Patho Guard Consult

Restrisiko bei Plasmaspenden
hinsichtlich Viruslast von blutübertragbaren Viren

Dr. Albrecht Gröner
PathoGuard Consult
info@patho-guard.com

Patho Guard Consult

Restrisiko - I

- Gefährdung von Arbeitnehmers durch biologische Arbeitsstoffe
  - von Viren ausgehendes Infektionsrisiko für gesunde Beschäftigte ist maßgebend für die Einstufung in Risikogruppen 2 bis 4. Viren, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie beim Menschen eine Infektionskrankheit verursachen, sind der Risikogruppe 1 zugeordnet
    - Risikominimierung durch entsprechende bauliche, technische und organisatorische sowie persönliche Schutzmaßnahmen basierend auf Gefährdungsbeurteilung (vgl. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe [TRBA] 100)
    - Mitarbeiter bei der Blut/Plasmaspende, Spendentestung, Herstellung des Fraktionierpools und nachfolgenden Herstellungsschritten von Plasmaderivaten (bis effektiver Virusreduktionsschritt im Herstellungsverfahren)

Patho Guard Consult

Restrisiko - II

- Gefährdung von mit Plasmaderivaten behandelten Patienten
  - hohe Viruslast in Spenden und/oder hohe Inzidenzrate
    ➡ hohe Viruslast in Plasmapool zur Fraktionierung
  - Risikominimierung durch Ausschluss epidemiologischer „Hot Spots“ in der Spenderpopulation
  - Risikominimierung durch Spenden-Testung
  - Risikominimierung durch Freigabe ausschließlich nicht-reaktiver Plasmapools zur Fraktionierung
- Restrisiko: Spender / Spenden mit Viren auf die nicht getestet wird

Patho Guard Consult

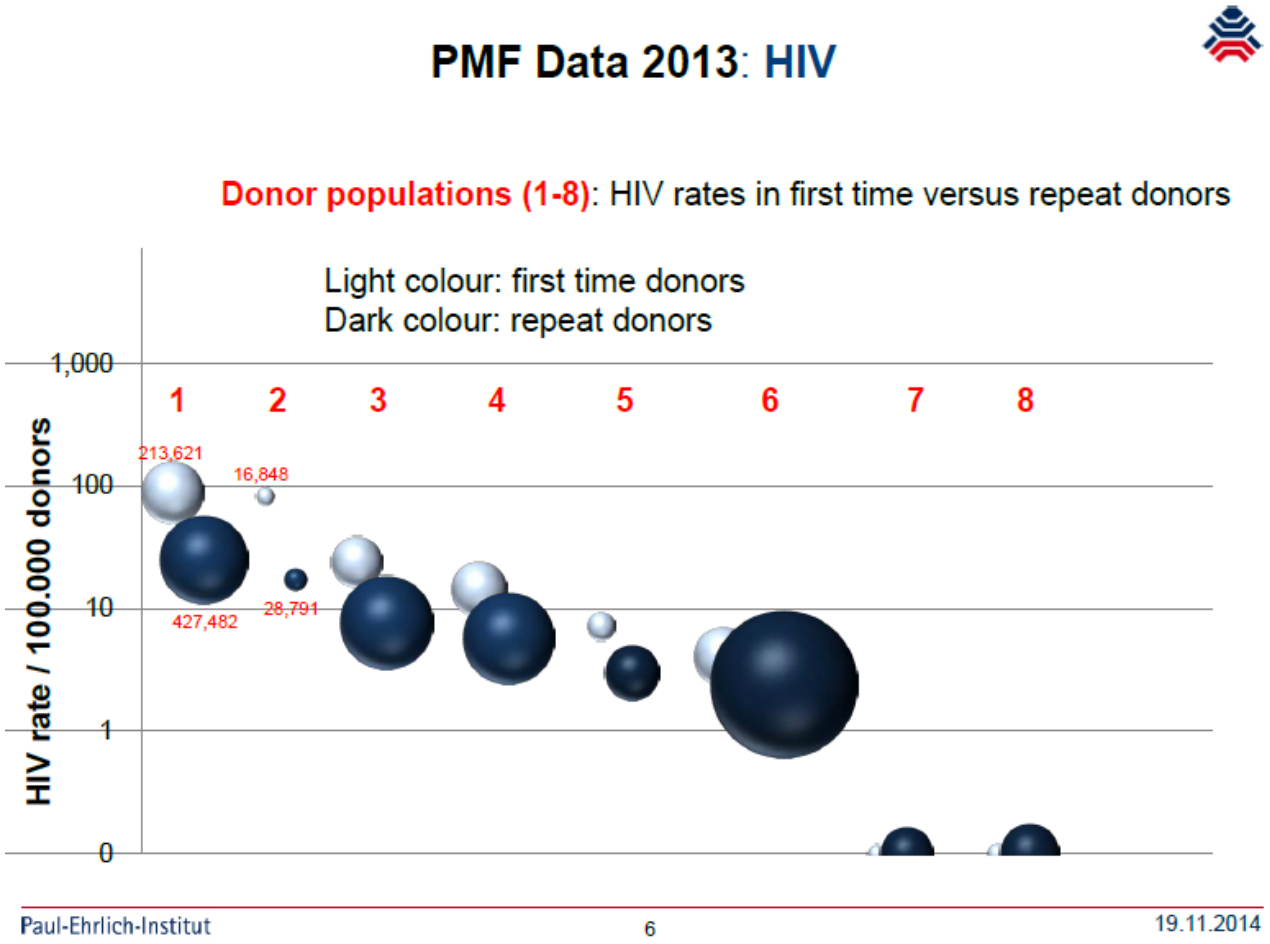
EMA - PMF Epidemiology Industry Experts Nov 2014

- Sammeln und Bewertung epidemiologischer Daten komplementär zu anderen Sicherheitsmaßnahmen
- Kein Plasma von Risiko-Populationen
- Epidemiologie unterschiedlich bei verschiedenen Ländern / Regionen
- Manchmal riesige Unterschiede zwischen Organisationen innerhalb eines Landes / einer Region oder auch Zentren innerhalb einer Organisation
- Verbesserung der Epidemiologie der Spender ist dauerndes Ziel

