

Rondzendingen & CE/IVDR kits voor farmaca

Wat kunnen we van elkaar verwachten?

Dinemarie Kweekel

PhD, PharmD



Disclosure

De spreker heeft

- Geen financiële banden met de IVD industrie
- Geen sponsoring door belanghebbende industrie
- Geen honoraria van belanghebbende industrie
- Geen aandeelhouder van belanghebbende industrie
- Geen andere relaties met belanghebbende industrie die gezien kunnen worden als belangenverstrengeling

Doel presentatie

Titel congres:

EQA resultaten als IVD performance check

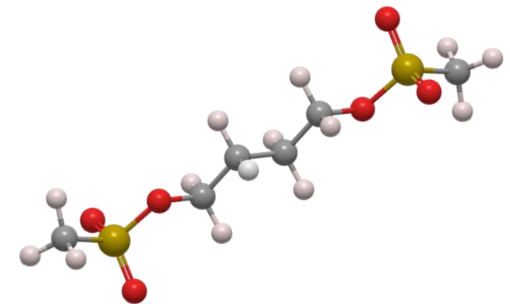
Workshop secties:

Voorbeelden hoe EQA resultaten gebruikt kunnen worden als verbeterinstrument voor IVD leveranciers

Introductie:

- Coordinator sinds 2016, penningmeester (2016-2022)
- Technisch assessor bij RvA (daarvoor CCKL vakdeskundige)
- Kwaliteitsmanager M320 (ISO 15189)

- Rondzendingen onder beheer:
 - Busulfan
 - Biologicals (ada, ifx, vedo + antilichamen)
 - Orale oncolytica (ima, pazo, suni+metab, olapa, cabo)



Rondzendingen SKML-KKGT

Productie van samples:

- Winterswijk (ISO17043)
 - Behalve busulfan (UMCU)

Vaststellen referentiewaarde bij geneesmiddelen:

- Inwegen geneesmiddel
- **Concentratie wordt berekend = ref waarde**

dus niet:
referentie lab
bepaalt de
ref waarde!



<https://www.skml.nl/en/home>

Rondzendingen SKML-KKGT

Beoordeling van uitslagen deelnemers

- Referentie waarde en marge (TE)
- KKGT: **10% tolerantie** voor trueness en precisie
- $TE = \text{bias} + 1,65 * \text{imprecisie}$ dus
- $TE = 10 + (1,65 * 10) = 26,5\%$ total error

Guideline M10 vereist voor interne QC:

- LC bepalingen accuracy $\pm 15\%$ (20% LLQ)
- immuno assays accuracy $\pm 20\%$ (25% LLQ)



25 July 2022
EMA/CHMP/ICH/172948/2019
Committee for Medicinal Products for Human Use

ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and
study sample analysis
Step5

Rondzendingen SKML-KKGT


Uitgangspunten:

Klant van rondzending kan bij vragen contact opnemen met office@skml

Office kan desgewenst input vragen bij coordinator

Scores 0-1-2 worden uitgedeeld op basis van (retrospectieve) data per deelnemer, na vergelijking met de referentie (ingewogen) waarde

- goede score nodig voor toelating test?
- geen reden tot aanpassen beoordelings systematiek
- gevaar: onderliggende fout bij producent wordt niet opgemerkt



voorbeelden
uit de praktijk

Voorbeeld 1: anti-arritmica kit



MassCheck® Antiarrhythmic Drugs Plasma Controls

Order no.: 0264/0265/0266

[Details](#)

[Quote / Order](#)



3PLUS1® Multilevel Plasma Calibrator Set Antiarrhythmic Drugs

Order no.: 92052

[Details](#)

[Quote / Order](#)

MassTox® TDM Series A Antiarrhythmic Drugs in Serum/Plasma – LC-MS/MS

Start in 2018 binnen LUMC met 'kitje' op LC-MS/MS: anti-arritmica

Verdeeld in 4 groepen, niet alle geneesmiddelen gevalideerd/relevant

Groep 2: kinidine – disopyramide – metoprolol – lidocaine

Voorbeeld 1: anti-arritmica kit

Verificatie:

- Carry-over
- Lineariteit
- Juistheid (2 levels)
- Precisie (2 levels, inter+intraday)
- LLQ-ULQ
- Stabiliteit
- Meetonzekerheid

Voorbeeld 1: anti-arritmica kit

Verificatie:

- Carry-over
- Lineariteit
- **Juistheid (2 levels)**
- Precisie (2 levels, inter+intraday)
- LLQ-ULQ
- Stabiliteit
- **Meetonzekerheid**

Conclusie: methode voldoet op alle punten, behalve voor de component kinidine op juistheid (Level 1: 134% en Level 2: 133%) en meetonzekerheid (43% resp. 41%)!



oorzaak?

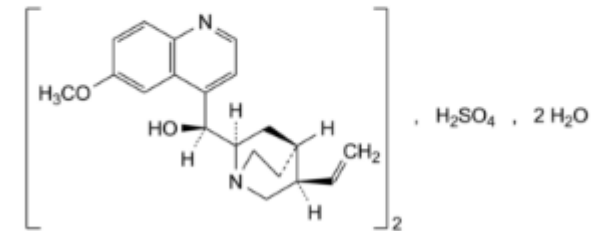
Voorbeeld 1: anti-arritmica kit

Oorzaak van de afwijking: onzuiverheid in standaarden (kinine?), niet verrekend

Door LUMC zelf bereide controle komt te hoog uit tov ijklijn uit de kit

QUINIDINE SULFATE

Chinidini sulfas



Tevens:

Mw = 783 g/mol voor (kinidine)₂ - sulfaat – 2 aq

Correctie factor voor water+sulfaat is 0,85

Voorbeeld 1: anti-aritmica kit

Vanaf lot 0519 door Chromsystems aangepast,
Daarna juistheid 93%-91%

Als methodengemiddelde in rondzending gebruikt wordt om kitjes te evalueren, worden systematische fouten zoals deze niet opgemerkt

- zeker indien de meeste deelnemers een bepaalde kit gebruiken

Gebruik van onafhankelijke controle tijdens validatie/verificatie is zeer verstandig

Voorbeeld 2: biologicals rondzending

Rondzending bevat, in aparte vials:

- Infliximab
- Adalimumab
- Vedolizumab
- ... soms een antibody
- ... per jaar één casus

Deelnemers krijgen een score 0-1-2

Bepaald door prestatie bij meerdere rondes

Afwijking ten opzichte van referentie waarde

Voorbeeld 2: biologicals rondzending

Referentie waarde:

- Door inwegen geneesmiddel in blanco serum/plasma
- Controle van 'bereiding' door analyse
- Controle resultaten per ronde door coordinator

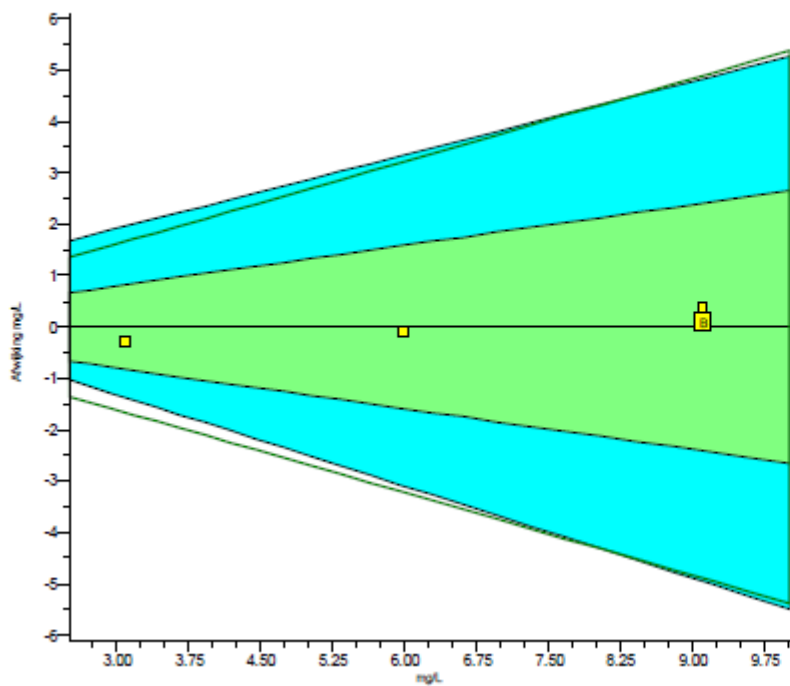
➔ Controle lab bepaalt niet de referentie waarde !

