



An alle pharmazeutischen Einrichtungen,
die Blut oder Blutkomponente gewinnen
oder herstellen

nachrichtlich Stufenplanbeteiligte

Ihr Zeichen/Ihre Nachricht	AZ (bitte angeben)	Telefon-Durchwahl	Telefax-Durchwahl	Datum
	S/2 - 23 600	06103/77-3115	06103/77-1268	20.01.2010

Abwehr von Arzneimittelrisiken im Stufenplanverfahren, Stufe 1:

hier: Wissenschaftlicher Informationsaustausch zur Sicherung des
Qualitätsstandards von In-Vitro-Diagnostika (IVD) im Blutspendewesen und zur
Risikovorsorge bei der Spendertestung

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchte mit Ihnen im Rahmen eines
Stufenplanverfahrens in einen Informationsaustausch treten, um zu prüfen, auf
welche Weise der Qualitätsstandard von CE-gekennzeichneten Suchtests im
Blutspendewesen auch in Zukunft sichergestellt werden kann.

Um bei der Herstellung von Blutkomponenten eine höchstmögliche Sicherheit zu
gewährleisten, sollen in Deutschland nur solche Tests zum Blutspender-Screening
verwendet werden dürfen, die den erforderlichen technischen Standards
entsprechen. Bisherige Erfahrungen mit der CE-Kennzeichnung von Hoch-Risiko-IVD
haben gezeigt, dass bisweilen Tests eine CE-Kennzeichnung erhalten, die nicht dem
Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Es besteht daher der begründete
Verdacht, dass der Qualitätsstandard in der EU, wie er von den Gemeinsamen
Technischen Spezifikationen (GTS) und der Richtlinie 98/79/EG vorgeschrieben ist,
nicht einheitlich umgesetzt wird. Die Erfahrungen des PEI haben zudem gezeigt,
dass trotz Qualitätssicherung bei den Herstellern Chargenmängel auftreten können.
Somit besteht ein weiteres Defizit aus Sicht des PEI darin, dass die unabhängige

Chargenprüfung in der EU nicht einheitlich durchgeführt wird, so dass nicht gewährleistet ist, dass ausschließlich Chargen mit konsistenter Qualität in den Verkehr kommen.

Das PEI prüft aus diesen Gründen, ob eine Maßnahme im Sinne einer Risikovorsorge erforderlich ist, um zu verhindern, dass Testsysteme mit ungenügender Sensitivität oder nicht ausreichend konsistenter Qualität eingesetzt werden, die nicht geeignet sind, den erforderlichen Sicherheitsstandard bei der Gewinnung von Blut und Herstellung von Blutkomponenten zu garantieren.

Das PEI beabsichtigt, eine Liste für die IVD zum Nachweis von Infektionen mit HIV, HBV und HCV zu erstellen, die einerseits dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen und andererseits den besonderen Erfordernissen des Spender-Screenings gerecht werden. In Zukunft sollen nur noch diejenigen IVD für die Untersuchung von Blut und Blutkomponenten verwendet werden dürfen, die auf die Liste des PEI aufgenommen wurden (IVD-Liste). Als Maßnahme zur Risikovorsorge soll zum einen eine ausreichende Sensitivität der Tests definiert und zum anderen eine ausreichende Qualität für jede Charge des IVD angestrebt werden. Besteht die Absicht, neue, bisher nicht evaluierte Testsysteme in Ihrer Einrichtung einzuführen, kann das PEI diese Tests in die bereits bestehende Liste des PEI aufnehmen, sofern sie die unten definierten Kriterien erfüllen. Die Kriterien entsprechen weitgehend den aktuellen GTS, angewendet auf den Stand der Technik, der seit der letzten Reevaluierung 1998 unter Arzneimittelrecht in Deutschland erreicht und unter der Richtlinie 98/79/EG fortgeführt wurde. Die Daten für die serologischen Tests beruhen auf der vergleichenden Testung aller dem PEI bekannten Screeningtests mit mindestens 30 Serokonversionspanels. Außerdem beinhaltet die IVD-Liste nur solche Produkte, von denen dem PEI bekannt ist, dass eine unabhängige Chargenprüfung durchgeführt wurde. Die Liste der für die Blutzubereitungen zugelassenen Tests soll kontinuierlich fortgeschrieben und regelmäßig dem Stand der Technik angepasst werden.

