijk:

- kalibratiecurve (min. 5 niveaus, oorsprong inbegrepen en die idealiter 0,05 MRL/ML omvat)
- 6 blancomonsters
- 6 QC's bij 0,1 MRL/ML

Wanneer voor een specifieke parameter de validatie van een concentratie van 0,1 MRL/ML redelijkerwijs niet mogelijk is, mag deze waarde worden vervangen door de laagste concentratie, tussen 0,1 en 0,5 MRL/ML, waarvoor de prestaties van de methode zijn aangetoond .

3.3.4. Secundaire validatie volgens een *ongoing* validatie

Wanneer een uitbreiding van methoden kan worden uitgevoerd in de vorm van een secundaire validatie (cf. 2.3.2), kan dit ook gebeuren in de vorm van een *on going* validatie. Voor het uitvoeren van deze *on going* secundaire validatie (cf. 3.3.2) zal hetzelfde aantal monsters nodig zijn, maar deze kunnen over verschillende analysereeksen worden verdeeld.

De resultaten zullen worden geleverd onder accreditatie wanneer de validatie is uitgevoerd op het minimale aantal QC's, vermeld in 2.3.2.

3.3.5. Controle van de prestaties van de methode met standaardaddities

Wanneer een methode ten minste voor een groep matrixcategorieën gevalideerd is, kan de strategie van standaardaddities bijvoorbeeld worden geïmplementeerd voor enkelvoudige matrices (zie tabel 2.1.1.), exotische matrices, beschadigde matrices, niet-

geïdentificeerde matrices, matrices met een significant matrixeffect en/of wanneer er geen geschikte blanco matrix is voor het opstellen van de kalibratiecurve en controles. De techniek met standaardaddities is een geschikte techniek om de bias te verminderen en zo de juistheid van een methode te verbeteren (zie tabel in de bijlage). Omdat de aanpak van standaardaddities gebaseerd is op extrapolatie, is een lineaire respons essentieel om nauwkeurige kwantitatieve resultaten te verkrijgen. Deze lineariteit voor het relevante concentratiebereik zal worden aangetoond in de meest verwante matrix waarvoor de methode gevalideerd is (zie 2.3.5.2).

Het te analyseren monster wordt in verschillende aliquots gewogen. Een aliquot wordt direct geanalyseerd en steeds grotere hoeveelheden van de doelparameter(s) worden vóór extractie aan de andere aliquots toegevoegd. Als de beschikbare hoeveelheid monster niet voldoende is om standaardadditie op de uitgangsmatrix uit te voeren, kan een alternatief zijn om de standaardadditie na extractie en vóór injectie uit te voeren. In dit geval wordt wel gecorrigeerd voor matrixeffecten, maar niet voor de extractie-terugvindingspercentages. Op basis van de ervaring van het laboratorium, rekening houdend met de terugvindingspercentages voor soortgelijke matrices, kan de rapportering van een kwantitatieve waarde niettemin gerechtvaardigd zijn.

Deze strategie veronderstelt enige kennis van de concentratie van de doelparameter(s) in het monster, zodat de hoeveelheid toegevoegde analyt vergelijkbaar is met de hoeveelheid die al in het monster aanwezig is. Als deze informatie niet beschikbaar is, worden de standaardadditieniveaus toegepast in relatie tot de MRL/ML. Uiteindelijk moet de hoeveelheid analyt die aan de testportie wordt toegevoegd, tussen één en vijf maal de geschatte hoeveelheid analyt liggen die al in het monster/de MRL/ML of de LCL aanwezig is.

3.3.5.1. Kwalitatieve / semi-kwantitatieve methoden

Binnen deze benadering worden blanco en positieve controles (QC) uitgevoerd in een verwante matrix die reeds is gevalideerd en wordt slechts één standaardadditie in het monster uitgevoerd.

- 1 'routine' blancomonster
- 1 'routine' QC
- Monster – aliquot 1
- Monster – aliquot 2 met standaardadditie aan de doelconcentratie/MRL/ML of LCL

3.3.5.2. Kwantitatieve methoden

Bij een kwantitatieve screenings- en/of bevestigingsmethode worden de volgende strategieën voor standaardaddities voorgesteld :

1) Externe kalibratiecurve + standaardadditie

Bij deze benadering wordt een kalibratiecurve gemaakt in een oplosmiddel of in een verwante matrix, alsook blanco en positieve (QC) controles en wordt slechts één standaardadditie in het monster uitgevoerd.

