

Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler (EMEA/410/01 Rev. 2 — oktober 2003) vedtaget af Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) og Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP)

(2004/C 24/03)

Formålet med denne revision af vejledningen om transmissibel spongiform encephalopati (TSE) er bl.a. at inddrage risikovurdering i indsatsen for, at lægemidler opfylder forskrifterne, at præcisere en række begreber og klassificeringer og at tage hensyn til udviklingen i den videnskabelige viden og i EU-bestemmelserne om godkendelse af humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler. Den erstatter den tidligere reviderede udgave af vejledningen (EMEA/410/01 rev. 1, offentliggjort i *De Europæiske Fællesskabers Tidende* C 286 af 12.10.2001, s. 4). Nærværende vejledning anvendes fra den 1. juli 2004.

1. INDLEDNING

1.1. VIDENSKABELIG BAGGRUND

Transmissible spongiforme encephalopati (TSE) er kroniske degenerative nervesygdomme, der er kendetegnet ved ophobning af en anormal isoform af et cellulært glycoprotein ved navn PrP (eller prionprotein). Den anormale isoform PrP (PrP^{Sc}) adskiller sig fra normalt PrP (PrP^C) ved at være stærkt resistent over for protease- og varmebehandling. PrP^{Sc} anses for at være det smitsomme agens, der forårsager overførsel af TSE-sygdomme.

TSE-sygdomme hos dyr omfatter:

- bovin spongiform encephalopati (BSE) hos kvæg
- scrapie hos får og geder
- chronic wasting disease (CWD) hos visse hjortearter
- transmissibel minkencephalopati (TME) hos mink i fangenskab
- felin spongiform encephalopati (FSE) hos dyr af kattefamilien (særlig huskatte og store katte i fangenskab)
- spongiform encephalopati hos eksotiske hovdyr i zoologiske haver.

Hos mennesker omfatter spongiforme encephalopati forskellige former for Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJD), kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinkers sygdom (GSS) og fatal familiær insomni (FFI).

Der har været tilfælde af iatrogen overførsel af spongiforme encephalopati. Får er utilsigtet blevet inficeret med scrapie ved anvendelse af louping ill-vaccine fremstillet af pooled formaldehydbehandlet fårehjerne- og milt, som uforvarende var blevet iblandet materiale fra får med scrapie. Hos mennesker har man set tilfælde af CJD, som er blevet tilskrevet parental indgift af væksthormon og gonadotropin fra menneskelige nekrohypofyser. En række tilfælde af CJD er også blevet tilskrevet anvendelse af kontaminerede instrumenter ved hjernekirurgi og transplantation af dura mater og hornhinder fra mennesker.

Der er naturlige barrierer, som begrænser overførslen af TSE til andre arter, idet overførbareheden afhænger af oprindelsesarterne, prionstammen, dosis, eksponeringsvejen og hos nogle arter værtsallelen for PrP-genet. Artsbarriererne kan i visse tilfælde overskrides.

Bovin spongiform encephalopati (BSE) blev først påvist i Det Forenede Kongerige i 1986. Et stort antal kreaturer og hele besætninger har været ramt. Det er klart, at BSE er en foderbåret infektion, der skyldes fodring med kød- og benmel fra TSE-inficerede dyr. I andre lande har der været enkelte tilfælde af BSE, enten hos dyr importeret fra Det Forenede Kongerige eller hos indenlandske dyr. Der er overbevisende dokumentation for, at varianten af CJD (vCJD) forårsages af det agens, som forårsager BSE hos kvæg. Der må derfor fortsat udvises behørig forsigtighed, hvis biologisk materiale fra arter, som er ramt af TSE-sygdomme, specielt kvægarter, anvendes til fremstilling af lægemidler.

Scrapie findes verden over, og der er blevet meldt om tilfælde i de fleste europæiske lande. Sygdommen forekommer hyppigst i Det Forenede Kongerige. Mennesker har været udsat for naturlig forekommende scrapie i over 200 år, men der er ikke epidemiologisk dokumentation, der direkte knytter scrapie til spongiforme encephalopati hos mennesker. Der er imidlertid stadig en teoretisk og i øjeblikket ikke kvantificerbar risiko for, at BSE-kontamineret protein er blevet anvendt i tilskudsfooder til får. Hvis sådant foder forårsager en tilbagevendende BSE-infektion hos får, kan den diagnosticeres som scrapie og som sådan udgøre en risiko for TSE-sygdomme hos mennesker. Det må endvidere antages, at ethvert BSE-agens, der indføres i populationen af små drøvtyggere via kontamineret foder, vil indgå i kredsløbet og vil blive forstærket.

1.2. LÆGEMIDLERS OVERENSSTEMMELSE MED FORSKRIFTERNE

Risikovurdering — Da det er næsten uundgåeligt at anvende materiale fra dyr ved fremstillingen af en række lægemidler, og da det sjældent er muligt at eliminere risikoen ved kilden, udgør foranstaltningerne mod risikoen for overførsel af TSE fra dyr via lægemidler en form for risikominimering og ikke en egentlig risikoeeliminering. Følgelig bør indsatsen for, at lægemidler opfylder forskrifterne, baseres på en risikovurdering, hvor der tages hensyn til alle relevante faktorer som påpeget i denne vejledning (jf. nedenfor).

Retlige aspekter — Denne vejledning har status af lovgivning i medfør af bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF og 2001/83/EF (ændret ved Kommissionens direktiv 2003/63/EF⁽¹⁾) om henholdsvis veterinærlægemidler og humanmedicinske lægemidler. I henhold til disse direktiver skal ansøgere om markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler godtgøre, at lægemidlerne er fremstillet i overensstemmelse med den seneste udgave af denne vejledning, der er offentliggjort i *Den Europæiske Unions Tidende*. Denne forpligtelse gælder også, efter at markedsføringstilladelsen er blevet udstedt.

