

Федеральное ведомство сывороток и вакцин

Всем фармацевтическим учреждениям,
получающим или изготавливающим кровь
или ее компоненты

Для информации принимающих участие в
плане поэтапного обследования

Ваш №	AZ	Телефон	Телефакс	Дата
	S/2-23 600	06103-3115	06103-1268	20.01.2009

Защита от рисков применения лекарственных средств при выполнении плана мероприятий способом поэтапного обследования, этап 1:

Здесь: Обмен научной информацией для обеспечения стандарта качества диагностики In-Vitro (IVD, т.е. в лабораторных условиях) для службы крови и для предупреждения рисков при тестировании доноров крови.

Уважаемые Дамы и Господа,

Институт Пауля-Эрлиха хотел бы вступить с Вами в процесс обмена информацией, чтобы удостовериться, каким образом стандарт качества, применяемый к SE маркированным диагностическим тестам, предназначенным для использования в службе крови, может гарантировать безопасность донорской крови и приготовления компонентов крови в дальнейшем.

Для обеспечения инфекционной безопасности компонентов крови в Германии для проведения скрининга доноров крови следует применять только такие системы, которые соответствуют требуемым техническим стандартам.

Существующий в настоящий момент времени опыт с SE маркировкой тест-систем для диагностики in vitro показал, что иногда SE маркировку получали тесты, которые не соответствовали современным достижениям науки и техники. Имеется обоснованное подозрение, что стандарт качества Европейского Союза для IVD тестов (диагностика in vitro, проводимая в лабораторных условиях), требования которого приведены в Технических Условиях (CTS) и в Директиве 98/79/ЕС, на практике не соблюдается одинаково, в полном объеме, для всех тестов. Опыт Института Пауля-Эрлиха также показал, что несмотря на усилия служб обеспечения качества, существующих на предприятиях, имеются случаи производства некачественных серий диагностических препаратов. Дополнительно, с точки зрения Института Пауля-Эрлиха, в Европейском Союзе существует проблема обеспечения безопасности донорской крови, заключающаяся в том, что проверка выпускаемых производителем серий IVD тест-систем проводится не единообразно, что не гарантирует использование исключительно серий IVD препаратов стабильного качества.

По вышеуказанным причинам Институт Пауля-Эрлиха хочет выяснить, требуются ли меры по упреждению рисков, связанных с применением IVD тест-систем с недостаточной чувствительностью или недостаточно стабильного качества, которые не обеспечивают соблюдение гарантии безопасности при заборе крови и приготовлении компонентов крови.

Институт Пауля-Эрлиха намерен составить перечень IVD тест-систем, предназначенных для выявления HIV (ВИЧ), HBV (вирус Гепатита В) и HCV (вирус Гепатита С) инфекций, которые с одной стороны соответствуют последним достижениям науки и техники, а с другой стороны соответствуют особым требованиям, применяемым при обследовании донорской крови. В будущем для исследования донорской крови и ее компонентов, могут быть применены только те IVD тесты, которые будут включены в перечень Института Пауля-Эрлиха.

В качестве меры для предотвращения рисков при тестировании донорской крови необходимо, во-первых, определить достаточный уровень чувствительности тестов, а во-вторых, стремиться к достаточному качеству каждой серии IVD тест-систем.

Институт Пауля-Эрлиха может включить тест-системы, которые производит Ваша организация, в уже существующий перечень Института при условии, что они соответствуют приведенным ниже критериям.

Критерии в основном соответствуют уже действующим Техническим Условиям (CTS), применяемым к технологиям, основанным на современных достижениях науки и техники, существующим с момента последней переоценки в 1998г. в соответствии с правовыми нормами, регулирующими изготовление и применение лекарственных средств в Германии, и поддерживающихся рекомендациями Директивы 98/79/ЕС.

Оценочные критерии для IVD тест-систем устанавливаются при сравнительном тестировании всех известных Институту Пауля-Эрлиха скрининговых тестов с использованием как минимум 30 сероконверсионных панелей. Кроме того, в рекомендованный перечень IVD-тестов войдут только те тест-системы, для которых будет производиться независимая экспертиза выпускаемых серий. Перечень тест-систем, одобренных для использования при приготовлении компонентов крови, должен непрерывно пополняться и приводится в соответствие с современным уровнем науки и техники.

