

## **RED REGIONAL DE LABORATORIOS NACIONALES DE CONTROL DE CALIDAD DE VACUNAS “RRLNCCV”**

**Minuta Reunión 28 al 30 de noviembre de 2006  
Río de Janeiro, Brasil**

### **PARTICIPANTES**

Regina de la Sota. LNC Argentina	Ma. Guadalupe Prado LNC México
Eduardo Leal. LNC Brasil	Ma. Teresa Ibarz LNC Venezuela
Patricia León: LNC Colombia	María Luz Pombo LNC Venezuela
Liana Figueras LNC Cuba	Leonor Suárez de Cozzarelli LNC Ecuador
Ximena Silva LNC Chile	
Florence Fuchs LNC Francia	
María de los Ángeles Cortes Asesor Regional OPS/WDC	

### **Invitados como observadores:**

Humberto Araujo  
Lucia Werneck  
Catia Ines  
Jaline Cabral  
Wlamir Moura  
Eleonora Vasconcelos  
Adimilceia Marinete

1.- Se llevo a cabo la presentación de los objetivos de la reunión por la Asesora Regional de Vacunas y Biológicos de la OPS, Dra. Ma. de los Ángeles Cortes, haciendo particular enfoque en la necesidad de hacer una evaluación critica de las actividades que llevan a cabo los Laboratorios Nacionales de Control de Vacunas en la Región, con la finalidad de enfocar sus esfuerzos a realizar las actividades criticas que el laboratorio tiene posibilidades reales de llevar a cabo, con métodos validados que permitan tomar decisiones acertadas sobre la calidad de las vacunas evaluadas. Así también se informo de la necesidad de contar con la participación de los países como coordinadores de las actividades de la Red, en un esfuerzo conjunto con la OPS. Se designo a Venezuela como país coordinador en particular a la Dra. Ma. Teresa Ibarz con el apoyo de la Dra. Ma. Luz Pombo.

2.- Se llevo a cabo la presentación “Control de Calidad de Vacunas Precalificadas por la OMS” por la Dra. Florence Fuchs de la Agencia Reguladora Francesa (AFSSAPS).

3.- Se llevo a cabo la presentación “Laboratorio Nacional de Control de Brasil, INCQS” por el Dr. Eduardo Leal.

4.- La Dra Maria Teresa Ibarz presento la propuesta de conformación de la página Web para la Red Regional de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas, como parte de la estrategia de fortalecimiento del sistema de comunicación entre los integrantes de la Red. Esta pagina esta configurada como sitio privado, que requiere de afiliación para poder accederla, facilitando el intercambio de información y resultados entre los laboratorios.

5.- Se presento la revisión del avance de los compromisos adquiridos durante la reunión del 2005 por la Dra. Ma. Teresa Ibarz.

6.- Se Reviso la situación de cada uno de los Patrones Regionales, mediante la discusión general y revisión del comportamiento del patrón en los laboratorios usuarios.

## **PATRÓN REGIONAL DE VACUNA BCG**

**Argentina:** No tiene información al respecto.

**Brasil:** Presento la gráfica de control de pruebas efectuadas en el año 2002, en que se observa comportamiento del patrón dentro de los límites establecidos en el estudio colaborativo.

**Chile:** Tiene aproximadamente 50 ampollas pero no tiene datos de ensayos realizados.

**Colombia:** tiene existencia del patrón pero en estos momentos no lo están utilizando.

**Cuba:** Tiene existencia del patrón. Están implementando la técnica pero aun no tienen valores para el patrón.

**Ecuador:** Cuenta con 11 ampollas del patrón. Presento grafica de control para aproximadamente 12 determinaciones.

**México:** Emplea el patrón regional y poseen gráficas de control con número representativo de determinaciones que sugiere tendencia a disminución de potencia por parte del patrón. Los límites actuales que emplean son de  $2,5 \times 10^5$  UFC/mL –  $6,13 \times 10^6$  UFC/mL.

**Venezuela:** Tiene existencia del patrón pero no lo está utilizando.

**Conclusión:** Se continuará con el uso del Primer Patrón Regional de Vacuna BCG, monitoreando su comportamiento. México reportara periódicamente los valores de las determinaciones obtenidas y su respectiva grafica de control y revisara los resultados en los otros laboratorios que lo utilizan. México asume la figura de País Tutor del Patrón Regional de Vacuna BCG.