Der geforderte Mindestqualitätsstandard soll anhand der folgenden Kriterien festgelegt werden:

- Die Sensitivität der serologischen Tests in der frühen Phase der Infektion sollte mit Hilfe von Folgeproben kürzlich infizierter Spender

(Serokonversionspanels) überprüft werden. Die Serokonversionspanels sollen so gewählt werden, dass sie geeignet sind, Unterschiede in der Testsensitivität zu beurteilen (Beginn mit negativen Proben, kurze Blutentnahmeintervalle). Der jeweils zu untersuchende Test wird mit einem bereits evaluierten Test aus der IVD-Liste verglichen. Der jeweils sensitivste Test wird als Bezugsgröße verwendet, ihm wird der Wert Null zugeordnet. Für die anderen Tests wird die Zahl der nicht als positiv erkannten Proben ermittelt und ein Index für alle untersuchten Panels berechnet (nicht erkannte Proben/Serokonversionspanel). Davon abgeleitet kann auch die Verzögerung (in Tagen) in der Erkennung des jeweiligen Markers im Vergleich zum sensitivsten Test berechnet werden (nicht erkannte Tage/Serokonversionspanels). Die Sensitivität gilt als ausreichend, wenn der Sensitivitätsindex mindestens einem der Tests innerhalb der IVD-Liste entspricht.

- Für einige Marker (z.B. HBsAg, anti-HBc, HIV-1 p24 Antigen, HCV RNA, HIV-1 RNA) soll die analytische Sensitivität mit Hilfe von nationalen oder internationalen Standards bestimmt werden.
 - Eine zuverlässige diagnostische Sensitivität von serologischen Tests für Proben, die als positiv erkannt und bestätigt wurden (kein Verpassen serologisch bestätigt positiver Proben).
 - Detektion von prävalenten Virusgenotypen/-varianten und Erkennung wichtiger Mutanten (z.B. HBsAg G145R-Mutation).
 - Um eine ausreichende Konsistenz der Chargenqualität entsprechend der Richtlinie 98/79/EG zu gewährleisten, ist die Qualität jeder Charge durch eine vom Hersteller unabhängige experimentelle Prüfung zu belegen.
- ⇒ Die vom Hersteller selbst durchgeführten Chargenprüfungen reichen für den Beleg der konsistenten Chargenkontrolle nicht aus. Die Prüfungen müssen durch die Benannte Stelle oder durch ein von der Benannten Stelle oder vom Hersteller beauftragtes Prüflabor unabhängig von den Prüfungen des Herstellers erfolgen. Die Prüfungen der Benannten Stelle bzw. des beauftragten Labors müssen experimentell erfolgen (sog. „wet-testing“). Die reine Überprüfung der Chargendokumentation des Herstellers und die reine Beobachtung der Chargenprüfung des Herstellers

durch die Benannte Stelle oder das beauftragte Labor (sog. „witness-testing“) reichen nicht aus.

