

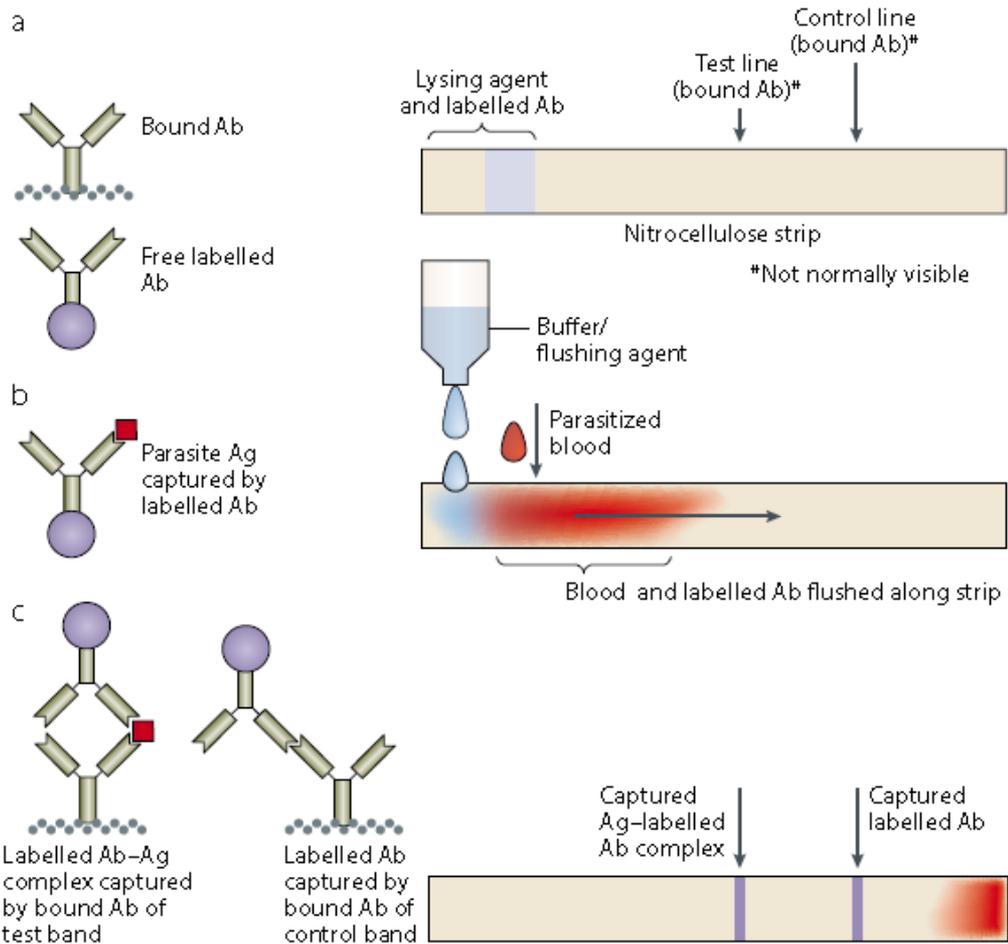
Programa de la OMS y FIND para el aseguramiento de la calidad de PDRs para malaria

Iveth J. González

RAVREDA; 25 de marzo de 2015



Inmunochromatografía de flujo lateral



- Fácil uso
- Rápida ejecución
- Sin equipos
- Volumen mínimo de sangre
- A temperatura ambiente



Pruebas de diagnostico rápido (PDR)

Table 3. Antigen targets of rapid diagnostic tests for malaria

<i>Plasmodium</i> species	HRP2	pLDH				Aldolase
		pLDH-Pf	pLDH-pan	pLDH-Pvom	pLDH-Pv	
<i>P. falciparum</i>	X	X	X			X
<i>P. vivax</i>			X	X	X	X
<i>P. malariae</i>			X	X		X
<i>P. ovale</i>			X	X		X