➔ Referentie waarde is berekende concentratie !

Voorbeeld 2: biologicals rondzending

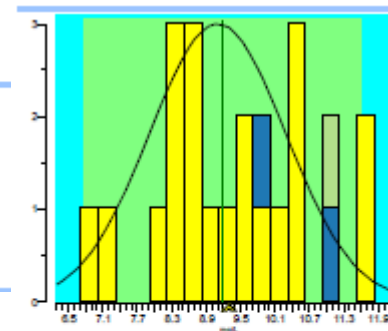
Adalimumab

eenheid : mg/L



	2022.4	cumulatief
Juistheid	+1.1%	-1.2%
Precisie		1.1%
Aantal	1	3
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	6.0	6.0
Sigma-SA	6.0 2	6.0 2
Scorepictogram		
Regressielijn		

Consensusgroep	Immunoassays
Methode	ELISA
Analyser	Onbekend
Uw factor	0.0 + 1.000.x
Methodefactor	0.0 + 1.000.x



	cons.	meth.	ref.	lab
gem.	9.0	9.0	9.10	9.2
SD	1.2	1.2		
n	20	20		
nu	0	0		
rec.	102%	102%	101%	

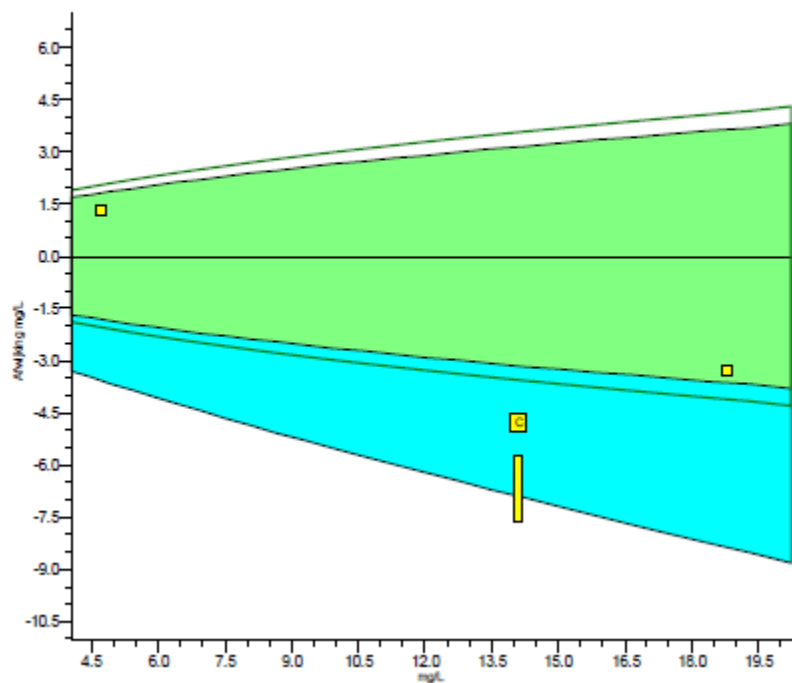
Legenda



Voorbeeld 2: biologicals rondzending

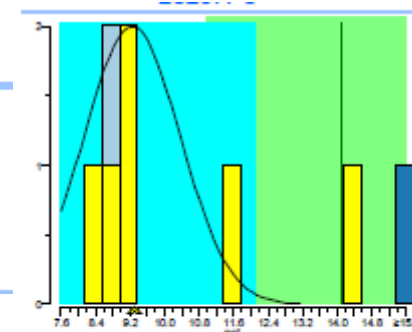
Vedolizumab

eenheid : mg/L



	2023.4	cumulatief
Juistheid	-34%	-20%
Precisie		8.7%
Aantal	1	3
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	-0.9	0.6
Sigma-SA	-0.5	1.1
Scorepictogram		
Regressielijn		

