

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An alle Inhaber der Zulassung von zellulären
Blutzubereitungen und therapeutischem
Einzelplasma sowie Inhaber der Genehmigung
von Stammzellen zur hämatopoetischen
Rekonstitution

PD Dr. med. M. Funk

Telefon / Phone: 0+49 (0) 6103 77 3115

Fax: +49 (0) 6103 77 1268

E-Mail: Markus.Funk@pei.de

21.12.2011

nachrichtlich: an alle Stufenplanbeteiligte

Anlagen

Anlage 1: Anforderungen an die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität von Screening-Tests, die bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen zur Spenderuntersuchung auf HIV-1/2, HBV und HCV verwendet werden

Anlage 2: Anforderungen an die Chargenprüfung der in Anlage 1 aufgeführten Screening-Tests

Anlage 3: Anforderungen an die Bestimmung der Serokonversions-Sensitivität von HIV-1/2-, HBV- und HCV-Tests, die als Screening-Tests bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen verwendet werden

hier: Anhörung für eine Auflage nach § 28 Abs. 3c AMG zur Gewährleistung einer angemessenen Qualität und zur Risikovorsorge für die Sicherheit von Blutkomponenten zur Transfusion und von Stammzellpräparaten zur hämatopoetischen Rekonstitution, die unter Verwendung von In-Vitro-Diagnostika (IVD) zur Spender-Untersuchung auf HIV, HBV und HCV geprüft werden

Sehr geehrte Damen und Herren,

nachdem das Paul-Ehrlich-Institut am 20.01.2010 mit den Zulassungsinhabern von Blutkomponenten im Rahmen des Stufenplans Stufe I in einen Informationsaustausch getreten ist, beabsichtigt das Paul-Ehrlich-Institut folgende Maßnahmen anzuordnen:

1. Bei der Herstellung von zellulären Blutkomponenten, therapeutischen Einzelplasmen und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution dürfen zur Untersuchung der Spender auf die Infektionsmarker HIV, HBV und HCV (so genanntes Spender-Screening) nur solche In-vitro-Diagnostika (IVD) verwendet werden, für die mit entsprechenden Unterlagen belegt wurde, dass sie die in der Anlage 1 zu diesem Bescheid definierten Anforderungen erfüllen und für die eine Chargenfreigabe entsprechend Anlage 2 durchgeführt wird.

2. Alle bei der Herstellung von zellulären Blutkomponenten, therapeutischen Einzelplasmen und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution verwendeten IVD zur Untersuchung der Spender auf Infektionsmarker sind vom pharmazeutischen Unternehmer dem Paul-Ehrlich-Institut elektronisch unter der Adresse www.pei.de/ivd anzuzeigen.



3. Andere als die vom Paul-Ehrlich-Institut akzeptierten und in der Datenbank zur Spenderfeststellung hinterlegten Screening-Tests für HIV, HBV und HCV dürfen bei der Herstellung von zellulären Blutkomponenten, therapeutischen Einzelplasmen und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution nur nach vorheriger Zustimmung des Paul-Ehrlich-Institut verwendet werden.

4. Bis zum 30.06.2012 sind dem Paul-Ehrlich-Institut zu den o. g. derzeit verwendeten Screening-Tests Unterlagen einzureichen, die belegen, dass die Anforderungen an die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität (Anlage 1) sowie an die Chargenfreigabe (Anlage 2) erfüllt sind. Nach positivem Abschluss der Bewertung werden die Tests in der Datenbank „Spenderfeststellung“ hinterlegt und die Antragsteller erhalten eine schriftliche Bestätigung darüber, dass die o.g. Auflagen erfüllt wurden.

Begründung

Die angeordneten Maßnahmen werden auf § 28 Abs. 3c des Arzneimittelgesetzes (AMG) gestützt. Danach kann das Paul-Ehrlich-Institut unter anderem anordnen, dass bei der Kontrolle des Ausgangsmaterials biologischer Arzneimittel bestimmte Anforderungen eingehalten werden, soweit dies zur Gewährleistung angemessener Qualität oder zur Risikoversorgung geboten ist.