HRP2 – histidine-rich protein 2

pLDH – *Plasmodium* lactate dehydrogenase

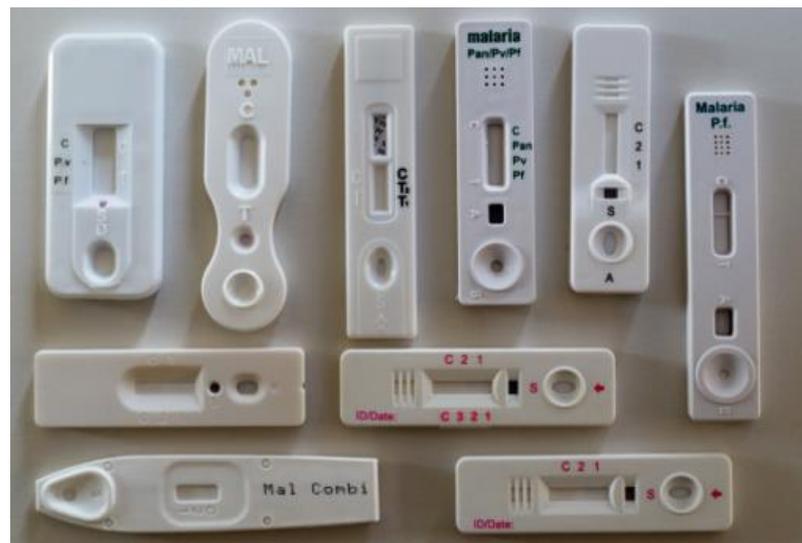
Pf – *P. falciparum*

pan – all *Plasmodium* species

Pvom – *P. vivax*, *ovale* and *malariae*

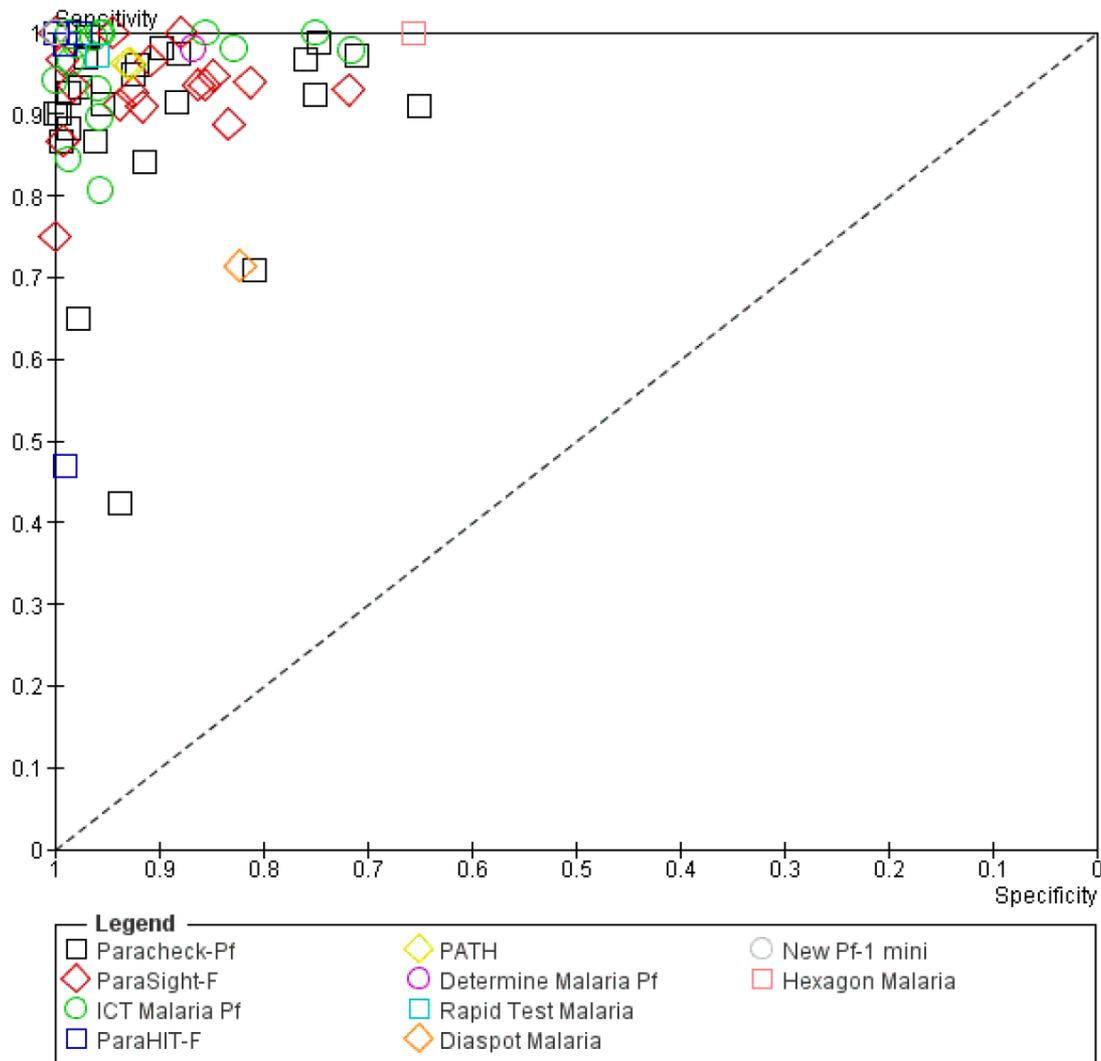
Pv – *P. vivax*

- Más de 200 productos de ~60 fabricantes en el mercado mundial





Desempeño de las PDR (Revisión Cochrane)



Abba et al. 2011



Inconvenientes de las PDR para malaria

■ Sensibilidad:

- LOD ~100 parasites/ul de sangre
- Variabilidad geográfica de HRP2 (sensibilidad variable)
- Desempeño mediocre de las PDR para *P. vivax*.
- No distinguen otras especies de *Plasmodium* (*P. malariae*, *P. ovale*)

■ Estabilidad:

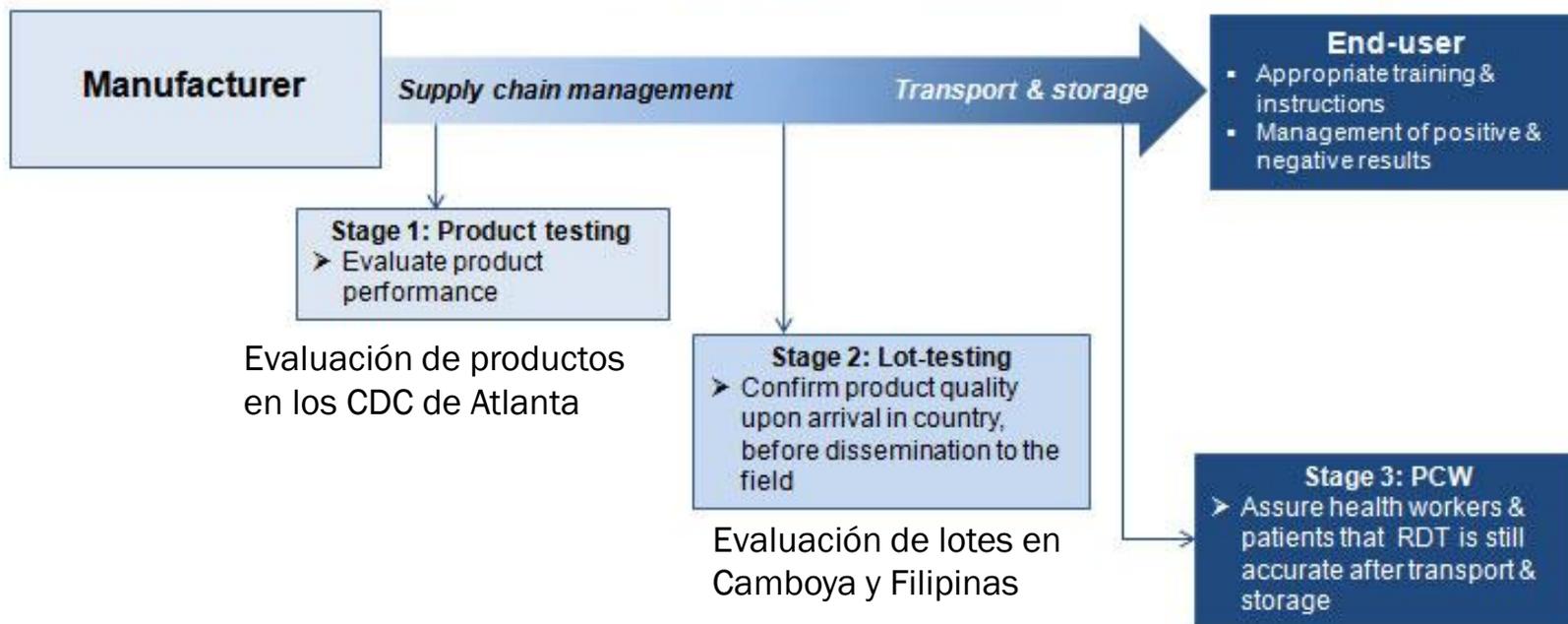
- Variable entre productos
- Variable entre lotes
- Temperatura de almacenamiento (<35°C) inapropiada para clínicas en áreas rurales de los países endémicos