Se considera que hay existencia del patrón en la Región para aproximadamente 2 años.

## **PATRÓN REGIONAL DE VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B RECOMBINANTE**

En el año 2005 la Red decidió su destitución y se aclaró a todos los integrantes de la Red que las existencias del HEP-01 deben ser eliminadas. Se entregó a cada país la Notificación de Destitución oficial. Por los momentos cada laboratorio empleara el patrón suministrado por el productor y su metodología.

La Dra. Florence Fuchs explicó la situación actual mundial respecto a la metodología analítica y los reactivos de referencia respectivos, concluyendo que hasta los momentos no existe un consenso a este respecto y tanto Organización Mundial de la Salud como EDQM están pensando en base a las publicaciones analizar la propuesta Cubana para disponer de un kit que no posea patente para ser empleado por las Agencias Nacionales Reguladoras.

## **PATRÓN REGIONAL DE VACUNA PERTUSSIS**

En el año 2005, y en base a los resultados mostrados a ese momento, la Red decidió su destitución. Se aclaró a todos los integrantes de la Red que las existencias del PER-01 deben ser eliminadas. Se entregó a cada país la Notificación de Destitución oficial.

**Segundo Patrón Regional PER-02:** Se adoptara como PER-02 al 3° Patrón Internacional de Vacuna pertussis, el cual fue descontinuado por la Organización Mundial de la Salud debido a la baja cantidad existente. Dicho patrón será donado por el NIBSC.

**Segundo lote de Cepa de Desafío Regional:** Ya elaborada en CBER, FDA durante 2005. Cuenta con certificado y su custodia está en Venezuela.

**Candidato a Tercer Patrón Regional de Vacuna pertussis PER-03:** Donado por el Instituto Butantan, esta disponible para su evaluación en Estudio Colaborativo. Se distribuirá junto con el PER-02 y la cepa de desafío para que se evalúe según protocolo del estudio colaborativo. Venezuela elaborara el Protocolo del estudio.

Adicionalmente, se recibirá una donación de 50 ampollas de una vacuna de referencia a ser empleado a futuro como patrón regional el cual será donado por CBER, FDA.

### **ANTITOXINA DIFTÉRICA**

**Argentina:** No tiene información al respecto.

**Brasil:** no lo usa.

**Chile:** tiene existencia pero no lo usa. No realiza la prueba

**Colombia:** no realiza la prueba. Evaluara sus condiciones para determinar si a futuro cercano implementa la técnica y es requerido el suministro del patrón.

**Cuba:** Requiere que le envíen el patrón con urgencia.

**Ecuador:** Requiere el patrón con urgencia. En virtud del elevado número de pruebas que efectúan se sugiere que Ecuador prepare su patrón nacional y emplee el regional para su estandarización.

**México:** cuenta con 364 ampollas. No lo usa de rutina por que tiene el nacional.

Venezuela: cuenta con 51 viales recientemente recibidos e iniciará su empleo.

**Conclusión:** Se continúa usando el Primer Patrón de Antitoxina Diftérica y se redistribuirá la existencia a los países que lo requiere. México enviara 30 ampollas a Cuba y 30 a Ecuador

### **PATRÓN REGIONAL DE ANTITOXINA TETÁNICA**

**Argentina:** No dispone información.

**Brasil:** Emplea el Patrón Nacional de Antitoxina Tetánica, por lo cual no requiere el suministro del Regional.

**Chile:** País coordinador, recalculara la potencia del patrón de antitoxina tetánica en base a los resultados del estudio colaborativo en el que participaron Chile, Cuba y Brasil y emitirá el Certificado correspondiente.

Chile cuenta con 50 ampollas. El resto se perdió por problemas de cadena de frío.

**Colombia:** no realiza la prueba. Evaluara sus condiciones para determinar si a futuro cercano implementa la técnica y requiere suministro del patrón.

**Cuba:** requiere el suministro del patrón.

**Ecuador:** requiere suministro del patrón. Se sugiere que prepare su propio patrón nacional en virtud del número de pruebas que realizan.

