Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 19. Februar 2013
BAnz AT 19.02.2013 B4

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Bekanntmachung
– Abwehr von Arzneimittelrisiken –
Anordnung von Auflagen nach § 28 zu den Zulassungen für zelluläre Blutkomponente und gefrorene Frischplasmen (Anordnung von Auflagen nach § 28 Absatz 3c des Arzneimittelgesetzes [AMG] zur Risikovorsorge für die Sicherheit von Blutkomponenten zur Transfusion und von Stammzellpräparaten zur hämatopoetischen Rekonstitution: Untersuchung auf HIV, HBV und HCV)

Vom 7. Januar 2013

Nach schriftlicher Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mit den Schreiben vom 20. Januar 2010 und 21. Dezember 2011 ergeht folgender

Bescheid

1. Bei der Herstellung von zellulären Blutkomponenten, therapeutischen Einzelplasmen und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution (kurz Blut- und Stammzellzubereitungen), die nach dem 1. Oktober 2013 zum Inverkehrbringen freigegeben werden, dürfen zur Untersuchung der Spender auf die Infektionsmarker HIV, HBV und HCV (sogenanntes Spender-Screening) nur solche Prüfverfahren 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 chargenbezogene Überprüfung entsprechend Anlage 2 durchgeführt wird.
2. Alle bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen verwendeten Prüfverfahren zur Untersuchung der Spender auf Infektionsmarker sind vom pharmazeutischen Unternehmer dem Paul-Ehrlich-Institut elektronisch an die Datenbank „Spendertestung“ unter der Internetadresse (www.tfg.pei.de/spendertestung) anzuzeigen.
3. Andere als die vom Paul-Ehrlich-Institut akzeptierten und in der Datenbank „Spendertestung“ hinterlegten Screening-Tests für HIV, HBV und HCV dürfen bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen nur nach vorheriger Zustimmung des Paul-Ehrlich-Instituts verwendet werden.
4. Bis zum 1. Juli 2013 müssen dem Paul-Ehrlich-Institut zu den o. g. derzeit verwendeten Screening-Tests Unterlagen vorgelegt werden, die belegen, dass die Anforderungen an die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität (Anlage 1) sowie an die chargenspezifische Überprüfung (Anlage 2) erfüllt sind. Nach positivem Abschluss der Bewertung werden die Tests in der Datenbank „Spendertestung“ hinterlegt und die Antragsteller erhalten eine schriftliche Bestätigung darüber, dass die o. g. Auflagen erfüllt wurden.
5. Dieser Bescheid gilt nicht für Blutkomponenten, die am 1. Oktober 2013 bereits hergestellt, aber aufgrund der noch nicht abgelaufenen Quarantänelagerungszeit noch nicht für den Verkehr freigegeben wurden. Diese Präparate dürfen zum Inverkehrbringen freigegeben werden, sofern nach Ablauf der Quarantänelagerungszeit die Untersuchung an einer nachfolgenden Spende oder Blutprobe desselben Spenders ein negatives Ergebnis mit Suchtests ergab, die die unter den Nummern 1 bis 4 genannten Anforderungen erfüllen.

Begründung

Die angeordneten Maßnahmen werden auf § 28 Absatz 3c 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 Risikovorsorge geboten ist.

Mit der Maßnahme soll sichergestellt werden, dass bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen die Prüfverfahren zum Nachweis von Infektionen mit HIV, HBV und HCV dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen.

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

Umsetzung der Maßnahme

In **Anlage 1** sind die Anforderungen formuliert, die Prüfverfahren erfüllen müssen, die für die Spender-Untersuchung bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen eingesetzt werden sollen. Die aufgeführten Kriterien berücksichtigen die aktuellen „Gemeinsamen Technischen Spezifikationen“ (GTS) der Richtlinie 98/79/EG (Entscheidung der Kommission vom 27. November 2009 [2009/886/EG]) und konkretisieren bestimmte Aspekte, die für eine dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechende Prüfung der betroffenen Arzneimittel erforderlich sind. In der Anlage wird

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

anhand der dort genannten Anforderungen spezifiziert, wie der derzeitige Stand von Wissenschaft und Technik definiert ist und wie die Einhaltung der Anforderungen (Spezifikationen) zu gewährleisten ist.

In **Anlage 2** sind die Anforderungen an die chargenbezogene Eignung der in Anlage 1 aufgeführten Screening-Tests beschrieben.

