

Control de Calidad en serología de Hemotransmisibles

Una Necesidad que debe ser Uniforme



Lima, Perú

VI Congreso del Grupo Cooperativo Iberoamericano de
Medicina Transfusional
06 al 11 de Junio de 2009



Calidad en Banco de Sangre

■ Definición CALIDAD:

“Un proceso de mejoramiento continuo, en donde todas las áreas de la empresa participan activamente en el desarrollo de productos y servicios, que satisfagan las necesidades del cliente, logrando con ello mayor productividad”

Reactivo

Manipulación

Control Organismo
Reguladores

Control Interno

Control Externo

Equipo

Control Industrial



Calidad en el Reactivo

- **Confiables**
 - Sensibilidad
 - Especificidad
 - Reproducibilidad
 - Estabilidad
 - Fácil manejo
- **Validados internamente**
- **Servicio post-venta:**
 - Consistencia lote a lote
 - Consistencia en el suministro
 - Resolución de problemas
 - Apoyo bibliográfico



Calidad en la Manipulación

- Formación
- Continuidad
- Consistencia de resultados
- Carga de trabajo
 - Sistemas manuales
 - Sistemas automáticos
- Informe
 - Lote
 - Fecha ensayo, incidencias
 - Usuario, firma



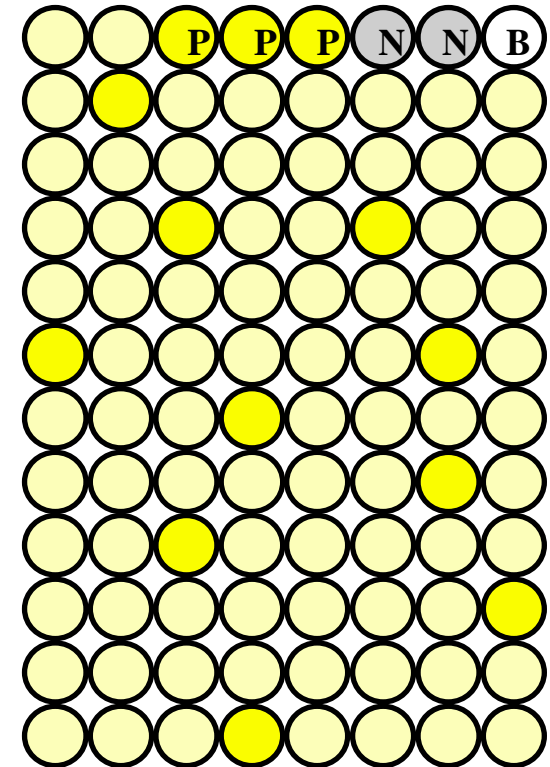
Calidad en los Equipos

- Registro de equipos
 - pipetas
 - lector
 - lavador
 - incubador
 - Nevera / Congeladores
- Estado de uso
 - fecha calibración
 - fecha próxima calibración