- ⇒ Sofern die Benannte Stelle die Chargen nicht selbst prüft oder in einem von ihr beauftragten Labor prüfen lässt und der Hersteller daher von sich aus ein Prüflabor beauftragen muss, so muss dieses Labor nach ISO 17025 und/oder ISO 15189 akkreditiert sein. In dem Vertrag mit dem Prüflabor ist festzulegen, dass der Hersteller auf die Durchführung der Prüfungen und die Interpretation der Prüfungsergebnisse keinen Einfluss nehmen darf und dass dem Hersteller über die Ergebnisse der Prüfung eine Bescheinigung bzw. ein Zertifikat auszustellen ist. Art und Weise der von dem beauftragten Labor durchgeführten Chargenprüfungen sind in dem Vertrag möglichst genau zu beschreiben (Prüfmethodik, verwendete Prüfproben und angewendete Prüfkriterien).
- ⇒ Die vorzulegende unabhängige Chargenprüfung muss folgenden Anforderungen genügen:
1. Die experimentelle Prüfung bei der Benannten Stelle oder dem unterbeauftragten Prüflabor soll die Prüfmuster auf ihre Sensitivität – in Form der analytischen Nachweisgrenze (z.B. NAT, Ag-Tests) oder der Richtigkeit (z.B. bei Antikörpertests) – sowie ihre Präzision hin überprüfen.
 2. Das prüfende Labor oder ggf. die involvierte Benannte Stelle soll Spezifikationen festlegen, die für die Freigabe bzw. die Akzeptanz einer geprüften Charge maßgeblich sind.
 3. Eine Ergebnisanalyse soll in Form einer chronologischen Dokumentation der erzielten Analysenergebnisse vorgelegt werden, so dass systematische Abweichungen der Chargenqualität erkannt werden können.
 4. Die Prüfung der QC-Dokumente des Herstellers soll gemäß den allgemeinen Grundsätzen für die Leistungsbewertung nach Abschnitt 3.4 des Anhangs der GTS durchgeführt werden.
- ⇒ Um in die Liste erlaubter Screeningtests aufgenommen werden zu können (IVD-Liste), muss der Hersteller des betreffenden Tests die Einhaltung der o. g. Kriterien dem PEI gegenüber belegen. Das PEI überprüft zum Zwecke der Aufnahme in die Liste einmalig, ob die in dem beauftragten Labor durchgeführten Prüfungen geeignet sind, eine konsistente

Chargenqualität gemäß dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

⇒ Die Blutspendeeinrichtungen müssen sich für jede Charge der von Ihnen eingekauften und verwendeten Tests das positive Prüfzertifikat des Herstellers und des beauftragten externen Prüflabors vorlegen lassen und archivieren.

- Gemäß dem Medizinproduktegesetz (§3 21) sind In-vitro-Diagnostika aus Eigenherstellung definiert als IVD, die in Laboratorien von Gesundheitseinrichtungen hergestellt werden, nicht in den Verkehr gebracht und nicht in industriellem Maßstab hergestellt werden. Für diese „in-Haus“ Tests (in der Praxis betrifft es ausschließlich NAT Tests) gelten weiterhin die Validierungsanforderungen des PEI (siehe auch:

http://www.pei.de/cIn_180/nn_154580/DE/infos/pu/03-zulassung-human/06-blut/validierung-hcv-nat.html?_nnn=true)

In Tabelle 1 werden die testspezifischen Anforderungen benannt, die von den Spender-Such-Tests (Screening-Tests) erfüllt werden müssen. Die in Tabelle 1 dargestellten Kriterien beziehen sich im Wesentlichen auf eine ausreichende Sensitivität und regelmäßige Chargenkontrolle. Die Spezifität wird in Tabelle 1 nicht eigens dargestellt und sollte nach den GTS untersucht worden sein und die dort festgelegten Kriterien erfüllen.

In Tabelle 2 sind die Testsysteme aufgelistet, die bereits vom PEI evaluiert wurden und den oben genannten Anforderungen entsprechen. Diese vorläufige und sicher noch nicht vollständige Liste ist in alphabetischer Reihenfolge erstellt, ohne dass eine weitere Wertung damit vorgenommen wird (z. B. Ranking). Die Liste wird auf der PEI-Netzseite (www.pei.de) veröffentlicht und ständig aktualisiert werden.

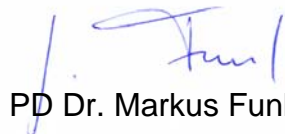
Bei einer Umsetzung der geplanten Maßnahme würde für alle pharmazeutischen Einrichtungen, die Blut oder Blutkomponente gewinnen oder herstellen, die Verpflichtung bestehen, ausschließlich Testsysteme zu verwenden, die den definierten Mindeststandard erfüllen und einer regelmäßigen externen Chargenprüfung unterliegen. Die geplante Etablierung eines neuen Tests müsste zudem dem PEI angezeigt werden, so dass eine Evaluierung und ggf. eine Aufnahme in die Liste des PEI erfolgen kann.