Mit der Maßnahme soll sichergestellt werden, dass ein hoher Sicherheitsstandard bei der Herstellung von Blutkomponenten und Stammzellpräparaten gewährleistet ist. Testsysteme zum Nachweis von Infektionen mit HIV, HBV und HCV müssen eine hohe Sensitivität entsprechend dem jeweils aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik aufweisen. Darüber hinaus muss eine konsistente Qualität für jede IVD Charge gewährleistet werden. Um die Konsistenz der eingesetzten Chargen sicherzustellen, ist es erforderlich, eine unabhängige und experimentelle Chargenprüfung durchzuführen.

Das Paul-Ehrlich-Institut hält diese Maßnahme zum Zwecke der Risikoversorgung für geboten, da dadurch sichergestellt wird, dass die eingesetzten IVD den besonderen Anforderungen an Suchtests bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen zur Spender-Untersuchung gerecht werden.

In **Anlage 1** sind die Anforderungen formuliert, die Screening-Tests erfüllen müssen, die für die Spender-Untersuchung bei der Herstellung von zellulären Blutkomponenten, therapeutischen Einzelplasmen und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution (kurz Blut- und Stammzellzubereitungen) eingesetzt werden sollen. Die aufgeführten Kriterien entsprechen den aktuellen „Gemeinsamen Technischen Spezifikationen“ (GTS) der Richtlinie 98/79/EG (Entscheidung der Kommission vom 27. November 2009 (2009/886/EG)). In der Anlage wird anhand der dort genannten Anforderungen spezifiziert, wie der derzeitige Stand der Technik definiert ist und wie die Einhaltung der Standards zu gewährleisten ist. In **Anlage 2** sind die Anforderungen an die Prüfung der Chargen für die in Anlage 1 aufgeführten Screening-Tests beschrieben.

Für in-Haus hergestellte NAT-Screening-Tests, also In-vitro-Diagnostika, die gemäß § 3 Abs. 21 des Medizinproduktegesetzes (MPG) aus Eigenherstellung sind oder auch IVD, die in Laboratorien von Gesundheitseinrichtungen hergestellt werden, nicht in den Verkehr gebracht und nicht in industriellem Maßstab hergestellt werden, sowie die zum Spenderscreening eingesetzten CE-gekennzeichneten quantitativen NAT-Testsysteme („off-label use“) gelten weiterhin die Validierungsanforderungen des Paul-Ehrlich-Instituts (www.pei.de/DE/infos/pu/03-zulassung-human/06-blut/validierung-hcv-nat.html). Alle derzeit im Spenderscreening eingesetzten in-Haus NAT-Tests bzw. CE-gekennzeichneten quantitativen NAT-Testsysteme wurden dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet, vom Paul-Ehrlich-Institut überprüft und akzeptiert. Sie werden im Rahmen von Ringversuchen überwacht. Die Chargen der o.g. CE-gekennzeichneten quantitativen NAT-Testsysteme werden durch ein akkreditiertes Prüflabor getestet.

Die gemäß Ziffer 2 des Bescheides angeordnete Anzeige der verwendeten Suchtests erfolgt online über eine Internetanwendung (Datenbank „Spendertestung“). Unter der Internetadresse www.pei.de/ivd werden die Daten für Dritte unzugänglich, SSL- verschlüsselt übertragen.

Der Zugang zur Datenbank " Spendertestung" muss von der zur Kommunikation mit dem Paul-Ehrlich-Institut bevollmächtigten Person über transfusionsmedizin@pei.de beantragt werden. Hierfür ist neben dem Namen des pharmazeutischen Unternehmers der vollständige Name, die Telefonnummer (Durchwahl) und die E-Mailadresse der für die Kommunikation bevollmächtigten Person anzugeben.