Princippet om specificeret risikomateriale som defineret i Europa-Parlamentet og Rådets forordning (EF) nr. 999/2001⁽²⁾ gælder pr. definition ikke lægemidler. Hvis der anvendes stoffer fremstillet af væv med høj infektivitet, skal dette være fuldt ud begrundet efter en vurdering af fordele og risici (jf. nærmere nedenfor).

Denne vejledning bør læses sammen med de forskellige EU-retsakter, herunder de kommissionsbeslutninger, der er blevet gennemført siden 1991. Hvis det er relevant, er der henvist til disse beslutninger i teksten. Positionspapirer og forklarende bemærkninger fra Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) og Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) finder stadig anvendelse i forbindelse med lægemidlers overensstemmelse med forskrifterne, medmindre andet fremgår af denne vejledning.

Den europæiske farmakopé indeholder en monografi med titlen: »Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies«. Denne monografi er knyttet til et generelt kapitel i den europæiske farmakopé, som er identisk med denne vejledning. Monografien danner grundlag for udstedelse af overensstemmelsescertifikater som led i proceduren for godtgørelse af, at TSE-bestemmelserne er overholdt for stoffer og materialer, der anvendes ved fremstilling af humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler.

Præcisering af vejledningen — Da der løbende sker en udvikling i den videnskabelige viden om TSE, særligt sygdommens patogenese, kan det forekomme, at CPMP og udvalgets bioteknologiarbejdsgruppe i samarbejde med CVMP og udvalgets immunologiarbejdsgruppe fra tid til anden i fremtiden bliver nødt til at give yderligere vejledning i form af positionspapirer eller forklarende bemærkninger for at præcisere denne vejledning. Denne yderligere vejledning offentliggøres af Kommissionen på netstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA). Der vil også blive taget hensyn hertil i forbindelse med den certificering, som foretages af European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM).

Anvendelse af denne reviderede vejledning — Det er for alle godkendte lægemidler i EU dokumenteret, at de opfylder vejledningen om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via human- og veterinær-

lægemidler (EMA/410/01 — rev. 1), i overensstemmelse med det retlige krav, der er indeholdt i bilag I til direktiv 2001/82/EF (veterinærlægemidler) og direktiv 2001/83/EF som ændret ved direktiv 2003/63/EF (humanmedicinske lægemidler). Denne reviderede vejledning anvendes ikke med tilbagevirkende kraft, men for alle lægemidler, som godkendes, eller hvis markedsføringstilladelse fornyes, efter at denne reviderede vejledning er trådt i kraft.

2. VEJLEDNINGENS ANVENDELSESOMRÅDE

TSE-relevante dyrearter — Ved »TSE-relevante dyrearter« forstås kvæg, får, geder og dyr, der er naturligt modtagelige for infektion med transmissibel spongiform encephalopati-agenser eller modtagelige for infektion ad oral vej, bortset fra mennesker⁽³⁾ og menneskeaber⁽⁴⁾.

Materialer — Denne vejledning vedrører materialer, der er fremstillet af »TSE-relevante dyrearter«, og som anvendes til fremstilling af:

- virksomme stoffer
- hjælpestoffer og tilsætningsstoffer
- råvarer, udgangsmaterialer og reagenser, der anvendes i produktionen (f.eks. kvægserumalbumin, enzymer, dyrkningssubstrater, herunder de, der anvendes til workingcellebanker eller mastercellebanker til lægemidler, som er omfattet af en ny markedsføringstilladelse).

Vejledningen gælder også materiale, som kommer i direkte kontakt med det udstyr, der anvendes ved fremstillingen af lægemidlet, eller som kommer i berøring med lægemidlet og derfor potentielt kan være inficeret.

Materialer, der anvendes ved kvalificering af anlæg og udstyr, f.eks. dyrkningsmedier, der anvendes ved substratpåfyldningseksperimenter til validering af aseptiske aftapningsprocesser, anses for at være i overensstemmelse med denne vejledning, hvis hjælpestoffet eller hjælpestofferne er fremstillet af væv uden påviselig infektivitet (væv af kategori C), hvor der er taget hensyn til risikoen for krydskontaminering med potentielt infektiøst væv (jf. afsnit 3.3), og hvor materialerne kommer fra et GBR I/II-land (jf. afsnit 3.2). Sådanne oplysninger skal fremgå af ansøgningen om markedsføringstilladelse, og det skal rutinemæssigt undersøges, om de er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis.

⁽¹⁾ EUT L 159 af 27.6.2003, s. 46.

⁽²⁾ EFT L 147 af 31.5.2001, s. 1.

⁽³⁾ Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter og dette udvalgs bioteknologiarbejdsgruppe har udgivet vejledninger og offentliggjort positionspapirer om lægemidler fremstillet af humant væv i tilknytning til CJD og vCJD. Vejledningerne findes på <http://www.emea.eu.int>

⁽⁴⁾ Svin og fugle, der som dyrearter er af særlig interesse ved fremstilling af lægemidler, er ikke naturligt modtagelige for infektion ad oral vej. De er derfor ikke TSE-relevante dyrearter i denne vejlednings forstand. Heller ikke hunde, kaniner og fisk er TSE-relevante dyrearter i denne vejlednings forstand.

Andre materialer som f.eks. rensmidler, blødgørere og smøremidler, der kommer i berøring med lægemidlet under fremstillingen eller færdiggørelsen eller i den indvendige emballage, anses for at være i overensstemmelse med denne vejledning, hvis de er fremstillet af talg under de betingelser, der er beskrevet i afsnit 6.

Seed lots, cellebanker og rutinemæssig fermentering/produktion ⁽²⁾ — Master seeds og mastercellebanker, der indgår i ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er indgivet efter hhv. den 1. juli 2000 (for humanmedicinske lægemidlers vedkommende) og den 1. oktober 2000 (for veterinærlægemidlers vedkommende) er omfattet af denne vejledning.