M. Nübling, Paul Ehrlich Institut; Chair of Meeting

Patho Guard Consult

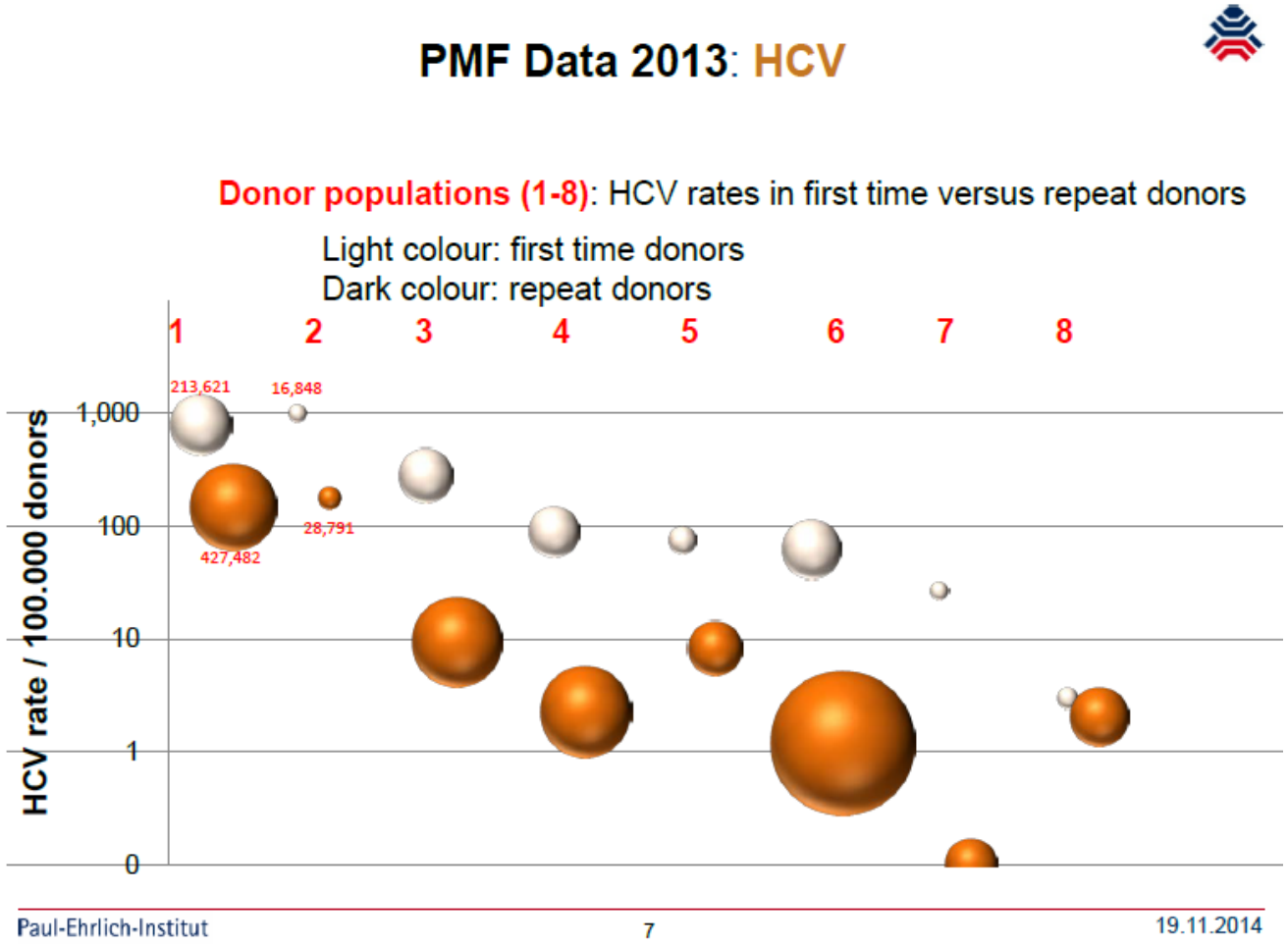
EMA - PMF Epidemiology Industry Experts Nov 2014



Introduction by M. Nübling, Paul Ehrlich Institut

Patho Guard Consult

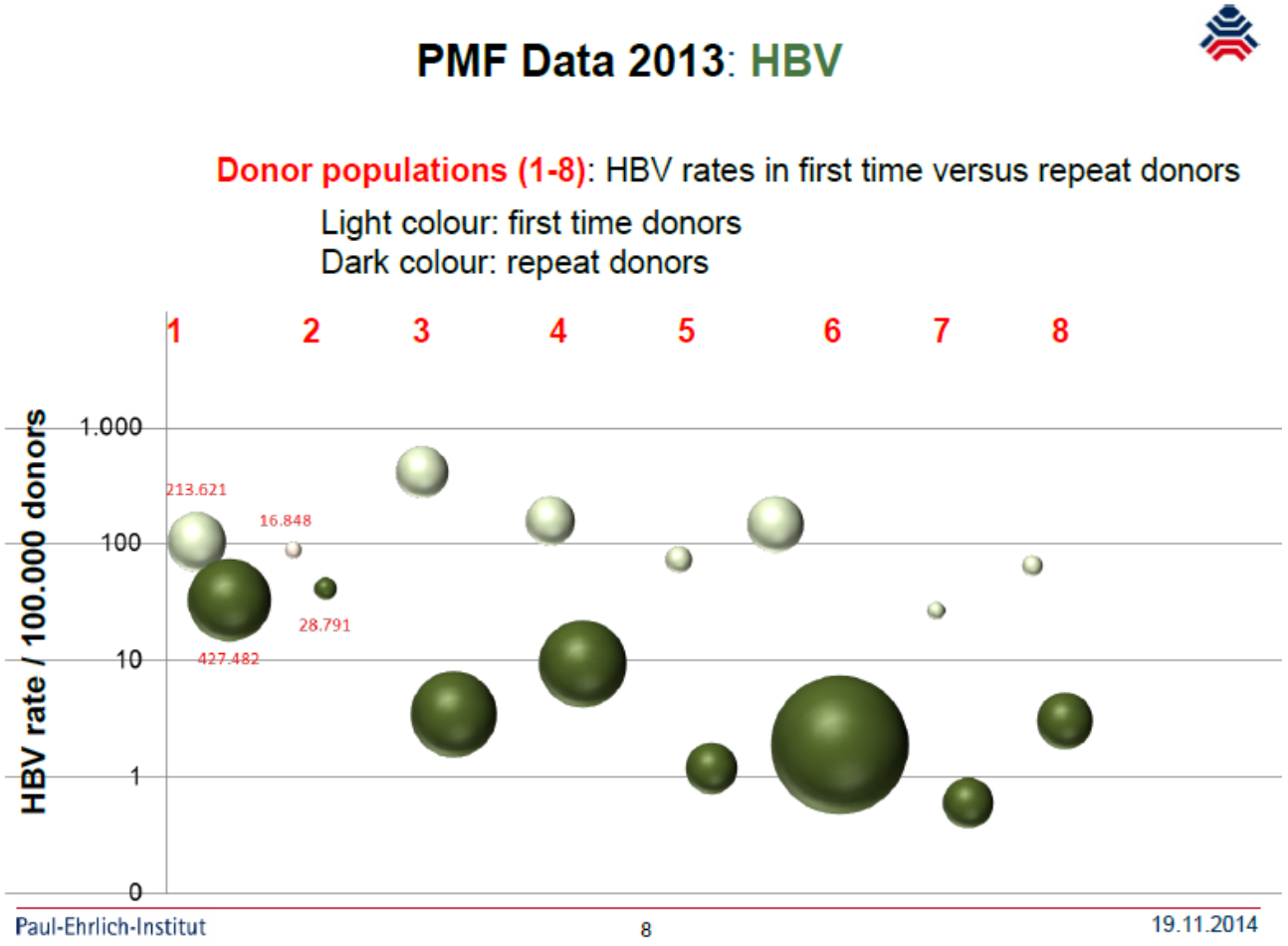
EMA - PMF Epidemiology Industry Experts Nov 2014



Introduction by M. Nübling, Paul Ehrlich Institut

Patho Guard Consult

EMA - PMF Epidemiology Industry Experts Nov 2014



Introduction by M. Nübling, Paul Ehrlich Institut

Patho Guard Consult

Restrisiko Epidemiologie

Anzahl Spenden infizierter Spender pro Pool	Inzidenz (bezogen auf 6250 Spender/Pool)	Epidemiologie „First Time Tested“ Spender pro 100.000*			Epidemiologie „Repeat Tested“ Spender pro 100.000*		
		HIV	HCV	HBV	HIV	HCV	HBV
1	16	0 ⇨ 100	3 ⇨ 800	25 ⇨ 500	0 ⇨ 20	0 ⇨ 280	6 ⇨ 40
2	32						
4	64						
8	128						
16	256						