■ Precisión y seguridad:

- Los errores son frecuentes a pesar de su simplicidad



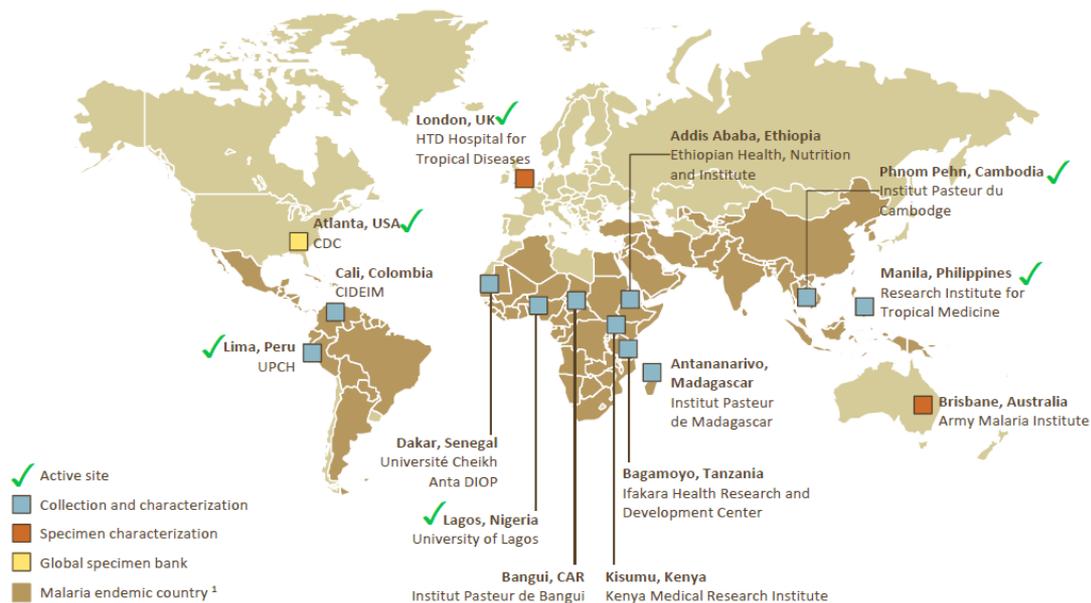
Programa de la OMS y FIND para el aseguramiento de la calidad de PDRs





Banco de muestras para evaluación de PDRs

Tipo de muestra	Detalles	Evaluación de productos	Evaluación de lotes	Panel para fabricantes
<i>P. falciparum</i> de cultivo	20 cepas a 200 parasites/ul	X	X	X
<i>P. falciparum</i> de pacientes	200 p/ul y 2000 p/ul de Africa, Asia, America del Sur	X	X	
<i>P. vivax</i> de pacientes	200 p/ul y 2000 p/ul de Asia y America del Sur	X	X	
Muestras negativas	ANA, factor reumatoideo, etc. / Negativas limpias / Otras enfermedades tropicales	X		





Procedimiento para la evaluación de productos en los CDC de Atlanta

Desempeño:

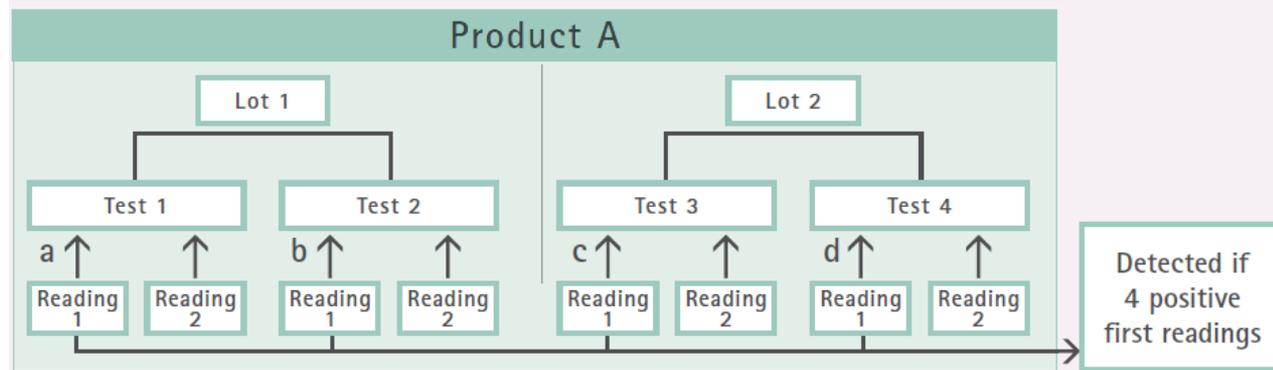
- Detección de panel (Panel Detection Score - PDS):
 - 100 Pf y 35 Pv
 - 200 parasites/ul
 - 2,000 parasites/ul
- Tasa de falsos positivos:
 - 100 muestras negativas
- Tasa de resultados inválidos

Estabilidad:

- 4°C, 35°C y 45°C
- 75% humedad
- 60 días

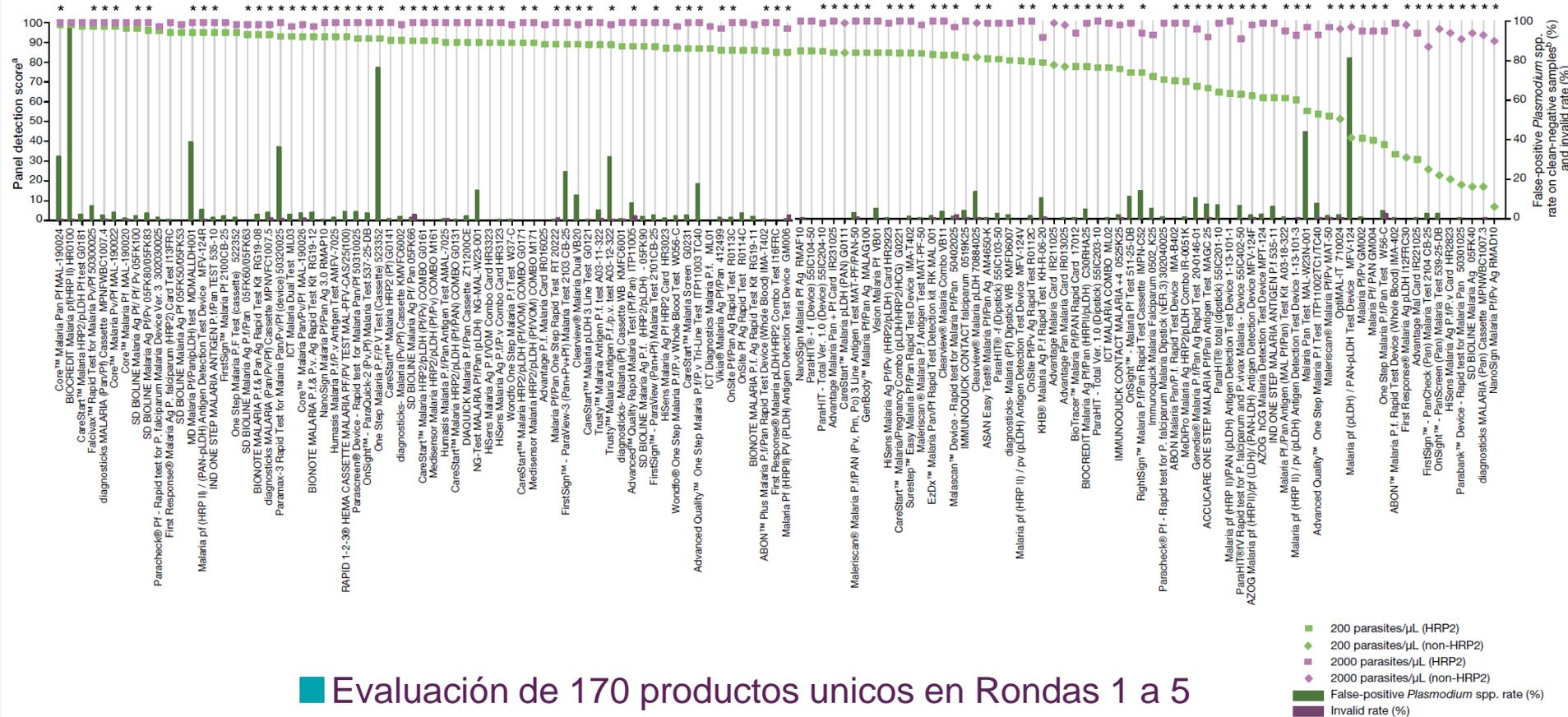
Uso:

- Seguridad
- Calidad de las instrucciones
- Numero y tiempo de pasos



Resultados de la evaluación de productos - Rondas 2 a 5 - *P. falciparum*

Figure S1: Malaria RDT performance in phase 2 of rounds 2-5 against wild-type (clinical) samples containing *P. falciparum* at low (200) and high (2000-5000) parasite density (parasites/ μ L) and clean-negative samples

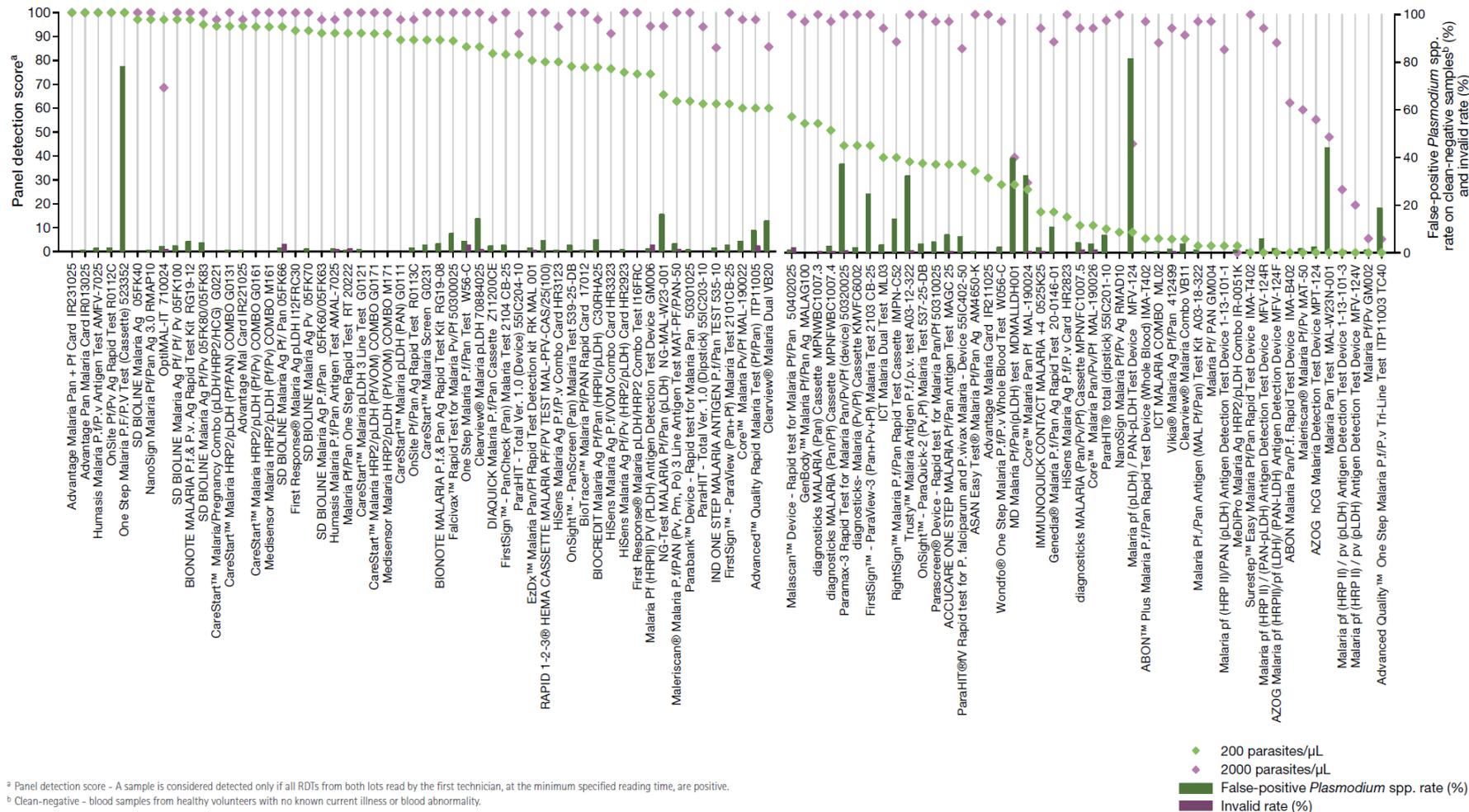


Evaluación de 170 productos unicos en Rondas 1 a 5

^a Panel detection score: A sample is considered detected only if all RDTs from both lots read by the first technician, at the minimum specified reading time, are positive.
^b Clean-negative, blood samples from healthy volunteers with no known current illness or blood abnormality.
^c Indicates tests that also detect other non-*P. falciparum* parasites