Consensusgroep	Immunoassays
Methode	ELISA
Analyser	Onbekend
Uw factor	0.0 + 1.000.x
Methodefactor	0.0 + 1.000.x



	cons.	meth.	ref.	lab
gem.	9.2	9.2	14.1	9.3
SD	1.1	1.1		
n	6	6		
nu	1	1		
rec.	101%	101%	66%	

Legenda

ELISA Overig



**SKML resultaten
paracetamol rondzendingen als
verbeterinstrument**

**SKML congres
EQA als IVDR performance check**

4 juni 2024

Inge van Berlo



Disclosure

- Geen financiële banden met de IVD industrie
- Geen sponsoring door belanghebbende industrie
- Geen honoraria van belanghebbende industrie
- Geen aandeelhouder van belanghebbende industrie
- Geen andere relaties met belanghebbende industrie die gezien kunnen worden als belangenverstrengeling

Introductie

- Ziekenhuisapotheker Klinische Farmacie Deventer Ziekenhuis (M272 (ISO15189))
- Coördinator SKML en secretaris Bestuur KKGTT sinds 2022
- CCKL vakdeskundige, Technical assessor RvA ISO1589 geweest

Rondzendingen onder beheer:

- Psychofarmaca
- Benzodiazepines
- Cardiaca

Doel presentatie

Invulling:

Resultaten paracetamol rondzending als verbeterinstrument voor:

- IVD leverancier?
- Klant?
- EQA organisatie?

Paracetamol bepaling in DZ

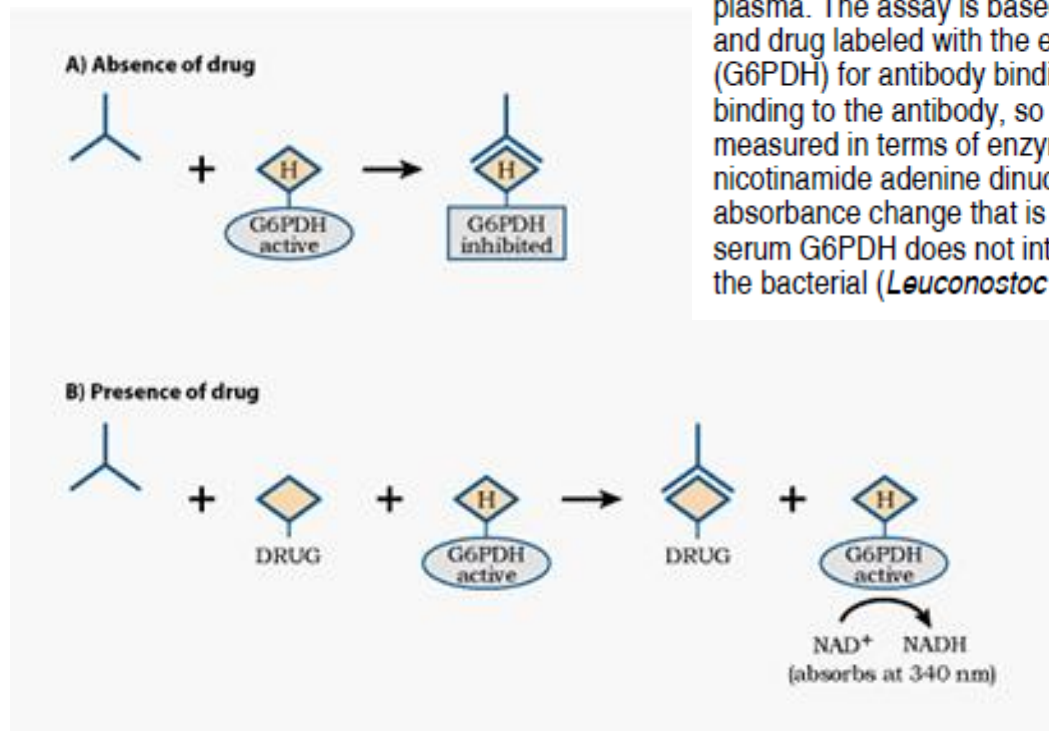
- Tot 2017: Roche Cobas Integra400 plus op KFTL (reagens ACETA)
- 2017-2019: Roche Cobas6000 C501 op KCL (reagens ACETA2)
- 2019-heden: Roche CobasPro C503 op KCL (reagens ACETA2)