Zur Datenbank „Spendertestung“ ist ein Handbuch verfügbar. Es steht auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts unter der Internet-Adresse www.pei.de/handbuch-spendertestung zum Herunterladen bereit.

Beabsichtigt eine Einrichtung im Folgenden andere, als die in der Datenbank „Spendertestung“ hinterlegten Tests zum Screening einzusetzen, müssen für die Änderungsanzeige die vollständige Testbezeichnung mit Artikelnummer und der Name des Testherstellers von der bevollmächtigten Person (s.o.) in die Datenbank eingetragen werden. Zusätzlich sind mit der Änderungsanzeige wie oben beschrieben Unterlagen entsprechend den Anforderungen in den Anlagen vorzulegen.

Für NAT-Tests ist immer eine zusätzliche schriftliche Änderungsanzeige unter Beachtung der „Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von NAT zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Blutspenden“ (www.pei.de/DE/infos/pu/03-zulassung-human/06-blut/validierung-hcv-nat.html) einzureichen.

Die in der Datenbank hinterlegten Screening-Tests werden vom Paul-Ehrlich-Institut kontinuierlich entsprechend dem Stand der Technik überprüft. Die dafür verwendete Methode und die Definition des aktuellen Stands der Technik für die einzelnen Untersuchungsparameter sind in Anlage 3 dargestellt. Sofern ein Test die definierten Kriterien nicht mehr erfüllt und aus der Datenbank der akzeptierten Tests entfernt werden soll, werden die Stufenplanbeauftragten und -beteiligten aller betroffenen Einrichtungen darüber informiert, dass die so eingetretene Nichterfüllung der Auflage nach § 30 Abs. 2 Ziff. 2 AMG zum Widerruf der Zulassung führt, sofern der betroffene Test nicht durch einen anderen nach den in dieser Auflage definierten geeigneten Test ersetzt wird.

Sie erhalten hiermit Gelegenheit, zu den beabsichtigten Maßnahmen bis zum 15.03.2012 Stellung zu nehmen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. med. M. Funk

Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II

Anlage 1: Anforderungen an die Bestimmung der Sensitivität von Screening-Tests, die bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen zur Spenderuntersuchung verwendet werden

Parameter	Serokonversions-Sensitivität	Diagnostische Sensitivität	Analytische Sensitivität	Geno-, Subtypen-, Mutantenerkennung
Anti-HIV-1/2 Ak	Für alle HIV-, HCV- und HBsAg-Screening-Tests muss die Sensitivität während der frühen Infektionsphase (Serokonversion) durch Testung von 30 Serokonversions-Panels, mit kurzen Intervallen zwischen den Blutabnahmen im Bereich, in dem die Serokonversion stattfindet, im Vergleich zu einem CE-markierten Test mit akzeptabler Leistung (s. Anlage 3) ermittelt werden. Die ermittelte Sensitivität muss dem vom Paul-Ehrlich-Institut festgelegten Stand der Technik (s. Anlage 3) entsprechen. Bei Anti-HCV Ak und HCV Ag/Ak-Tests muss außerdem eine ausgewogene Erkennung von anti-core und anti-NS3 bestehen.	Die diagnostische Sensitivität ist an 400 positiven Proben und bei HIV zusätzlich an 100 Anti-HIV-2 Ak positiven Proben, die aus verschiedenen Stadien der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Erregervariabilität gemäß GTS Tabelle 1 zu untersuchen. Für alle in einem Western Blot oder Line Assay bestätigt positiven Proben muss der Test einen positiven Befund anzeigen. Für HBsAg soll der Test eine Gesamtleistung erbringen, die dem Stand der Technik entspricht.	Nicht anwendbar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität für HIV-1 Subtypgruppe M vergleichbar mit Subtyp B ▪ Für HIV-1 Gruppe O und für HIV-2 muss der Test mindestens für serologisch bestätigt positive Proben positiv sein.
HIV Ag/Ak			HIV-1 p24 Antigen ≤ 2 IE/ml bezogen auf den WHO Standard (90/636)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität für HIV-1 p24 Ag der Subtypgruppe M vergleichbar mit Subtyp B, ▪ Reaktivität für HIV-1 Gruppe O soll vorhanden sein ▪ Detektion von HIV-2 ist zu belegen
Anti-HCV Ak und HCV Ag/Ak			Nicht anwendbar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkennung der HCV Genotypen 1-6
HBsAg			$< 0,1$ IE/ml bezogen auf den WHO Standard (00/588)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität für HBV-Genotypen bzw. HBsAg-Subtypen soll vergleichbar zu Genotyp A sein ▪ Erkennung bekannter HBsAg-Mutanten.