- 'routine'-kalibratiecurve (min. 5 niveaus, oorsprong inbegrepen)
- 1 'routine' blanco
- 1 'routine' QC
- Monster – aliquot 1

- Monster – aliquot 2 met standaardadditie aan de doelconcentratie/MRL/ML of LCL.

Vervolgens wordt de kwantificering in het monster uitgevoerd ten opzichte van de kalibratiecurve, waarbij een correctie voor de terugvinding wordt toegepast. Deze correctie voor de terugvinding kan worden toegepast op basis van een gemiddelde waarde vermeld in het validatiedossier voor een verwante matrix, mits het door de standaardadditie bepaalde terugvindingspercentage ruim binnen de toleranties rond het gemiddelde van het validatiedossier valt.

2) Enkel standaardaddities

Bij deze benadering wordt het te analyseren monster in 3 aliquots gewogen. De porties worden geanalyseerd zonder kalibratiecurve en blanco en positieve controles (QC) worden uitgevoerd in een verwante matrix die al gevalideerd is:

- 1 'routine' blanco
- 1 'routine' QC
- Monster – aliquot 1
- Monster – aliquot 2 met standaardadditie aan de doelconcentratie/MRL/ML of LCL
- Monster – aliquot 3 met standaardadditie aan, bijvoorbeeld, 5 maal de doelconcentratie/MRL/ML of LCL

De concentratie van de analyt die aanwezig is in het "niet-verrijkte" aliquot wordt berekend op basis van de relatieve reacties van de analyt in het monster en in de twee verrijkte monsters. Een lineaire respons in een geschikt concentratiebereik is essentieel om nauwkeurige resultaten te verkrijgen.

Indien uit de standaardaddities blijkt dat de door de wetgeving vereiste prestatiecriteria (identificatie) niet zijn nageleefd, kan het monster niet onder accreditatie worden gerapporteerd.

De conformiteit zal worden beoordeeld met betrekking tot

1. $CC\alpha$ van de gevalideerde verwante matrix indien de MRL identiek is
2. Herberekende $CC\alpha$ (regel van 3) van de gevalideerde verwante matrix indien de MRL verschillend is
3. $CC\alpha_{max} = MRL + k \cdot SD_{max}$ met SD max de toegelaten maximale standaardafwijking bij MRL-level (Tabel 2 van Verordening 2021/808), en $k = 1.64$ voor de toegelaten stoffen
4. $CC\alpha_{max} = LCL + k \cdot SD_{max}$ met SD max de toegelaten maximale standaardafwijking bij LCL-level (Tabel 2 van Verordening 2021/808), $k = 2.33$ voor niet toegelaten stoffen

De $CC\alpha$ (op basis van) de verwante matrix (situaties 1 en 2) geldt voor 3.3.5.2-1 als het terugvindingspercentage binnen de criteria valt, en voor 3.3.5.2-2 als de standaardafwijking van de berekende concentratie gelijk is aan of kleiner dan $2/3 \cdot$ standaardafwijking (of $2/3 \cdot$ variatiecoëfficiënt) verkregen onder reproduceerbaarheidsomstandigheden tijdens de validatie voor de verwante matrix.

Als niet aan deze voorwaarden is voldaan, of als er geen verwante matrix is gevalideerd, gaat men voor 3.3.5.2-2 over naar de situatie 3 of 4, nadat is geverifieerd dat de herhaalbaarheid overeenkomt met de criteria opgenomen in deze Verordening. Er wordt aangenomen dat aan dit criterium is voldaan als de standaardafwijking van de

concentratie, berekend op basis van de standaardaddities, gelijk is aan of kleiner is dan $\frac{2}{3}$ *de maximale standaardafwijking toegestaan door Verordening (EU) 2021/808 (voor de concentratie gevonden door het toepassen van de standaardaddities).

3.3.6. Validatie – bijzonder geval van de stoffen voor dubbel gebruik

Bepaalde actieve stoffen, bv. die met een antiparasitaire werking kunnen worden gebruikt als geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (toegelaten [Verordening (EU) 2022/1644, groep B2b] of verboden of niet-toegelaten [Verordening (EU) 2022/1644, groepen A3b, A3d]) of als pesticiden (Verordening (EG) 2005/396). Aangezien dezelfde methode parameters kan omvatten die afhankelijk zijn van de wetgeving inzake diergeneesmiddelen en/of pesticiden, dient men één enkel validatieschema voor te stellen dat voldoet aan de vereisten van de twee wetgevingen (Verordening (EU) 2021/808 en SANTE/11312/2021).

De volgende paragrafen zijn van toepassing op de **fysisch-chemische** methoden.