Минимальные требования к стандарту качества должны устанавливаться на основании следующих критериев:

- чувствительность IVD тест-систем на ранней стадии инфекции должна оцениваться с помощью тестирования образцов сероконверсионных панелей. Сероконверсионные панели должны подбираться таким образом, чтобы они могли показать различия в чувствительности тестов (т.е., должны начинаться с отрицательных образцов, интервалы между заборами образцов должны быть минимальными). Каждая из вновь исследуемых тест-систем сравнивается с тест-системами, уже прошедшими оценку и внесенными в перечень IVD-тест-систем института Пауля-Эрлиха. Наиболее чувствительный тест каждый раз будет использоваться в качестве эталона, ему присваивается величина нуль. Для других тестов определяется число образцов сероконверсионных панелей, которые не были определены как положительные, затем рассчитывается индекс для всех исследованных панелей (образцы, не определенные как позитивные/сероконверсионная панель). Дополнительно определяется задержка (в днях) в выявлении соответствующего маркера в сравнении с самым чувствительным тестом (количество дней с момента первого забора до определения первого позитивного образца/сероконверсионные панели).

Уровень чувствительности теста считается достаточным если его индекс чувствительности равен индексу чувствительности хотя бы одного теста, уже внесенного в перечень IVD-тест-систем института Пауля-Эрлиха.

- для некоторых маркеров (например, HBsAg, anti-HBc, HIV-1 p24 Antigen, HCV RNA, HIV-1 RNA) должна быть определена аналитическая чувствительность с помощью национальных или международных стандартов.

- достоверная диагностическая чувствительность IVD тест-систем для образцов, которые определены и подтверждены как положительные (все серологически подтвержденные образцы определены как положительные).

- достоверное определение доминирующих вариантов или генотипов вируса и распознавание важных мутантов (например, HBsAg G 145R-мутация).

- для обеспечения стабильности качества серий выпускаемых тест-систем, в соответствии с Директивой 98/79/ЕС, качество каждой партии должно быть подтверждено независимой от изготовителя экспертизой.

⇒ проведенные изготовителем проверки партий недостаточны для доказательства стабильности партий. Проверка партий должна быть произведена уполномоченной организацией или лабораторией, назначенной уполномоченной организацией или изготовителем. Испытания в уполномоченной организации или лаборатории должны проводиться экспериментально (так называемое «влажное тестирование» = «wet-testing»).

Проверка только документации производителя, составляющей досье на серию препарата, или только наблюдение уполномоченной организацией или лабораторией за испытаниями серии препарата, проводимыми изготовителем, (так называемое «тестирование при свидетелях» = «witness-testing») недостаточны.

⇒ если назначенная инстанция не занимается проверкой серии самостоятельно, либо поручает проверку уполномоченной лаборатории, изготовитель также должен дать от себя поручение этой лаборатории. Данная лаборатория должна быть аккредитована по ISO 17025 и/или ISO 15189. В договоре с испытательной лабораторией следует указать, что изготовитель не имеет права оказывать влияние на проведение испытаний и на интерпретацию их результатов, и что изготовителю должно быть выдано свидетельство или сертификат о результатах проведенных испытаний. Проведение оценочных испытаний серии препарата уполномоченной лабораторией должно быть описано в договоре как можно точнее (методика проведения испытаний, используемые образцы и применяемые критерии проверки).

⇒ независимая экспертиза партии должна удовлетворять следующим требованиям:

1. Экспериментальная проверка серии препарата в уполномоченной организации или лаборатории должна оценивать порог аналитической чувствительности (например, NAT, AG-тесты), достоверность полученного результата (например, тест на антитела), а также прецизионность.

2. Уполномоченная организация или уполномоченная ею лаборатория, или, при необходимости, включенная в процесс инстанция должна определить спецификации, которые послужат мерилем для разрешения к выпуску проверенной партии.

3. Анализ результатов должен быть задокументирован и представлен в хронологическом порядке таким образом, чтобы систематические отклонения качества оцениваемых серий были легко выявляемыми.

4. Проверка документов по контролю качества (QC-документов) изготовителя должна проводиться в соответствии с общепринятыми принципами согласно разделу 3.4 Приложения CTS.