Parameter	Serokonversions-Sensitivität	Diagnostische Sensitivität	Analytische Sensitivität	Geno-, Subtypen-, Mutantenerkennung
Anti-HBc Ak	<p>Untersuchung von mind. 10 Serokonversions-Panels mit Anti-HBc Ak Verlauf.</p> <p>Die ermittelte Sensitivität muss dem vom Paul-Ehrlich-Institut festgelegten Stand der Technik (s. Spalte 4, analytische Sensitivität) entsprechen.</p>	<p>Die diagnostische Sensitivität ist an 400 positiven Proben gemäß GTS Tabelle 1 zu untersuchen.</p> <p>Alle Proben, die gleichzeitig für Anti-HBe Ak und/oder Anti-HBs Ak positiv sind, müssen erkannt werden (100% Sensitivität). Isoliert Anti-HBc Ak positive Proben müssen zur Abklärung mit mindestens 2 weiteren Anti-HBc Ak Tests vergleichend untersucht werden.</p>	< 1,40 IE/ml bezogen auf den WHO Standard (95/522)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht anzuwenden
HCV-RNA HIV-1-RNA HBV-DNA	<p>Proben aus der Präserokonversionsphase analog den Anforderungen in den CTS für qualitative NAT-Tests (10 Serokonversionspanels, jeweils beginnend mit einer negativen Probe und mit Intervallen < 7 Tage zwischen den Entnahmen)</p>	<p>Proben aus der Routine im Vergleich zu einem anderen CE- gekennzeichneten Verfahren. Kein Verpassen von Virusgenom - positiven Proben mit Konzentration oberhalb der deklarierten Sensitivitätsgrenze, Untersuchung des Einflusses von potentiell NAT hemmenden Agenzien/Substanzen</p> <p>Regelmäßiger Nachweis von 5.000 IU HCV-RNA/ml bzw. 10.000 IU HIV1-RNA/ml in der Einzelspende. Für die Berechnung dieser Sensitivität wird das Dreifache der 95% LOD zugrunde gelegt.</p>	Zu bestimmen als 95 % LOD in IE/ml (WHO-Standards)	<p>Erkennung von prävalenten Virus-Geno- und Subtypen mit Empfindlichkeit analog zu den entsprechenden WHO-Standards</p>

* Das Paul-Ehrlich-Institut legt im Hinblick auf die besonderen Anforderungen bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen kontinuierlich den Stand der Technik auf der Basis von vergleichenden Untersuchungen verfügbarer Testsysteme fest und entwickelt entsprechende Testkriterien, die veröffentlicht werden.

