

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An die Inhaber der Zulassung von zellulären Blutkomponenten und gefrorenem Frischplasma sowie Inhaber von Genehmigungen von allogenen Stammzellzubereitungen nach §21a AMG

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte

Prof. Dr. med. M. Funk
Referatsleiter Pharmakovigilanz II

Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 3116
Fax +49 (0) 6103 77 1268
E-Mail pharmakovigilanz2@pei.de

07. Februar 2014

**hier: Abwehr von Arzneimittelrisiken
Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen (anti-HBc) im
Blutspendewesen**

Bezug: 1. Bescheid des Paul-Ehrlich-Instituts vom 08. Mai 2006 (Bundesanzeiger Nr.109 vom 13. Juni 2006, S. 4370)
2. Votum 42 des Arbeitskreises Blut im Hinblick auf Hepatitis B Infektionen vom 07.11.2012 (Aktualisierung der Voten 34 und 35)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach schriftlicher Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer durch das Paul-Ehrlich-Institut mit Schreiben vom 08. August 2013 ergeht folgender

Bescheid

1. Die Auflage zur Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc) im Blutspendewesen“ wird wie folgt neu formuliert. Zelluläre Blutkomponenten und gefrorene Frischplasmen (nachfolgend Blutkomponenten genannt) sowie allogene Stammzellzubereitungen im Sinne des § 21a AMG, die nicht einem geeigneten Verfahren zur Virusinaktivierung unterzogen wurden dürfen ab sofort nur noch in den Verkehr gebracht werden, wenn sie aus Spenden hergestellt sind, die mit negativem Ergebnis auf Antikörper gegen Hepatitis B-Core-Antigen (Anti-HBc) getes-



tet wurden. Fällt eine solche Anti-HBc-Testung im Screening reaktiv aus, ist eine Doppelbestimmung mit dem gleichen Testsystem durchzuführen. Wenn diese beiden weiteren Testungen ein eindeutig negatives Ergebnis erbringen, ist das gesamte Testergebnis als negativ anzusehen.

2. Eine im Screening HBsAg-negative und wiederholt Anti-HBc reaktive Blutspende darf zur Herstellung von Blutkomponenten nur verwendet werden, wenn zwei weitere, vom initialen verwendeten Screeningtest verschiedene Anti-HBc-Testsysteme (basierend auf einer 2:1-Entscheidung) und eine Testung auf HBV-Genome mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT; Mindestsensitivität ≤ 12 IU/ml) negative Testergebnisse ergeben. Anstelle der 2:1-Entscheidung kann bei Verfügbarkeit auch ein Anti-HBc-Bestätigungstest durchgeführt werden.
3. Die Spende darf für die Herstellung von Blutkomponenten nicht verwendet werden, wenn mit zwei der drei unterschiedlichen Anti-HBc-Testsystemen ein reaktives Ergebnis erhalten wurde, wenn ein Anti-HBc-Bestätigungstest positiv ausfiel oder wenn eine Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität ≤ 12 IU/ml) eine positive Reaktion ergab. In diesem Fall ist, soweit es sich um Blutspenden von sog. Dauerspendern handelt, ein Rückverfolgungsverfahren einzuleiten.
4. Die Spende von anti-HBc spezifisch reaktiv getesteten Personen darf für die Herstellung von Blutkomponenten nicht verwendet werden, solange virologische Kriterien nicht für eine ausgeheilte HBV Infektion sprechen. Ausgeheilt gilt eine HBV-Infektion bei einem negativen Ergebnis einer Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität ≤ 12 IU/ml) sowie einem Anti-HBs-Titer von ≥ 100 IU/L. Bei diesen anti-HBc spezifisch reaktiven Personen kann ein erneutes anti-HBc-Screening entfallen. Wird ein Spender unter den besagten Bedingungen wieder zugelassen, muss im Abstand von jeweils 2 Jahren erneut der Anti-HBs-Titer bestimmt werden. Wird hierbei ein Titer < 100 IU/L nachgewiesen, dürfen Spenden dieses Spenders nicht weiter zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden.
5. Die mit Bescheid vom 8. Mai 2006 (Bundesanzeiger Nr. 109 vom 13. Juni 2006, S. 4370) getroffenen Maßnahmen werden aufgehoben.
6. Die Entscheidung über die Kosten ergeht gesondert.

Die Auflagen werden nach § 28 Abs. 3 c Arzneimittelgesetz angeordnet und sind geboten, um das Risiko der Übertragung von Hepatitis-B-Viren durch die Anwendung der im Tenor genannten Arzneimittel weiter zu minimieren.