Vor einer möglichen Umsetzung einer entsprechenden Maßnahme werden Sie gebeten, dem PEI bis zum 28.02.2010 die folgenden Fragen zu beantworten:

- 1) Werden in Ihrer Blutspendeeinrichtung Tests eingesetzt, die nicht in der beigefügten (vorläufigen) Liste aufgeführt wurden?
- 2) Gibt es aus Ihrer Sicht Einwände gegen das geplante Vorgehen des PEI?
- 3) Welche weiteren Fragen müssten geklärt werden, um die geplante Maßnahme umzusetzen?
- 4) Welche Übergangsfrist halten Sie für geeignet?

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



PD Dr. Markus Funk

Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II

Anlage:	Tabelle 1:	Geforderte Mindeststandards
	Tabelle 2a/ 2b:	Vorläufige Liste der derzeit vom PEI-IVD- Prüflabor evaluierten Tests

Tabelle 1: Geforderte Mindeststandards für Blutspendescreening-Tests

Parameter	Serokonversions- Sensitivität	Diagnostische Sensitivität	Analytische Sensitivität	Geno-, Subtypen-, Mutantenerkennung	Chargenprüfung
Anti-HIV 1/2	Stand der Technik: Testung von 30 geeigneten Serokonversionspanels und	Kein Verpassen serologisch bestätigt positiver Proben	Nicht anwendbar	Erkennen von HIV 1 Subtypen, einschließlich Gruppe O, Erkennen von HIV-2	Gewährleistung gleichbleibender Qualität durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ chargenweise, ▪ herstellerunabhängige und ▪ experimentelle Produktprüfung durch ▪ die Benannte Stelle, ▪ ein Auftragslabor der Benannten Stelle oder ▪ ein ISO 17025/ISO 15189-akkreditiertes Auftragslabor des Herstellers gemäß folgender Prüfkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ GTS allg. Grundsatz 3.4 ▪ genaue Beschreibung der Prüfmethodik, -proben und –kriterien ▪ Sensitivität: analytische Nachweisgrenze (z.B. NAT, Ag-Tests) oder Richtigkeit (z.B. bei Antikörpertests) ▪ Präzision
HIV Ag/Ab	Indexberechnung relativ zu einem Test innerhalb des akzeptablen Sensitivitätsstandards: N Falschnegative / N Panel od.		HIV-Ag WHO Standard (90/636)	Erkennen von HIV-1 p24 Ag Subtypen	
Anti-HCV	N verpasste Tage/N Panel		Nicht anwendbar	Erkennen von HCV Genotypen 1-6	
HBsAg	Bei anti-HCV außerdem eine ausgewogene Detektion für anti-Core und anti-NS3	Ausreichende Sensitivität im protrahierten und bei chronischem Verlauf im Vergleich zu einem akzeptablen Test	<0,1 IE/ml WHO Standard (00/588)	Erkennen von HBV-Genotypen A-F bzw. HBsAg-Subtypen und von wichtigen Mutanten	
anti-HBc	Serokonversionspanels, sofern verfügbar	100% Sensitivität für anti-HBc Proben, die gleichzeitig für anti-HBe und/oder anti-HBs positiv sind Ausreichende Sensitivität für schwach positive Proben, die „anti-HBc alone“ sind, vergleichend mit anderen anti-HBc Tests	<1,40 IE/ml WHO Standard (95/522)	Nicht anzuwenden	
HCV-RNA HIV-1-RNA HBV-DNA	Proben aus der Präserokonversionsphase	Untersuchung des Einflusses von potentiell NAT hemmenden Agenzien/Substanzen	95 % LOD in IE/ml (WHO-Standards)	Erkennung von prävalenten Virus-Geno- und Subtypen mit Empfindlichkeit analog zu den entsprechenden WHO-Standards	

Für in-house NAT-Tests gelten die Validierungsanforderungen des PEI:

- Bewertung und Akzeptanz der eingereichten Validierung durch das PEI,
- Mitführen von Run-Kontrollen,
- Teilnahme und das Bestehen der PEI-Ringversuche.