Control de Calidad Interno

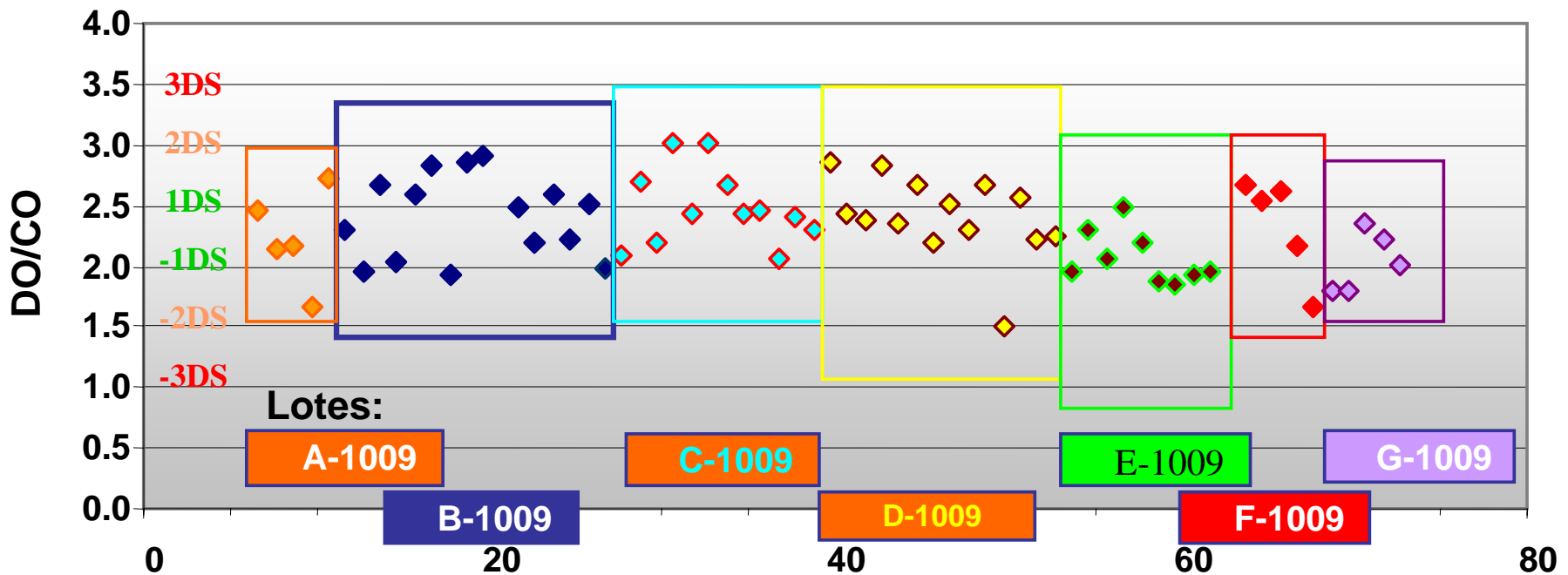
- Validación controles kit
 - Ecuaciones control de calidad
- Control interno diario: Go-stop
 - Positivo débil
 - Comercial: Multicontrol
 - “casero”
 - Negativo
 - OD/COV: 2-4
 - Levey- Jennings





Control de Calidad Interno (2)

