

# 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 <u>mejoramiento continuo</u>, en donde <u>todas las áreas</u> de la empresa <u>participan activamente</u> en el desarrollo de productos y servicios, <u>que satisfagan las necesidades</u> del cliente, logrando con ello mayor <u>productividad</u>"

Reactivo Manipulación Control Organismo
Control Interno
Control Externo
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



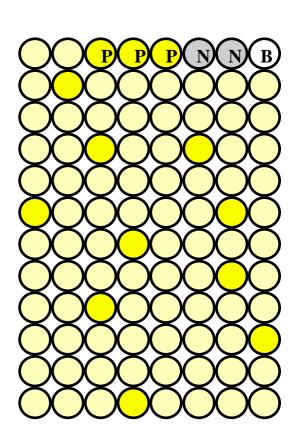
## Calidad en los Equipos

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



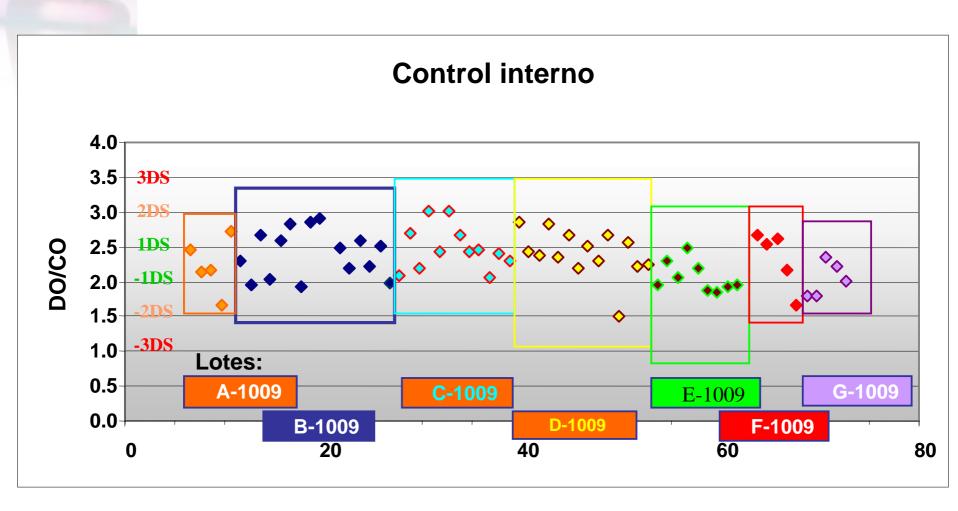
#### Control de Calidad Interno

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





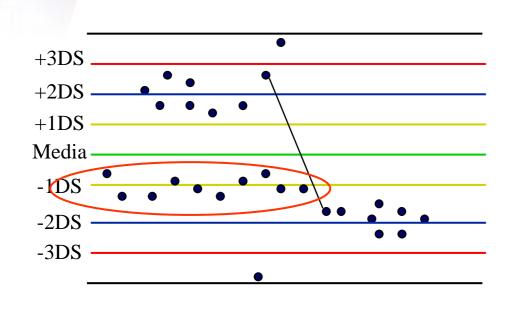
#### Control de Calidad Interno (2)