Anlage 3 konkretisiert die Anforderungen an die Mindestsensitivität von serologischen Screening-Tests anhand der Reaktivität von bekannten Serokonversionspanels.

Anlage 4 beschreibt die beim PEI einzureichende Dokumentation.

Die gemäß Nummer 2 des Bescheides angeordnete Anzeige aller aktuell verwendeten Screening-Tests erfolgt bis spätestens zum 1. Juli 2013 elektronisch unter der Adresse www.tfg.pei.de/spendertestung an die Datenbank „Spendertestung". Die Daten werden für Dritte unzugänglich SSL-verschlüsselt übertragen.

Das PEI prüft, ob Unterlagen entsprechend den Anlagen 1 und 2 vorliegen und fordert ggf. die Vorlage fehlender Unterlagen nach.

Nach Prüfung der zu den angezeigten Tests vorliegenden Unterlagen bestätigt das PEI die Eignung der Tests gemäß Nummer 1 der Anordnung.

Spätestens ab dem 1. Oktober 2013 sind in der Datenbank „Spendertestung“ nur solche Tests für das Spenderscreening auf HBV, HCV und HIV hinterlegt, die die Anforderungen der vorliegenden Anordnung erfüllen.

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-Mail-Adresse 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.

Jeder Testwechsel ist in der Datenbank „Spendertestung“ elektronisch anzuzeigen. Für NAT-Tests sind ggf. zusätzliche Unterlagen entsprechend den „Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von NAT zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Blutspenden“ einzureichen (www.pei.de/spendertestung). Beabsichtigt eine Einrichtung im Folgenden andere als die in der Datenbank „Spendertestung“ hinterlegten Tests zum Screening einzusetzen, müssen für die entsprechende Änderungsanzeige die vollständige Testbezeichnung mit Artikelnummer und der Name des Testherstellers von der bevollmächtigten Person (s. o.) in die Datenbank eingetragen werden. Die bevollmächtigte Person erhält einen aus den eingetragenen Daten generierten Vordruck für Änderungsanzeigen, der unterschrieben an das PEI zu senden ist.

Die in der Datenbank „Spendertestung“ hinterlegten Screening-Tests werden vom Paul-Ehrlich-Institut kontinuierlich entsprechend dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik überprüft. Die dafür verwendete Methode und die Definition des aktuellen Stands von Wissenschaft und Technik für die einzelnen Untersuchungsparameter sind in Anlage 3 dargestellt. Dasselbe gilt für alle derzeit im Spenderscreening eingesetzten, vom Paul-Ehrlich-Institut überprüften und akzeptierten In-Haus NAT-Tests bzw. CE-gekennzeichneten quantitativen NAT-Testsystemen. 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 hiesigen Auflage nach § 30 Absatz 2 Nummer 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.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach seiner Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, schriftlich oder zur Niederschrift zu erheben.

Langen, den 7. Januar 2013

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Prof. Dr. K. Cichutek

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 Test mit akzeptabler Leistung (s. Anlage 3) ermittelt werden. Die ermittelte Sensitivität muss dem vom Paul-Ehrlich-Institut festgelegten Stand von Wissenschaft und 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.	Nicht anwendbar	– 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)	– 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	– Erkennung der HCV-Genotypen 1 – 6
HBsAg		Für HBsAg soll der Test eine Gesamtleistung erbringen, die dem Stand der Technik entspricht.	< 0,1 IE/ml bezogen auf den WHO-Standard (00/588)	– Sensitivität für HBV-Genotypen bzw. HBsAg-Subtypen soll vergleichbar zu Genotyp A sein – Erkennung bekannter HBsAg-Mutanten
Anti-HBc Ak	Untersuchung von mehreren aussagekräftigen Serokonversions-Panels mit Anti-HBc Ak Verlauf. Die ermittelte Sensitivität muss dem vom Paul-Ehrlich-Institut festgelegten Stand der Technik (s. Spalte 4, analytische Sensitivität) entsprechen.	Die diagnostische Sensitivität ist an 400 positiven Proben gemäß GTS Tabelle 1 zu untersuchen. 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.	< 1,40 IE/ml bezogen auf den WHO-Standard (95/522)	– Nicht anzuwenden

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de
Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 19. Februar 2013
BAnz AT 19.02.2013 B4