Master seeds og mastercellebanker

- a) til vaccineantigener
- b) til lægemidler fremstillet ved bioteknologi som defineret i del A i bilaget til Rådets forordning (EF) nr. 2309/93
- c) til andre lægemidler, hvor der anvendes seed lots eller cellebanksystemer ved fremstillingen

der allerede er godkendt til fremstillingen af en bestanddel af et godkendt lægemiddel, anses for at være i overensstemmelse med denne vejledning, selv om de indgår i ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er indgivet efter hhv. den 1. juli 2000 (for humanmedicinske lægemidlers vedkommende) og den 1. oktober 2000 (for veterinærlægemidlers vedkommende).

For mastercellebanker og master seeds, der er etableret før hhv. den 1. juli 2000 (for humanmedicinske lægemidlers vedkommende) og den 1. oktober 2000 (for veterinærlægemidlers vedkommende), men som endnu ikke er godkendt som en bestanddel af et godkendt lægemiddel, skal det godtgøres, at de opfylder kravene i denne vejledning. Hvis der for nogle af råvarerne eller udgangsmaterialerne eller reagenserne, der er anvendt ved etablering af disse cellebanker eller seeds, ikke (længere) findes fuld dokumentation, bør ansøgeren forelægge en risikovurdering som beskrevet i afsnit 4 i denne vejledning.

Etablerede working seeds eller cellebanker, der anvendes ved fremstillingen af lægemidler, der er godkendt før hhv. den 1. juli 2000 (humanmedicinske lægemidler) og den 1. oktober 2000 (veterinærlægemidler), og som af en kompetent myndighed i medlemsstaterne eller EMEA har været underkastet en korrekt gennemført risikovurdering og er blevet godkendt, anses også for at være i overensstemmelse med vejledningen.

Hvis imidlertid materialer, der er fremstillet af »TSE-relevante dyrearter«, anvendes ved fermenteringen eller i den rutinemæs-

sige produktionsproces eller ved etableringen af working seeds og workingcellebanker, skal ansøgeren godtgøre, at de opfylder kravene i denne vejledning.

3. GENERELLE BETRAGTNINGER

3.1. VIDENSKABELIGE PRINCIPPER FOR RISIKOMINIMERING

Hvis producenterne har en valgmulighed, foretrækkes materialer fra »ikke-TSE-relevante dyrearter« eller materialer af ikke-animalsk oprindelse. Hvis der anvendes materialer fremstillet af »TSE-relevante dyrearter« i stedet for materialer fra »ikke-TSE-relevante dyrearter« eller materialer af ikke-animalsk oprindelse, bør dette begrundes. Hvis det er nødvendigt at anvende materialer fra »TSE-relevante dyrearter«, bør der træffes alle de nødvendige foranstaltninger for at begrænse risikoen for overførsel af TSE.

Der findes endnu ikke umiddelbart anvendelige tester for TSE-infektivitet til anvendelse in vivo. Diagnosen er baseret på postmortel bekræftelse af karakteristiske vævsforandringer i hjernen ved hjælp af histopatologi og/eller påvisning af PrP^{Sc} ved Western blot eller immunassay. Som bekræftelse anvendes også påvisning af infektiviteten ved inokulation af suspekt væv i målarter eller laboratoriedyr. På grund af den lange inkubationstid for alle TSE foreligger resultaterne af in vivo-tester først efter flere måneder eller år.

Man har godkendt forskellige in vitro-diagnosetester til påvisning af PrP^{Sc} i hjerneprøver fra inficerede dyr, men generelt er de mindre følsomme end in vivo-infektivitetsassays. Undersøgelse af kildedyr ved in vitro-tester kan imidlertid forhindre, at der anvendes dyr, som er langt fremme i sygdommens inkubationsforløb, og kan give oplysninger om et givet lands eller en given regions epidemiologiske status.

Minimering af risikoen for overførsel af TSE er baseret på tre parametre, der supplerer hinanden:

- kildedyrene og deres geografiske oprindelse
- arten af det animalske materiale, der anvendes ved fremstillingen, og eventuelle procedurer, der er indført for at undgå krydskontaminering med materialer, der udgør en højere risiko
- produktionsprocesserne, herunder det kvalitetssikrings-system, der er indført for at sikre produkternes ensartethed og sporbarhed.

3.2. KILDEDYRENE

De kildematerialer, der anvendes til fremstillingen af materialer, som anvendes til lægemidler, skal stamme fra dyr, der efter undersøgelsen før og efter slagtning er fundet egnet til konsum i overensstemmelse med EU-bestemmelserne eller tilsvarende tredjelandbestemmelser, undtagen for materialer fra levende dyr, som bør være konstateret sunde efter klinisk undersøgelse.

⁽²⁾ Se også: positionspapir om vurderingen af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via master seed-materialer, der anvendes ved fremstilling af veterinærvacciner (EMEA/CVMP/019/01 — februar 2001), vedtaget af Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) i juli 2001 (EFT C 286 af 12.10.2001, s. 12).

3.2.1. GEOGRAFISK OPRINDELSE

3.2.1.1. Materialer fra kvæg

I øjeblikket er der to organisationer involveret i bedømmelsen af et bestemt lands eller områdes BSE-status. For det første fastlægger Det Internationale Kontor for Epizootier (OIE) ⁽⁶⁾ kriterierne for bedømmelse af de forskellige landes status i BSE-kapitlet i den internationale dyresundhedskodeks. OIE offentliggør også en liste over anmeldte BSE-tilfælde verden over. For det andet har Den Videnskabelige Styringskomité (SSC) ⁽⁷⁾ etableret et system til klassificering af landene efter deres geografiske BSE-risiko (GBR).

Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 999/2001 om fastsættelse af forebyggelse af, kontrol med og udryddelse af visse transmissible spongiforme encephalopater (TSE-forordningen) ⁽²⁾ trådte i kraft den 1. juli 2001. Lægemidler, medicinsk udstyr og kosmetiske midler er ikke omfattet af forordningen, men principperne for bestemmelse af BSE-status bør indgå i klassificeringen af et givet lands eller områdes BSE-status.

I forbindelse med denne vejledning bør Den Videnskabelige Styringskomité's GBR-klassificering anvendes som indikator for et givet lands status. For lande, der er klassificeret i henhold til forordning (EF) nr. 999/2001, anvendes imidlertid denne forordnings klassificering.

Klassificering foretaget af Den Videnskabelige Styringskomité under Europa-Kommissionen

Den Europæiske Videnskabelige Styringskomité's klassificering af geografisk BSE-risiko (GBR) angiver, hvor stor sandsynlighed der er for, at der i et givet land eller område findes et eller flere kreaturer, der er klinisk eller præklinisk inficeret med BSE. De fire kategorier fremgår af følgende tabel:

GBR-niveau	Forekomst af et eller flere kreaturer, der er inficeret klinisk eller præklinisk med BSE i et geografisk område/land
I	Meget usandsynlig
II	Usandsynlig, men ikke udelukket
III	Sandsynlig, men ikke bekræftet, eller bekræftet på et lavere niveau
IV	Bekræftet på et højere niveau ⁽¹⁾

⁽¹⁾ ≥ 100 tilfælde/1 mio. voksne kreaturer pr. år.

På SSC's netsted ⁽⁸⁾ findes der rapporter om GBR-bedømmelsen af de forskellige lande.

Hvis et lands BSE-status ikke er blevet klassificeret af SSC, skal der indgives en risikovurdering under anvendelse af SSC's kriterier for GBR-klassificering.

⁽⁶⁾ <http://www.oie.int>

⁽⁷⁾ Den Videnskabelige Styringskomité, der er nedsat ved Kommissionens afgørelse 97/404/EF, bistår Kommissionen med den bedst mulige videnskabelige rådgivning om forbrugersundhedsspørgsmål. I maj 2003 blev komitéens opgaver overdraget til Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA): <http://www.efsa.eu.int>

⁽⁸⁾ http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

Hvis der er en valgmulighed, bør dyrene komme fra lande med det lavest mulige GBR-niveau, medmindre det kan godtgøres, at det er nødvendigt at anvende materialet fra lande med højere GBR-niveau. Nogle af de materialer, der er nævnt i afsnit 6, kan hentes fra lande i GBR-kategori III og i nogle tilfælde GBR-kategori IV, forudsat at den kontrol og de krav, der er anført i de relevante afsnit nedenfor, anvendes. Bortset fra disse undtagelser må dyr ikke hentes fra lande i kategori IV, og hvis der anvendes dyr fra lande i kategori III, skal dette altid begrundes.

3.2.1.2. Får og geder (små drøvtyggere)

I en række lande verden over har der været konstateret kliniske tilfælde af naturligt forekommende scrapie. Da BSE hos får kan forveksles med scrapie, skal der ved anvendelse af materialer fra små drøvtyggere af sikkerhedshensyn tages højde for forekomsten af både BSE og scrapie i det land og de væv, som materialerne stammer fra.

Principperne i forbindelse med »kvægbesætninger med ubetydelig BSE-risiko (lukkede kvægbesætninger)« (jf. afsnit 3.2.2) kan også anvendes i forbindelse med små drøvtyggere, når der skal fastlægges rammer for bestemmelse af TSE-status hos en besætning af små drøvtyggere. På grund af muligheden for forekomst af BSE hos får bør man overveje at anvende genotyper, der er dokumenteret resistente over for BSE/scrapieinfektion, når der etableres TSE-frie fårebesætninger. Der er ikke foretaget tilstrækkelige undersøgelser af geder hvad angår genotypespecifik sensitivitet.

Materiale fra små drøvtyggere bør fortrinsvis komme fra lande, der længe har været scrapiefrie, f.eks. New Zealand eller Australien, eller fra besætninger, der er dokumenteret TSE-frie. Hvis der anvendes materiale af anden oprindelse, skal dette begrundes.

3.2.2. KVÆGBESÆTNINGER MED UBETYDELIG BSE-RISIKO (LUKKEDE KVÆGBESÆTNINGER)

Det sikreste er at anvende materiale fra lande, hvor forekomsten af BSE er meget usandsynlig, dvs. GBR I. Andre lande kan have eller have haft tilfælde af BSE på et tidspunkt, og SSC har udviklet det praktiske begreb »kvægbesætninger med ubetydelig risiko (lukkede kvægbesætninger)«, og CPMP og CVMP har godkendt dette begreb. Kriterierne for at etablere og bevare en »kvægbesætning med ubetydelig BSE-risiko (lukket kvægbesætning)« findes i SSC's udtalelse af 22.-23. juli 1999 ⁽⁹⁾.

I øjeblikket er det ikke muligt at kvantificere, i hvor høj grad den geografiske BSE-risiko mindskes, når der er tale om kvæg fra besætninger med ubetydelig BSE-risiko (lukkede besætninger). Det formodes imidlertid, at der er tale om en betydelig nedsættelse af risikoen. Muligheden for at anvende materiale fra sådanne lukkede besætninger skal derfor tages i betragtning ved risikovurderingen i forbindelse med GBR-klassificeringen af landet.

