

REG-59 verze 2 Požadavky na registraci přípravků v souvislosti s rizikem přenosu původců zviřecích spongiformních encefalopatií

Tento pokyn nahrazuje pokyn REG-59 verze 1 s platností od 2. 1. 2026.

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením Části 1 Vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů.

Pokyn je právně závazný.

Přenosné spongiformní encefalopatie (TSE) jsou chronická degenerativní nervová onemocnění, charakterizovaná nahromaděním abnormální izoformy buněčného glykoproteinu, známého pod označením PrP (nebo prionový protein). Přenosné spongiformní encefalopatie (TSE) zahrnují bovinní spongiformní encefalopatii (BSE) u skotu, klusavku (scrapie) u ovcí a koz, chronické chřadnutí (CWD) u jelenovitých, přenosnou encefalopatii norka (TME) a spongiformní encefalopatii koček (FSE). U lidí zahrnují spongiformní encefalopatie různé formy Creutzfeldt-Jakobovy choroby (CJD), kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom (GSS) a fatální familiální insomni (FFI). Existuje přesvědčivý důkaz toho, že variantní forma CJD (vCJD) je způsobena agens, které je zodpovědné za BSE u skotu. Proto je třeba maximální obezřetnost v případě, že biologické materiály ze živočišných druhů přirozeně postihovaných TSE chorobami, zejména bovinní druhy, se použijí pro výrobu léčivých přípravků. Protože použití materiálů získaných ze zvířat je pro výrobu některých léčivých přípravků nevyhnutelné a úplné vyloučení rizika u zdroje je zřídka možné, představují opatření přijatá pro zvládnutí rizika přenosu zviřecích TSE prostřednictvím léčivých přípravků spíše snížení rizika než jeho vyloučení.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL, dále jen „Ústav“) v koordinaci s Ministerstvem zdravotnictví (MZD), Ústavem pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL) a jinými institucemi provádí kroky směřující k omezení rizika přenosu původců zviřecích spongiformních encefalopatií léčivými přípravky. Vyhláška č.228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků, vymezující obsah registrační dokumentace, stanovuje požadavek na doložení opatření týkajících se prevence přenosu zviřecích spongiformních encefalopatií: v každém stádiu výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou Komisí v Úředním věstníku Evropské unie (**EMA/410/01** Rev. 3 Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Legal effective date 1.7.2004)).

Pro držitele rozhodnutí o registraci v České republice (ČR) vyplývá z obecných požadavků na zohledňování dostupných vědeckých poznatků (§ 33 odst. 1 zákona č.378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, dále jen „zákon“), a z povinnosti omezit na nejnižší možnou míru nepříznivé důsledky působení léčiv na člověka (§ 33 odst.3 písm. c) zákona) nezbytnost zajišťovat zabezpečení všech svých přípravků vzhledem k nebezpečí přenosu TSE i po vydání rozhodnutí o registraci.

Od 1.1.2000 je v platnosti obecný článek Evropského lékopisu „**01/2008:1483** Přípravky s rizikem přenosu původců zviřecích spongiformních encefalopatií“, který byl v roce 2008 aktualizovaný, a který stanovuje, že výroba všech látek nebo přípravků získaných z tkání nebo sekretů zvířat vnímavých k přenosným spongiformním encefalopatiím (TSE) i všech látek a přípravků, u nichž byly výrobky získané z takových zvířat použity jako léčivé nebo pomocné látky nebo látky použité během výroby (např. jako suroviny nebo zdroje materiálů, výchozí materiály nebo zkoumadla), musí vyhovovat obecné stati „5.2.8. Minimalizace rizika přenosu původců zviřecích spongiformní encefalopatie léčivými přípravky“. Tato obecná stať se shoduje s pokynem Výboru pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CHMP) a Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) „Pokyn pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky“ (EMA/410/01) a je aktualizována v návaznosti na revize tohoto pokynu.