*Kalkulation basiert auf Daten von Präsentation M. Nübling – PMF Epidemiology Industry Expert Meeting November 2014

Patho Guard Consult

Restrisiko Epidemiologie

Anzahl Spenden infizierter Spender pro Pool	Inzidenz (bezogen auf 6250 Spender/Pool)	Max. # positive Spender akzeptabel nach PPTA PMF_EPI-White Paper (Alert Level)		
		HIV: 8	HCV: 30	HBV: 23
1	16			
2	32			
4	64			
8	128			
16	256			

Basierend auf EPI TF 10015 – 7. September 2017; Appendix 1: Lookup tables for HCV, HBV & HIV

Patho Guard Consult

Relevante epidemiologische Parameter

- Source Plasma
  - NAT-Screening aller Spenden
  - Lookback-Verfahren
  - Applicant Return-Prozess
  - Erfassung epidemiologischer Situation in Spendezentren und CAPA bei Erreichen des Alert Levels; Ausschluss eines Spendezentrums bei Erreichen eines Prozess-Limits
    - Parameters relevant für Viruslast in Plasmapool entsprechend epidemiologischer Daten für PMF werden dort nicht ausreichend abgebildet
      - Fragen zur Prävalenz nicht relevant, da seropositive Personen als Spender ausgeschlossen sind

[Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections. EMA/CHMP/BWP/548524/2008 rev 1]

Patho Guard Consult

Relevante epidemiologische Parameter

- Recovered Plasma
  - NAT-Screening aller Spenden
  - Lookback-Verfahren – Virusübertragung durch Blutkomponenten
  - epidemiologische Situation bei Blutspendeorganisationen üblicherweise niedriger als bei Source Plasma Spendezentren
    - Plasma von Erstspendern zu Fraktionierung geeignet

- Monte-Carlo-Simulation zeigt geringere Viruslast in Abfüllungen aus Source Plasma als aus Recovered Plasma
  [Lovick S, Bycholski K, Gröner A. Defining acceptable epidemiology ranges in donor populations based on the contamination risk of finished plasma-derived products. Vox Sang 2014;107:315-323]

Patho Guard Consult

Monte-Carlo Simulation

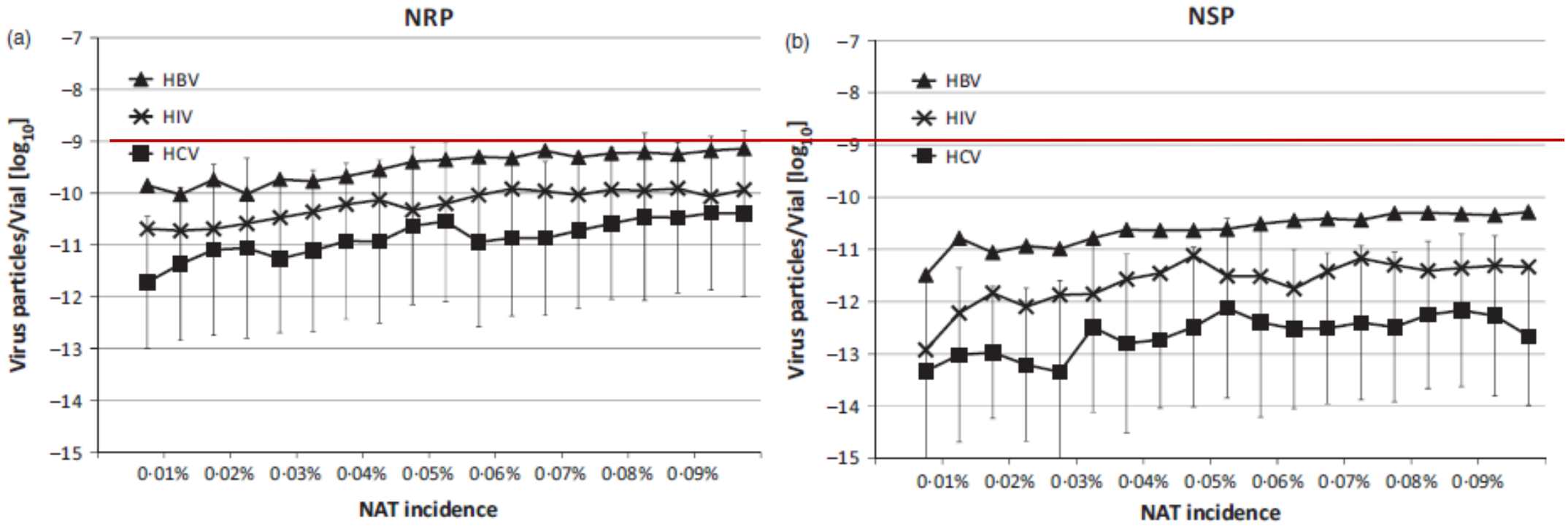


Fig. 1 Relationship between incidence rate in donor population and average number of virus particles per vial of the theoretical worst case product. Error bars indicate –1 standard deviation for hepatitis C virus (HCV) [human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) exhibit similar standard deviation]. (a) Product manufactured from recovered plasma (from whole blood donations; NRP). (b) Product manufactured from source plasma (collected by plasmapheresis; NSP).

Lovick et al. Vox Sang 2014;107:315-323

Patho Guard Consult

Monte-Carlo Simulation

Table 2 Process limit for the epidemiology of a donor population, that is, maximum allowed annual number of repeat tested donors making a viraemic donation reactive for HBV DNA, HCV RNA and HIV-1 RNA to achieve final vials of a theoretical worst case product containing with 95% confidence $<10^{-8}$ particles per vial. Figures in square brackets are the limits that arise at 10^{-9} and 10^{-10} particles per vial, possible approaches for defining action and alert limits

NSP volume (l/year)[a]	Qualified donors per Centre	Process limits: maximum numbers of positive repeat tested donors		
		HBV	HCV	HIV-1
20 000	1368	6 [1, 3]	138 [69, 35]	40 [20, 10]
40 000	2737	11 [3, 6]	276 [138, 69]	80 [40, 20]
60 000	4105	17 [4, 9]	415 [207, 104]	121 [60, 30]
80 000	5473	23 [6, 11]	553 [276, 138]	161 [80, 40]
100 000	6842	29 [7, 14]	691 [346, 173]	201 [101, 50]

NRP volume (l/year)[b]	Repeat and first time tested donors per Centre	Process limits: maximum numbers of positive repeat tested donors		
		HBV	HCV	HIV-1
1000	1786	3[c] [(1)/(2)][d]	26 [8, 14]	11 [3, 6]
2000	3571	6 [2, 3]	52 [28, 15]	23 [6, 11]
4000	7143	12 [3, 6]	104 [57, 30]	46 [23, 11]
6000	10 714	18 [4, 9]	156 [85, 45]	69 [34, 17]
8000	14 286	24 [6, 12]	208 [114, 60]	91 [46, 23]

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus

[a]Each donor makes per year on average 17·4 donations of an average size of 0·84 l.

[b]Each donor makes per year on average two donations of an average size of 0·28 l.

