

**SZCZEGÓŁOWE SPECYFIKACJE TECHNICZNE DLA WYROBÓW  
MEDYCZNYCH PRODUKOWANYCH Z WYKORZYSTANIEM TKANEK  
POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO**

**Część I**

1. Szczegółowe specyfikacje dotyczą wyrobów medycznych produkowanych z wykorzystaniem tkanek zwierzęcych pochodzących od bydła, owiec, kóz, jeleni, saren, łosi, norek i kotów, uznanych za niezdolne do życia, z którymi wiąże się ryzyko przenoszenia na pacjenta lub inne osoby pasażowalnych encefalopatii gąbczastych, zwanych dalej „TSE”, z wyłączeniem wyrobów medycznych, których zastosowanie nie przewiduje kontaktu z ciałem ludzkim albo które są przeznaczone wyłącznie do stosowania na nieuszkodzonej skórze.
2. Użyte w załączniku określenia oznaczają:
  - 1) czynniki pasażowalne – niesklasyfikowane jednostki chorobotwórcze, priony oraz jednostki w rodzaju tych, które wywołują gąbczastą encefalopatię bydła lub trzęsawkę owiec;
  - 2) inaktywacja – proces, który zmniejsza zdolności czynników do wywoływania zakażenia lub reakcji chorobowej;
  - 3) kraj pochodzenia – kraj, w którym zwierzę się urodziło, było chowane lub zostało ubite;
  - 4) materiał wyjściowy – surowiec lub inny produkt pochodzenia zwierzęcego, z którego lub za pomocą którego wytworzono wyrób medyczny produkowany z wykorzystaniem tkanek pochodzenia zwierzęcego;
  - 5) niezdolny do życia – niezdolny do przemiany materii lub rozmnażania;
  - 6) pochodna – materiał otrzymany z tkanki zwierzęcej w procesie wytwarzania, np. kolagen, żelatyna, przeciwciała monoklonalne;
  - 7) redukcja, eliminacja lub usuwanie – procesy, w których liczba czynników pasażowalnych zostaje zredukowana lub są one eliminowane lub usuwane, aby zapobiec zakażeniu lub reakcji chorobowej;
  - 8) tkanka – zespół komórek lub składników międzykomórkowych, zwierzęcych, pochodzących od bydła, owiec, kóz, jeleni, saren, łosi, norek i kotów.

3. Kolagen, żelatyna i łąj, wykorzystywane do produkcji wyrobów medycznych, muszą spełniać przynajmniej takie wymagania, aby nadawały się do spożycia przez ludzi.
4. Przed złożeniem wniosku do jednostki notyfikowanej o ocenę zgodności wyrobów medycznych, o których mowa w ust. 1, wytwórca przeprowadza analizę ryzyka i wprowadza program zarządzania ryzykiem, które są określone w części II niniejszego załącznika.
5. Ocena zgodności wyrobów medycznych, o których mowa w ust. 1, obejmuje weryfikację ich zgodności z wymaganiami zasadniczymi oraz z warunkami określonymi w części II niniejszego załącznika.
6. Jednostka notyfikowana ocenia analizę ryzyka wykonaną przez wytwórcę oraz strategię zarządzania ryzykiem przez wytwórcę, biorąc pod uwagę w szczególności:
  - 1) informacje dostarczone przez wytwórcę;
  - 2) zasadność wykorzystania tkanek i pochodnych;
  - 3) wyniki badań eliminacji lub inaktywacji, wykonane przez wytwórcę lub wskazane przez niego wyniki badań pochodzące z piśmiennictwa naukowego;
  - 4) nadzór wytwórcy nad źródłami surowców, produktami gotowymi i podwykonawcami;
  - 5) potrzebę przeprowadzenia audytu związanego ze źródłami zaopatrzenia, w tym z dostawami od osób trzecich.
7. W ocenie, o której mowa w ust. 6, jednostka notyfikowana uwzględnia certyfikat przydatności materiałów wyjściowych pod względem ryzyka TSE wydawany przez Europejską Dyрекcję do Spraw Jakości Lekarstw, zwany dalej „certyfikatem TSE”.
8. Jednostka notyfikowana, za pośrednictwem krajowego organu właściwego w sprawach wyrobów medycznych, a w przypadku jednostki autoryzowanej przez ministra właściwego do spraw zdrowia – za pośrednictwem Prezesa Urzędu, zasięga opinii organów właściwych w sprawach wyrobów medycznych pozostałych państw członkowskich na temat oceny i wniosków z analizy ryzyka przeprowadzonej przez wytwórcę i zarządzania ryzykiem przez wytwórcę, odnoszących się do tkanek lub pochodnych przeznaczonych do wykorzystania w wyrobie medycznym, z wyłączeniem wyrobów medycznych produkowanych z materiałów wyjściowych, dla których wydano certyfikat TSE. Przed wydaniem certyfikatu badania projektu WE lub certyfikatu badania typu WE jednostka notyfikowana rozpatruje opinie, które do niej wpłyną w okresie 12 tygodni od dnia wystąpienia o wydanie opinii do krajowego właściwego organu.