Resultados de la evaluación de productos - Rondas 2 a 5 - *P. vivax*

Figure S2: Malaria RDT performance in phase 2 of rounds 2-5 against wild-type (clinical) samples containing *P. vivax* at low (200) and high (2000 or 5000) parasite density (parasites/ μ L) and clean-negative samples



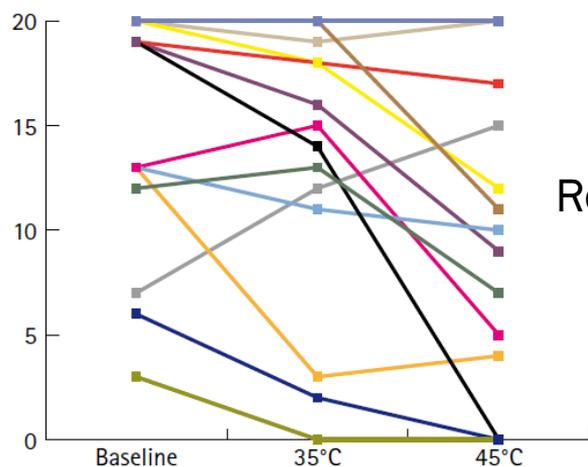
^a Panel detection score - A sample is considered detected only if all RDTs from both lots read by the first technician, at the minimum specified reading time, are positive.
^b Clean-negative - blood samples from healthy volunteers with no known current illness or blood abnormality.



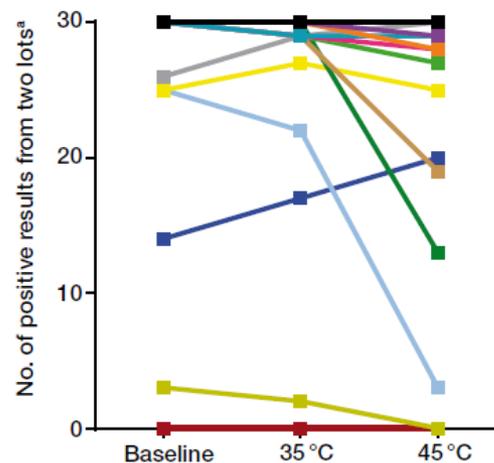
Resultados de evaluación de estabilidad de PDRs

Banda HRP2 con *P. falciparum* a 200 p/ul

No. of positive results from two lots

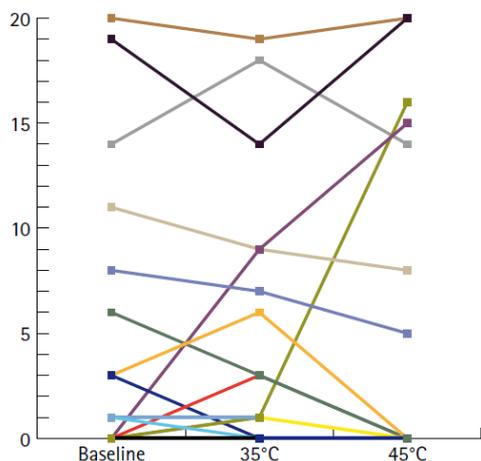


Ronda 1 → Ronda 5

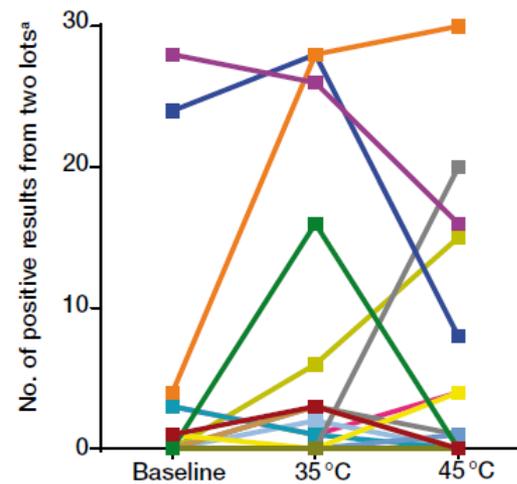


Banda Pan con *P. falciparum* a 200 p/ul

No. of positive results from two lots



Ronda 1 → Ronda 5





Anomalías detectadas durante la evaluación de PDRs



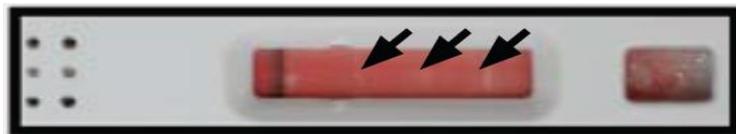
Trasfondo rojo



Aclaramiento incompleto



Falla de flujo



Bandas fantasma



Bandas quebradas o en parche



Bandas difusas



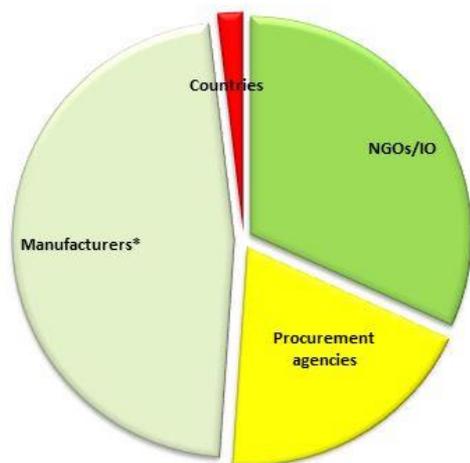
Evaluación de lotes de PDRs en Camboya y Filipinas