Paracetamol

Test principle

The assay is based on a homogeneous enzyme immunoassay technique used for the quantitative analysis of acetaminophen in human serum or plasma. The assay is based on competition between drug in the sample and drug labeled with the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) for antibody binding sites. Enzyme activity decreases upon binding to the antibody, so the drug concentration in the sample can be measured in terms of enzyme activity. Active enzyme converts oxidized nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) to NADH, resulting in an absorbance change that is measured spectrophotometrically. Endogenous serum G6PDH does not interfere because the coenzyme functions only with the bacterial (*Leuconostoc mesenteroides*) enzyme employed in the assay.



KKGT resultaten DZ

Resultaten 2016 Integra 400+ (KFTL) 91-96% t.o.v. ingewogen waarde

Resultaten 2017 Cobas C501 (KCL) 77-87% t.o.v. ingewogen waarde

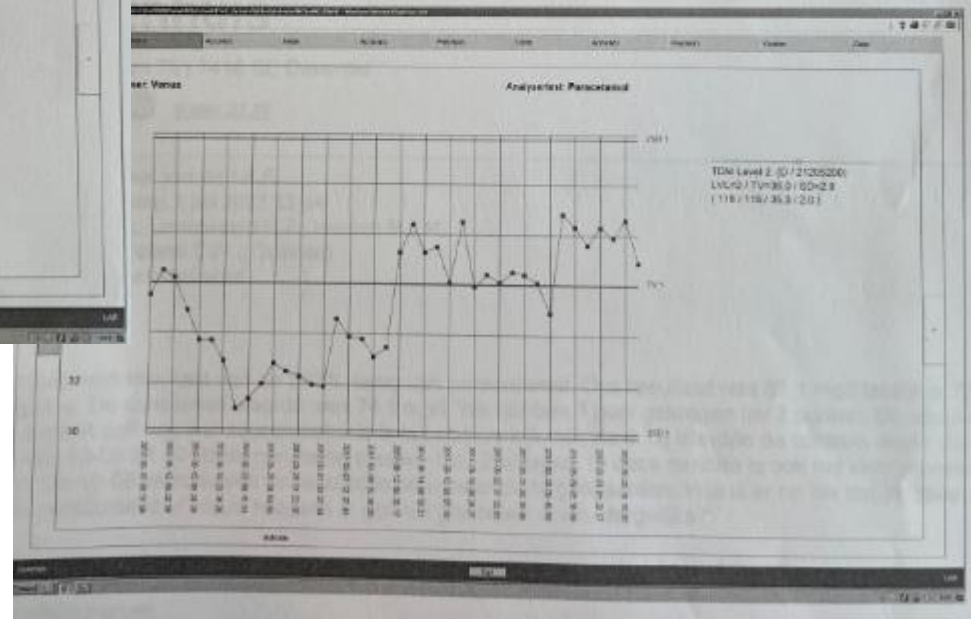
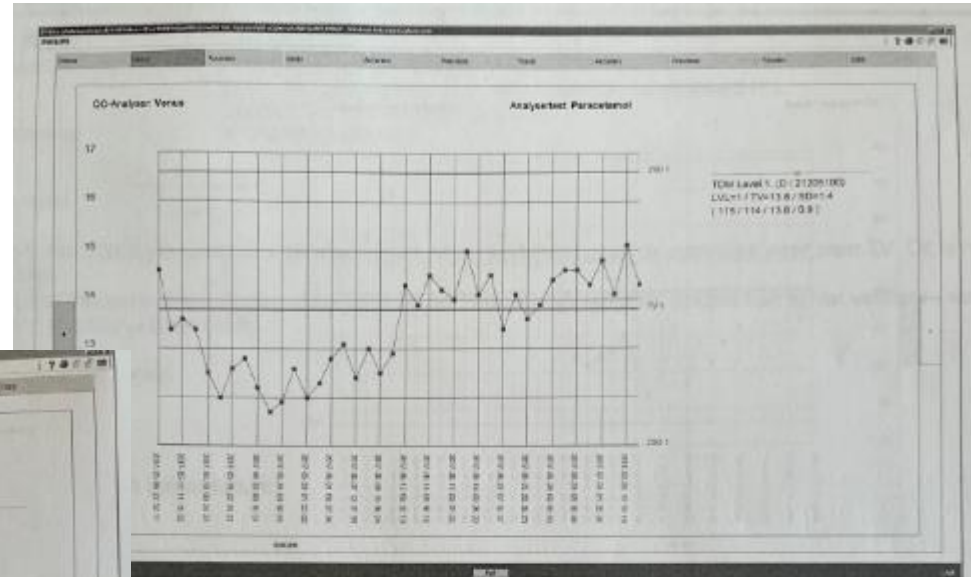
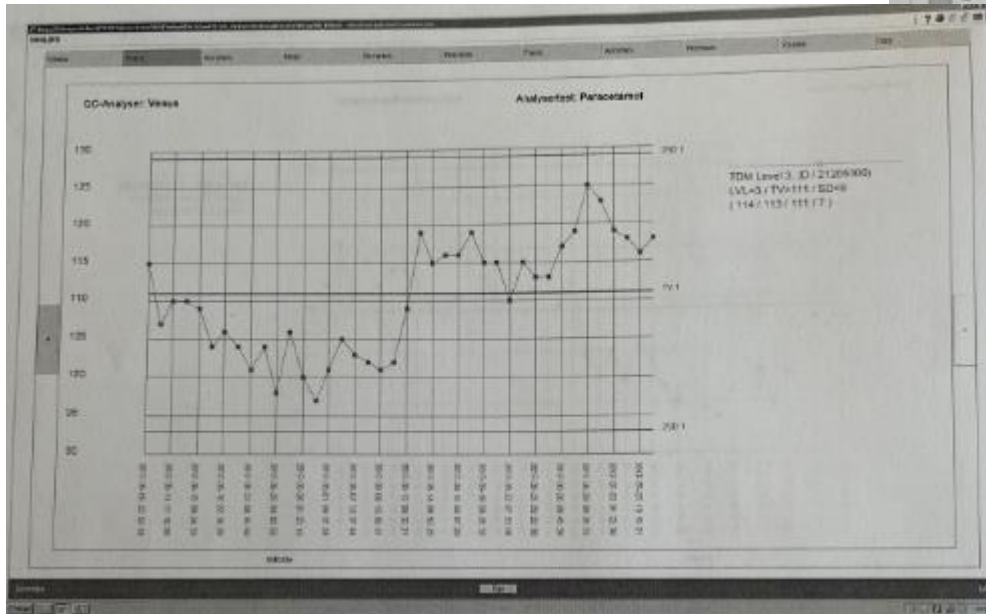
Ronde	Ingewogen (mg/l)	Resultaat (mg/l)	Consensus (mg/l)	Methode (mg/l)
2017.2	77	67 (87%)	75	71 (94%)
2017.3	19	16 (84%)	19	19 (84%)
2017.4	232	179 (77%)	225	211 (84%)

Acties n.a.v. resultaten

- Kalibratie en interne QCs gecontroleerd
- Voldoen (interne QC's (tussen -1sd en -2sd)
- Na opnieuw kalibreren gaan interne QCs naar tussen TV en +1sd)
- Opnieuw meten betere resultaten

Alle patiënt resultaten 2017 nagekeken op eventuele foute klinische beslissing (onderbehandeling).