⁽⁹⁾ SSC's videnskabelige udtalelse om betingelserne i tilknytning til »kvægbesætninger med ubetydelig BSE-risiko (lukkede kvægbesætninger)«, vedtaget på mødet den 22.-23. juni 1999, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

3.3. DELE AF DYR, KROPSVÆSKER OG SEKRETER SOM UDGANGSMATERIALER

I et TSE-inficeret dyr har forskellige organer og sekreter forskellige infektivitetsniveauer⁽¹⁰⁾. Tabellerne i bilaget til denne vejledning⁽¹¹⁾ indeholder en oversigt over de gældende data om fordelingen af infektivitet og PrP^{Sc} i kvæg med BSE og i får og geder med scrapie.

Oplysningerne i tabellen er udelukkende baseret på observationer af naturligt forekommende sygdomme eller primær eksperimentel infektion ad oral vej (hos kvæg), men omfatter ikke data om modeller, hvor der har været anvendt TSE-stammer, der er blevet tilpasset forsøgsdyr, fordi fænotyper af overførte stammer kan adskille sig væsentligt og uforudsigeligt fra naturligt forekommende sygdommes. Da immunhistokemisk og/eller Western blot-påvisning af fejlfoldet værtsprotein (PrP^{Sc}) har vist sig at kunne anvendes som erstatningsmarkør for infektivitet, vises PrP^{Sc}-testresultater parallelt med bioassaydata. Vævene er grupperet i tre større infektivitetskategorier, uanset sygdomsstadiet:

Kategori A: væv med høj infektivitet: centralnervæv, som får en høj infektivitetsgrad i de senere faser af alle former for TSE, og visse væv, som er anatomisk forbundet med centralnervesystemet.

Kategori B: væv med lavere infektivitet: perifert væv, som er blevet testet positivt for infektivitet og/eller PrP^{Sc} i mindst én form for TSE.

Kategori C: væv uden påviselig infektivitet: væv, som er blevet undersøgt for infektivitet, uden at der er blevet konstateret infektivitet, og/eller PrP^{Sc} med negativt resultat.

Væv i kategori A og stoffer fremstillet heraf må ikke anvendes til fremstilling af lægemidler, medmindre dette kan begrundes (jf. afsnit 5).

Selv om kategorien af væv med lavere risiko (væv af kategori B) næsten med sikkerhed indbefatter væv (f.eks. blod) med en lavere risiko end andre (f.eks. lymferetikulært væv), er dataene om disse vævs infektivitetsniveauer for begrænsede til, at kategorien kan underopdeles i forskellige risikoniveauer. Det er også indlysende, at et givet vævs placering i den ene eller anden kategori kan være sygdoms- og artsspecifik og kan blive ændret, efterhånden som der fremkommer nye data.

I forbindelse med risikovurderingen (jf. afsnit 4) skal producenter og/eller indehavere af markedsføringstilladelser samt

ansøgere om tilladelser inddrage vævsklassifikationstabellerne i bilaget til denne vejledning⁽¹²⁾.

Kategorierne i tabellerne er kun vejledende, og det er vigtigt at være opmærksom på følgende:

- I nogle situationer kan der ske krydskontaminering fra forskellige infektivitetskategorier. Den potentielle risiko vil afhænge af de omstændigheder, hvorunder vævet fjernes, specielt hvis væv med lavere infektivitet eller uden påviselig infektivitet (væv af kategori B og C) kommer i berøring med væv med høj infektivitet (væv af kategori A). Der kan således forekomme større krydskontaminering af nogle former for væv, hvis inficerede dyr slagtes med penetrerende bolt pistol, eller hvis hjernen og/eller rygmarven gennemsvæves. Risikoen for krydskontaminering mindskes, hvis kropsvæsker indsamles med så lidt skade på vævet som muligt, hvis celleelementerne fjernes, hvis fosterblod opsamles uden kontaminering fra andet moder- eller fostervæv, herunder moderkage og allantois/amnionvæske. For nogle vævs vedkommende er det meget vanskeligt eller umuligt at undgå krydskontaminering med væv af kategori A (f.eks. kraniet). Der skal tages hensyn hertil ved risikovurderingen.

- For nogle grupper stoffers vedkommende kan den anvendte bedøvelses/slagteteknik være vigtig for minimeringen af den potentielle risiko⁽¹³⁾ på grund af sandsynligheden for at sprede hjernepartiklerne til de perifere organer, særlig lungerne. Bedøvelses/slagteteknikkerne samt procedureerne til fjernelse af væv med høj infektivitet bør beskrives. Procedureerne til udtagning af de animalske væv og organer, der skal anvendes, og de iværksatte foranstaltninger til forhindring af krydskontaminering med materiale med højere risiko skal også beskrives detaljeret.

- Risikoen for kontaminering af væv og organer med BSE-infektivitet, der er potentielt indlejret i centralnervæv, som følge af den bedøvelsesmetode, der anvendes i forbindelse med slagtingen, afhænger af følgende faktorer:

- mængden af BSE-infektivitet i det slagtede dyrs hjerne

- omfanget af den skade, der forårsages på hjernen

- spredningen af hjernepartikler i dyrets krop.

Der skal tages hensyn til disse faktorer i tilknytning til GBR-klassificeringen af kildedyre, dyrenes alder, når der er tale om kvæg, og den postmortelle testning af kvæget under anvendelse af en valideret metode.

⁽¹⁰⁾ Hvis det er nødvendigt at anvende materialer fra »TSE-relevante dyrearter«, bør det overvejes at anvende materialer i den laveste risikokategori.

⁽¹¹⁾ Vævsklassificeringstabellerne er baseret på de seneste WHO-retningslinjer (WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products (februar 2003) WHO/BCT/QSD/03.01).

⁽¹²⁾ At der indføres en vævsklassifikation med tre kategorier, berører ikke den risikovurdering, der har været baseret på den tidligere anvendte vævsklassifikation med fire kategorier, og som er foretaget for allerede godkendte lægemidler.

⁽¹³⁾ SSC's udtalelse om bedøvelsesmetoder og BSE-risikoen (The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods), vedtaget på mødet den 10. og 11. januar 2002, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

De grundlæggende principper, der er anført ovenfor, finder også anvendelse på får og geder.