**México:** No lo usa de rutina por que tiene el nacional.

**Venezuela:** tiene aproximadamente 80 ampollas y enviara 20 a Cuba y 20 a Ecuador. Hasta el momento no se había empleado en Venezuela dado que no se contaba con certificado.

**Conclusión:** una vez que Chile concluya la evaluación y emita el certificado correspondiente, se iniciará su empleo.

## **PATRÓN REGIONAL VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA**

**Argentina:** No dispone información.

**Chile:** No realiza la prueba, por lo cual no requiere el suministro de este Patrón.

**Colombia:** Tiene el Patrón y lo emplea en la prueba de potencia in Vitro. Presentó gráfica de control de las determinaciones realizadas. Los valores se mantienen en el rango establecido en el estudio colaborativo. Se sugiere que incorpore a la grafica el valor de la media de potencia del patrón. Le quedan 8 ampollas.

**Cuba:** Recientemente implemento el método in Vitro y han obtenido hasta los momentos 4 valores de potencia del Patrón, los cuales se mantiene dentro del rango establecido en el Estudio Colaborativo. Requieren de nuevo suministro del patrón. Se enviara 15 ampollas para 3 años.

**Ecuador:** Emplea el método in vivo. Presento grafica de control de 7 determinaciones y se observa similitud con los resultados de Venezuela y México que usan el mismo método. Deben eliminar los valores de media y desviación del patrón reflejados en la tabla y grafica de control, por tratarse de los valores de potencia determinados en el método in Vitro. Requieren de nuevo envío de Patrón. Se enviara estimación para 3 años, 30 ampollas.

**México:** Recibió el patrón recientemente, tiene hasta los momentos los valores de 2 determinaciones por el método in Vivo. Verificara cantidad requerida del patrón.

**Venezuela:** Emplea el patrón en el método in vivo. Presento grafica de control para un total de 17 determinaciones. Los valores de potencia en términos de DL50 son similares a los valores obtenidos por Ecuador y coinciden con valores de potencia del patrón aplicando el factor de conversión de UFP a DL50 declarado por el productor del patrón. Venezuela solo cuenta con una existencia de 7 viales, por lo cual requiere de nuevo envío, 70 ampollas para 3 años.

**Brasil:** Presento sus graficas de control de las determinaciones efectuadas desde el año 2000 al 2006, observando que se mantiene dentro de los límites establecidos en el Estudio Colaborativo. Tienen en existencia 700 ampollas.

**Conclusión:** Se continuara el uso del Primer Patrón Regional de Vacuna contra la Fiebre Amarilla con los mismos límites establecidos. Se incorporara el valor de potencia empleando el método in vivo según los resultados de los países que emplean dicho método. Brasil suministrara el patrón según las cantidades indicadas.

## **PATRÓN REGIONAL DE VACUNA CONTRA LA RABIA**

El Patrón Regional no llego ha ser adoptado por lo cual el INCQS, distribuyo el Patrón Nacional de Brasil, lote BR006, a los integrantes de la Red que lo requerían, Ecuador, México y Venezuela.

Ecuador ha empleado el patrón.

Venezuela ha empleado el patrón en un número reducido de ensayos ya que emplea el patrón nacional producido en cultivo celular.

Los resultados presentados por Brasil, Ecuador y Venezuela muestran valores similares de DE50.

México tiene existencia este patrón, pero no lo utiliza dado que emplea uno elaborado en cultivo celular.

**Conclusión:** Se sugiere lograr la donación o suministro de un lote de Vacuna Antirrábica elaborada en cultivo celular para su evaluación en Estudio Colaborativo y establecimiento como patrón Regional.

La Dra. Cortes evaluará la posibilidad de donación de un lote de vacuna.

