

## Merkblatt für die Qualitätssicherung zur Chargenfreigabe von BSE-Tests

Stand: 01. Juli 2004

Jede neue Produktionscharge muss vor dem Inverkehrbringen von der Zulassungsstelle (Friedrich-Loeffler-Institut) freigegeben werden. Dazu sind Proben des Mittels in ausreichender Menge sowie folgende Dokumente einzureichen:

- Die Zusammensetzung, Herstellung und Qualitätssicherung der Einzelkomponenten wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens der Zulassungsstelle offengelegt. Dazu gehören auch die SOPs der Qualitätssicherung. Jede beabsichtigte Änderung dieser Dokumente muss der Zulassungsstelle vorab zur Zustimmung vorgelegt werden.
- Für alle Messparameter müssen die jeweils akzeptablen Schwankungsbreiten definiert werden.
- Es muss eine Referenzcharge definiert werden, die gegen Ablauf des Haltbarkeitsdatums durch den Hersteller gegen eine neue Referenzcharge ausgetauscht werden kann. Bei jedem Wechsel müssen der Zulassungsstelle Dokumente vorgelegt werden, die eine vergleichbare Reaktivität der neuen und der alten Referenzcharge belegen.
- Jede neu freizugebende Charge muss anhand der folgenden Kriterien auf ihre Reaktivität untersucht werden:

### *Analytische Sensitivität:*

- TSE-Schnelltests (Rind): Untersuchung einer Mazerat-Verdünnungsreihe von BSE-positivem Material (Spezies Rind), die nach den Empfehlungen des nationalen Referenzlabors hergestellt wurde. TSE-Schnelltests (kl. Wiederkäuer): es muss Scrapie-Material (z. B. vom Schaf) verwendet werden. Ausnahmen hierzu bedürfen der Genehmigung durch das Referenzlabor. Die Verdünnungsreihe muss mindestens drei deutlich, schwach und grenzwertig reaktive Proben enthalten. Die Untersuchung dieser Proben mit der neuzuzulassenden Test-Charge muss zeitnah auch mit der Referenzcharge durchgeführt werden. Alle Untersuchungsergebnisse sind zusammen mit den übrigen Dokumenten zur Chargenfreigabe einzureichen.
- Austauschversuche: Verwendung der ergebnisrelevanten Test-Komponenten (z. B. erster und zweiter Antikörper) der neuen Charge in der Referenzcharge. Dieser Austausch darf zu keinen erheblichen Schwankungen der analytischen Sensitivität der Referenzcharge (→ Verdünnungsreihe s. o.) führen. Grenzwerte sind vom Testhersteller in Absprache mit dem Referenzlabor festzulegen.

### *Intra- und Inter-Plattenvariabilität:*

- Sofern es sich bei dem Verfahren um einen Capture-ELISA mit oberflächengebundenen Antikörpern handelt, müssen 384 Reaktionskavitäten (entspricht vier kompletten 96-well-Platten) mit einem definierten Antigen auf gleichmäßige Beschichtung untersucht werden. Sofern nicht komplette Platten beschichtet werden, müssen diese Kavitäten bzw. Strips (8mere u. a.) so zusammengestellt werden, dass alle Zeitpunkte in der Produktion repräsentiert sind. Sofern komplette Platten untersucht werden, sind vier gleichsam repräsentative Proben zu ziehen. Die Ergebnisvarianz (CV-Wert) innerhalb der 8-er Reihen und zwischen ganzen Platten wird vom Hersteller in Absprache mit dem Referenzlabor festgelegt.

### *Spezifitätskontrolle:*

- Um zu gewährleisten, dass neue Chargen nicht zugunsten der analytischen Sensitivität an der Spezifität der Reaktion verlieren, soll mit jeder neuen Produktionscharge eine ausreichende Zahl von zuvor mit einer bereits freigegebenen Charge untersuchten negativen Proben getestet werden. Hierzu sollten jeweils mindestens 600-800 Proben untersucht werden. Die Rohdaten dieser Messungen sowie die CV-Werte dieser Messung sind der Zulassungsstelle mit dem Freigabeantrag vorzulegen. Die CV-Werte der einzelnen Platten und der gesamten Messreihe sind vom Testhersteller zu definieren.