

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

Część I

1. Szczegółowe specyfikacje dotyczą wyrobów medycznych produkowanych z wykorzystaniem tkanek, przez które należy rozumieć zespół komórek lub składników pozakomórkowych, zwierzęcych pochodzących od bydła, owiec, kóz, jeleni, saren, łosi, norek i kotów, uznanych za niezdolne do życia, przez co należy rozumieć niezdolność do przemiany materii lub rozmnażania, z którymi wiąże się ryzyko przenoszenia na pacjenta lub inne osoby zakaźnych encefalopatii gąbczastych (TSE), z wyłączeniem wyrobów medycznych, których zastosowanie nie przewiduje kontaktu z ciałem ludzkim lub, które są przeznaczone wyłącznie do stosowania na nieuszkodzonej skórze.
2. Kolagen, żelatyna i łój wykorzystywane do produkcji wyrobów medycznych powinny spełniać wymagania, jakie odnoszą się do produktów spożywczych przeznaczonych dla ludzi.
3. Przed złożeniem wniosku o ocenę zgodności wyrobów medycznych należących do klasy III, innych niż wyroby wykonane na zamówienie i wyroby do badań klinicznych, wytwórca przeprowadza analizę ryzyka i wprowadza procedury zarządzania ryzykiem, które są określone w części II niniejszego załącznika.
4. Ocena zgodności wyrobów medycznych, o których mowa w ust. 3, obejmuje weryfikację ich zgodności z wymaganiami zasadniczymi określonymi w załączniku nr 1 do rozporządzenia oraz z warunkami określonymi w części II niniejszego załącznika.
5. Jednostka notyfikowana ocenia analizę ryzyka wykonaną przez wytwórcę oraz strategię wytwórcy w zakresie zarządzania ryzykiem, biorąc pod uwagę w szczególności:
 - 1) informacje dostarczone przez wytwórcę;
 - 2) zasadność wykorzystania tkanek pochodzenia zwierzęcego i ich pochodnych, przez które należy rozumieć materiał otrzymany z tkanki zwierzęcej w procesie produkcyjnym, w szczególności kolagen, żelatyna, przeciwciała monoklonalne;
 - 3) wyniki badań eliminacji, przez którą należy rozumieć proces, w którym liczba czynników zakaźnych zostaje wyeliminowana w celu zapobieżenia infekcji i reakcji chorobowej, i unieszkodliwiania, przez które należy rozumieć proces, który powoduje ograniczenie zdolności czynników zakaźnych do wywoływania infekcji lub reakcji chorobowych, albo wyniki badań pochodzące z literatury fachowej;
 - 4) nadzór wytwórcy nad źródłami surowców, produktami gotowymi i dostawcami;
 - 5) potrzebę przeprowadzenia audytu związanego ze źródłami zaopatrzenia, w tym z dostawami od osób trzecich.
6. Podczas weryfikacji analizy ryzyka i zarządzania ryzykiem wykonanej w ramach oceny zgodności, jednostka notyfikowana uwzględnia certyfikat spełnienia wymagań ze względu na zakaźne encefalopatie gąbczaste (TSE), wydawany przez

Europejską Dyrekcję ds. Jakości Lekarstw (ang. European Directorate for the Quality of Medicines), dla materiałów wyjściowych, przez który należy rozumieć surowiec lub inny produkt pochodzenia zwierzęcego, z którego lub przy pomocy którego wyprodukowano wyrób medyczny z wykorzystaniem tkanek pochodzenia zwierzęcego uznanych za niezdolne do życia lub z produktów z nich otrzymanych, zwany dalej "certyfikatem TSE".

7. Jednostki notyfikowane autoryzowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, za pośrednictwem Prezesa Urzędu, występują do organów państw członkowskich właściwych w sprawach wyrobów medycznych o wydanie opinii na temat oceny i wniosków z oceny analizy ryzyka i zarządzania ryzykiem wiążącymi się z obecnością, zgodnie z założeniami wytwórcy, tkanek oraz ich pochodnych w wyrobie medycznym, z wyłączeniem wyrobów medycznych produkowanych z materiałów wyjściowych, dla których wydano certyfikat TSE. Przed wydaniem certyfikatu badania projektu WE lub badania typu WE, jednostka notyfikowana rozpatruje opinie, które do niej wpłyną w ciągu 12 tygodni od daty wystąpienia o wydanie opinii.