⇒ чтобы быть внесенным в перечень рекомендованных IVD-тест-систем, изготовитель соответствующего теста должен документально подтвердить Институту им. Пауля-Эрлиха соблюдение выше приведенных критериев. Институт Пауля-Эрлиха однократно проверяет с целью включения в IVD-перечень, пригодны ли проведенные уполномоченной лабораторией испытания, для подтверждения стабильного качества серии и соответствия современному уровню научных достижений.

⇒ Учреждения, работающие с донорской кровью, должны требовать от изготовителя и уполномоченной лаборатории разрешающие сертификаты для каждой серии закупаемых ими тестов и сохранять их в дальнейшем.

- В соответствии с немецким законом о медицинских изделиях (§3 21), “in house” тесты для IVD диагностики, произведенные в лабораториях медицинских учреждений, определены как IVD тесты, допущенные к использованию только в этих лабораториях. Эти тесты не производятся в промышленных масштабах и не продаются на рынке. Для таких “in house” тестов для IVD диагностики (практически это применимо только NAT тестам) также должны предъявляться валидационные требования института Пауля-Эрлиха (http://www.pei.de/cin_180/nn_154580/DE/infos/pu/03-zulassung-human/06-blut/validierung-hcv-nat.html?_nnn=true)

В таблице 1 представлены требования, которым должны соответствовать скрининговые тесты. Приведенные в таблице 1 критерии касаются в основном чувствительности и регулярного контроля серий. Требования к оценке специфичности, представленные в таблице, недостаточны и должны быть исследованы в соответствии с CTS.

В таблице 2 перечислены тест- системы, которые уже прошли оценку Институтом Пауля-Эрлиха и соответствуют выше названным требованиям. Этот предварительный перечень составлен в алфавитном порядке , а не по результатам исследования (рейтинг). Перечень опубликован на интернет-странице Института Пауля-Эрлиха (www.pei.de) и постоянно обновляется.

Когда будет обеспечено применение запланированной меры на практике для всех фармацевтических учреждений, которые получают кровь или ее компоненты, они будут обязаны применять исключительно тест- системы, которые соответствуют определенному минимальному стандарту качества и подлежат регулярным испытаниям серий, проводимым внешними инстанциями. Решение об использовании нового теста должно быть представлено в Институт Пауля-Эрлиха для проведения оценки и, при соответствии установленным критериям, этот тест будет внесен в перечень Института.

Перед возможным практическим применением соответствующей меры просим Вас до 28.02.2010 ответить на следующие вопросы Института Пауля-Эрлиха:

- 1) Применяются ли в вашем учреждении донорской крови тесты, которые не включены в прилагаемый (предварительный) перечень?
- 2) Имеются ли с Вашей точки зрения возражения против планируемой процедуры Института Пауля-Эрлиха?
- 3) Какие дополнительные вопросы должны быть прояснены, чтобы применить на практике планируемую меру?
- 4) Какой срок переходного периода Вы считаете для себя приемлемым?

С дружеским приветом

По поручению

(подпись)

Др. Маркус Функ

Руководитель специализированной группы фармаконадзора II

Приложение: Таблица 1: Требуемые минимальные стандарты

Таблица 2а/2б: Предварительный перечень оцененных в настоящее время

Испытательной лабораторией Института Пауля-Эрлиха тестов для

IVD-диагностики.