Pokynem Ústavu REG-59, který byl platný od 1.5.2001, byly upřesněny specifické požadavky pro přípravky vyrobené z tkání přežvýkavců nebo přípravky, při jejichž výrobě je používán materiál bovinního původu. Současně byla vymezena pravidla, podle nichž Ústav prověřoval, zda a jakým způsobem zajistili držitelé rozhodnutí o registraci/výrobci bezpečnost svých léčivých přípravků z hlediska rizika přenosu TSE. Vzhledem k

novým poznatkům a skutečnostem týkajícím se problematiky zajištění bezpečnosti přípravků z orgánů a tkání přežvýkavců byl pokyn REG-59 třeba aktualizovat a upřesnit, a proto byla vydána aktualizovaná verze 1, platná od 28.1.2009, a nyní je vydávána jeho nová verze 2.

Všechny výše uvedené požadavky vycházejí také z předpisů a požadavků Evropského Společenství, tj. ze směrnice 2001/82/ES (veterinární léčiva) a ze směrnice 2001/83/ES, ve znění směrnice 2003/63/ES (humánní léčiva), a z navazujícího pokynu EMA/410/01 a z jeho dodatků. Problematika zajištění bezpečnosti přípravků z orgánů či tkání přežvýkavců je předmětem intenzivních diskusí a neustálého vývoje, který může vést ke změnám požadavků, doporučení a opatření v EU. Výčet pokynů a upozornění Evropské lékové agentury (EMA) lze nalézt na stránkách <http://www.ema.europa.eu>.

U žádostí o registraci léčivého přípravku se předkládají následující podklady:

- Vyplní se odpovídající část žádosti o registraci 2.6.2. ***Seznam látek živočišného a/nebo lidského původu obsažených nebo použitých ve výrobním procesu léčivého přípravku.***
- U každé suroviny živočišného a/nebo lidského původu použité při výrobě léčivého přípravku se uvedou všichni její výrobci. Každou změnu výrobce je po registraci nutné řešit jako příslušnou změnu v registraci.
- V Modulu 3 registrační dokumentace se doloží údaje o bezpečnosti všech použitých surovin, a tím i přípravku, vzhledem k riziku přenosu TSE. Bezpečnost lze doložit následujícími způsoby:
 - Předloží se podrobné odborné údaje pro konkrétní surovinu od konkrétního výrobce (žadatel si je vyžádá od výrobce suroviny) podle požadavků uvedených v Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky a v jeho dodatcích (pokyn EMA/410/01), s důrazem na
 - původ zdroje suroviny
 - použitý typ tkáně
 - způsob výroby.
 - Je-li pro danou surovinu k dispozici platný Certifikát shody s lékopisným článkem Minimalizace rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie léčivými přípravky (dále TSE certifikát), vystavený Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv (European Directorate for Quality of Medicines, EDQM), předloží se kopie tohoto certifikátu. Další odborné údaje se v tomto případě nepředkládají, pokud je Ústav nevyžádá dodatečně.

O vystavení TSE certifikátu žádá výrobce suroviny EDQM; TSE certifikát může být vydán i pro takovou surovinu, pro kterou neexistuje monografie v Evropském lékopise (viz www.edqm.eu).
 - Surovinou se rozumí léčivá látka, pomocná látka, ale i materiál použitý pro výrobu léčivé či pomocné látky nebo použitý ve výrobě léčivého přípravku, který však ve vlastním přípravku obsažen není (např. hovězí sérový albumin, enzymy, validační média, složky živných půd, včetně médií určených pro přípravu bank pracovních buněk nebo nových bank základních buněk).

Poregistrační změny:

U všech zaregistrovaných léčivých přípravků se musí prokázat shoda s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky a s jeho dodatky i v případě jakékoli změny oproti schválené registrační dokumentaci, která by mohla ovlivnit bezpečnost přípravku z hlediska TSE.

Při posuzování předložených údajů se hodnotí, zda žadatel prokázal, že léčivý přípravek je vyroben v souladu s požadavky uvedenými v Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky a s jeho dodatky, přičemž se bere v úvahu i způsob podání přípravku, denní dávky, trvání léčby, jeho zamýšlené užití a celkový poměr prospěšnosti a rizika daného přípravku.

Veškeré odborné požadavky na zabezpečení léčivých přípravků jsou uvedeny na stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/biological-guidelines/biologicals-finished-product>