Die derzeit vom PEI als Suchtests akzeptierten, CE- gekennzeichneten quantitativen NAT-Testsysteme (off-lable use) wurden ausnahmslos vom PEI überprüft. Sie werden im Rahmen von Ringversuchen überwacht und die Chargen werden durch ein akkreditiertes Prüflabor getestet.

Tabelle 2a: Vorläufige Liste der vom PEI-IVD- Prüflabor evaluierten serologischen Tests, die für das Blutspendescreeing eingesetzt werden können (in alphabetischer Reihenfolge)

Marker	In-vitro-Diagnostikum	Hersteller	ID-Nr.
HIV Ag/Ab	ADVIA Centaur HIV Ag/Ab Combo (CHIV)	Siemens Diagnostics	06520528
HIV 1/2 Ab	ADVIA Centaur HIV1/0/2 Enhanced 200 T	Siemens Diagnostics	3718237
HIV 1/2 Ab	Anti-HIV 1/2 ELISA	Human GmbH	51205
HIV 1/2 Ab	Anti-HIV TETRA ELISA	Biotest AG	807007/-8
HIV Ag/Ab	ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Reagent Kit	Abbott GmbH & Co. KG	4J27/-20/-25/-30
HIV 1/2 Ab	AxSYM HIV 1/2 gO Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	3D41-22
HIV 1/2 Ab	AxSYM HIV Ag/Ab Combo Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	2G83-20
HIV 1/2 Ab	Dia-HIV 1/2	JSC Diaproph-Med	T-0106
HIV Ag/Ab	DS-EIA-HIV-AG/AB-Screen	RPC Diagnostic Systems	I-1652/-4/-5
HIV Ag/Ab	Elecsys HIV combi	Roche Diagnostics	03599604
HIV 1/2 Ab	Enzygnost Anti-HIV 1/2 Plus	Siemens Diagnostics	OQFK
HIV Ag/Ab	Enzygnost HIV Integral II	Siemens Diagnostics	OPAA
HIV 1/2 Ab	IMx HIV-1/HIV-2 III Plus Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	8C98-20
HIV Ag/Ab	Murex HIV Ag/Ab Combination	Abbott/Murex Biotech Ltd.	GE41/42
HIV 1/2 Ab	Murex HIV-1.2.0	Abbott/Murex Biotech Ltd.	GE94/95 (9E25)

HIV Ag/Ab	PRISM HIV Ag/Ab Combo Assay Kit	Abbott GmbH & Co. KG	7G46-48
HIV 1/2 Ab	PRISM HIV O Plus Reagent Kit	Abbott GmbH & Co. KG	3D34-48

Marker	In-vitro-Diagnostikum	Hersteller	ID-Nr.
HCV Ab	ADVIA Centaur HCV ReadyPack	Siemens Diagnostics	03438099
HCV Ab	anti-HCV ELISA	Human GmbH	51250
HCV Ab	ARCHITECT Anti-HCV Reagent Kit	Abbott GmbH & Co. KG	6C37
HCV Ab	AxSYM HCV 3.0 Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	3B44-20
HCV Ab	Elecsys Anti-HCV	Roche Diagnostics	3290352
HCV Ab	IMx HCV version 3.0 Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	5C71-20
HCV Ab	Murex anti-HCV Version 4.0	Murex Biotech South Africa	VK47/48
HCV Ag/Ab	Murex HCV Ag/Ab Combination	Murex Biotech South Africa	4J24
HCV Ab	Ortho HCV 3.0 ELISA Test System with Enhanced SAVE	Ortho-Clinical Diagnostics	930800/-20
HCV Ab	PRISM HCV Assay Kit	Abbott GmbH & Co. KG	6A52-48
HCV Ag	ARCHITECT HCV Ag	Abbott Japan Co., Ltd.	6L47