Risikoen for krydskontaminering afhænger af flere faktorer, der supplerer hinanden, herunder:

- de iværksatte foranstaltninger for at undgå kontaminering ved udtagning af vævet (jf. ovenfor)
- kontamineringsniveauet (mængden af det kontaminerende væv)
- mængde og type materialer, der udtages samtidigt.

Producenter og indehavere af markedsføringstilladelser samt ansøgere om tilladelser bør tage højde for risikoen for krydskontaminering.

3.4. DYRENES ALDER

Da TSE-infektiviteten akkumuleres i kvæg i en inkubationsperiode på flere år, bør der af forsigtighedshensyn anvendes unge dyr.

3.5. FREMSTILLINGSPROCES

Ved vurderingen af den generelle nedbringelse af TSE-risikoen i forbindelse med et lægemiddel skal der tages hensyn til de kontrolforanstaltninger, der er indført med hensyn til:

- råvarernes/udgangsmaterialernes oprindelse
- fremstillingsprocessen.

Kontrolleret udvælgelse er et meget vigtigt kriterium, når der skal opnås en acceptabel produktsikkerhed, da det er dokumenteret, at TSE-agenser er resistente over for de fleste inaktiveringsprocedurer.

Der skal indføres et kvalitetssikringssystem, f.eks. ISO 9000-certificering, HACCP⁽¹⁴⁾ eller god fremstillingspraksis med henblik på overvågning af produktionsprocessen og for adskillelse mellem de enkelte produktionsserier (dvs. definering af produktionsserie, adskillelse af produktionsserierne, rengøring mellem produktionsserierne). Der skal indføres procedurer med henblik på sporbarhed og egenkontrol og med henblik på kontrol af leverandører af råvarer og udgangsmaterialer.

Bestemte produktionsprocedurer kan yde et væsentligt bidrag til at begrænse risikoen for TSE-kontaminering, f.eks. de procedurer der anvendes ved fremstilling af talgderivater (jf. afsnit 6). Da en så streng fremstillingspraksis ikke anvendes på mange produkter, vil processer, der indebærer fysisk fjernelse, f.eks. bundfældning eller filtrering med henblik på fjernelse af prionrigt materiale, sandsynligvis være mere egnet end kemisk behandling. Der skal gives en beskrivelse af fremstillingsprocessen, herunder af den anvendte procesinterne kontrol, og

foranstaltninger, der vil kunne bidrage til at begrænse eller eliminere TSE-kontamineringen, bør drøftes. Hvis forskellige fremstillingsanlæg er involveret, skal det tydeligt fremgå, hvilke trin der gennemføres på hvert anlæg. De foranstaltninger, der er indført for at sikre, at hver produktionsserie kan spores til udgangsmaterialet, bør beskrives.

Rengøring — Det kan være vanskeligt at validere rengøringen af fremstillingsudstyr i henseende til eliminering af TSE-agenser. Der kan angivelig stadig være sporbar infektivitet på overfladen af rustfrit stål, når dette har været udsat for højkoncentrerede præparater med TSE-agens. Det har været anset for at være en acceptabel metode at fjerne alt adsorberet protein ved at anvende desinfektionsmidler indeholdende natriumhydroxid eller klor (f.eks. 20 000 ppm klor i 1 time), hvis udstyr, der ikke kan udskiftes, har været udsat for potentielt kontamineret materiale. Hvis der anvendes materiale af kategori A ved fremstilling af et lægemiddel, skal der anvendes dedikeret udstyr, medmindre der er begrundelse for andet.

Hvis der anvendes risikomateriale ved fremstillingen af et produkt, skal der indføres rengøringsprocedurer, herunder kontrolforanstaltninger for at minimere risikoen for krydskontaminering mellem produktionsserier. Dette er særlig vigtigt, hvis der anvendes materialer fra forskellige risikokategorier på samme anlæg og med samme udstyr.

Validering af fjernelse/inaktivering — Det er vanskeligt at fortolke valideringsundersøgelser af fjernelses/inaktiveringsprocedurer for TSE. Det er nødvendigt at tage hensyn til arten af det udtagne materiale og dets relevans for den naturlige situation, undersøgelsens udformning (herunder gennemførelse af processerne i mindre målestok) og metoden til påvisning af agenset (in vitro- eller in vivo-assay). Det er nødvendigt med yderligere forskning for at finde ud af, hvilken metode der er mest egnet til valideringsundersøgelser. Der kræves derfor ikke i øjeblikket generelt valideringsundersøgelser. Hvis produktionsprocesser imidlertid påstås at kunne fjerne eller inaktivere TSE-agenser, må dette underbygges med egnede valideringsundersøgelser.

Ud over at anvende passende udgangsmateriale opfordres producenterne til at fortsætte deres undersøgelser vedrørende metoder til fjernelse og inaktivering for at finde frem til foranstaltninger/processer, som kan bidrage til, at TSE-agenser fjernes eller inaktiveres. Under alle omstændigheder bør en produktionsproces så vidt muligt udformes under hensyn til de tilgængelige oplysninger om metoder, som menes at inaktivere eller fjerne TSE-agenser.

4. RISIKOVURDERING AF MATERIALER ELLER STOFFER, DER ANVENDES VED FREMSTILLING OG TILBEREDNING AF ET LÆGEMIDDEL SOM LED I INDSATSEN FOR, AT LÆGEMIDLER OPFYLDER FORSKRIFTERNE

Ved vurderingen af TSE-risikoen må der tages nøje hensyn til samtlige parametre som beskrevet i afsnit 3.1 (videnskabelige principper for risikominimering).

⁽¹⁴⁾ Hazard Analysis Critical Control Point.