## **PATRÓN REGIONAL VACUNA TRIVALENTE CONTRA POLIO ATENUADA**

**Argentina:** no tiene información al respecto.

**Chile:** No realiza la prueba por remodelación, solicitará el patrón cuando lo requieran.

**Colombia:** Por el momento no realiza la prueba.

**Cuba:** Tiene implementada la técnica y requieren el suministro del Patrón Regional.

**Ecuador:** No realiza la prueba, solicitará el patrón cuando demuestre la validación del ensayo.

**Brasil:** No ha utilizado este patrón.

**México:** Presentó los valores de concentración viral y graficas de control por tipo de polio desde el año 2003 al 2006. Se observa que el patrón se comporta dentro de los límites establecidos por México como media, limite inferior y superior. Estos resultados serán utilizados por Brasil para recalculer el valor de potencia del Patrón Regional.

México conserva una existencia de alrededor 800 ampollas del patrón.

**Venezuela:** Presentó sus gráficas de control por tipo de polio para los años 2005 y 2006. Se observo que durante el año 2006 el patrón se comporto de forma consistente dentro de los límites establecidos por Venezuela de acuerdo a los valores obtenidos.

**Conclusión:** En virtud de la considerable cantidad existente de patrón, se procederá a recalculer el valor de concentración viral de patrón y los límites de control, con los resultados de México y Venezuela y se emitirá el correspondiente Certificado.

En cuanto a los Antisueros, la Dra. Cortes evaluara la posibilidad de donación de un lote de antisueros policlonales y/o monoclonales.

## **NUEVOS PATRONES**

### **CANDIDATO A PATRÓN REGIONAL DE VACUNA CONTRA SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS**

Se cuenta con un lote de Vacuna de Sarampión, Rubéola y Parotiditis para evaluar como Patrón Regional y los antisueros donados por Biomanguinhos para el estudio colaborativo.

La Dra. Florence Fuchs informó que en un estudio colaborativo realizado en Europa se demostró que los sueros pueden ser empleados indistintamente a la cepa empleada en la producción de la vacuna a evaluar y que el EDQM emplea vacunas de referencia monovalentes al igual que el NIBSC ya que iniciaron un estudio colaborativo para la implementación del uso de una vacuna trivalente viral sin resultados satisfactorios debido a la gran variabilidad entre ensayos. Hay evidencias de que pueden ser empleadas vacunas de referencia monovalentes, de cepas diferentes a las empleadas en la fabricación de vacunas a evaluar, y se recomienda que adicionalmente se incluyan referencias trivalentes de cada fabricante como un indicador adicional de seguridad en el ensayo de potencia, tal y como lo realizan las ANR de Europa.

**Conclusión:** Se sugiere emplear vacunas de referencia monovalentes como patrón regional. No se dispone por el momento de patrones regionales de rubéola y parotiditis. Se buscarán fuentes de suministro para contar con estos patrones, al momento de disponer de los mismos, La Dra. Florence Fuchs ofrece participar en el estudio colaborativo e incluir en el mismo los patrones de referencia monovalentes que emplean actualmente. Se sugiere emplear los patrones de referencia de los fabricantes para la evaluación de estas vacunas.

### **GRÁFICAS DE CONTROL Y CÁLCULOS ESTADÍSTICOS EMPLEADOS EN CONTROL DE CALIDAD**

Se propone la adquisición del Software para elaboración de Gráficas de Control, SPC-PC IV EXCEL EVALUATION EDITION, Distribuido por QUALITY AMERICA y combistats con licencia del EDQM,

para su uso en cada laboratorio integrante de la Red, permitiendo la armonización en el empleo de gráficas de control y evaluación de resultados. Este programa lo emplea la Agencia Sanitaria Francesa ASPSS, con excelentes resultados y Brasil recibió capacitación en el empleo del mismo en dicha Agencia.

Wlamir Moura, del INCQS, se encargara de efectuar las averiguaciones sobre las especificaciones, costos y cualquier otra información necesaria para la adquisición del mismo. La Dra. Cortes se encargará de realizar las averiguaciones a que diera lugar para la adquisición de los mismos para uso en los Laboratorios Nacionales de Control.

Así mismo, se sugirió organizar un entrenamiento práctico en la validación de métodos y manejo estadístico de resultados, incluyendo el manejo de este software. Los miembros de la Red solicitaron la participación de la Dra. Florence Fuchs en dicho entrenamiento y Brasil ofreció ser sede del mismo dado que cuenta con la infraestructura en laboratorio informático.