Таблица 1: Требуемые минимальные стандарты для скрининг-тестов донорской крови

Параметр	Чувствительность к сероконверсии	Диагностическая чувствительность	Аналитическая чувствительность	Распознавание гено-субтипов-мутантов	Проверка партий
Anti-HIV ½	Соответствие последним достижениям науки и техники	Определение всех подтвержденных позитивных образцов как позитивные	Не применяется	Распознавание HIV 1 подтипов, включая группу 0, распознавание HIV 2	<p>Обеспечение стабильного качества за счет проверки продукта</p> <ul style="list-style-type: none"> по партиям независимой от производителя экспертизы и экспериментальных тестирования серии продукта: уполномоченной инстанцией назначенной уполномоченной инстанцией уполномоченной лабораторией или аккредитованной по ISO 17025/ISO 15189 уполномоченной изготовителем лабораторией <p>согласно следующим критериям контроля:</p> <ul style="list-style-type: none"> Технические Условия общие принципы 3.4 Точное описание методики проведения испытаний, используемых образцов и применяемых критериев Чувствительность: аналитический порог (например, NAT, Ag тесты) или достоверность (например, в тестах на антитела) Точность измерений.
HIV Ag/Ab	Тестирование образцов 30 соответствующих сероконверсионных панелей и расчет индекса чувствительности:		HIV-Ag ВОЗ стандарт (90/636)	Распознавание HIV 1 p24 Ag подтипов	
Anti-HCV			Не применяется	Распознавание HCV генотипов 1-6	
HbsAg	ложно-отрицательные (n)/ панель (n) или количество дней с момента первого забора до определения первого позитивного образца (n)/ панель (n) У Anti-HCV, кроме того, сбалансированное детектирование анти-core и анти NS3	Достаточная чувствительность при затажном и хроническом процессе в сравнении с допущенным тестом	<0,1 МЕ/мл (международных единиц/мл) ВОЗ стандарт (00/588)	Распознавание HBV-генотипов A-F или HbsAg подтипов и значимых мутантов	
Anti-HBc	Сероконверсионные панели, если доступны	100% чувствительность для anti-HBc позитивных образцов, которые одновременно позитивны на anti-HBe и/или anti -HBs Достаточная чувствительность для слабо положительных образцов, которые являются «anti-HBc alone», в сравнении с другими anti-HBc тестами	<1,40 МЕ/мл ВОЗ стандарт (95/522)	Не применяется	
HCV-RNA HIV-1-RNA HBV-DNA	Образцы до начала сероконверсии	Исследование влияния потенциальных NAT ингибирующих агентов/субстанций	95% LOD в МЕ/мл ВОЗ стандарты	Распознавание превалирующих генотипов и субтипов вирусов чувствительностью аналогичной чувствительности при определении ВОЗ стандартов	

Для NAT-тестов (“in house”) действуют требования валидации Института Пауля-Эрлиха:

- Валидационная оценка Институтом Пауля-Эрлиха,
- проведение run контроля,
- участие и в сравнительных испытаниях Института Пауля-Эрлиха.

SE маркированные количественные NAT тесты, принятые институтом П. Эрлиха в качестве скрининговых тестов (off label use), все без исключения были проверены. Они контролируются в рамках сравнительных межлабораторных испытаний, а серии тестируются аккредитованной испытательной лабораторией.

Таблица 2а: Предварительный перечень оцененных испытательной лабораторией IVD-диагностики Института Пауля-Эрлиха серологических тестов, которые могут быть использованы для скрининг-тестов донорской крови (в алфавитном порядке)

Маркер	In vitro-диагностика	Изготовитель	Идентификационный номер
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	Biolest 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

Маркер	In vitro-диагностика	Изготовитель	Идентификационный номер
HCV Ab	ADVIA Centaur HCV ReadyPack	Siemens Diagnostics	03438099
HCV Ab	anti-HCV ELISA	Human GmbH	51250
HCV Ab	ARCHITEGT 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 SAvе	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

Маркер	In vitro-диагностика	Изготовитель	Идентификационный номер
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	7A10-22
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	Immulite 2000 (2500) HBsAg	Siemens Diagnostics	L2KHB2, L2KHB6
HBsAg	Immulite 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

Маркер	In vitro-диагностика	Изготовитель	Идентификационный номер
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	Blokit S. A.	3000-1102
Anti-HBc	Eiecsys Anti-HBc	Roche Diagnostics	11820559
Anti-HBc	Enzygnost Anti-HBc monoclonal	Siemens Diagnostics	OUWE
Anti-HBc	Immulite 2000 (2500) Anti-HBc	Siemens Diagnostics	L2KHC2, L2KHC6
Anti-HBc	Immulite 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

Таблица 2б: Предварительный список оцененных лабораторией IVD- диагностики Института Пауля-Эрлиха NAT-тестов, которые могут быть использованы для скрининг-тестов донорской крови (в алфавитном порядке)

Название теста	Изготовитель	Идентиф. номер	Маркер
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

* Максимальное количество проб сданной крови в депо крови зависит от установленного порога чувствительности для HCV-и HIV-1-RNA в пересчете на одну пробу (см. также:

<http://www.pei.de/c/n180/nn154580/DE/infos/oul03-zuIassung-human/06-bIut/validierung-hcvnat.html?nnn=true>).