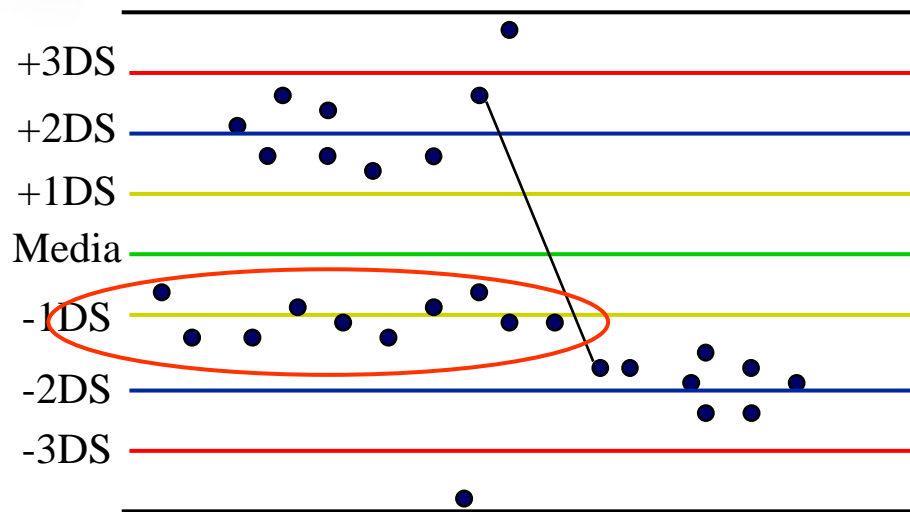
Control interno





Interpretación CCI

Reglas de Westgard



Alerta 1_{2S}

Alerta 2_{2S}

Alerta 4_1S

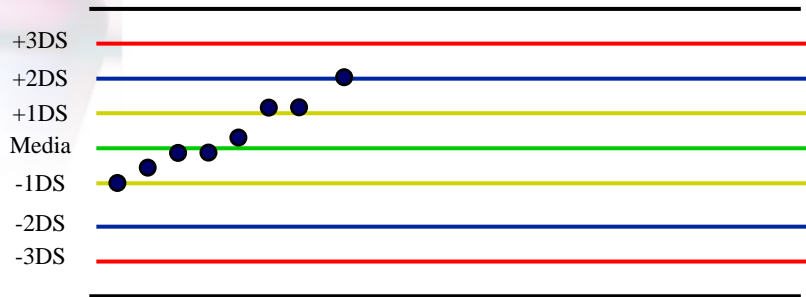
Mandatoria 1_{3S}

Mandatoria R_{4S}

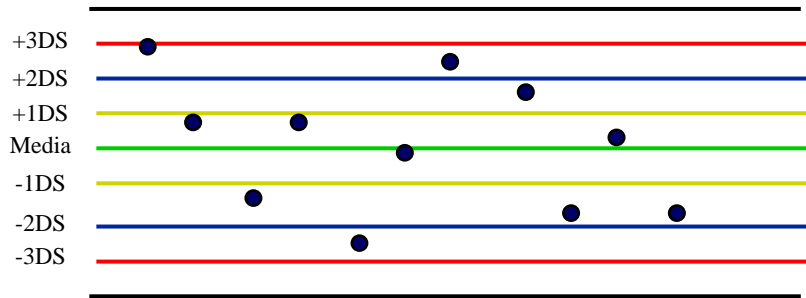
Mandatoria $10X$



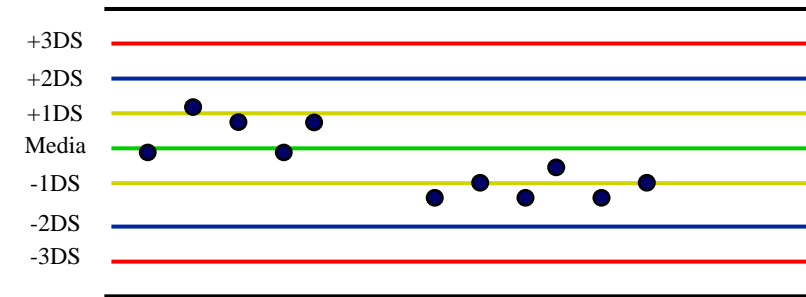
Interpretación CCI (2)



Tendencia



Dispersión



Cambios



Control de Calidad Externo

- Programa de Control Calidad externo
 - PANEL CONTROLES DE QUALIDADE
 - Multiparamétrico
 - HIV
 - HCV
 - HBsAg
 - Chagas
 - Syphilis
 - HTLV
 - anti-HBc



Control de Calidad en banco de sangre

- Sistema de calidad ISO 9001
 - Manual de calidad
 - Registro
 - Trazabilidad
 - Seroteca histórica / muestras pacientes
 - Auditorias internas-externas



Calidad en el Fabricante- Biokit



Aseguramiento de la Calidad:

- Investigación y desarrollo
- Producción
- Control de calidad
- Organismo notificado
- Comercialización
- Satisfacción del cliente



Normativas

Normativas Aplicables

- UNE-EN ISO 9001:2008. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos
- UNE-EN ISO 13485:2004. Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios
- CAN/CSA-ISO 13485:2003. Aplicable en Canadá siguiendo los requerimientos de “Current Canadian Medical Devices Regulations”
- Quality System Regulation 21 CFR Part 280. Medical Devices: Current Good Manufacturing Practices (cGMP)
- Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.
- MHLW Ministerial Ordinance N°169, 2004 on Standards for manufacturing, Control and Quality Control for Medical Devices and In-vitro Diagnostic Reagents (Japón)





Directiva 98/79/CE

■ Productos Anexo II lista A

- Reactivos para la detección, confirmación y cuantificación en muestras humanas de marcadores de infección por HIV (1 y 2) HTLV I/II, HBV, HCV, HDV.

■ Productos Anexo II lista B

- CMV, Rubella, Chlamydia, Toxoplasmosis



Directiva 2002/364/EC (03-02-09)

Especificaciones para productos IVD

Table 1

“Screening” assays: anti-HIV 1 and 2, anti-HTLV I and II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	400 HIV-1 100 HIV-2 including 40 non-B-subtypes, all available HIV/1 subtypes should be represented by at least 3 samples per subtype	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positive samples) Including samples from different stages of infection and reflecting different antibody patterns. Genotype 1-4: > 20 samples per genotype (including non-a sub-types of genotype 4); 5: > 5 samples; 6: if available	400 Including subtype-consideration	400 Including evaluation of other HBV-markers
	Seroconversion panels	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	To be defined when available	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	To be defined when available
Analytical sensitivity	Standards				0,130 IU/ml (Second International Standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC code: 00/588)	
Specificity	Unselected donors (including first-time donors)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalised patients	200	200	200	200	200
	Potentially cross-reacting blood-specimens (RF+, related viruses, pregnant women, etc.)	100	100	100	100	100



Productos Anexo IIA

■ Organismos notificados:

UL: Underwriters Laboratories (UK)

LNE/G-MED: Laboratoire national de
Métrologie et d'essais

- Notificación de los resultados de cada lote de producción.
- Disposición de los lotes elaborados para posterior confirmación por el centro designado por el organismo notificado.
- Expedición de un certificado de aprobación por parte del Organismo notificado.