■ Evaluación de lotes de PDR antes de ser distribuidos

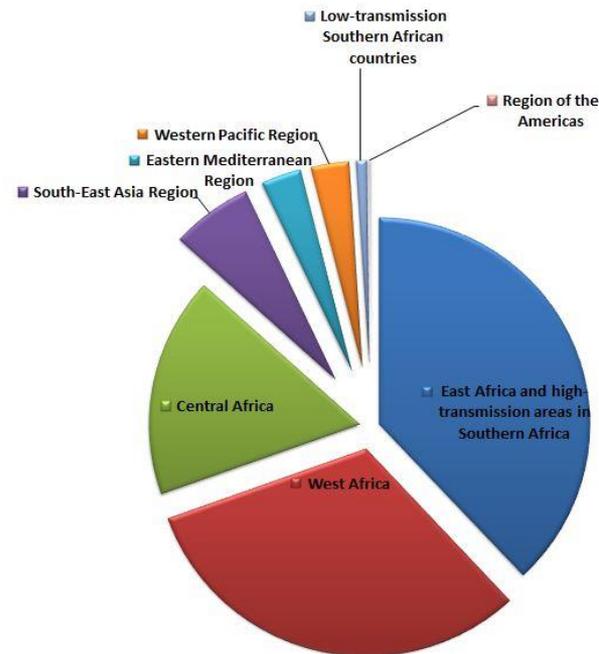
■ Laboratorios de referencia:

- RITM en Filipinas
- IPC en Camboya

Solicitantes

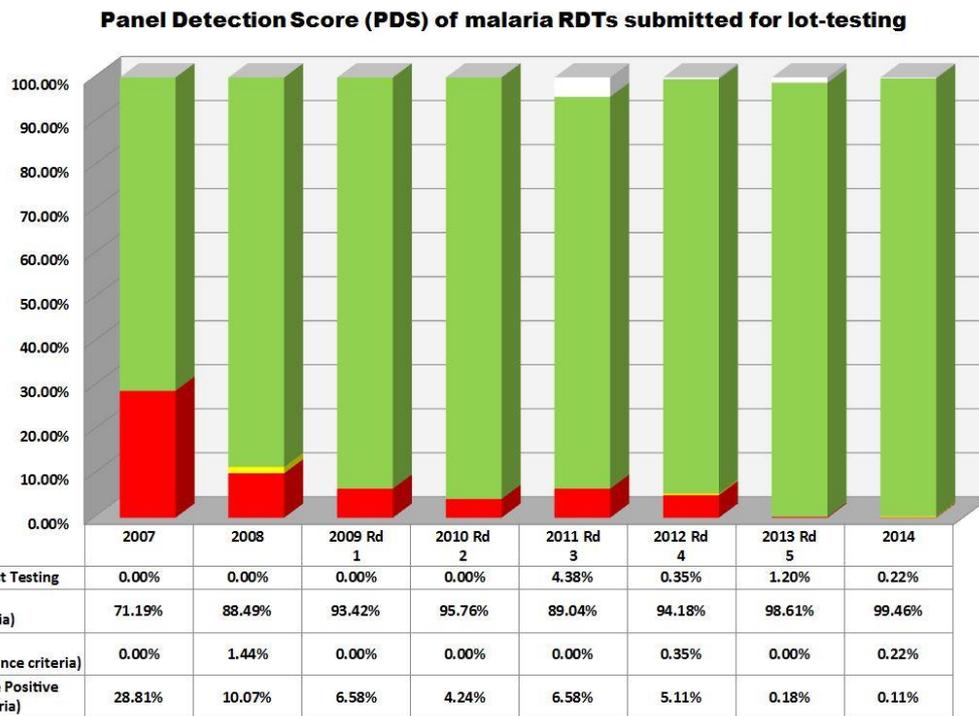
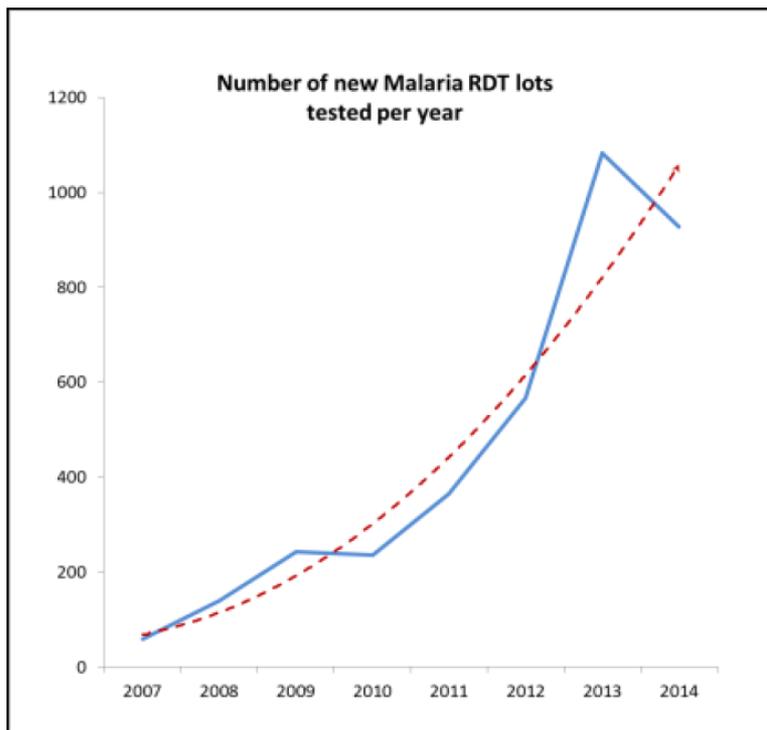


Zonas de distribución





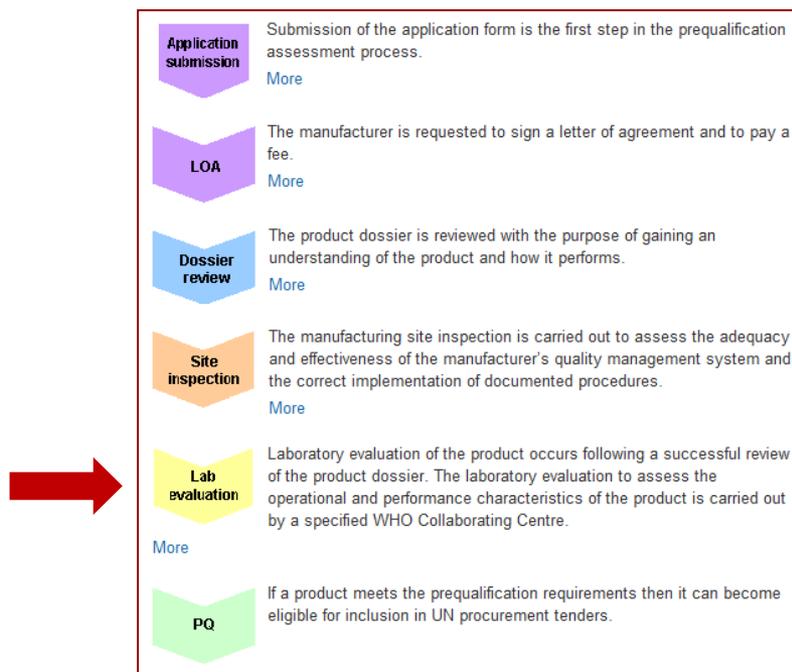
Numero y calidad de lotes de PDR sometidos a evaluación