Ag = Antigen; Ak = Antikörper, GTS = Gemeinsame Technische Spezifikationen

Anlage 2. Anforderungen an die Chargenprüfung der in Anlage 1 aufgeführten Screening-Tests

Anforderungen	Einzureichende Dokumentation
<p>Gewährleistung gleichbleibender Qualität durch eine</p> <ul style="list-style-type: none">▪ chargenweise,▪ herstellerunabhängige und▪ experimentelle <p>Produktprüfung unter Einbeziehung</p> <ul style="list-style-type: none">▪ eines (Auftrags-) Labors der Benannten Stelle oder▪ eines ISO 17025/ISO 15189-akkreditierten Auftragslabor des Herstellers <p>gemäß folgender Prüfkriterien: GTS allgemeiner Grundsatz 3.4</p>	<ul style="list-style-type: none">▪ Genaue Beschreibung der Prüfmethodik, -proben- und -kriterien▪ Sensitivität: analytische Nachweisgrenze (z.B. NAT, Ag-Tests) oder▪ Richtigkeit (z.B. bei Antikörpertests)▪ Präzision

Anlage 3: Anforderungen an die Bestimmung der Serokonversions-Sensitivität von HIV-1/2-, HCV- und HBV-Tests, die als Screening-Tests bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen verwendet werden

Die Sensitivität der für die Blutspende bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen zu verwendenden Screening-Tests soll an mindestens 30 geeigneten Serokonversions-Verläufen ermittelt werden. Die Sensitivität muss mindestens dem vom Paul-Ehrlich-Institut ermittelten Stand der Technik entsprechen. Die Panels sind gemäß der Anforderungen der GTS auszuwählen (Anlage 1) und sollen die GTS Anforderungen 3.1.8.1 erfüllen, für HIV gelten zusätzlich die GTS Anforderungen 3.1.8.3.

1. Minimale Sensitivität von HIV-Tests (Anti-HIV-1/2- und HIV-Ag/Ak-Kombinationstests) mit Serokonversionen:

Beispiele für geeignete HIV-Serokonversionsverläufe, anhand derer die Mindestsensitivität ermittelt werden kann, sind:

- SeraCare/BBi PRB927, PRB929, PRB930, PRB932, PRB939 Ext, PRB952, PRB965, PRB966 sowie ZeptoMetrix 6240, 6243, 6244, 6245, 6246, 6247, 6248, 9022, 9010, 9012, 9014, 9017, 9018, 9034, 9033, 9021, 9020, 9023, 9025, 9032, 9030 und 12007.

Insgesamt enthalten diese Panels 341 Einzelabnahmen. Mit Ausnahme von Panel PRB930 beginnen alle zumindest mit einer HIV-1 p24 Antigen- und HIV-Antikörper-negativen Blutabnahme. 29 Panels enthalten HIV-1 p24- und/oder Antikörper-haltige Proben und sind somit sowohl für HIV Ag/Ak-Kombinationstests als auch für Anti-HIV-1/2 Tests geeignet. Lediglich Panel 9025 enthält keine Antikörper-reaktiven Proben. Mit sehr sensitiven HIV-Ag/Ak-Tests können bei den aufgelisteten Panels bis zu 134 Proben als reaktiv für HIV-1 p24 Antigen und/oder HIV- Antikörper nachgewiesen werden. Sensitive Anti-HIV-1/2 Tests können bis zu 89 Einzelabnahmen erkennen.

Ein Anti-HIV-1/2-Test, der noch akzeptabel wäre, müsste bei dieser Panelauswahl mindestens 65 Proben als reaktiv erkennen (das entspricht 49 % der mit HIV Ag/Ak-Tests detektierbaren Proben bzw. 73 % der Anti-HIV-1/2 Ak-positiven Proben).

Die Anforderung an die analytische Sensitivität von HIV Ag/Ak-Kombinationstests für HIV-1 p24-Antigen ist in Anlage 1 beschrieben.

2. Minimale Sensitivität von HBsAg-Tests mit Serokonversionen:

Beispiele für geeignete HBV-Serokonversions-Verläufe sind

- SeraCare/BBi PHM903, PHM911, PHM914, PHM916, PHM925, PHM926, PHM927, PHM928, PHM929, PHM930, PHM931, PHM932, PHM934, ZeptoMetrix 6271, 6272, 6273, 6274, 6275, 6279, 11000, 11001, 11002, 11003, 11006, 11007, 11008, 11009, 11011, 11012 und 11013.