3.3.6.1. Totaalvalidatie van kwalitatieve methoden

Voor de totaalvalidatie of secundaire validatie van een kwalitatieve screenings- en bevestigingsmethode is de validatie beschreven in de pesticiderichtlijn (SANTE/11312/2021) het strengst en zal daarom het validatieschema voor stoffen voor dubbel gebruik bepalen. De validatie moet over 1 validatiedag op de volgende monsters worden uitgevoerd:

- 20 blanco-monsters
- 20 QC's bij 0,1-0,5 MRL of LCL

Een multimatrix-/soortvalidatie kan worden overwogen. Indien uit de validatie blijkt dat de gestelde prestatiecriteria niet nageleefd worden, dient het laboratorium een kritisch heronderzoek van de methode uit te voeren door ofwel een parameter, een matrix of een soort uit te sluiten en de totaalvalidatie opnieuw te starten / de totaalvalidatie te vervolledigen om de benodigde hoeveelheid gegevens te verkrijgen waaruit blijkt dat aan de gestelde prestatiecriteria is voldaan.

3.3.6.2. Totaalvalidatie van kwantitatieve methoden

Voor de totaalvalidatie van een kwantitatieve screenings- en bevestigingsmethode is de validatie gevraagd door Verordening (EU) 2021/808 het strengst en zij zal daarom het validatieschema voor stoffen voor dubbel gebruik bepalen. De validatie moet over 3 validatiedagen en op de volgende monsters voor elke validatiedag (zie §2.3.1.) worden uitgevoerd:

- Kalibratiecurve (min. 5 niveaus, oorsprong inbegrepen en idealiter inclusief 0,05 MRL/ML)
 - 6 blanco-monsters
 - 6 QC's bij 0,1-0,5 MRL/ML of LCL
 - 6 QC's bij MRL/ML of 2 LCL
 - 6 QC's bij 1,5 MRL/ML of 3 LCL

3.3.6.3. Secundaire validatie van kwantitatieve methoden – uitbreiding tot nieuwe parameters of matrixsubcategorieën

Net als bij 3.3.2. is secundaire validatie mogelijk binnen de flexibele scope van het laboratorium.

Dezelfde prestatiekenmerken zullen worden bepaald als voor een volledige validatie, met een beperking van het aantal monsters dat voor het validatieonderzoek wordt gebruikt:

- Kalibratiecurve (min. 5 niveaus, oorsprong inbegrepen en idealiter inclusief 0,05 MRL/ML)
- 6 blancomonsters
- 6 QC's bij 0,1-0,5 MRL/ML of LCL
- 6 QC's bij MRL/ML of 2 LCL

Indien uit de validatie blijkt dat de gestelde prestatiecriteria niet nageleefd worden, dient het laboratorium een kritisch heronderzoek van de methode uit te voeren en ze eventueel aan te passen. Na aanpassing van de methode moet een volledige validatie worden uitgevoerd. Als men ervoor kiest om een andere testtechniek te gebruiken, moet een formeel uitbreidingsverzoek worden ingediend bij BELAC.

3.3.7. Validatieniveaus

De concentratieniveaus waarvoor een methode gevalideerd moet worden, zijn afhankelijk van het type doelparameters:

- Voor de toegelaten parameters (vermeld in tabel 1 van de bijlage bij Verordening (EU) 37/2010, of coccidiostatica opgenomen in het feed additives register) waarvoor een MRL/ML is gedefinieerd: 0,1-0,5, 1 en 1,5 maal de MRL/ ML(*)
- Voor de toegelaten parameters, vermeld in tabel 1 van de bijlage bij Verordening (EU) 37/2010, waarvoor een MRL niet noodzakelijk is geacht, volstaat het om de validatie uit te voeren bij een concentratie van 1, 2 en 3 maal de maximale teruggevonden concentratie in geval van een correcte en toegelaten toepassing van het geneesmiddel, informatie afkomstig uit EMA-documenten.
- Bij een niet-toegelaten gebruik van een toegelaten stof gelden de regels voor niet-toegelaten of verboden parameters zonder referentiewaarde; (bijvoorbeeld het gebruik van een antibioticum bij melkkoeien, zolang Verordening (EU) 37/2010 het gebruik van dit bestanddeel uitsluit bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren).
- Voor niet-toegelaten of verboden parameters waarvoor een Referentiewaarde voor actie (RPA) geldt: 0,5, 1 en 1,5 maal de Referentiewaarde (RPA)
- Voor niet-toegelaten of verboden parameters (met MMPR), als er geen enkele referentiewaarde (RPA) van toepassing is: 1, 2 en 3 maal de LCL

(*) de beoogde MRL/ML is ofwel de MRL/ML zoals vermeld in de wetgevingsteksten (Verordening (EU) 37/2010, Verordening (EG) 124/2009, uitvoeringsverordeningen ingediend krachtens Verordening (EG) 1831/2003), of de MRL-cascade zoals gedefinieerd door Uitvoeringsverordening 2018/470/EU voor toegelaten stoffen waarvoor Verordening 37/2010/EU geen MRL heeft vastgesteld voor de betreffende matrix/soort.