Utilidad del programa a nivel global

- Guía para países y agencias compradoras (Fondo Mundial, MDF, PMI, UNICEF)
- Definición de criterios de compra por la OMS: «Buenas prácticas en la Selección y Compra de PDR para malaria»
- Hace parte del proceso de aprobación por OMS (pre-qualification)





Guía interactiva para la selección de PDRs

http://www.finddiagnostics.org/programs/malaria-afs/malaria/rdt_quality_control/product_testing/interactive-guide/index.jsp

Malaria RDT product testing: interactive guide

This interactive guide is designed to help select malaria RDTs with the specific performance characteristics required by national malaria control programmes, based on the [results of the WHO-FIND malaria RDT product testing programme](#) Round 1 (2008), Round 2 (2009), Round 3 (2010), Round 4 (2012) and Round 5 (2013).

Set parameters:

- Select target malaria species: All species
- Minimum panel detection score* for *P. falciparum* (%): 50
- Minimum panel detection score for *P. vivax* (%): 0
- Maximum false positive rate: 100
- Maximum invalid test rate: 100
- Test format: Any

Choose data to display:

- Panel detection score, 200 parasites/µl
- Panel detection score, 2000-5000 parasites/µl
- Invalid rate
- False positive rate
- Heat stability, 200 parasites/µl
- Heat stability, 2000 parasites/µl

Table View | Chart View

Product	Manufacturer	Catalogue No	Panel detection score (%), 200 parasites/µl, <i>P. falciparum</i> samples* ^a	Panel detection score (%), 200 parasites/µl, <i>P. vivax</i> samples* ^a
BIOCREDIT Malaria pf(HRP II)	RapiGen Inc.	HR0100	99.0	NA
Core™ Malaria Pan Pf	Core Diagnostics Ltd.	MAL-190024	99.0	26.5
CareStart™ Malaria HRP2/pLDH Pf test	Access Bio, Inc.	G0181	98.0	NA
diagnosticks MALARIA (Pan/Pf) Cassette	SSA Diagnostics & Biotech Systems	MPNFWBC1007.4	98.0	51.4
Core™ Malaria Fv/Pf	Core Diagnostics	MAL-190022	98.0	80.0
FalciVax™ - Rapid test for Malaria Fv/Pf	Zephyr Biomedicals	50300025	98.0	88.2
Core™ Malaria Pf	Core Diagnostics	MAL-190020	97.0	NA



Tener en cuenta la posible delección de *hrp2*

Areas en las cuales no debe usarse PDRs que detectan HRP2

Table 2 Published studies reporting *P. falciparum* with deletions or no deletions of the *pfhrp2* gene

Region	Origin		Source of samples*	Initial evidence			Gene deletion analysis by PCR			Antigen analysis		Ref	Prevalence (no. of samples, year of collection)
	Country	Area		Microscopy	Quality RDT	Species PCR	<i>pfhrp2</i> (exon 1 & 2)	No. single copy genes	Flanking genes	HRP ELISA	2 nd quality RDT		
South America	Peru	Iquitos Condorcanqui	S	D	D	D	D	3	D	D	D	[19]	41% (148, 2003–2007)
		Jaen San Lorenzo		D	ND	D	D	3	ND	ND	ND		
		Yurimaguas		D	ND	D	D	3	ND	ND	ND		
	Peru	Iquitos surrounding	S	D	D	D	D	ND	ND	D	D	[23]	25.7% (74, 2010–2011)
		Iquitos Padre cocha Caballococha Bellavista	U	ND	ND	D	D	ND	D	ND	ND	[21]	20.7% (92, 1998–2001) 40.6% (96, 2003–2005)
	Brazil	Brazilian Amazon	S	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND	[24]	Case report
French Guiana		S	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND	[25]	0% (140, 2009–2011)	
Africa	Mali	Bamako	A/S	D	ND	D	D	1	ND	ND	ND	[26]	2% (480, 1996)
	DRC Gambia Kenya Mozambique Rwanda Tanzania Uganda		S	D	ND	D	Exon 2 only	ND	ND	D	ND	[27]	0% (77, 2–19 per country, 2005–2010)
	Senegal	Dakar	S	D	ND	D	D	1	ND	ND	ND	[28]	2.4% (136, 2009–2012)
	Asia	India	Chhattisgarh	S	D	D	D	D	3	D	ND	[29]	4.2% (48, 2010)