Parameter	Serokonversions-Sensitivität	Diagnostische Sensitivität	Analytische Sensitivität	Geno-, Subtypen-, Mutantenerkennung
HCV-RNA HIV-1-RNA HBV-DNA	Proben aus der Präserokonversionsphase analog den Anforderungen in den GTS für qualitative NAT-Tests (10 Serokonversionspanels, jeweils beginnend mit einer negativen Probe und mit Intervallen < 7 Tage zwischen den Entnahmen).	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. 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.	Zu bestimmen als 95 % LOD in IE/ml (WHO-Standards)	Erkennung von prävalenten Virus-Geno- und Subtypen mit Empfindlichkeit analog zu den entsprechenden WHO-Standards

* Das Paul-Ehrlich-Institut legt im Hinblick auf die besonderen Anforderungen bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen kontinuierlich den jeweiligen Stand von Wissenschaft und 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

Erläuterungen zur Anlage 1

– Parameter HBsAg

Die von den GTS geforderte analytische Sensitivität von < 0,13 IE/ml entsprechen den vom PEI verlangten 0,1 IE/ml plus einer Fehlervariation von 0,03 IE/ml, die die üblichen Chargenschwankungen von HBsAg-Tests beinhaltet. Da der Stand der Technik für die Serokonversions-Sensitivität zudem mit den 0,1 IE/ml korreliert, ist eine Angleichung der analytischen Sensitivität gerechtfertigt.

– Parameter Anti-HBc-Ak

Mit der frühen Detektion von anti-HBc soll eine Überlappung mit der Detektion von HBsAg sichergestellt werden, um die Entstehung eines zweiten diagnostischen Fensters zu vermeiden. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Serokonversionspanels mit anti-HBc-Verlauf wird die Verwendung von Serokonversionspanel mit anti-HBc-Verlauf ohne die Angabe der genauen Panelanzahl verlangt. Bei kommerziellen Panelanbietern können zurzeit > 10 Panels erworben werden.

Die diagnostische Sensitivität soll an 400 positiven Proben dargelegt werden. Diese Proben sind so auszuwählen, dass sie verschiedene Stadien der Infektion widerspiegeln (sowohl das akute HBV Stadium mit HBsAg Nachweis, wie auch das chronische Stadium mit fehlendem HBsAg Nachweis; das entspricht dem GTS Prinzip 3.1.7). Allgemein gelten die Regeln wie sie in den GTS (Grundsatz 3.1.5 Bewertung abweichender Testergebnisse mit Hilfe der Verwendung eines alternativen Verfahrens oder Markers) beschrieben werden. Die Forderung einer hundertprozentigen Sensitivität bezieht sich auf die Proben, die gleichzeitig für anti-HBe Ak und/oder anti-HBs Ak positiv sind. Dies entspricht den GTS Tabelle 1 (Diagnostische Sensitivität/Positive Proben/„einschließlich Bewertung anderer HBV-Marker).

Bei Proben mit anti-HBc als einzigem positivem HBV-Marker (isoliert anti-HBc Ak positive Proben) die in weiteren anti-HBc-Tests grenzwertig oder negativ reagieren, muss eine Abklärung mit mindestens 2 weiteren anti-HBc Ak Tests erfolgen. Dies steht im Einklang mit GTS Grundsatz 3.1.8.2 und GTS Grundsatz 3.1.5.

Inzwischen ist von der WHO ein Internationaler Anti-HBc Standard zur Verfügung gestellt worden (NIBSC code 95/522). Der genannte Grenzwert < 1,40 IE/ml stellt eine Anpassung an die Einführung des neuen internationalen Anti-HBc Standards dar.

– Parameter Anti-HCV und HCV Ag/Ab

Die Entwicklung von Antikörpern gegen HCV beginnt etwa hälftig gegen HCV Core oder HCV NS3-Antigen. Die Auswahl der Serokonversionspanels zur diagnostischen Erprobung der Anti-HCV Erkennung soll dies berücksichtigen. Mit der Vorgabe soll erstens eine ausreichende Sensitivität in der frühen Infektionsphase auch für anti-NS3

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

belegt werden und zweitens verhindert werden, dass Anti-HCV oder HCV Ag/Ab Kombinationstests verwendet werden, die eine mangelhafte Erkennung von sog. „NS3 only Proben“ haben. Dies steht im Einklang mit GTS Grundsatz 3.1.7 und Tabelle 1.