Voor niet-toegelaten of verboden verbindingen moeten de doelconcentraties dus zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is en moeten de $CC\beta/CC\alpha \leq$ de RPA en idealiter $<$ de MMPR zijn.

Omdat RPA- en MMPR-waarden standaard als redelijk zijn te beschouwen, kunnen deze waarden met het oog op harmonisatie het uitgangspunt zijn voor het vaststellen van validatieconcentraties (STC/LCL). Indien er geen RPA en MMPR voorhanden zijn, kunnen met het oog op harmonisatie de validatiedoelconcentraties (TC: STC/LCL) worden geschat op basis van het ALARA-principe (As Low As Reasonably Achievable). Dit impliceert dat, zelfs als de analysemethode extreem gevoelig is voor een doelparameter, een redelijke minimumconcentratie wordt vastgesteld als STC/LCL, zelfs als bij deze concentratie een S/N-verhouding groter dan 10 wordt waargenomen. Dit ALARA-niveau is dus geen niveau dat door laboratoria moet worden bereikt, **maar een niveau waar men niet onder moet gaan.**

Voor het bepalen van dit niveau TC zal de door EFSA gebruikte aanpak, gebaseerd op toxicologische screeningswaarden (Toxicological Screening Value of TSV), worden toegepast om de afwezigheid van gezondheidsproblemen voor de consument te waarborgen.

Zoals beschreven in de onderstaande tabel wordt rekening gehouden met het toxische potentieel en de farmacologische activiteit van de stof om de TSV's per groep parameters vast te stellen.

Toxicologische groepen	Groep verbindingen	Toxicological screening value (TSV)			RPA* / MMPR (µg/kg)	Niveau TC (waarde waaronder men niet moet zakken)
		(µg/kg lichaamsgewicht) / dag	(µg/kg lichaamsgewicht) / dag	µg/kg voeder		
Groep I (genotoxische stoffen)	Nitroimidazolen (A2c)	0,0025	0,03	0,15	1*	50% RPA / MMPR of 0,1 µg/kg indien geen RPA / MMPR
	Nitrofuranen (A2b)				0,5*	
	Chloorpromazine (A2d)				5*	
	Malachietgroen (A3a)				0,5*	
	Carbadox.Olaquinox (A3c)				5	
	Chlooramfenicol (A2a)				0,15*	
	Verbindingen Tabel II -2010/37 (A2d)				5	
Groep II (stoffen die inwerken op het zenuwstelsel, het voortplantingssysteem en corticosteroiden)	Stilbenen (A1a)	0,0042	0,0504	0,252	0,5	50% MMPR of 0,2 µg/kg indien geen MMPR
	Steroiden (behalve 17β-estradiol) (A1c)				0,1-20	
	RAL's (A1d)				1	
	Kalmerende middelen (A3f)				5	
	Hormonen (A3e)				-	
	β-agonisten (A1e)				0,1-50	
Groep III (anti-infectieuze middelen, ontstekingsremmers en anti-parasitaire middelen, diuretica)	Thyreostatica (A1b)	0,22	2.64	13.2	10	50% MMPR of 2,5 µg/kg indien geen MMPR
	NSAID's (A3f)				0,5-10	
	Antibiotica (A3c)					
	Cocciostatica / histomonostatica (A3d)					
	Diuretica en maskeermiddelen (A3f)					
	Antiparasitaire middelen (A3d)		-	-	-	
	Pesticiden en biociden (A3b)	-	-	-	-	Zie MRL Verordening 396/2005 of standaardwaarde van 10 µg/kg
Andere verbindingen	Verboden kleurstoffen (A3a)	-	-	-	0,5	50% MMPR of 0,1 µg/kg indien geen MMPR
	Antivirale middelen (A3g)	-	-	-	-	2.5 µg/kg ^o
	Peptide-eiwitten en hormonen (A3e)	-	-	-	-	2.5 µg/kg ^o

^o Tijdelijk niveau en classificatie in afwachting van aanvullende informatie van de EURL

Figuur 1 : Beslissingsboom voor de bepaling van de doelwaarde TC (waarde waar men niet noodzakelijk onder moet gaan)



3.3.8. Bevestigingscriteria toe te passen op routine-analyses – overgangsmaatregelen

Verordening (EU) 2021/808 trekt Beschikking 2002/657/EG in. Tot 10 juni 2026 blijven de vereisten van Beschikking 2002/657/EG echter van toepassing op methoden die vóór de datum van inwerkingtreding van de nieuwe verordening zijn gevalideerd.