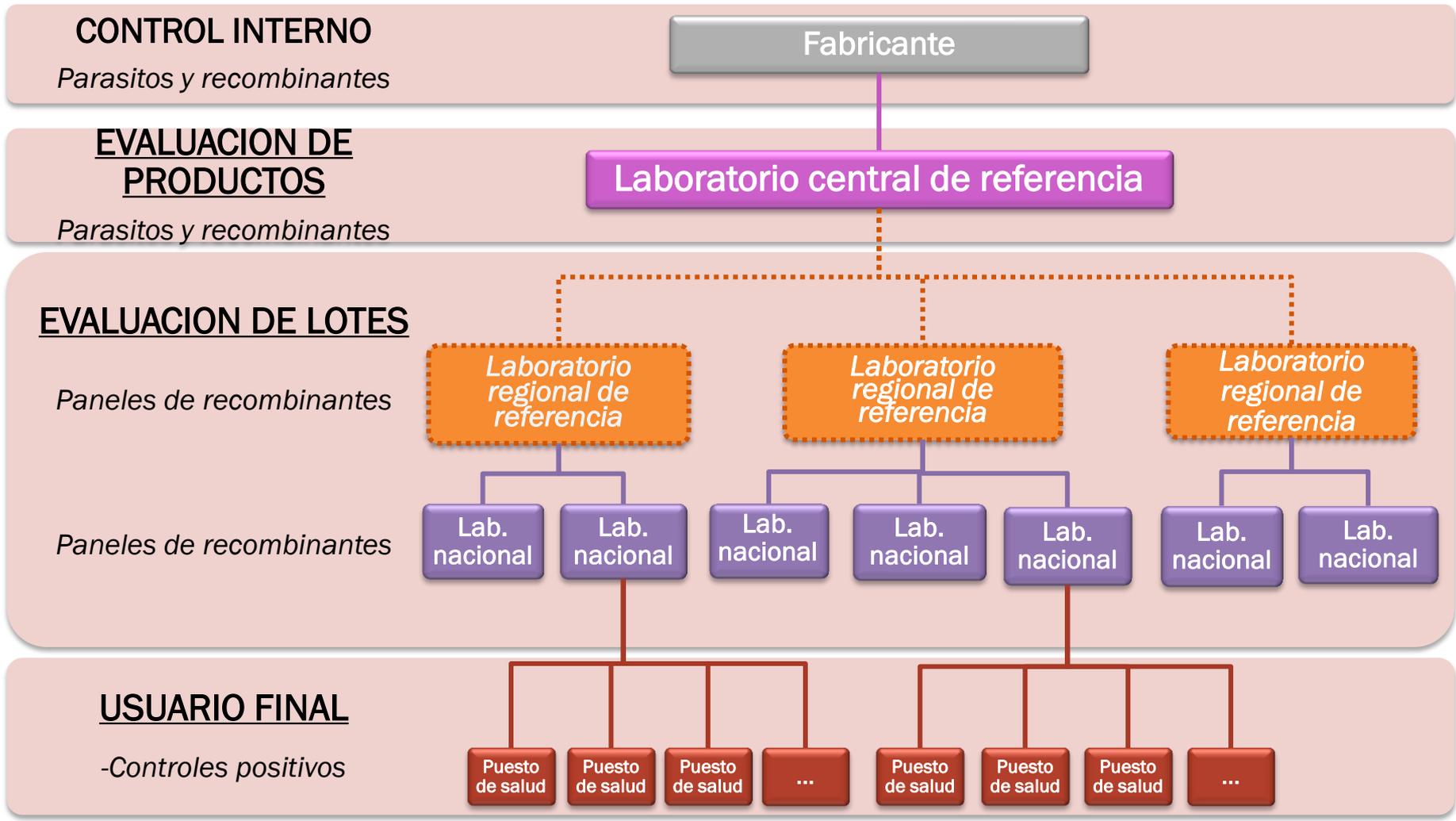
*Source of samples: S = Symptomatic case, A = Asymptomatic case, U = not specified. D = done; ND = not done.

Note: Quality RDT indicates RDTs meet the WHO RDT recommended procurement criteria based on WHO Malaria RDT Product Testing.

Cheng et al. 2014



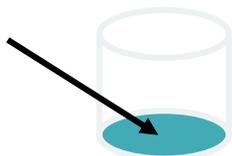
Programa sostenible y descentralizado para el futuro - con apoyo de UNITAID



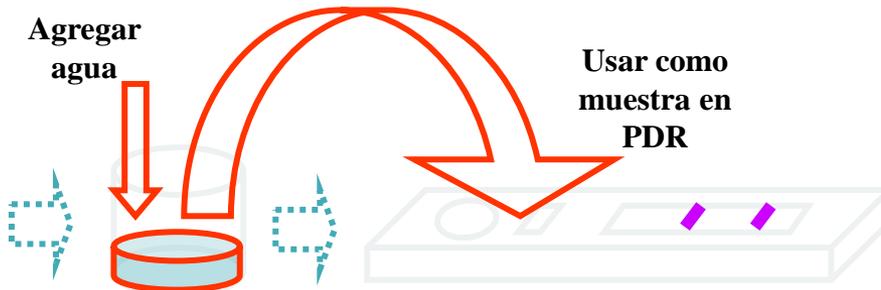


Controles positivos para PDR (PCWs)

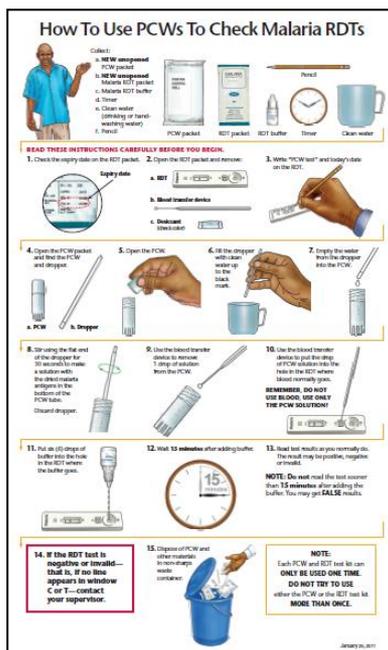
Proteínas recombinantes secas



Agregar agua



Usar como muestra en PDR



- Tubos con proteínas recombinantes secas estables a temperatura ambiente (HRP2, pLDH and aldolase)
- Dilución de proteínas con agua y uso en PDRs igual que una muestra de sangre
- Detección de PDR que se han deteriorado durante el transporte y almacenamiento





Las PDR se recomiendan para:

- El diagnóstico y manejo de casos febriles
- Respuesta a brotes
- La identificación de caso índice en áreas de baja transmisión (campañas de eliminación)
- En casos en los cuales no hay microscopía



Implementación de PDRs para malaria

■ Desempeño:

- Selección de productos adecuados

■ Compra y distribución:

- Cadena de distribución
- Evitar agotamiento de existencias
- Manejo de residuos

■ Entrenamiento y supervisión:

- Material de entrenamiento también en manejo de caso
- Re-entrenamiento y supervisión

■ Control de calidad:

- Antes y después de la distribución
- Integrado con otros diagnósticos y otras enfermedades

■ Evaluación y Monitoreo:

- Informe de resultados
- Vigilancia

■ Uso en el sector privado



Agradecimientos

■ FIND Geneva:

Sandra Incardona
Nora Champouillon

■ FIND Uganda:

Daniel Kyabayinze

■ Global Malaria Programme (OMS):

Jane Cunningham
Andrea Bosman

■ Centers for Disease Control (CDC):

Jeffrey Glenn
John Barnwell

■ Hospital for Tropical Diseases (HTD) in London:

Roxanne Rees-Channer
Peter L. Chiodini

■ University of Queensland, Australia:

Michelle Gatton

■ Australian Army Malaria Institute:

Qin Cheng

■ Institut Pasteur du Cambodge:

Sina Nhem
Didier Ménard

■ Research Institute for Tropical Medicine (RITM), Philippines:

Jennifer Luchavez

■ University of Lagos, Nigeria:

Wellington Oyibo

■ Universidad Peruana Cayetano de Heredia, Peru:

Dionicia Gamboa
Katherine Torres



Muchas gracias