Productos Banco de Sangre

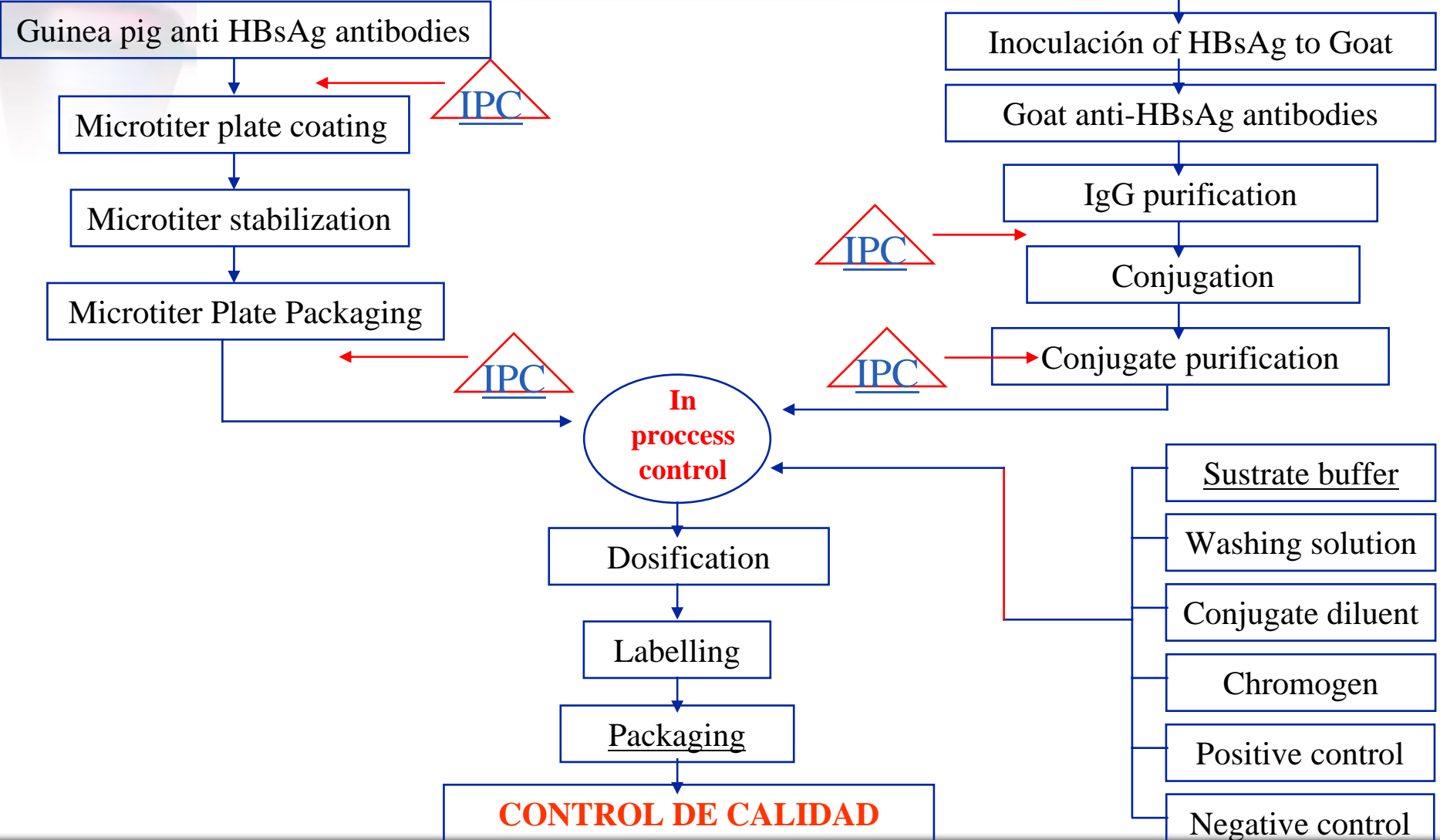
- bioelisa HIV 1+2 (rec)
- bioelisa HIV Ag/Ab
- bioelisa HTLV I+II 4.0
- bioelisa HBsAg colour
- bioelisa HBsAg 3.0 *New*
- bioelisa HCV 4.0 *Improved*
- bioelisa Syphilis 3.0
- bioelisa Chagas *Improved*
- bioelisa anti-HBc
- bioelisa HTLV I+II 5.0 *New*