[c]The Monte Carlo model estimates that a single HBV viraemic donation would breach the 95% confidence limit of achieving fewer than 10^{-8} particles per vial (see Table 3 and discussion in the main text).

[d]Action and alert limits are not defined when the process limit is unusably low (typically <4) the action and alert limits for HBV for the NRP volume of 1,000 l/year should address this limitation.

Lovick et al. Vox Sang 2014;107:315-323

Patho Guard Consult

Risikominimierung – Akzeptable Epidemiologie

- Spenderpopulation für Plasma zur Fraktionierung
  - gesunde Spender
  - niedrige Prävalenz und **insbesondere Inzidenz** in Spenderpopulation
  - Änderung der Epidemiologie über mehrere Jahre
  - (vgl. Plasma Master File Vorgaben)
    - evtl. Control Charts für Spendeeinrichtungen

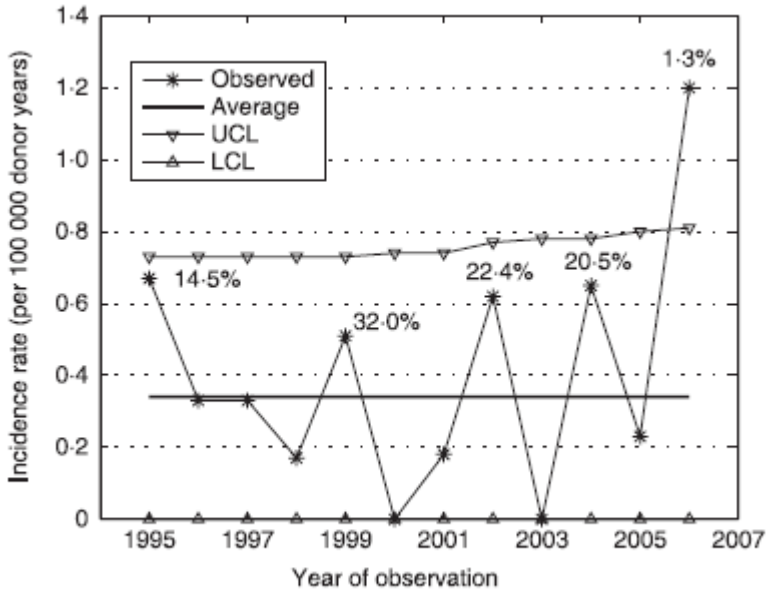


Fig. 4 Hepatitis C virus incidence rate control chart.