## Część II

### 1. ANALIZA RYZYKA I ZARZĄDZANIE RYZYKIEM

#### 1.1. Zasadność wykorzystania tkanek lub pochodnych

Na podstawie przeprowadzonej pełnej analizy ryzyka i strategii zarządzania ryzykiem dla określonego wyrobu medycznego wytwórca powinien ocenić zasadność decyzji o użyciu tkanek lub pochodnych określonych w części I ust. 1 niniejszego załącznika, uwzględniając w szczególności spodziewane korzyści kliniczne, potencjalne ryzyko resztkowe i rozwiązania alternatywne.

#### 1.2. Procedura oceny

Wytwórca wyrobów medycznych produkowanych z wykorzystaniem tkanek lub pochodnych, określonych w ust. 1 części I niniejszego załącznika, przeprowadza analizę ryzyka i wdraża udokumentowaną strategię zarządzania ryzykiem, odnoszącą się do wszystkich aspektów dotyczących TSE.

Wytwórca identyfikuje zagrożenia związane z użyciem tkanek lub pochodnych, dokumentuje środki podejmowane w celu zminimalizowania ryzyka przenoszenia TSE i wykazuje, że poziom ryzyka resztkowego związanego z wyrobem medycznym produkowanym z wykorzystaniem takich tkanek lub pochodnych jest możliwy do zaakceptowania, z uwzględnieniem przewidzianego zastosowania i korzyści wynikających z jego stosowania.

Ryzyko przeniesienia czynnika pasażowalnego przez wyrób medyczny zależy od jego właściwości i przeznaczenia oraz wszystkich opisanych w ust. 1.2.1–1.2.7 czynników, które należy łącznie analizować, ocenić i odpowiednio nimi zarządzać.

Przeprowadza się dwa kluczowe etapy:

- 1) wybór materiałów wyjściowych, takich jak tkanki i pochodne, na podstawie ich potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami pasażowalnymi, biorąc pod uwagę czynniki określone w ust. 1.2.1–1.2.3 oraz uwzględniając dalsze przetwarzanie tych materiałów;
- 2) zastosowanie procesu wytwarzania w celu usunięcia lub inaktywacji czynników pasażowalnych na dostarczonych z kontrolowanego źródła tkankach lub ich pochodnych, o czym mowa w ust. 1.2.4.1 i 1.2.4.2.

Przeprowadzając analizę ryzyka i przyjmując strategię zarządzania ryzykiem, bierze się pod uwagę opinie wydane przez odpowiednie komitety naukowe, w

szczególności opinii Komitetu ds. Leków Gotowych, odwołania do których opublikowano w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

#### 1.2.1. Zwierzęta jako źródło materiału

Ryzyko TSE związane jest z pochodzeniem gatunków, ras i rodzajem wyjściowej tkanki. Ze względu na kilkuletni okres inkubacji czynnikiem zmniejszającym ryzyko zakażenia jest pozyskiwanie tkanek młodych zdrowych zwierząt. Wyłącza się wykorzystywanie dla celów określonych w rozporządzeniu padłego inwentarza, zwierząt z przymusowego uboju oraz podejrzanych o TSE.

#### 1.2.2. Geograficzne pochodzenie zwierząt

Ryzyko występowania gąbczastej encefalopatii bydła, zwanej dalej „BSE”, w kraju pochodzenia ustala się na podstawie statusu BSE określonego w decyzji Komisji 2007/453/WE z dnia 29 czerwca 2007 r. ustanawiającej status BSE państw członkowskich i krajów trzecich lub ich regionów zgodnie z ryzykiem wystąpienia BSE (Dz. Urz. UE L 172 z 30.06.2007, str. 84, z późn. zm.).