Die Definition der HCV Genotypen wurde abweichend von den GTS vorgenommen, da der HCV Genotyp 5 vorwiegend in Südafrika vorkommt, während der Genotyp 6 weiter verbreitet und besser verfügbar ist.

– Parameter Anti-HIV-1/2 Ak und HIV Ag/Ak

Die Bestätigung eines reaktiven HIV Screeningtests durch Immunoblots entspricht dem Standard für die HIV-Diagnostik. Gemäß GTS Prinzip 3.1.8.3. muss für alle Proben der HIV-Serokonversion ein positiver Befund angezeigt werden. Zur Detektion von HIV p24 Antigen bei den kombinierten HIV Antigen/Antikörper Tests soll die Reaktivität für unterschiedliche HIV-1 Subtypen einschließlich Gruppe O und die Detektion von HIV-2 untersucht werden (GTS Prinzip 3.2 und Tabelle 5). Angaben zur Kreuz-Reaktivität mit dem HIV-2 p26 Antigen sollen gemacht werden.

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Anlage 2

Anforderungen
an die Chargenprüfung der in Anlage 1 aufgeführten Spender-Suchtests

Anforderungen	Einzureichende Dokumentation
Gewährleistung gleichbleibender Qualität durch eine – chargenweise, – Hersteller-unabhängige und – experimentelle Prüfung unter Einbeziehung – eines (Auftrags-) Labors der Benannten Stelle oder – eines ISO 17025- oder ISO 15189-akkreditierten Prüflabors oder – eines durch eine zuständige Behörde anerkannten Prüflabors des Herstellers gemäß folgender Prüfkriterien: GTS allgemeiner 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

Anlage 3

Anforderungen an die Bestimmung der Serokonversions-Sensitivität
von serologischen HIV-1/2-, HCV- und HBV-Tests, die als Spender-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 Antikörper-

profile). 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.

Die aufgelisteten Panels sind Beispiele für Testpanels mit denen die Serokonversions-Sensitivität ausreichend genau bestimmt werden kann. Die dargestellten Panels sind mit einer Vielzahl verfügbarer serologischer Spender-Suchtests vergleichend untersucht worden und geben den momentanen Stand der Technik wieder bzw. bilden eine objektive Datenbasis. Wichtig für den Nachweis des Standes der Technik ist GTS Grundsatz 3.1.4 und 3.1.8, d. h. der direkte Vergleich mit einem Produkt, das dem Stand der Technik entspricht und dass die diagnostische Sensitivität von Produkten während der Serokonversion dem Stand der Technik entspricht.

Anlage 4

Anforderungen
an die einzureichende Dokumentation von Prüfverfahren zur Spender-Untersuchung auf HIV, HBV und HCV

Die zentrale Referenzdokumentation soll zusammenfassende Daten über jeden Spender-Screening-Test, der bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen zur Spenderuntersuchung zur Anwendung kommen kann, enthalten. Insbesondere sind dies:

1. Hersteller des Prüfverfahrens und ggf. Vertreiber in Deutschland.
2. Testname, wie auf Behältnis- und Verpackungsetiketten sowie der Gebrauchsanweisung angegeben.
3. Eine aussagekräftige Beschreibung des Testprinzips:
   - Bei serologischen Spender-Screening-Tests:

     einschließlich der präzisen Benennung der verwendeten immunologischen Komponenten.
   - Bei NAT-Tests:

     mit Angabe des Extraktions-, Amplifikations- und Detektionsverfahrens (einschließlich optionaler Verfahren)
4. Eine Auflistung von Gerätesystemen, für die der Test validiert wurde.
5. Eine aktuelle Version der Gebrauchsanweisung.
6. Daten und Berichte aus den Studien zur Leistungsbewertung, aufbereitet entsprechend der Anforderungen an das Designdossier nach Anhang IV der Richtlinie 98/79/EG.

   Die Daten sollen belegen, dass
   - die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen (GTS) gemäß Entscheidung der Kommission 2009/886/EG konkretisiert durch die zusätzlichen Anforderungen entsprechend der Anlage 1 dieses Bescheids und
   - die grundlegenden Anforderungen aus Anhang I Abschnitt A 3 der Richtlinie 98/79/EG

     erfüllt sind.