## Interpretación CCI

#### Reglas de Westgard



Alerta 1<sub>2S</sub>

Alerta 2<sub>2S</sub>

Alerta 41<sub>S</sub>

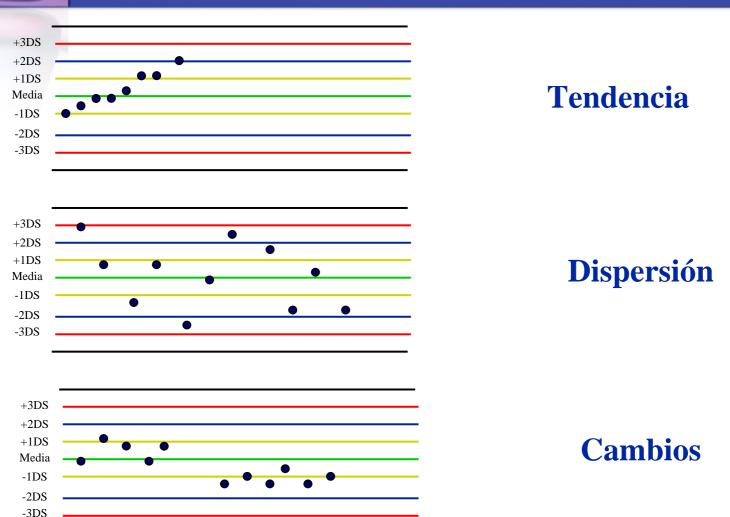
Mandatoria 1<sub>38</sub>

Mandatoria R<sub>4S</sub>

Mandatoria 10X



# Interpretación CCI (2)





#### 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

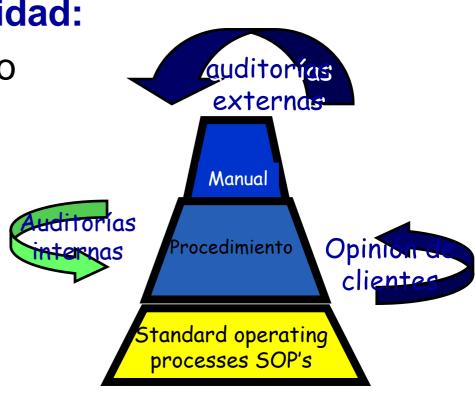


## Calidad en el Fabricante- Biokit



#### 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 Nº169, 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

Decisión de la comisión 3 de Febrero de 2009 sobre especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios para diagnóstico in vitro (2002/364/CE)





#### **Productos Anexo IIA**

Organismos notificados:

<u>UL:</u> Underwriters Laboratories (UK) <u>LNE/G-MED:</u> 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

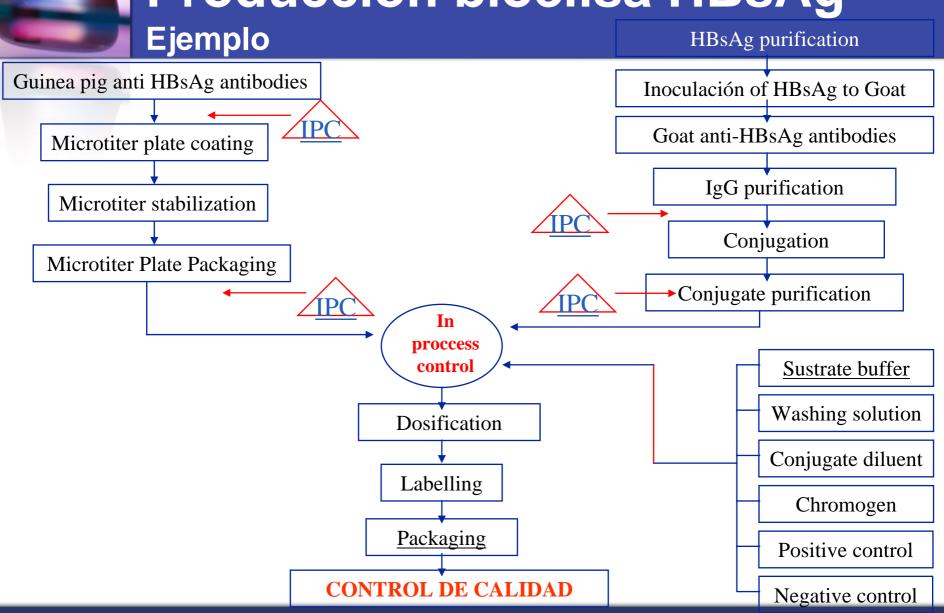
- bioelisa HIV 1+2 (rec)
- bioelisa HIV Ag/Ab
- bioelisa HTLV I+II 4.0
- bioelisa HBsAg colour
- bioelisa HBsAg 3.0 New

- bioelisa HCV 4.0 Improved
- bioelisa Syphilis 3.0
- bioelisa anti-HBc
- bioelisa HTLV I+II 5.0