Marker	In-vitro-Diagnostikum	Hersteller	ID-Nr.
HBsAg	ARCHITECT HBsAg Reagent Kit	Abbott GmbH & Co. KG	6C36/-22/-27/-32
HBsAg	ARCHITECT HBsAg Qualitative Reagent Kit	Abbott GmbH & Co. KG	1P97-25/-30/-35
HBsAg	AxSYM HBsAg (V2) Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	7A40-22
HBsAg	DS-EIA-HBsAg-0,01	RPC Diagnostic Systems	B-1256
HBsAg	Elecsys HBsAg II	Roche Diagnostics	04687787
HBsAg	Enzygnost HBsAg 6.0	Siemens Diagnostics	OPFM
HBsAg	Immulin 2000 (2500) HBsAg	Siemens Diagnostics	L2KHB2, L2KHB6
HBsAg	Immulin HBsAg	Siemens Diagnostics	LKHB1, LKHB5

HBsAg	IMx HBsAg (V2) Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	2228-22
HBsAg	Murex HBsAg Version 3	Abbott/Murex Biotech Ltd.	GE34/36 9F80
HBsAg	PRISM HBsAg Assay Kit	Abbott GmbH & Co. KG	3A47-48

Marker	In-vitro-Diagnostikum	Hersteller	ID-Nr.
Anti-HBc	ADVIA Centaur HBc Total	Siemens Diagnostics	07566733
Anti-HBc	ARCHITECT Anti-HBc II Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	8L44-25/-30/-35
Anti-HBc	AxSYM Core Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	7A41-20
Anti-HBc	bioelisa anti-HBc	Biokit S. A.	3000-1102
Anti-HBc	Elecsys Anti-HBc	Roche Diagnostics	11820559
Anti-HBc	Enzygnost Anti-HBc monoclonal	Siemens Diagnostics	OUWE
Anti-HBc	Immulinite 2000 (2500) Anti-HBc	Siemens Diagnostics	L2KHC2, L2KHC6
Anti-HBc	Immulinite Anti-HBc	Siemens Diagnostics	LKHC1, LKHC5
Anti-HBc	IMx Core Reagent Pack	Abbott GmbH & Co. KG	2259-20
Anti-HBc	Murex Anti-HBc (total)	Abbott/Murex Biotech, Ltd.	GE65
Anti-HBc	Ortho HBc ELISA Test System 3	Ortho-Clinical Diagnostics	6902015
Anti-HBc	PRISM HBcore	Abbott GmbH & Co. KG	1A77-48

Tabelle 2b: Vorläufige Liste der vom PEI-IVD- Prüflabor evaluierten NAT-Tests, die für das Blutspendescreeing eingesetzt werden können (in alphabetischer Reihenfolge)

Testname	Hersteller	ID-Nr.	Marker
COBAS AmpliScreen HCV Test, v2.0	Roche Molecular Systems, Inc.	03577074190	HCV-RNA
COBAS AmpliScreen HIV-1 Test, v1.5	Roche Molecular Systems, Inc.	03577066190	HIV-1-RNA
COBAS AmpliScreen HBV Test	Roche Molecular Systems, Inc.	21118323123	HBV-DNA
cobas TaqScreen MPX Test	Roche Molecular Systems, Inc.	04584244190	HCV-RNA, HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HBV-DNA
Procleix Ultrio Assay	Gen-Probe Inc.	301118/301117	HCV-RNA, HIV-1-RNA, HBV-DNA
Procleix Ultrio Plus Assay	Gen-Probe Inc.	302573/ 302574	HCV-RNA, HIV-1-RNA, HBV-DNA
Virus Screening PCR Kit	GFE Blut mbH	001-24-10	HCV-RNA, HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HBV-DNA

*Die maximale Anzahl der Spenden im Testpool richtet sich entsprechend der festgelegten Nachweisgrenzen für HCV- und HIV-1-RNA bezogen auf die Einzelspende (siehe dazu

http://www.pei.de/cln_180/nn_154580/DE/infos/pu/03-zulassung-human/06-blut/validierung-hcv-nat.html?_nnn=true)