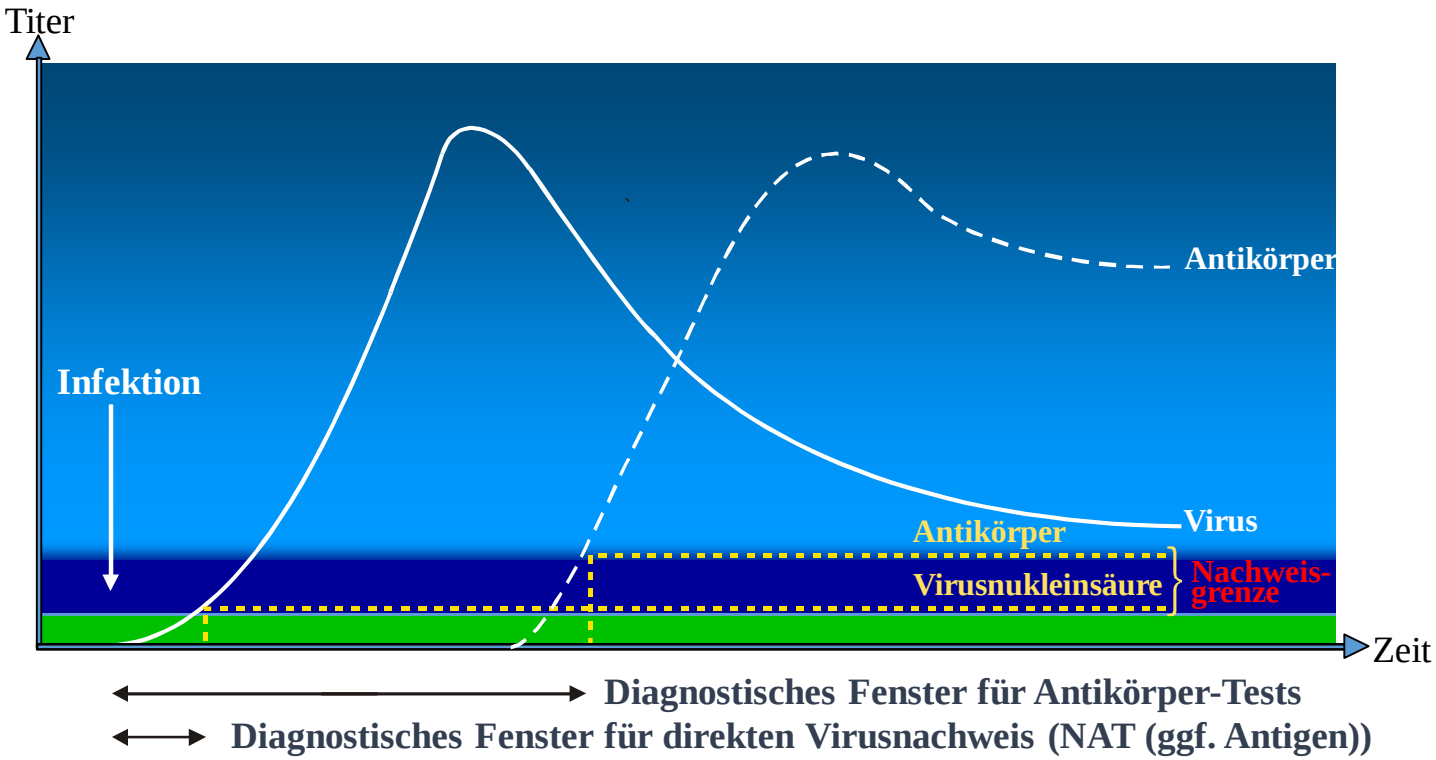
Janssen et al. Vox Sang 2009;96:298-308

Patho Guard Consult

Risikominimierung durch Spenden-Testung

Spendentestung hinsichtlich wichtiger blutübertragbarer Viren

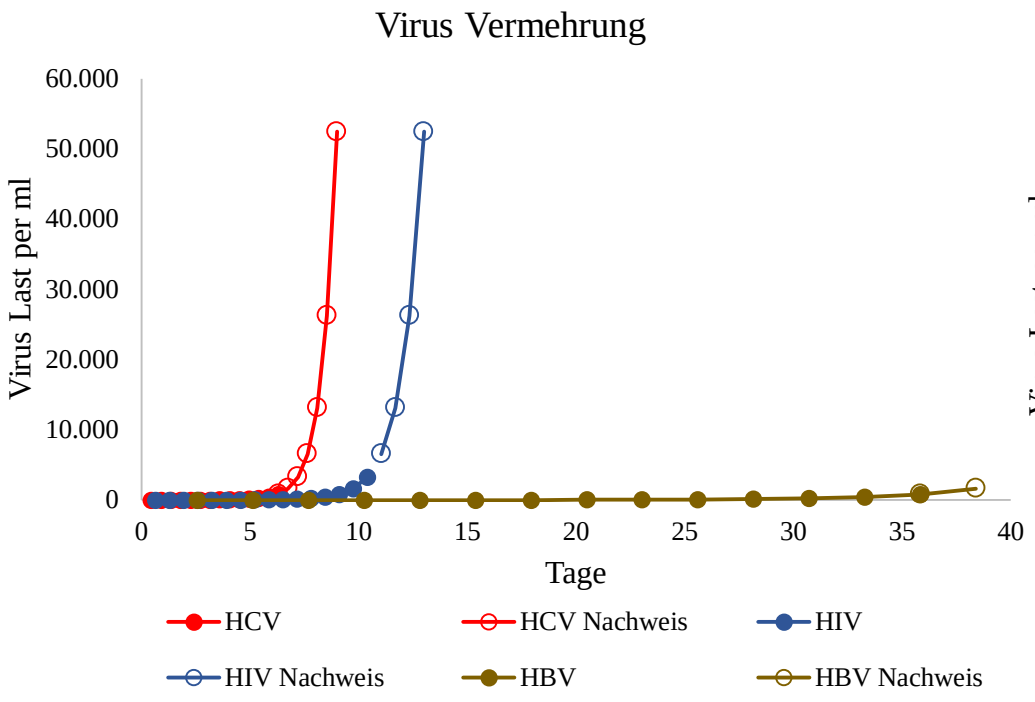
- serologische Tests einschließlich Bestätigungstest
  – Einzelspenden
- NAT
  Nachweis von Virusgenom (IU)
  – meist in Minipools

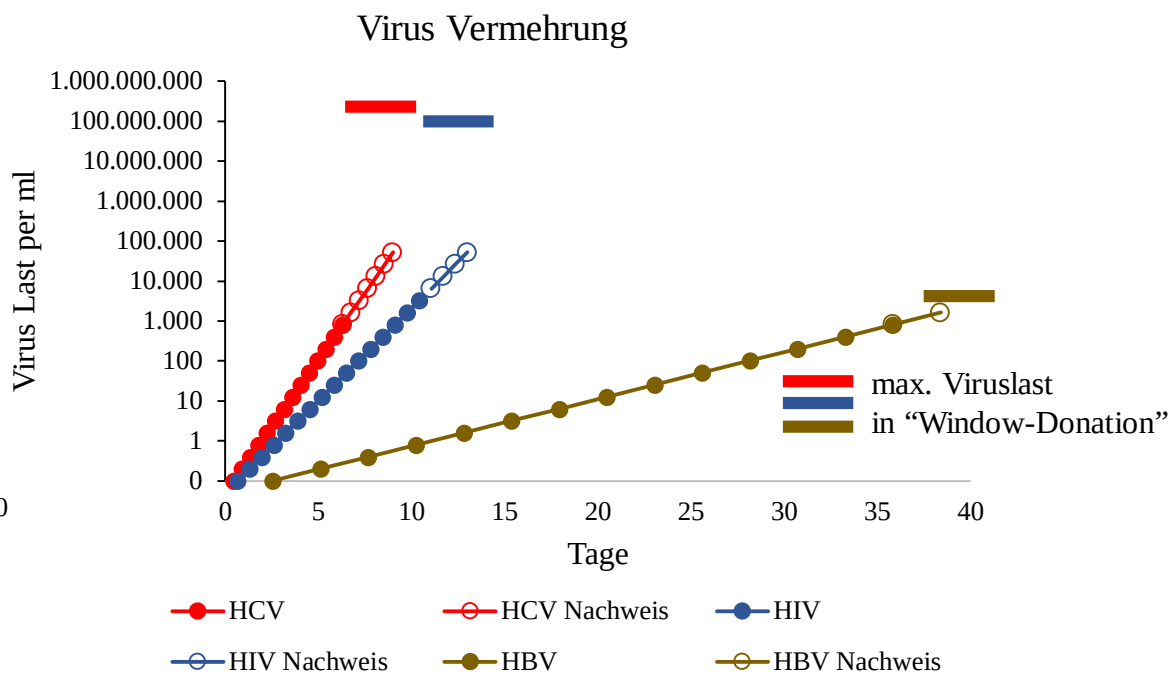


Patho Guard Consult

Risikominimierung durch Spenden-Testung

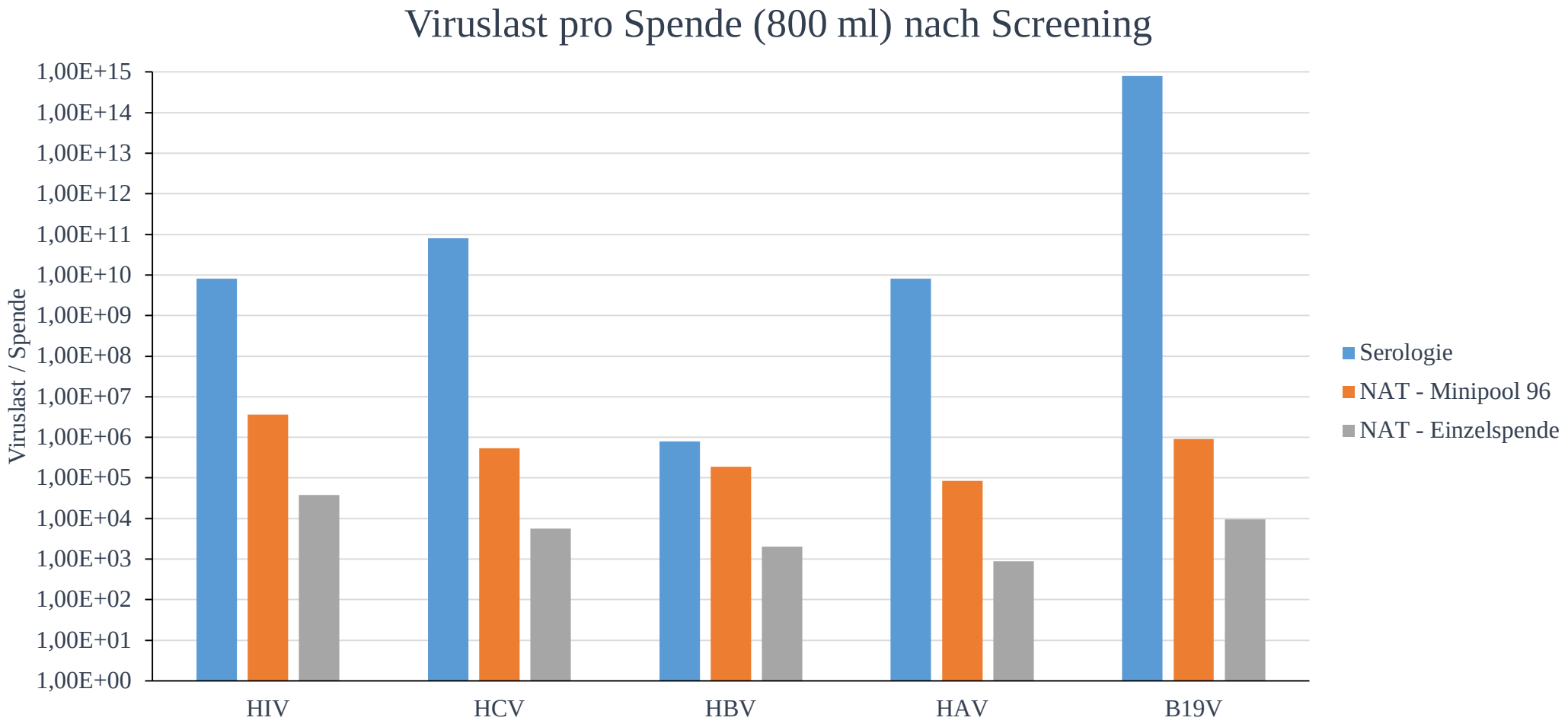
- Virusvermehrung und Nachweisgrenze bei „Window-Donation“
  (Beispiel: 96er Minipool – geringste Nachweisgrenze bei PCR bzw. TMA)