Producción bioelisa HBsAg

Ejemplo



HBsAg purification





IPC

- Materias primas



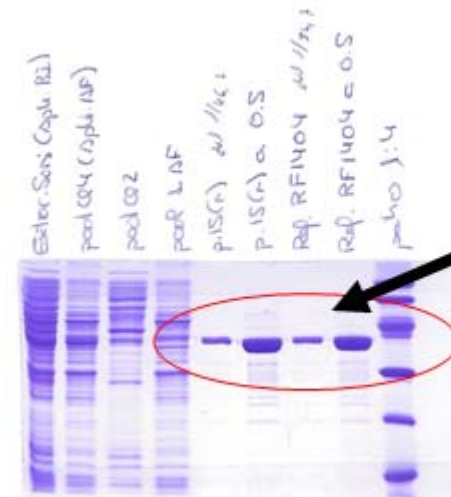
Antígenos



anticuerpos



Purificación



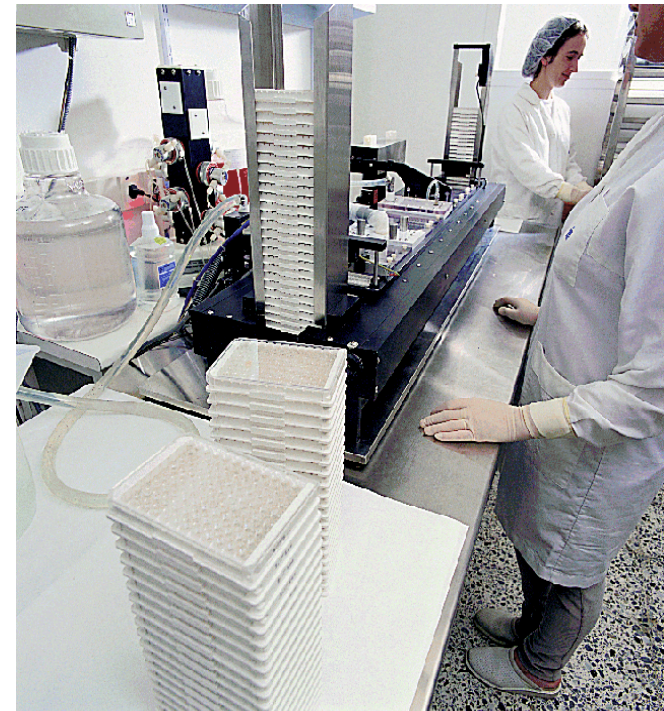
p15



Producción de placas



Dispensación Ag/Ac soluble



- Reproducibilidad
- 3000 → 1 cada 200
- 5000 → 1 cada 250





Preparación de reactivos

- Controles
- conjugado
- Diluyentes
- Tampones





Envasado



envialado
reactivos

etiquetado
encajado



Control Físico-químico de soluciones

- Diluyente de muestra
- Diluyente de conjugado
- TTGT / TTGB
- Tampón de lavado
- Sustrato
- TMB
- Solución de parada



Control de Calidad

Funciones

- Control funcional
- Control embalaje
- Control físico-químico
- Certificado de análisis
- Kits testigo
- Estabilidad a tiempo real
- Estabilidad del producto en el mercado
- Investigación de reclamaciones





Control Funcional HBsAg

■ Sensibilidad:

■ Controles Externos:

- British Working Standard 0.2UI/ml
- Pelispy → Multicontrols de diferentes niveles (24, 28)
- Titulaciones estándar WHO (0.250, 0.125, 0.062, 0.031 UI/ml)

■ Controles Internos:

- Titulaciones estándar antígeno ad (0.5, 0.1, 0.050, 0.025 E/ml)
- Titulaciones estándar antígeno ay (0.5, 0.1, 0.050, 0.025 E/ml)
- Panel QC HBBR → diferentes niveles de reactividad
- Titulación del control positivo

■ Especificidad

- Controles internos

- Normal Human Serum
- Suero Fetal Bovino

- Controles externos

- 100 sueros de banco de sangre

■ Reproducibilidad

- 16 pocillos de una muestra positiva con una densidad óptica entre 0.600-1.400



Especificaciones

■ Resultados esperados

CONTROLES DEL KIT	Rango de OD
blank	($\leq 0,100$)
Media del Control Positivo	1,200 - 2,200
Media del Control Negativo	$\leq 0,060$
Cut-off: CN +0,040	$\leq 0,100$

	Titulación del CP
Última dilución positiva	1/16 - 1/32
Concentración calculada	1,5 - 2,5 E/ml

HBsAg STANDARDS	Ratio OD/CO
WHO 0,125 UI/ml	$\geq 1,0$
INTERNO subtipo ad 0.100 E/ml	$\geq 1,0$
INTERNO subtipo ay 0.100 E/ml	$\geq 1,0$
WS (NIBSC) 0.200 UI/ml	$\geq 1,5$


REPRODUCIBILIDAD INTRA-PLACA	
Nº replicados	C.V.
≥ 8	$\leq 10\%$

MONITORIZACIÓN DE DOSIFICACIÓN EN PLACA	OD 450nm sin ref.
Conjugado diluido (color naranja)	$\geq 0,500$
Sustrato-TMB (color rosa)	$\geq 0,050$

MUESTRAS POSITIVAS Panel QC HBBR	Sensibilidad 100 %
MUESTRAS NEGATIVAS N ≥ 100	Falsos positivos ≤ 1

Certificados de calidad




UL International (UK) Ltd		
Verification of manufactured batches of devices covered by Annex II, List A of Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices.		
Manufacturer	BIOKIT SA	
Product name	Bioelisa HBsAg colour (96 tests)	
Product code	3000-1130	
Batch number	B-0408	

Based on the evidence of test reports from the manufacturer and from UL International (UK) Ltd, we are satisfied that this batch conforms with the essential requirements of Directive 98/79/EC and Common Technical Specifications 2002/364/EC.

The manufacturer may place the CE mark and notified body number of UL International (UK) Ltd on the product batch number indicated above.

For and on behalf of UL International (UK) Ltd

Date: 27 February 2008

Signature: 

Certification Manager



CERTIFICATE OF ANALYSIS / CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCT / PRODUCTO: bioelisa HBsAg colour (96 tests) REF.: 3000-1130
MANUFACTURE DATE / FECHA FABRICACIÓN: 2008-02-21 LOT / LOTE: B-0408
QC DATE / FECHA DE CONTROL: 2008-02-22 EXP. / CAD.: 2009-03-24

	O.D. 450nm (ref.620-630nm)
BLANK / BLANCO	(0.058)
POSITIVE CONTROL / CONTROL POSITIVO	1.603
NEGATIVE CONTROL / CONTROL NEGATIVO	0.024
CUT-OFF VALUE / VALOR UMBRAL: NC + 0.040	0.064

INTRA PLATE REPRODUCIBILITY / REPRODUCIBILIDAD INTRA PLACA:

N: 16 MEAN / MEDIA O.D.450nm: 0.941 C.V.: 3.3%

FUNCTIONAL CONTROL MEETS SPECIFICATIONS / CONTROL FUNCIONAL CUMPLE ESPECIFICACIONES (X) YES / SI () NO / NO

PACKAGING CONTROL MEETS SPECIFICATIONS / CONTROL DE EMBALAJE CUMPLE ESPECIFICACIONES (X) YES / SI () NO / NO

CHEMICAL-PHYSICAL CONTROL MEETS SPECIFICATIONS / CONTROL FÍSICO-QUÍMICO CUMPLE ESPECIFICACIONES (X) YES / SI () NO / NO

Human sera used in the manufacture of this kit have been found negative for HBsAg and for antibodies to HIV-1/HIV-2 and Hepatitis C using a commercial licensed method, except those intended to be positive/ Los sueros humanos utilizados en la producción de este kit se probaron con tests comerciales aprobados y presentaron resultado negativo para HBsAg y para anticuerpos frente a HIV-1/HIV-2 y hepatitis C, excepto cuando deban ser necesariamente positivos.