# Producción bioelisa HBsAg





# **IPC**

Materias primas



anticuerpos





# Purificación







## Producción de placas



- Reproducibilidad
- 3000→1 cada 200
- 5000 <del>></del> 1 cada 250

Dispensación Ag/Ac soluble







# Preparación de reactivos





#### Envasado



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







## Control embalaje Packaging control



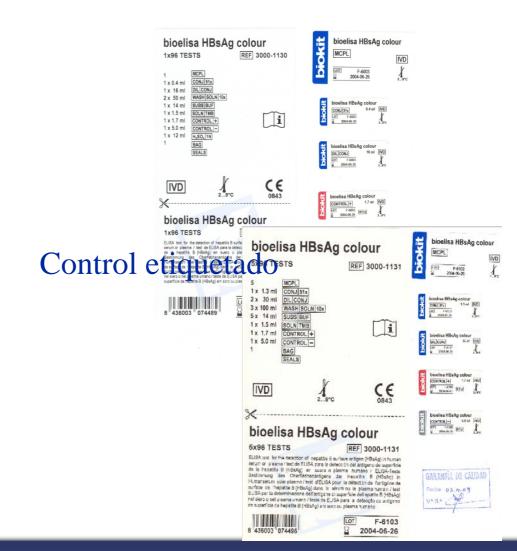


Propuesta de Embalaje

	PROPUESTA DE PACKAGIN	1G (	DRC-92)		FECHA:	02/03/2005						
					REALIZADA POR	J. Bergadá						
					COPIA A :	P. Fernández, G. Na M. Badia, J. Creus,			de Calio	lad,		
PRODUCTO:	bioelisa HBsAg colour						CÓDIG	0:	3000	-1130	)	
CLIENTE/VERSIÓ	N: V.U.	P	ROVEEDO	)R:	Nº DE TESTS/ml	96	REVIS	ÓN:	09			
DESCRIPCIÓN CO	ONTENDO:											
		Nº	Viales y Código	Descripción	Tapón / Punta Color y Código	Etiqueta Color y Código	Volum. Teórico	№ de gotas	Volum. Real	Mate		Dos
Código 3206-1677	Componente Microplaca en bolsa impresa	٠.	(3800-)	Vial / Frasco	(3800-)	(3800-)	(ml)	mín.	(ml)	Limp	Est	E
3200-1677	Conjugado concentrado 51x	+	3447	Sansted 0.5	Negro 3443	Azul 18,5×47 (3558)	0.40		0.45		Si	1
3200-2410	Dil. Conj. Dos. V/16 ml s/e	H;	3447	Sarited U.S	Negro 3443	Azul 18,5x47 (3558)	0,40		0.45		- 51	H.
3200-255/	Control Positivo Dos. V/1.7 ml s/e	H;				Rojo 18,5x47 (3559)					-	H.
3200-2521	Control Negativo Dos. V/5 ml s/e	H;		-		Gris 18.5x47 (3560)						H.
3200-2522	Sol. Lavado 10x Dosif. V/50ml c/eti. CE	2		-		Ons 10,5x47 (3500)						Ť.
3200-2738	Tamp Sust Dosif v/14ml c/etig. CE	1		-								١.
3200-2754	TMB-DMSO Color Dosif. v/1.5ml c/etig.CE	1	-									۲.
3200-2740	Sol. Parada Dosif. V/12ml c/etiq. CE	1		-								
CAJA (código):	3800-0036		ETIQUET	A CAJA (cód.):	3800-2979		(medid	as):	95 x 1	95 mm		
FOLLETO:	3800-1875			A (código):	3800-1648		CONTE	ENIDO	(nº viale	s):	9	
OCTAVILLA símbo	olos CE 3800-3014											
OCTAVILLA comp												
NORMAS DE SEG	SURIDAD:		OTROS	COMPONENTES			APRO	BADA	POR			
			Bolsa co	n 6 cubiertas	3800-1881							
			Bolsa Mi	nigrip 120x180	3800-3338							

#### Control de volúmenes

	P-141	F	legistro del car	trol fisico-químico	y funciona	Sección El	JSA		
CONTROL DE ACABADOS BIOS	LISA	Pyperas 8	0, 0	00160 _15000	-114P-1	OTE	2404.	CADUCIDAD	gary-ches
COMPONENTES:									
DOMESTE	PROC	LOTES DUCKLEOSPIC.	PECHA	CACUCIDAD	control duhiso	PVALES	VOLUM SSORE	VOCUMEN MEDIDO	COFUM
HICHOPLACA	\$88504	/ Syph 3.0-11	2004-11-17	2005-09-17	-	1	-	-	-
совышаль рапр	\$1000	1	2004-12-13	2005-11-13	OK	1	0.4	4,520 ml	ojo fuerte
DOWNTHOL (*) ALTO (sre-strate)	SKERON		2004-12-13	2005-12-13	ОК	1	2:	21 2	V de intenso
DORDROL(+) BAIO gravillating	5KB004		2004-12-13	2015-12-13	OK.	1.	2.	2.00 2	Verde
CONTROL NEGATIVO gara-dission	SKECO		2004-12-13	2005-12-13	OK.	1	2	22 2	Anvi
CHLUMENTE CONJUGADO PHANDETINO	NL0104		2004-12-03	2006-03-03	OK.	1	15	153 al	Anterito
DELVIENTE MUESTPASIAM	NK0704	/ MICIBO4	2004-11-12	2006-02-12	OK	1	20	30-4	Victoria
TAMPON LAINDO (1993)	NJ0804	/ MK1504	2004/10/25	2006-05-25	OK	2	504	50 -2	Ninguno
PANNESS DESCRIPTIONS	NG0504	r / M0204	2004-07-27	2008-01-27	ОК	1	14 m	14.2-4	Ninguno
своибакно (тыв)	NK0304	/ MK1304	2004-11-08	2009-06-08	ОК	-1	1,5 m	-	Rojo
SOLUCIÓN PASAGA		M(0004	2004-11-08	2006-11-08	C.F.OK	1	12.00		Ninguno
DESERVACIONES U.C.	Survivo	a 6 6	-dib H	Asi anh	dails				
DESERVACIONES V.C.C.	Shuleto DO	( to be 6	mate de	Fish South	MentOb			V	