Patho Guard Consult

Risikominimierung durch Spenden-Testung
- Einfluß der NAT-Testung auf Viruslast



NAT-Screening führt zu einer Minimierung der Viruslast pro Spende um mindestens den Faktor 4 (HBV); bei Antikörpernachweis um mindestens den Faktor 2.000

Patho Guard Consult

Freigabe nicht-reaktiver Plasmapools zur Fraktionierung

Freigabe von Plasmapools zur Fraktionierung – nicht-reaktiv in serologischen und NAT-Tests

Virus	Test-Ergebnis	Anforderungen
Anti HIV-1/-2 Antikörper	negativ	Ph.Eur.
HBsAg	negativ	Ph.Eur.
HCV	< 15 IU/ml	Ph.Eur. *
HBV	< 10 IU/ml	freiwillige Verpflichtung
HIV-1/-2	< 50 IU/ml	freiwillige Verpflichtung
B19V	$\leq 10^4$ IU/ml	freiwillige Verpflichtung#
HAV	< 10 IU/ml	freiwillige Verpflichtung

* Entsprechend Europäischer Pharmakopöe ist eine „run control“ von 100 IU/ml zu entdecken
=> Testsensitivität bei 95% Wahrscheinlichkeit des Nachweises: ~ 33 IU/ml
US FDA Anforderung; in Europa nur für Plasmapools für anti-D Immunglobulin (≤ 10.0 IU/µl)

Patho Guard Consult

Restrisiko vorhanden?

- Kalkulation der Sicherheitsmarge für Plasmaderivate

  (EMA/CPMP/BWP/706271/2010, analog zu ICH Q5A)

$$N = c \times V \div R$$

N: Anzahl (potentieller) Viruspartikel/Abfüllung
c: potentielle Viruskonzentration in 1 Liter Plasmapool
V: erforderliches Plasmavolumen für eine Abfüllung (Ausbeute)
R: Gesamtvirusreduktionsfaktor aus Virusvalidierungsstudien

Der „Sterility Assurance Level“ (SAL; vgl. Ph.Eur.) von 10^{-6} oder höher wird als adäquat angesehen; der SAL von 10^{-6} oder höher bezeichnet die Wahrscheinlichkeit von nicht mehr als einem vermehrungsfähigen Mikroorganismus in 1 Million oder mehr Abfüllungen

(in ICH Q5A wird eine Beispielsrechnung gezeigt, die eine Sicherheitsmarge von 10^{-6}, analog zum SAL, ergibt)

Patho Guard Consult

Kalkulation Restrisiko – Beispiel („worst case“)

$$N = c \times V \div R$$

V: 10 l Plasmavolumen für eine Abfüllung

R: Gesamtvirusreduktionsfaktor $\geq 10^8 \log_{10}$
(2 effektive Virusreduktionsschritte)

c: potentielle Viruskonzentration im Plasmapool (5.000 l) – Beispiel

Anzahl Spenden infizierter Spender pro Pool	Viruslast in 1 Liter Plasmapool [=c] 96er Minipool						
	HCV	HIV	HBV				Plasma-Pool nicht reaktiv!
1	108	722	38				
2	215	1444	77				
4	430	2888	154				
8	860	5775	307				
16	1.720	11.551	614				

Patho Guard Consult

Kalkulation Restrisiko – Beispiel („worst case“)

$$N = c \times V \div R$$

V: 10 l Plasmavolumen für eine Abfüllung

R: Gesamtvirusreduktionsfaktor $\geq 10^8 \log_{10}$
(2 effektive Virusreduktionsschritte)

c: potentielle Viruskonzentration im Plasmapool (5.000 l) – Beispiel

Anzahl Spenden infizierter Spender pro Pool	Viruslast in 1 Liter Plasmapool [=c] 96er Minipool			Sicherheitsmarge [≥ N]			
	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	
1	108	722	38	1.1×10^{-5}	7.2×10^{-5}	3.8×10^{-6}	Plasma-Pool nicht reaktiv!
2	215	1444	77	2.1×10^{-5}	1.4×10^{-4}	7.7×10^{-6}	
4	430	2888	154	4.3×10^{-5}	2.9×10^{-4}	1.5×10^{-5}	
8	860	5775	307	8.6×10^{-5}	5.8×10^{-4}	3.1×10^{-5}	
16	1.720	11.551	614	1.7×10^{-4}	1.2×10^{-3}	6.1×10^{-4}	

Patho Guard Consult

Risikominimierung

- Sensitiveres NAT-Screening – Einzelspendentestung
  - Annahme: identische Parameter

Anzahl Spenden infizierter Spender pro Pool	Viruslast in 1 Liter Plasmapool [=c] Einzelspendentestung			Sicherheitsmarge [≥ N]			
	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	
1	1,1	7,5	0,4	$1{,}1 \times 10^{-7}$	$7{,}5 \times 10^{-7}$	$4{,}0 \times 10^{-8}$	Plasma-Pool nicht reaktiv!
2	2,2	15,0	0,8	$2{,}2 \times 10^{-7}$	$1{,}5 \times 10^{-6}$	$8{,}0 \times 10^{-8}$	
4	4,5	30,1	1,6	4.5×10^{-7}	$3{,}0 \times 10^{-6}$	1.6×10^{-7}	
8	9,0	60,2	3,2	$9{,}0 \times 10^{-7}$	$6{,}0 \times 10^{-6}$	3.2×10^{-7}	
16	17,9	120,3	6,4	1.8×10^{-6}	1.2×10^{-5}	6.4×10^{-7}	

Patho Guard Consult

Risikominimierung - Zusammenfassung

$$N = c \times V \div R$$

V: 10 l Plasmavolumen für eine Abfüllung

R: Gesamtvirusreduktionsfaktor $\geq 10^8 \log_{10}$
(2 effektive Virusreduktionsschritte)

c: potentielle Viruskonzentration im Plasmapool (5.000 l) – Beispiel

- sehr geringe Inzidenzrate in Spenderpopulation
- sensitivere NAT-Testung
- höherer dokumentierter Gesamtvirusreduktionsfaktor

Patho Guard Consult

Restrisiko vorhanden?

- Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z.B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV)
  und für die nicht umhüllten Viren Hepatitis A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 (B19V).

  Für andere, nicht-umhüllte Viren, wie z.B. Hepatitis A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 (B19V), können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein. Parvovirus B19 kann schwere Krankheitsbilder hervorrufen insbesondere bei immungeschwächten Personen und bei seronegativen Schwangeren (Infektion der Frucht, Abort) oder bei Personen mit erhöhter Produktion roter Blutkörperchen (z.B. bei hämolytischer Anämie).