Som anført i indledningen til denne vejledning bør indsatsen for, at lægemidler opfylder forskrifterne, baseres på en risikovurdering. De risikovurderinger, der af producenterne og/eller indehaverne af markedsføringstilladelser eller ansøgere om tilladelser foretages af de forskellige materialer og stoffer fra »TSE-relevante dyrearter«, der anvendes ved fremstillingen af et lægemiddel, skal vise, at der er blevet taget hensyn til alle TSE-risikofaktorer, og, om muligt, at risikoen er blevet minimeret ved anvendelse af de principper, der er beskrevet i denne vejledning. Indehaverne af markedsføringstilladelser eller ansøgere om tilladelser kan basere risikovurderingerne på TSE-overensstemmelsescertifikater udstedt af EDQM.

Ved en overordnet risikovurdering af lægemidlet, der foretages af indehaverne af markedsføringstilladelser eller af ansøgere om tilladelser, skal der tages hensyn til risikovurderingerne af alle de forskellige materialer fra »TSE-relevante dyrearter« og om fornødent TSE-reduktion eller -inaktivering i de forskellige led af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel.

Det er den kompetente myndighed, der træffer endelig afgørelse om, hvorvidt forskrifterne er opfyldt.

I forbindelse med både humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler påhviler det producenterne og/eller indehaverne af markedsføringstilladelser eller ansøgere om tilladelser at udvælge og begrunde kontrolforanstaltningerne for et givet derivat fra »TSE-relevante dyrearter« under hensyn til den seneste videnskabelige og teknologiske viden.

5. VURDERING AF FORDELE OG RISICI

Ud over de parametre, der er anført i afsnit 3 og 4, skal der ved vurderingen af et lægemiddel, der indeholder materialer fra en »TSE-relevant dyreart«, eller som på grund af fremstillingen kan indeholde sådanne materialer, tages hensyn til følgende faktorer:

- indgiftsvej for lægemidlet
- mængden af animalsk materiale, der anvendes i lægemidlet
- den maksimale terapeutiske dosis (daglig dosis og behandlingens varighed)
- den påtænkte anvendelse af lægemidlet og dets kliniske fordele.

Væv med høj infektivitet (væv af kategori A) og stoffer fremstillet deraf må ikke anvendes til fremstilling af lægemidler, udgangsmaterialer hertil og mellemprodukter (herunder virksomme stoffer, hjælpestoffer og reagenser), medmindre det kan begrundes. Det skal dokumenteres, hvorfor der ikke kan anvendes andre materialer. I sådanne ekstraordinære og begrundede tilfælde kan der anvendes væv med høj infektivitet

til fremstilling af virksomme stoffer, når ansøgeren om markedsføringstilladelse efter risikovurdering som beskrevet i afsnit 4 i denne vejledning og under hensyn til den påtænkte kliniske anvendelse kan forelægge en positiv vurdering af forholdet mellem fordele og risici. Stoffer fra materialer i kategori A skal, hvis anvendelsen af dem er begrundet, fremstilles af dyr fra GBR I-lande.

6. SÆRLIGE FORHOLD

Følgende materialer fremstillet af »TSE-relevante dyrearter« anses for at være i overensstemmelse med denne vejledning, hvis de som minimum opfylder nedennævnte betingelser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen eller ansøgeren om tilladelse skal forelægge de relevante oplysninger eller et overensstemmelsescertifikat udstedt af EDQM.

6.1. KOLLAGEN

Kollagen er et fiberprotein, der indgår i pattedyrs bindevæv.

Det skal for kollagen dokumenteres, at denne vejledning er overholdt, idet der tages hensyn til bestemmelserne i afsnit 3 til 5. Derudover skal der tages hensyn til følgende:

- for kollagen fremstillet af knogler gælder de betingelser, der er anført for gelatine (se nedenfor)
- kollagen fremstillet af væv som f.eks. huder og skind udgør normalt ikke en målelig TSE-risiko, forudsat at man undgår kontaminering med potentielt inficerede materialer, f.eks. blod og/eller centralnervevæv, under fremstillingen

6.2. GELATINE

Gelatine er et naturligt, opløseligt protein, geldannende eller ikke-geldannende, som er fremkommet ved delvis hydrolyse af kollagen fremstillet af knogler, huder og skind og sener fra dyr.

Det skal for gelatine dokumenteres, at det er i overensstemmelse med denne vejledning, idet der tages hensyn til bestemmelserne i afsnit 3 til 5. Der skal desuden tages hensyn til følgende:

i) Det anvendte kildemateriale

Gelatine, der anvendes i lægemidler, kan fremstilles af knogler eller huder.

- Huder som udgangsmateriale — På grundlag af den nuværende viden er det langt sikrere at anvende huder ved gelatinefremstilling end knogler. Det anbefales imidlertid kraftigt, at der træffes forholdsregler for at undgå krydskontaminering med potentielt inficeret materiale under fremstillingen.

— Knogler som udgangsmateriale — Hvis der anvendes knogler til gelatinefremstilling, skal dette ske på strengere produktionsbetingelser (se nedenfor). Under alle omstændigheder er fjernelse af kranier og rygmarv fra udgangsmaterialet en vigtig forebyggende foranstaltning, som i høj grad påvirker produktsikkerheden. Så vidt muligt bør der anvendes knogler fra lande i kategori GBR I og II. Knogler fra lande i kategori GBR III kan anvendes, hvis gelatinen fremstilles under særlige betingelser som anført nedenfor, og hvis rygsøjlen fra kvæg på over 12 måneder fjernes fra råvarerne/udgangsmaterialerne ⁽¹⁵⁾.

ii) Fremstillingsmetoder

Der kræves ikke særlige foranstaltninger til fremstillingsprocessen i forbindelse med gelatine, der fremstilles af huder, forudsat at der indføres kontrolforanstaltninger for at undgå krydskontaminering både under afhudningen og under fremstillingsprocessen.