Część II

1. ANALIZA RYZYKA I ZARZĄDZANIE RYZYKIEM

- 1.1. Zasadność wykorzystania tkanek pochodzenia zwierzęcego i ich pochodnych
Na podstawie przeprowadzonej analizy ryzyka i strategii zarządzania ryzykiem dla określonego wyrobu medycznego, wytwórca powinien ocenić zasadność decyzji o użyciu tkanek pochodzenia zwierzęcego lub ich pochodnych określonych w części I ust. 1, uwzględniając w szczególności spodziewane korzyści kliniczne i potencjalne ryzyko resztkowe.
- 1.2. Procedura oceny
Wytwórca wyrobów medycznych produkowanych z wykorzystaniem tkanek pochodzenia zwierzęcego lub ich pochodnych określonych w ust. 1 części I, przeprowadza analizę ryzyka i wdraża udokumentowaną strategię zarządzania ryzykiem, odnoszącą się do wszystkich aspektów dotyczących zakaźnych encefalopatii gąbczastych TSE.
Wytwórca identyfikuje ryzyko wiążące się z użyciem tkanek i ich pochodnych, prowadzi dokumentację środków podejmowanych w celu zminimalizowania ryzyka zakażenia i oświadcza, że poziom ryzyka resztkowego związanego z wyrobem medycznym produkowanym z takich tkanek lub ich pochodnych jest możliwy do zaakceptowania, z uwzględnieniem przewidzianego zastosowania i korzyści wynikających z jego użycia.
W procesie oceny bezpieczeństwa wyrobu medycznego w zakresie przenoszenia czynnika zakaźnego, przez który należy rozumieć niesklasyfikowane organizmy chorobotwórcze, priony oraz inne czynniki, w szczególności wywołujące gąbczastą encefalopatię lub trzęsawkę owiec, uwzględnia się cechy charakterystyczne wyrobu medycznego i jego przeznaczenie oraz przeprowadza się dwa etapy:
 - 1) wybór właściwych materiałów pierwotnych, takich jak tkanki i pochodne, na podstawie ich potencjalnego zanieczyszczenia czynnikami zakaźnymi, uwzględniając dalsze przetwarzanie;

- 2) zastosowanie procesu produkcyjnego w celu usunięcia, przez które należy rozumieć proces, w którym czynniki zakaźne zostają usunięte w celu zapobieżenia infekcji i reakcji chorobowej, lub unieszkodliwienia czynników zakaźnych na tkankach lub ich pochodnych dostarczonych z kontrolowanego źródła.

Przeprowadzając analizę ryzyka i przyjmując strategię zarządzania ryzykiem, bierze się pod uwagę opinie wydane przez odpowiednie komitety naukowe, w szczególności opinie Komitetu ds. Leków Gotowych - Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), do których odniesienia zostały opublikowane w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

1.2.1. Zwierzęta jako źródło materiału

Ryzyko związane z zakaźnymi encefalopatiami gąbczastymi (TSE) odnosi się do pochodzenia gatunków, odmian i rodzaju pierwotnej tkanki. Czynnikiem zmniejszającym ryzyko jest wykorzystanie tkanek młodych zdrowych zwierząt. Wyłącza się wykorzystywanie dla celów określonych w rozporządzeniu padłego inwentarza, zwierząt z przymusowego uboju oraz podejrzewanych o zakażenie zakaźnymi encefalopatiami gąbczastymi (TSE).

1.2.2. Geograficzne pochodzenie zwierząt

Wskaźnik GBR - poziomu ryzyka geograficznego zakaźnych encefalopatii gąbczastych (TSE) jest wykorzystywany przy ocenie ryzyka panującego w kraju źródłowym, przez który należy rozumieć kraj, w którym zwierzę się urodziło, było chowane lub ubite, do czasu sklasyfikowania krajów według statusu zakaźnych encefalopatii gąbczastych (TSE) określonego w rozporządzeniu nr 999/2001 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 maja 2001 r. ustanawiającym zasady zapobiegania, kontroli i zwalczania niektórych zakaźnych encefalopatii gąbczastych¹⁾. Wskaźnik GBR stanowi ocenę jakościową możliwej obecności w danym kraju w określonym momencie jednej lub więcej sztuk bydła zakażonego zakaźnymi encefalopatiami gąbczastymi (TSE), w stadium przedklinicznym lub klinicznym. W przypadku gdy obecność zakaźnych encefalopatii gąbczastych (TSE) została potwierdzona, wskaźnik GBR określa ryzyko wystąpienia zakażenia, zgodnie z tabelą:

Poziom GBR	Obecność jednej lub więcej sztuk bydła, nosicieli czynnika TSE, w stadium klinicznym lub przedklinicznym w danym regionie geograficznym lub kraju
I	Wysoce nieprawdopodobna
II	Mało prawdopodobna, ale niewykluczona
III	Prawdopodobna, ale niepotwierdzona lub potwierdzona, ale mało prawdopodobna
IV	Potwierdzona, zakażenie bardzo prawdopodobne

Czynniki wpływające na występowanie geograficznego ryzyka zakażenia TSE związanego z wykorzystaniem surowców tkankowych lub ich pochodnych z poszczególnych krajów zostały określone w art. 2.3.13.2 ust. 1

Międzynarodowego Kodeksu Zdrowia Zwierząt OIE Międzynarodowego Biura Epizotii.

1.2.3. Charakter tkanki wejściowej

Wytwórca bierze pod uwagę klasyfikację zagrożeń odnoszących się do różnych rodzajów tkanek wejściowych. 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 gwarantuje, że podczas uboju nie występuje zagrożenie zanieczyszczenia krzyżowego.

Wytwórcy nie wolno posłużyć się tkanką pochodzenia zwierzęcego lub jej pochodnymi, sklasyfikowanymi jako potencjalnie wysoce zaraźliwe, z wyłączeniem sytuacji braku innej tkanki wejściowej, gdy ze względu na istotne korzyści odnoszone przez pacjenta wykorzystanie tych materiałów jest konieczne.

1.2.3.1. Owce i kozy

Tabela z klasyfikacją stopnia zaraźliwości tkanek pochodzących od owiec i kóz jest przedstawiona w opinii Naukowego Komitetu Sterującego z dnia 22-23 lipca 1999 r. na temat "Polityki w zakresie hodowli i genotypów owiec", i została uaktualniona w opinii Komitetu dotyczącej "Stanu wiedzy o zaraźliwości TSE przenoszonych za pośrednictwem tkanek przeżuwaczy - grudzień 2001 r." - przyjętej w dniach 10-11 stycznia 2002 r.

1.2.3.2. Bydło

Materiały szczególnego ryzyka, o których mowa w wykazie ustanowionym w rozporządzeniu nr 999/2001 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 23 maja 2001 r., uznaje się za stwarzające potencjalne wysokie ryzyko zarażenia TSE.

1.2.4. Unieszkodliwienie lub usunięcie czynników zakaźnych

1.2.4.1. W przypadku wyrobów medycznych, które poddane procesowi unieszkodliwiania lub eliminacji nie ulegają pełnej degradacji, wytwórca powinien szczegółowo nadzorować źródła pochodzenia tkanek wykorzystanych do produkcji tych wyrobów.

1.2.4.2. W przypadku pozostałych wyrobów medycznych, wytwórca powinien prowadzić dokumentację potwierdzającą, że procesy produkcyjne umożliwiają usunięcie lub unieszkodliwienie czynników zakaźnych.

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

W przypadku, gdy literatura fachowa nie dostarcza dowodów na poparcie zdolności procesu do unieszkodliwiania lub eliminowania zakażeń, wytwórca powinien zorganizować określone badania unieszkodliwiania lub eliminacji zakażeń oparte na podstawach naukowych, biorąc pod uwagę następujące zagadnienia:

- 1) zidentyfikowane zagrożenie związane z daną tkanką;
- 2) określenie odnośnych zakaźnych czynników wzorcowych;
- 3) racjonalne uzasadnienie wyboru danej kombinacji zakaźnych czynników wzorcowych;

4) określenie fazy produkcji wybranej do wyeliminowania lub unieszkodliwienia czynników zakaźnych;

5) obliczenie współczynników zmniejszenia zaraźliwości.