Patho Guard Consult

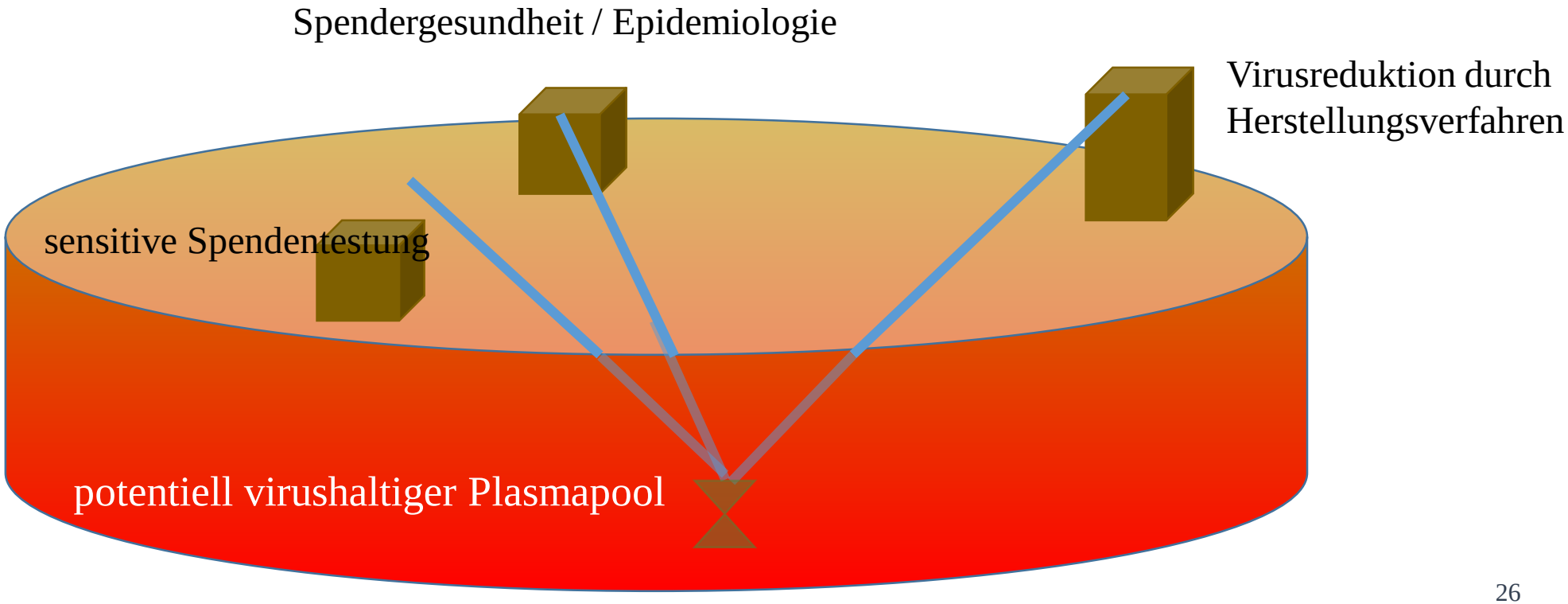
Restrisiko für „Emerging Viruses“

- Viruslast im Plasma gesunder / asymptomatischer Spendern gering bei Flaviviren / Togaviren wie West Nil Virus, Usutuvirus, Denguevirus, Zikavirus, Chikungunyavirus, Sindbisvirus und geringe Hepatitis E Viruslast in Plasmapools

➡ Virusreduktionskapazität des Herstellungsverfahrens von Plasmaderivaten, dokumentiert für HCV (und andere blutübertragbare Viren mit relevanten Viren und Modelviren wie umhüllte und nicht-umhüllte Viren, DNA und RNA-Viren, kleine und große Viren, Viren mit geringer und hoher Resistenz gegenüber physico-chemischen Behandlungen) ausreichend für „emerging viruses“