Die Änderung der mit Bescheid vom 8. Mai 2006 angeordneten Auflage ist geboten, da sich seit Einführung der Anti-HBc-Testung im Blutspende-Screening gezeigt hat, dass im Vergleich zu anderen serologischen Tests relativ häufig wiederholt reaktive Ergebnisse im Anti-HBc Screening auftreten. Da bislang ein Bestätigungstest für den Marker Anti-HBc kommerziell nicht verfügbar ist, führte ein wiederholt reaktiver Screening-Test zu einem vom Spender ausgehenden Rückverfolgungsverfahren. Dies führte in der Praxis der Blutspendeeinrichtungen zu einer unverhältnismäßig hohen Anzahl von Rückverfolgungsverfahren und Spenderausschlüssen. Die mit dem Votum 42 des AK Blut überarbeiteten Entscheidungs-Algorithmen erlauben in der Bestätigungstestung die Feststellung der Spezifität eines Anti-HBc-Testsystems. Dabei wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass es derzeit sowohl In-Haus entwickelte Anti-HBc-Bestätigungstests gibt als auch Bemühungen um die CE-Zertifizierung eines solchen Testsystems.

Wie die Erfahrungen mit der Anti-HBc Spender-Testung zeigen, entspricht das in der o.g. Auflage vom 8. Mai 2006 beschriebene Vorgehen für erstmals reaktive Anti-HBc-Ergebnisse bei Dauerspendern nicht mehr dem aktuellen Stand der Erkenntnisse. Jedes im Screening wiederholt reaktive Ergebnis eines Anti-HBc Tests sollte aber nach dem Stand der Wissenschaft abgeklärt werden. Unspezifische Ergebnisse müssen als solche nachgewiesen werden und sollten nicht zum Ausschluss eines Spenders führen. Die Spende darf, abweichend von den Bestätigungs-Algorithmen für Anti-HIV-1/2, Anti-HCV und HBsAg (Votum 34 AK Blut), bei einem nach dem Ergebnis der Bestätigungstestung unspezifischen Anti-HBc-Befund weiterhin zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden. Grund hierfür ist, dass eine Testung auf Anti-HBc im Vergleich zu den Tests auf Anti-HIV-1/2, Anti-HCV und HBsAg nicht der Erkennung einer wahrscheinlichen Infektiosität durch einen akut oder chronisch infizierten Spender dient, sondern eher als ein Marker für eine durchgemachte HBV-Infektion zu verstehen ist. Daher wird im Votum 42 zwischen der Abklärung der Spezifität einer Anti-HBc-Reaktivität und der Abklärung einer möglichen Infektiosität unterschieden.

Erstmals reaktive Anti-HBc Ergebnisse, die als spezifisch bestätigt wurden, lösen bei einem Dauerspender immer ein Rückverfolgungsverfahren aus; Spende und Spender sind zu sperren. Eine Wiedermöglichkeit zur Spende ist möglich, sofern negative Befunde für

HBsAg und HBV-Genom sowie ein Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L zeigen, dass die spendewillige Person immun und nicht mehr infektiös ist. Die Beibehaltung der mit der Auflage vom 8. Mai 2006 geforderten Nachtestung des Anti-HBs-Titers im Abstand von 2 Jahren dient der zusätzlichen Sicherheit. Die Möglichkeit der Wiederezulassung dieser Spender auch außerhalb der in der Richtlinie geforderten 5 Jahresfrist ist angemessen, da hierdurch einerseits die seit 2006 bestehende sinnvolle Regelung beibehalten bleibt und andererseits die dann zusätzliche vorgeschriebene Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität ≤ 12 IU/ml) eine ausreichende Sicherheit bietet, auch bei einer okkulten HBV-Infektion eine Übertragung zu verhindern.

Ansonsten entspricht dieser Bescheid in vollem Umfang den Vorgaben des Votums 42 des Arbeitskreises Blut vom 07.11.2012.

Dieses Votum wurde nach langer Diskussion in mehreren Sitzungen von Experten des Paul-Ehrlich-Instituts, der Landesbehörden und mehrerer Blutspende Einrichtungen aus allen Bereichen sowie Virologen verfasst. Da dieses Votum der bestmögliche Umgang mit unspezifischen anti-HBc Ergebnissen darstellt, wird eine erneute Änderung derzeit nicht für notwendig erachtet. So können die Einwände einiger pharmazeutischer Unternehmer, die bei spezifisch bestätigtem anti-HBc Befund und negativer PCR-Testung kein Rückverfolgungsverfahren fordern, nicht berücksichtigt werden. Auch die Umsetzung der Maßnahme mit Rechtskraft des Bescheides wird als angemessen angesehen. Die Voten des Arbeitskreises Blut entsprechen dem Stand von Wissenschaft und Technik. Eine verbindliche Festlegung des beschriebenen Vorgehens kann daher zeitnahe erfolgen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Dieser Verwaltungsakt gilt zwei Wochen nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger als bekannt gegeben.

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach diesem Zeitpunkt Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Straße 51 - 59, 63225 Langen, schriftlich oder zur Niederschrift zu erheben.

Hinweis:

Die Umsetzung der Anordnung ist dem Paul-Ehrlich-Institut, sofern noch nicht geschehen, durch Änderungsanzeige gemäß § 29 Abs. 1 Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) unverzüglich mitzuteilen. Falls der pharmazeutische Unternehmer eine Spenden-

Stammdokumentation eingereicht hat und diese vom Paul-Ehrlich-Institut bestätigt wurde, kann die Änderungsanzeige für diese Stammdokumentation erfolgen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. M. Funk
Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II, Paul-Ehrlich-Institut