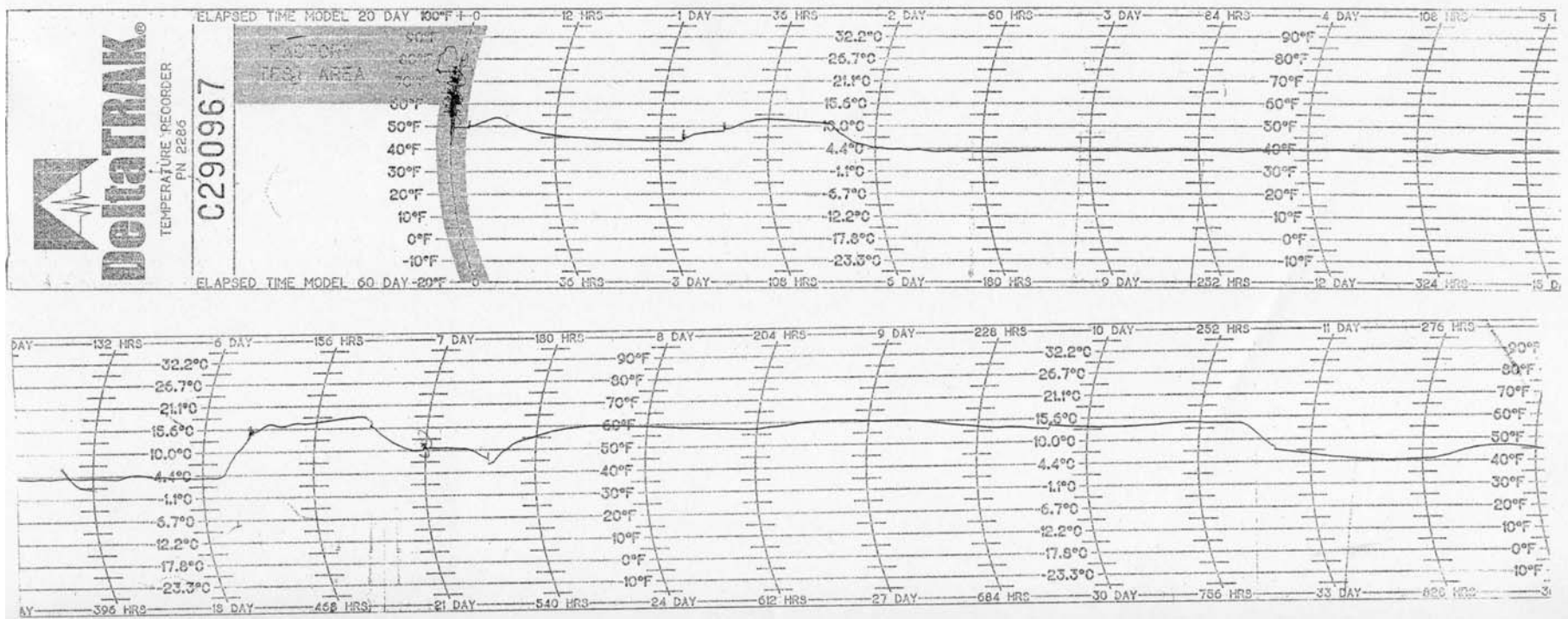
QA/QC DEPARTMENT
BIOKIT S.A.

DATE: 23-04-2008

A Werfen Group Company

Domicilio Social / Head Office: Can Malé s/n, 08186 Lliçà d'Amunt (Barcelona) Spain
Correspondencia / Mail: Apto. Correos / P.O. Box 24075 - 08080 Barcelona / Spain
Tel. (34)938609000 - Fax Admon. (34)938609009 / Comercial (34)938609017
E-mail: biokit@biokit.com / www.biokit.com

Control de envíos





Como conseguir la Calidad?

- Selección material, equipos y personal: mantenimiento, aseguramiento de la calidad, formación continuada.
- Utilización de controles Internos: Panel de muestras positivas (ratio 2-3)
- Establecimiento de límites de aceptación: Media, DV, CV%, Gráfico de Lewey Jennings, Reglas de Westgard...
- Controles externos: Controles comerciales, evaluaciones externas



Gracias