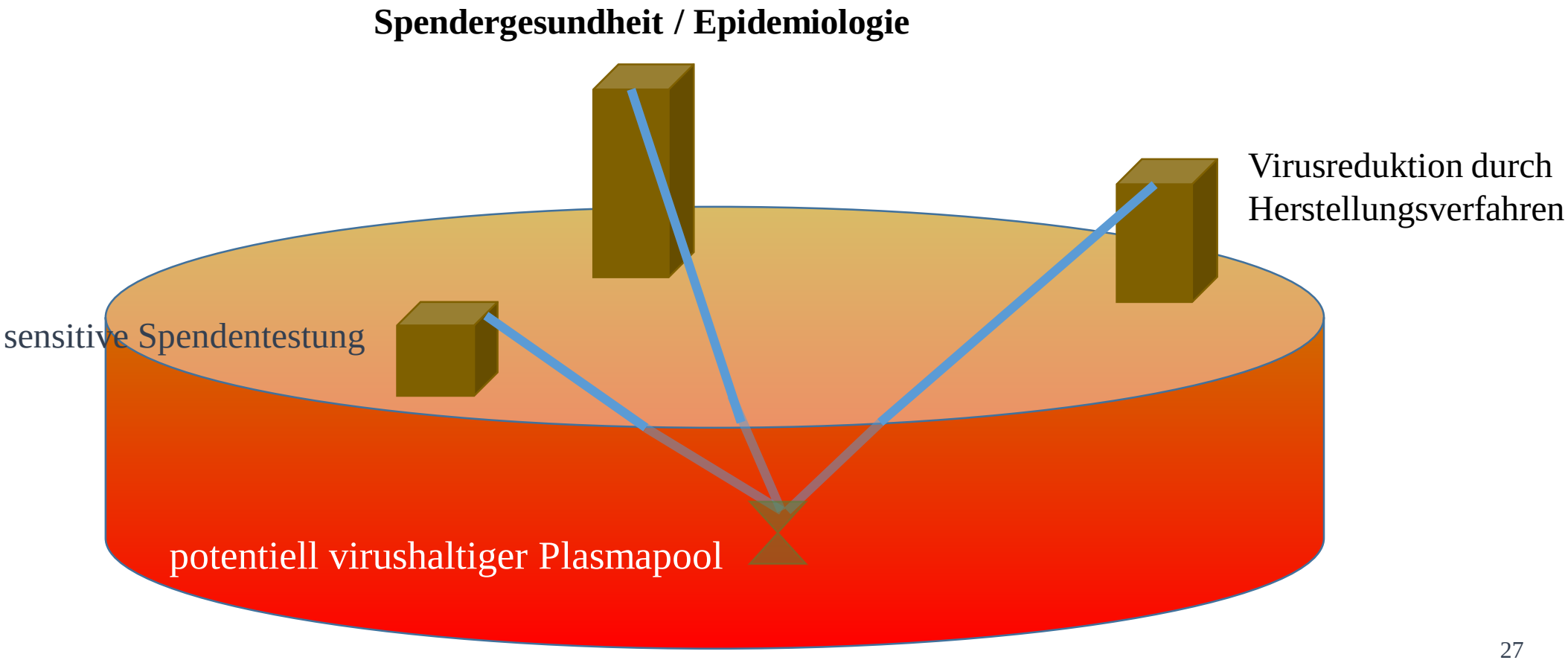
Patho Guard Consult

Parameter für Virussicherheit



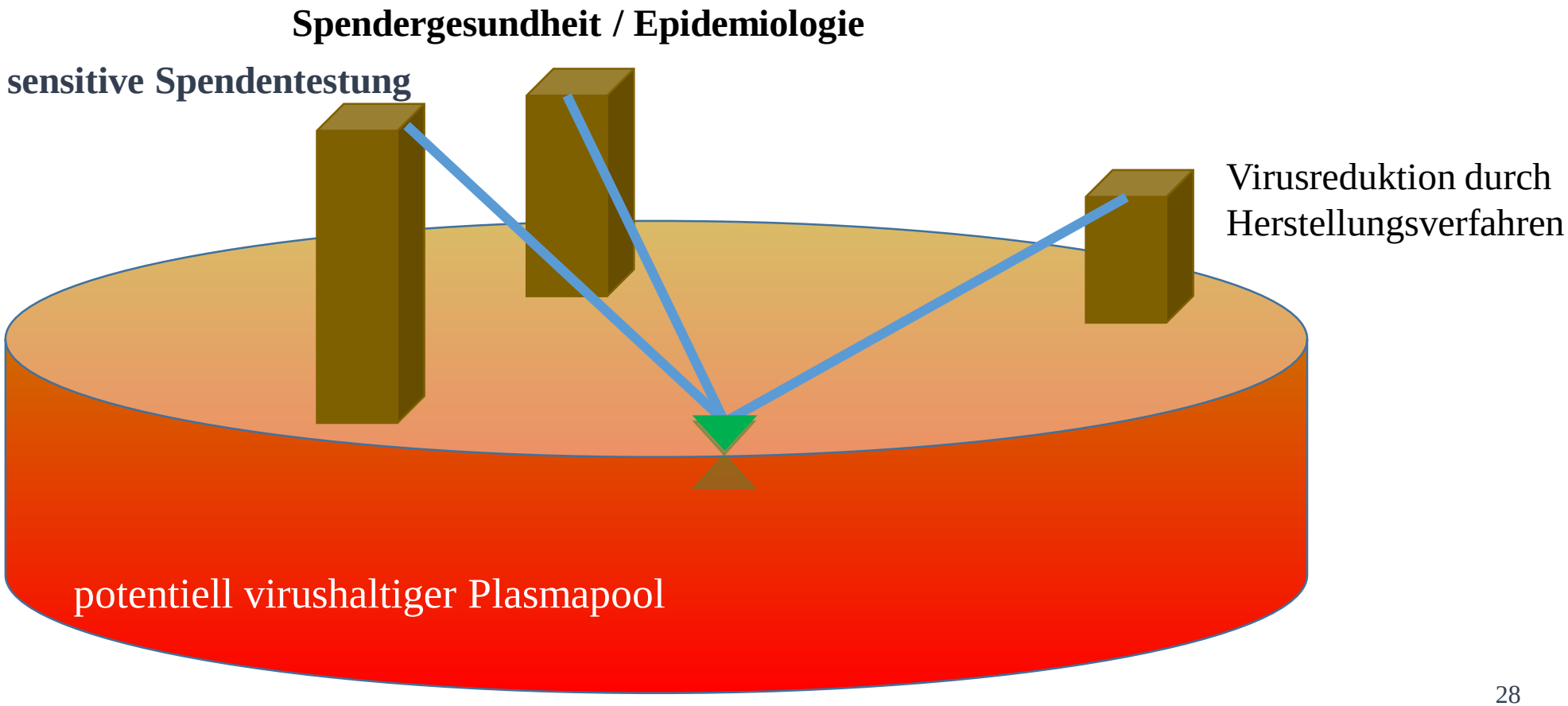
Patho Guard Consult

Parameter für Virussicherheit



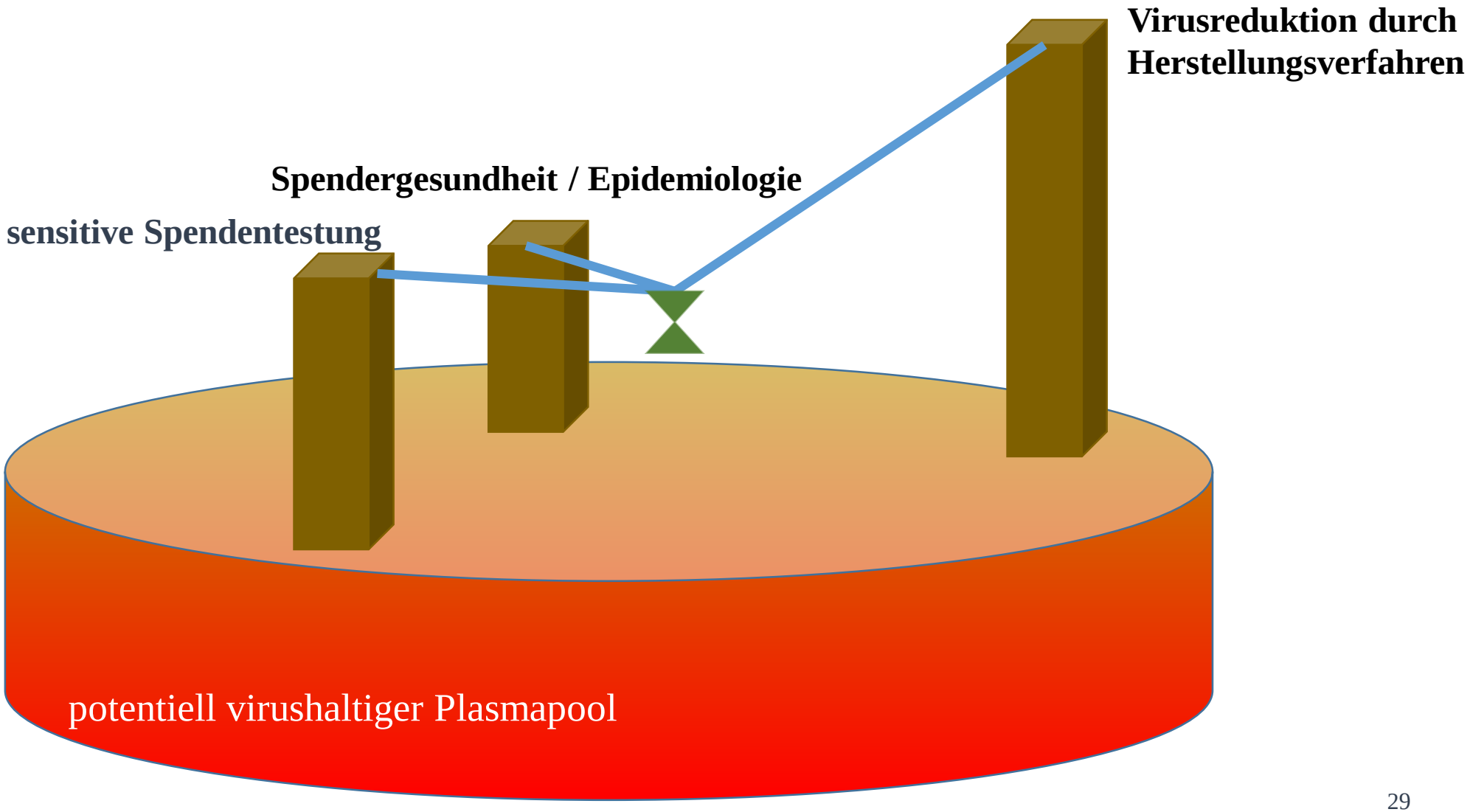
Patho Guard Consult

Parameter für Virussicherheit



Patho Guard Consult

Parameter für Virussicherheit



Patho Guard Consult

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Fragen?