#### 1.2.3. Rodzaj tkanki wyjściowej

Wytwórca bierze pod uwagę klasyfikację zagrożeń związanych z różnymi rodzajami tkanek wyjściowych. Źródło pochodzenia tkanek zwierzęcych należy objąć nadzorem i indywidualną kontrolą weterynaryjną, zaś w przypadku tuszy zwierzęcych należy potwierdzić ich przydatność do spożycia przez ludzi.

Wytwórca zapewnia, że podczas uboju nie występuje ryzyko zanieczyszczenia.

Wytwórcy nie wolno pozyskiwać tkanki zwierzęcej lub pochodnej, sklasyfikowanej jako potencjalnie wysoki poziom zakażenia TSE, z wyłączeniem sytuacji braku innej tkanki wyjściowej, gdy ze względu na istotne korzyści odnoszone przez pacjenta wykorzystanie tych materiałów jest konieczne.

Ponadto mają zastosowanie przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1774/2002 z dnia 3 października 2002 r. ustanawiającego przepisy sanitarne dotyczące produktów ubocznych pochodzenia zwierzęcego nieprzeznaczonych do spożycia przez ludzi (Dz. Urz. UE L 273 z 10.10.2002, str. 1; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 3, t. 37, str. 92, z późn. zm.).

##### 1.2.3.1. Owce i kozy

Klasyfikacja stopnia zakaźności tkanek pochodzących od owiec i kóz została ustalona na podstawie miana czynników pasażowalnych w tkankach i płynach ustrojowych naturalnie zainfekowanych owiec i kóz z kliniczną postacią trzęsawki i przedstawiona w tabeli zamieszczonej w opinii Naukowego Komitetu Sterującego z

dnia 22 i 23 lipca 1999 r. „The policy of breeding and genotyping of sheep” (Polityka w zakresie hodowli i genotypowania owiec), a następnie uaktualniona w opinii Naukowego Komitetu Sterującego „TSE infectivity distributed in ruminant tissues (state of knowledge December 2001)” (Zakaźalność TSE przenoszona za pośrednictwem tkanek przeżuwaczy (stan wiedzy w grudniu 2001 r.)) przyjętej w dniach 10 i 11 stycznia 2002 r. i zmienionej w dniach 7 i 8 listopada 2002 r. Aktualną klasyfikację stopnia zakaźalności tkanek pochodzących od owiec i kóz (a także bydła, jeleni i saren) podano w dokumencie Światowej Organizacji Zdrowia „WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies – Updated 2010” (Tabele WHO rozmieszczenia w tkankach zakaźalności pasażowalnymi encefalopatiami gąbczastymi – uaktualnione w 2010 r.).

#### 1.2.3.2. Bydło

Materiały szczególnego ryzyka wymienione w załączniku V do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 999/2001 z dnia 22 maja 2001 r. ustanawiającego zasady dotyczące zapobiegania, kontroli i zwalczania niektórych pasażowalnych gąbczastych encefalopatii (Dz. Urz. UE L 147 z 31.05.2001, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 3, t. 32, str. 289), uznaje się za stwarzające potencjalne wysokie ryzyko zakażenia TSE.

#### 1.2.4. Inaktywacja lub usuwanie czynników pasażowalnych

1.2.4.1. W przypadku wyrobów medycznych nieodpornych na proces inaktywacji lub eliminacji i które poddane temu procesowi ulegają nieakceptowalnej degradacji wytwórca musi głównie polegać na nadzorze źródeł pochodzenia materiałów.

1.2.4.2. W przypadku pozostałych wyrobów medycznych wytwórca powinien prowadzić dokumentację potwierdzającą, że procesy wytwarzania umożliwiają usunięcie lub inaktywację czynników pasażowalnych.

Badania lub analizy porównywalne z wykorzystywanymi do wytwarzania wyrobu medycznego, zawarte w piśmiennictwie naukowym i wykorzystywane w celu poparcia zdolności procesu do inaktywacji lub eliminacji zakażeń, powinny obejmować opinie naukowe, które zostały przyjęte przez Komitet Naukowy UE. Opinie Komitetu Naukowego UE mają charakter ostateczny.

W przypadku gdy piśmiennictwo naukowe nie dostarcza dowodów na poparcie stwierdzeń wytwórcy, wytwórca powinien przeprowadzić określone badania

inaktywacji lub eliminacji czynników pasażowalnych oparte na podstawach naukowych, uwzględniając:

- 1) zidentyfikowane zagrożenie związane z daną tkanką;
- 2) określenie odpowiednich modelowych czynników pasażowalnych;
- 3) racjonalne uzasadnienie wyboru danej kombinacji modelowych czynników pasażowalnych;
- 4) określenie fazy produkcji wybranej do wyeliminowania lub inaktywacji czynników pasażowalnych;
- 5) obliczenie współczynników redukcji.