# Control Funcional HBsAg



#### Sensibilidad:

- Controles Externos:
- British Working Standard 0.2UI/ml
- Pelispy → Multicontroles 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	(≤ 0,100)
Media del Control Positivo	1,200 - 2,200
Media del Control Negativo	≤ 0,060
Cut-off: CN +0,040	≤ 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/mI	≥ 1,0
INTERNO subtipo ad 0.100 E/ml	≥ 1,0
INTERNO subtipo ay 0.100 E/ml	≥ 1,0
WS (NIBSC) 0.200 UI/mI	≥ 1,5

REPRODUCIBILIDA	AD INTRA-PLACA
Nº replicados	C.V.
≥ 8	≤ 10%

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

MUESTRAS POSITIVAS Panel QC HBBR	Sensibilidad 100 %
MUESTRAS NEGATIVAS $N \ge 100$	Falsos positivos ≤ 1



#### Certificados de calidad

# 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

IMANOPACTORE DATE / FECHA PABRICACION, 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:

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

CONTROL FUNCIONAL CUMPLE ESPECIFICACIONES

(X)YES/SI ()NO/NO

PACKAGING CONTROL MEETS SPECIFICATIONS /
CONTROL DE EMBALAJE CUMPLE ESPECIFICACIONES

FUNCTIONAL CONTROL MEETS SPECIFICATIONS /

(X)YES/SI ()NO/NO

CHEMICAL-PHYSICAL CONTROL MEETS SPECIFICATIONS / (X) YES / SI

( )NO/NO

CONTROL FÍSICO-QUÍMICO CUMPLE ESPECIFICACIONES

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.

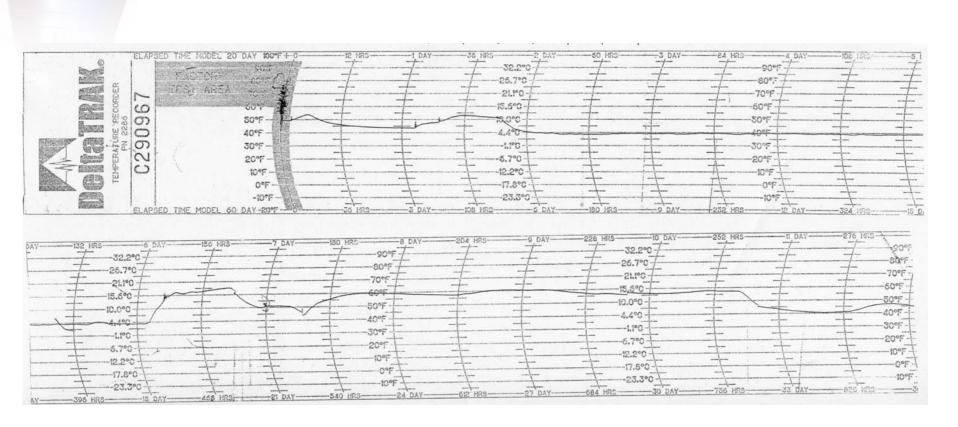
QA/QC DEPARTMENT BIOKIT S.A. DATE: 23-04-2008

A Werfen Group Company

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



## Control de envíos





#### Como conseguir la Calidad?

- Selección material, equipos y personal: mantenimiento, aseguramiento de la calidad, formación continuada.
- <u>Utilización de controles Internos:</u> 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