Acties n.a.v. resultaten



Acties n.a.v. resultaten

Bijsluiter:

kalibreren bij nieuw lotnummer en o.b.v. interne QCs

Actie:

1xmaand kalibreren en sd's interne QC strakker instellen

TV 13.8 mg/l: sd 1.3 → 1.0

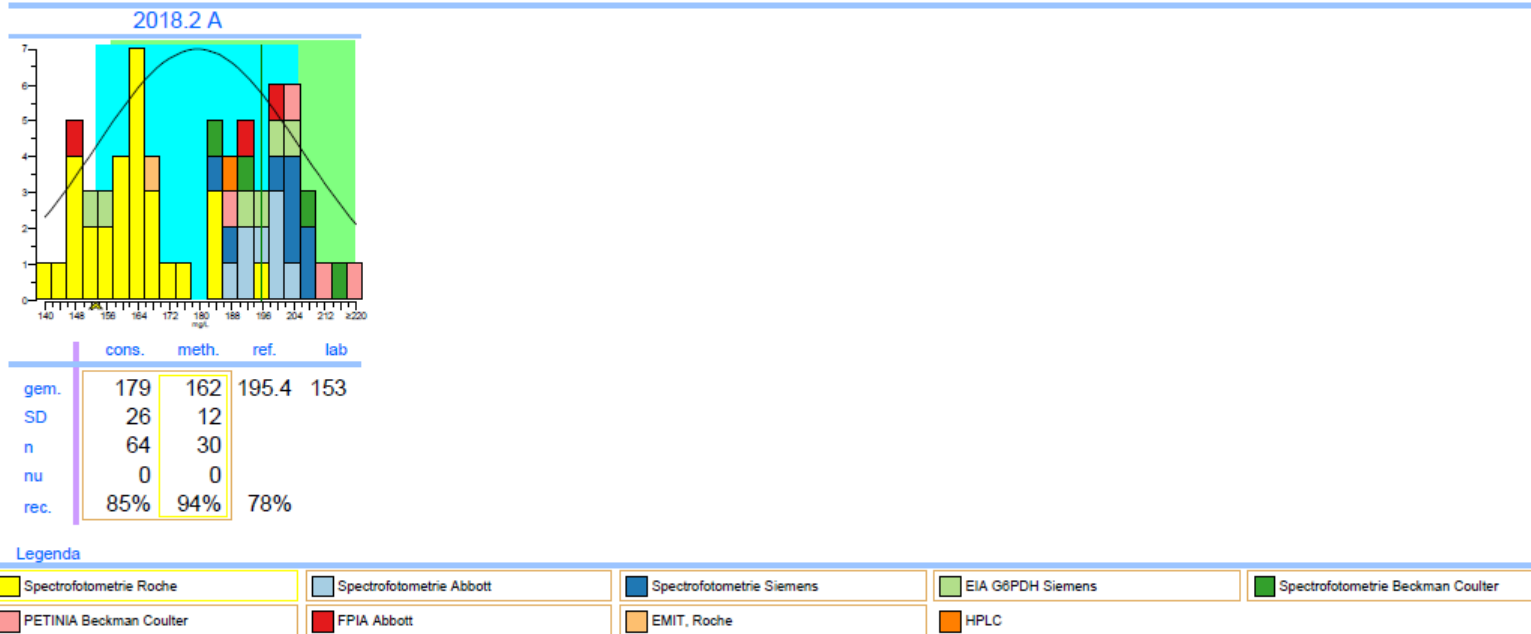
TV 36.0 mg/l: sd 2.7 → 2.0

TV 111 mg/l: sd 8.0 → 6.0

Vervolg

Ronde	Ingewogen (mg/l)	Resultaat (mg/l)	Consensus (mg/l)	Methode (mg/l)
2018.1	104	90 (87%)	100	94 (96%)
2018.2	195	153 (78%)	179	162 (94%)