W sprawozdaniu końcowym z badań określa się parametry produkcyjne i wartości graniczne, które są krytyczne dla skuteczności procesu inaktywacji lub eliminacji zakażeń.

Należy posługiwać się odpowiednio udokumentowanymi procedurami w celu zapewnienia, że w procesie wytwarzania przestrzegane są zwalidowane parametry procesu.

- 1.2.5. Ilość wyjściowych tkanek lub pochodnych wymagana do wytworzenia jednej sztuki wyrobu medycznego.

Wytwórca powinien oszacować ilość tkanek lub pochodnych, wymaganych do wyprodukowania jednej sztuki wyrobu medycznego. W przypadku stosowania procesu oczyszczania wytwórca musi ocenić, czy proces ten nie powoduje zwiększenia poziomu czynników pasażowalnych obecnych w wyjściowych tkankach lub pochodnych.

- 1.2.6. Tkanki lub pochodne, z którymi będą mieli kontakt pacjenci i użytkownicy  
Wytwórca powinien uwzględnić liczbę wyrobów medycznych, które mogą zostać użyte podczas danej procedury medycznej, oraz:

- 1) ilość tkanek i pochodnych;
- 2) miejsce kontaktu:
  - a) jego powierzchnię,
  - b) rodzaj – np. skóra, błona śluzowa, mózg,
  - c) stan – np. zdrowe czy uszkodzone;
- 3) rodzaj tkanek lub pochodnych, z którymi mają kontakt pacjenci lub użytkownicy;
- 4) przewidywany czas kontaktu wyrobu medycznego z ludzkim ciałem, mając na uwadze zjawisko wchłaniania.

#### 1.2.7. Sposób użycia (droga podania)

Wytwórca powinien uwzględnić sposób użycia (drogę podania) zalecany w informacjach o wyrobie medycznym, poczynając od największego ryzyka do najmniejszego.

#### 1.3. Przegląd ocen

Wytwórca powinien ustanowić i utrzymywać aktualną procedurę systematycznego przeglądu informacji o wyrobie medycznym lub o podobnych wyrobach, uzyskanych po wprowadzeniu wyrobu medycznego do obrotu lub do używania. Każda informacja powinna być oceniona pod kątem wpływu na bezpieczeństwo, w szczególności gdy:

- 1) wykryto zagrożenia uprzednio nierozpoznane;
- 2) oszacowany poziom ryzyka wynikający z zagrożenia nie może być dłużej akceptowany;
- 3) pierwotna ocena została unieważniona w inny sposób.

Jeżeli zachodzi co najmniej jedna z okoliczności określonych w pkt 1–3, wyniki oceny należy ponownie skierować jako dane wejściowe procesu zarządzania ryzykiem. Na podstawie nowych informacji należy rozważyć dokonanie przeglądu środków zarządzania ryzykiem, w tym uzasadnienia wyboru tkanki lub pochodnej. W przypadku gdy ryzyko resztkowe lub jego poziom możliwy do zaakceptowania uległy zmianie, dokonuje się oceny i uzasadnia wpływ tej zmiany na uprzednio wdrożone środki sterowania ryzykiem. Wyniki tej oceny muszą zostać udokumentowane.

## 2. OCENA WYROBU MEDYCZNEGO KLASY III PRZEZ JEDNOSTKĘ NOTYFIKOWANĄ

W przypadku wyrobu medycznego klasy III wyprodukowanego z wykorzystaniem tkanek uznanych za niezdolne do życia lub ich pochodnych wytwórca powinien dostarczyć jednostce notyfikowanej i biorącej udział w ocenie zgodności tego wyrobu, wszelkich informacji, które pozwolą na ocenę aktualnej analizy ryzyka i strategii zarządzania ryzykiem. Nowe informacje o ryzyku związanym z TSE, zebrane przez wytwórcę w trakcie oceny zgodności i odnoszące się do tego wyrobu, wytwórca przesyła do jednostki notyfikowanej.

Wytwórca powiadamia jednostkę notyfikowaną o każdej planowanej zmianie związanej z procesami zaopatrzenia, gromadzenia i obchodzenia się z tkankami oraz inaktywacji lub eliminowania źródeł zakażeń, które mogłyby wpłynąć na zarządzanie ryzykiem przez wytwórcę, w celu uzyskania dodatkowego zatwierdzenia zmiany przed jej wprowadzeniem.