Met het oog op harmonisatie zijn de bevestigingscriteria welke zijn opgenomen in Verordening (EU) 2021/808, d.w.z. de chromatografische criteria (retentietijd en relatieve retentietijd) en de spectrometrische criteria (ionenverhoudingen), van toepassing op de analyses die routinematig worden uitgevoerd door laboratoria, zelfs voor methoden die aanvankelijk gevalideerd zouden zijn volgens de criteria van Beschikking 2002/657/EG en die nog niet opnieuw gevalideerd zijn volgens de criteria van Verordening (EU) 2021/808.

4. DE ACCREDITATIESCOPE

In de accreditatiescope is er een duidelijke verwijzing naar flexibele scope en naar de gedetailleerde en geactualiseerde lijst (die in het laboratorium op elk moment en op eenvoudig verzoek beschikbaar moet zijn voor BELAC en de klant).

In deze gedetailleerde lijst dient volgende informatie opgelijst te worden:

- de individuele matrices en parameters waarop de totaalvalidaties en secundaire validaties werden uitgevoerd (met eenvoudige link naar het betreffende validatiedossier);
- de interne code van de methode;
- de aanduiding of het een kwalitatieve, semi-kwantitatieve of kwantitatieve analyse betreft;
- de aanduiding of het een screening en/of bevestiging betreft;
- de datum vanaf wanneer de analyse is vrijgegeven onder accreditatie (na formele goedkeuring door het management).

5. BIJLAGE : KALIBRATIEMETHODE

Optie	Procedures	Vermindert de vertekeningen te wijten aan			
		Extractie-verliezen	Opzuiverings-verliezen	Injectiefouten	Matrix-effecten
1. Maxtrix-gematchte kalibratie	Kalibratiestandaarden bereid in extracten van blancomonsters van dezelfde matrix	Nee	Nee	Nee	Ja
2. Procedurele kalibratie	Kalibratiestandaarden bereid in blancomonsters van dezelfde matrix en de analyten worden toegevoegd voor extractie	Ja	Ja	Nee	Ja
3. Gebruik van een andere interne standaard dan de isotoop-analoog van de analyt (IS)	a. Interne standaard toegevoegd aan de ijkstandaarden en aan elk monster voor extractie (procedurele interne standaard)	Mogelijk ^[*]	Mogelijk ^[*]	Mogelijk ^[*]	Mogelijk ^[*]
	b. Interne standaard toegevoegd aan de extracten voor zuivering (procedurele interne standaard)	Nee	Mogelijk ^[*]	Mogelijk ^[*]	Mogelijk ^[*]
	c. Interne standaard toegevoegd aan de kalibratiestandaarden en aan het eindextract van elk monster (interne standaard voor injectie)	Nee	Nee	Mogelijk ^[**]	Mogelijk ^[*]
4. Gebruik van een isotopisch gelabelde interne standaard (ILIS) ^[***]	a. Interne standaard (isotopische analoog) toegevoegd aan de ijkstandaarden en aan elk monster voor extractie	Ja	Ja	Ja	Ja
	b. Interne standaard (isotopische analoog) toegevoegd aan de extracten voor zuivering	Nee	Ja	Ja	Ja
	c. Interne standaard (isotopische analoog) toegevoegd aan de kalibratiestandaarden en aan het eindextract van elk monster	Nee	Nee	Ja	Ja
5. Methode met standaard-addities	a. Toevoegen van de standaard aan het monster : standaardanalyt toegevoegd aan de testportie van elk monster voor extractie	Ja	Ja	Nee	Ja
	b. Toevoegen van standaardextract: standaardanalyt toegevoegd aan de aliquots van het eindextract van elk monster	Nee	Nee	Nee	Ja

[*] een andere interne standaard dan de isotopische analoog vermindert de bias alleen op betrouwbare wijze als de eigenschappen en het analytische gedrag ervan sterk lijken op die van de analyt in kwestie

[**] alleen wanneer de interne standaard stabiel is en niet onderhevig is aan matrixeffecten, of wanneer de matrixeffecten voor de analyt in het monsterextract en de kalibrant hetzelfde zijn.

[***] l'ILIS wordt hier beschouwd als de analoog van de analyt