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

Należy posługiwać się odpowiednio udokumentowanymi procedurami zapewniającymi, że w trakcie procesu produkcji przestrzegane są zatwierdzone parametry procesów unieszkodliwiania lub eliminacji zakażeń.

1.2.5. Ilość wejściowych tkanek pochodzenia zwierzęcego lub ich pochodnych wymagana do produkcji jednej sztuki wyrobu medycznego.

Wytwórca obowiązany jest oszacować ilość surowca, w postaci tkanek pochodzenia zwierzęcego lub ich pochodnych, wymaganego do produkcji jednej sztuki wyrobu medycznego. W przypadku stosowania procesu oczyszczania, wytwórca ocenia, czy proces ten nie powoduje zwiększenia stężenia czynników zakaźnych obecnych w wejściowych tkankach pochodzenia zwierzęcego lub ich pochodnych.

1.2.6. Tkanki pochodzenia zwierzęcego lub ich pochodne, z którymi będą mieli kontakt pacjenci i użytkownicy

Wytwórca powinien uwzględnić liczbę wyrobów medycznych, które mogą zostać użyte podczas danej procedury oceny, oraz:

1) ilość tkanek pochodzenia zwierzęcego i ich pochodnych;

2) miejsce kontaktu:

a) jego powierzchnię,

b) rodzaj - np. skóra, błona śluzowa, mózg,

c) stan - np. zdrowe czy uszkodzone;

3) rodzaj tkanek lub ich pochodnych, z którymi mają kontakt pacjenci lub użytkownicy;

4) przewidywany czas kontaktu tkanki z ludzkim ciałem, mając na uwadze zjawisko wchłaniania.

1.2.7. Sposób użycia

Wytwórca powinien uwzględnić w informacji o wyrobie medycznym sposób użycia, w szczególności opisując ryzyko jego stosowania poczynając od największego.

1.3. Przegląd informacji i działania naprawcze

Wytwórca ustanawia, utrzymuje i stosuje procedurę systematycznego przeglądu informacji o wyrobie medycznym lub o podobnych wyrobach, zebranych po wprowadzeniu wyrobu medycznego do obrotu lub do używania (w fazie poprodukcyjnej). Każda informacja powinna być oceniona pod kątem wpływu na bezpieczeństwo, w szczególności jeżeli:

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 uwzględnić jako dane wejściowe do procesu zarządzania ryzykiem. W tym zakresie należy dokonać oceny odpowiednich

środków zarządzania ryzykiem dla wyrobu medycznego, łącznie z racjonalnym uzasadnieniem wyboru tkanki pochodzenia zwierzęcego lub jej pochodnej. W przypadku, gdy ryzyko resztkowe lub jego poziom możliwy do zaakceptowania może się zmienić, dokonuje się oceny i uzasadnia wpływ tej zmiany na uprzednio wdrożone środki kontroli ryzyka. Wyniki tej oceny muszą zostać udokumentowane.

2. OCENA WYROBÓW MEDYCZNYCH KLASY III PRZEZ JEDNOSTKI NOTYFIKOWANE

Dla wyrobów medycznych produkowanych z wykorzystaniem tkanek pochodzenia zwierzęcego uznanych za niezdolne do życia lub z nich otrzymanych, zaliczonych do wyrobów medycznych klasy III, wytwórcy powinni dostarczyć jednostkom notyfikowanym przeprowadzającym ocenę zgodności tych wyrobów medycznych wszelkie informacje, które pozwolą na ocenę aktualnej analizy ryzyka i strategii w zakresie zarządzania ryzykiem. Informacje o ryzyku związanym z zakaźnymi encefalopatiami gąbczastymi (TSE), zebrane przez wytwórcę w trakcie oceny zgodności przez jednostkę notyfikowaną i odnoszące się do tych wyrobów medycznych powinny zostać przesłane do tej jednostki.

Wytwórca powiadamia jednostkę notyfikowaną o każdej zmianie związanej z procesami zaopatrzenia, gromadzenia i przenoszenia tkanek oraz unieszkodliwiania lub eliminowania zakażeń, która może wpłynąć na wynik zarządzania ryzykiem w celu uzyskania dodatkowego zatwierdzenia zmian przed ich zastosowaniem.

¹⁾ Rozporządzenie zostało opublikowane w Dz. Urz. WE L 147 z 31.5.2001.