Insgesamt enthalten diese Panels 331 Einzelabnahmen. Mit sensitiven HBsAg-Tests können bei diesen Panels 184 Proben als reaktiv nachgewiesen werden. Ein Test, der noch akzeptabel wäre, müsste bei dieser Panelauswahl mindestens 107 Proben (58 %) als positiv erkennen.

Die Anforderung an die analytische Sensitivität von HBsAg Tests ist in Anlage 1 beschrieben.

3. Minimale Sensitivität von Anti-HCV Ak Tests:

Zur Ermittlung der minimalen Sensitivität von Anti-HCV Ak Tests sind Serokonversions-Verläufe zu wählen, die unterschiedliche Antikörpermuster aufweisen (z.B. Anti-NS3 zuerst, Anti-Core zuerst und gemischte Antikörperprofile). Panels, die in der Frühphase der Infektion ausschließlich Antikörper gegen NS3 aufweisen, sollten in repräsentativer Anzahl vertreten sein.

Geeignet können die folgenden HCV-Serokonversionspanels sein:

- HCV-Panels, die nur Antikörper gegen Core aufweisen:
SeraCare/ BBI PHV#: 909, 912, 913, 914, 918, ZeptoMetrix 6216, donor 66011

- HCV-Panels, die nur Antikörper gegen NS3 aufweisen:
SeraCare/ BBI PHV#: 904, 905, 915; ZeptoMetrix 6212, 6224, 6225, 6228, 9047, donor 65345, donor 64273
- HCV-Panels, die bei der Serokonversion gemischte Antikörperprofile aufweisen:
SeraCare/ BBI PHV#: 906 (NS3/NS4), 907 (Core/NS3), 908 (NS3/NS4), 910 (Core/NS3/NS4), 916 (NS3/NS4), 919 (Core/NS3), 920 (Core/NS3); ZeptoMetrix 6211 (NS3/NS4), 6213 (NS3/Core), 6214 (NS3/NS4), 6222 (NS3/Core), 6226 (NS3/NS4/Core), 6227 (NS3/Core/NS5/NS4), 6229 (NS3/Core/NS5), 9045 (donor 64150; Core/NS4), 9054 (donor 66626; Core/NS3), 9055 (donor 66732; Core/NS3/NS4), und Donor 77890 (Core/NS3/NS4).

Die Bestimmung der Antikörperprofile der Serokonversionspanels wurden mit dem CHIRON RIBA HCV 3.0 SIA vorgenommen. Die Reihenfolge der in Klammern angegebenen Antigene spiegelt die Reihenfolge der im Verlauf der Serokonversionen aufgetretenen Antikörper wider.

Insgesamt enthalten alle HCV-Panels 337 Einzelabnahmen. Mit sehr sensitiven Anti-HCV-Ak Tests können bei diesen Panels maximal 128 Proben (100 %) als reaktiv nachgewiesen werden. Ein Anti-HCV-Ak Test, der noch akzeptabel wäre, müsste bei dieser Panelauswahl mindestens 90 Proben (70 %) als positiv erkennen.

Da es Anti-HCV Tests mit einer Schwäche bei der Erkennung von Proben und Serokonversionen gibt, die im betrachteten Verlauf nur Antikörper gegen NS-3 aufweisen, werden diese „NS3-Panels“ hier noch einmal gesondert betrachtet. Insgesamt enthalten die sog. „NS3-Panels“ 87 Einzelabnahmen, von denen 37 (100 %) mit den sensitivsten Anti-HCV Tests als positiv erkannt werden können. Ein für die Blutspende akzeptabler Test sollte mindestens 26 (70 %) der anti-NS3 positiven Proben als reaktiv erkennen.

Die Definition der analytischen Sensitivität von HCV Ag/Ak Tests ist momentan nicht möglich.