Paracetamol resultaten DZ



Acties

- Zelf monsters gespiked in humaan serum
- Patiënten monsters naar ander laboratorium (Abbott, Architect)

Acties

Gespiked Humaan serum (mg/l)	Gemeten (mg/l)	Percentage
53.3	55.8	105
106.6	108.4	102
159.8	163.0	102
216.1	216.7	100

Acties

DZ resultaat (mg/l)	Architect resultaat (mg/l)	Percentage
112	118	95
36	35,5	101
<5	1	

Acties n.a.v. resultaten

- Contact Roche
- Meerdere klachten KKGTT deelnemers lage resultaten na switch ACETA naar ACETA2
- Geen klachten van RfB deelnemers

Ronde	ACETA2	ACETA	Diff (%)
2018.1	85.6	102.7	16.7
2018.2	157.7	189.8	16.9
2018.3	23.4	27.7	15.4
2018.4	56.2	64.3	12.6

- Zien dit niet bij patiënten, Roche controles en RfB ringonderzoek

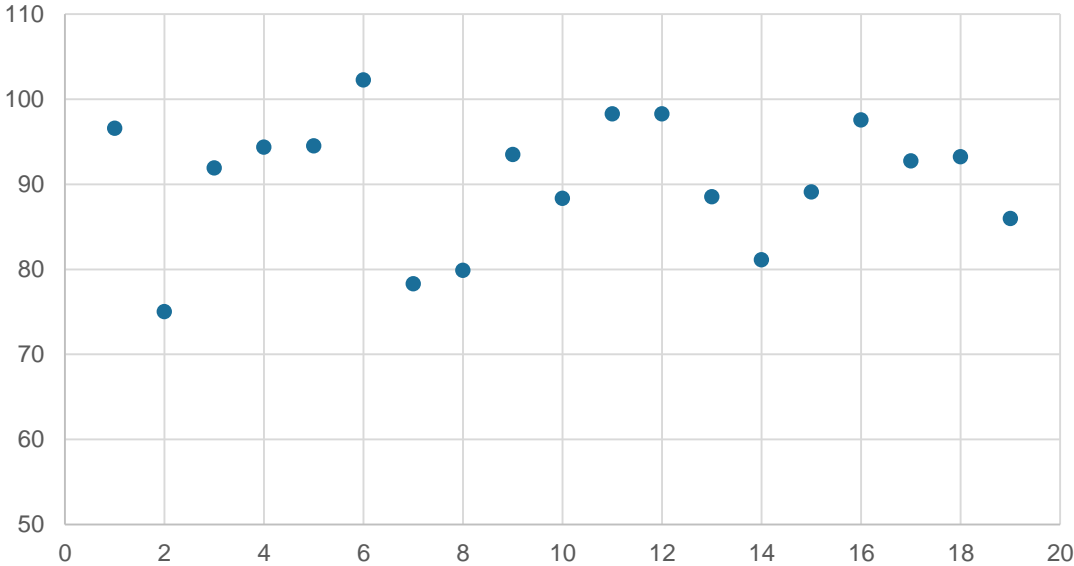
Acties n.a.v. resultaten

CONCLUSIE ROCHE

MATRIXEFFECT KKG T materiaal!
(kalfserum)

Resultaten heden

Resultaten 2019-2023



Samenvatting



Samenvatting

EQA resultaten als verbeterinstrument:

Klant

- Frequentere kalibratie en strakkere instelling interne QCs

EQA/KKGT

- Matrix aanpassen? Vooralsnog niet gebeurd

Roche

- Geen wijziging in reagens/bijsluiter