Der skal dog bruges en særlig fremstillingsmetode, hvis der anvendes knogler som udgangsmateriale.

— Knogler (herunder rygsøjler) til fremstilling af gelatine under anvendelse af en syrebehandling må kun komme fra lande i GBR-kategori I eller II. En yderligere alkalibehandling (pH 13, 1 time) af knoglerne/osseinet kan yderligere højne TSE-sikkerheden af gelatine fremstillet af knogler, der har undergået en syrebehandling.

For knogler fra et land i GBR-kategori III skal alkaliprocessen anvendes. Denne fremstillingsmetode er derimod frivillig for knogler fra lande i GBR-kategori I og II.

— Ved en typisk alkalisk fremstillingsproces formales knoglerne fint, hvorefter de affedes med hedt vand og demineraliseres med fortyndet saltsyre (ved en minimumskoncentration på 4 % og en pH-værdi på under 1,5) i mindst to dage med henblik på fremstilling af ossein. Herefter følger en alkalibehandling med en mættet kalkopløsning (pH mindst 12,5) i mindst 20 dage. Gelatinen ekstraheres, vaskes, filtreres og koncentrerer. Gelatinen underkastes herefter en lynvarmebehandling (sterilisering) ved 138-140 °C i 4 sekunder. Gelatine fra kvæghuder kan også fremstilles ved en alkalisk proces. Knogler fra kvæg kan også syrebehandles. Kalkbehandlingen erstattes i så fald af en syreforbehandling, hvor osseinet udblødes natten over ved pH-værdi under 4.

6.3. BLODDERIVATER FRA KVÆG

Det er almindeligt at anvende serum fra kvægfostre i cellekulturer. Serum fra kvægfostre bør tages fra fostre, der på slagterier er udtaget af sunde moderdyr, og livmoderen bør fjernes helt, og fosterblodet opsamles på et dertil indrettet område ved hjertepunktur i et lukket opsamlingsystem under anvendelse af en aseptisk teknik.

Serum fra nyfødte kalve fås fra kalve, der er under 20 dage gamle, og serum fra kalve fra dyr, der er under 12 måneder gamle. Hvis der er tale om donorserum fra kvæg, skal donorbesættningens TSE-status være veldefineret og dokumenteret, da dette serum kan stamme fra dyr, der er under 36 måneder gamle. Serum skal i alle tilfælde indsamles efter specifikke protokoller og af personale, der er uddannet i disse procedurer, således at krydskontaminering med væv med højere risiko undgås.

For blodderivater af kvæg skal det dokumenteres, at denne vejledning er overholdt, idet der tages hensyn til bestemmelserne i afsnit 3 til 5. Herudover skal der tages hensyn til følgende:

i) Sporbarhed

Hver batch af serum eller plasma skal kunne spores til slagteriet. Slagterierne skal have fortegnelser over de bedrifter, som dyrene stammer fra. Hvis serummet fremstilles af levende dyr, skal hver serumbatch kunne spores til bedrifterne.

ii) Geografisk oprindelse

Selv om infektiviteten i væv i forbindelse med BSE hos kvæg er mere begrænset end i forbindelse med scrapie, skal blod fra kvæg som forebyggende foranstaltning udvælges fra lande i kategori GBR I og II, medmindre andet kan begrundes.

iii) Bedøvelsesmetoder

Hvis materialet udtages af slagtede dyr, er slagtemetoden af betydning for materialets sikkerhed. Det er blevet påvist, at bedøvelse med bolt pistol med eller uden rygmarvsstødning eller med pneumatisk bolt pistol, særlig hvis den puster luft ind, kan ødelægge hjernen og sprede hjernemateriale til blodbanen. Ikke-penetrerende bolt pistoler og bedøvelse med strøm frembyder ubetydelig risiko ⁽¹⁶⁾. I forbindelse med opsamling af blod fra kvæg skal bedøvelsesmetoderne derfor beskrives.

⁽¹⁵⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1774/2002 om sundhedsbestemmelser for animalske biprodukter, som ikke er bestemt til konsum, anvendes, medmindre andet kan begrundes. Hvad angår fremstilling af gelatine og kollagen eller import af råvarer til fremstilling heraf med henblik på anvendelse i lægemidler må der kun anvendes materiale fra dyr, der er egnede til konsum. Det er fortsat tilladt at anvende rygsøjler fra sådanne dyr fra lande i kategori II, som i henhold til risikovurderingen er sikre.

⁽¹⁶⁾ SSC's udtalelse om bedøvelsesmetoder og BSE-risici (The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods), vedtaget på mødet den 10.-11. januar 2002, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Hvis det tillades at anvende blodderivater fra lande, hvor der har været påvist tilfælde af BSE (GBR III), skal der ved slagtingen anvendes en ikke-penetrerende boltipistol.

6.4. TALGDERIVATER

Talg er fedt fremstillet af væv, herunder subkutant og abdominalt væv samt muskelvæv og knogler. Talg, der anvendes som udgangsmateriale ved fremstilling af talgderivater, skal fremstilles af kategori 3-materiale eller tilsvarende, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1774/2002⁽¹⁷⁾ om sundhedsbestemmelser for animalske biprodukter, som ikke er bestemt til konsum.

Talgderivater som f.eks. glycerol og fedtsyre, som fremstilles af talg ved processer med strenge krav, menes næppe at kunne give anledning til infektion og er blevet vurderet særskilt af CPMP og CVMP. Sådanne materialer, der fremstilles på betingelser, der er lige så strenge som dem, der er anført nedenfor, anses derfor for at være i overensstemmelse med denne vejledning uanset den geografiske oprindelse og arten af væv, som talgderivaterne fremstilles af. Som eksempler på processer, der opfylder strenge krav, kan nævnes:

- transesterificering eller hydrolyse ved ikke under 200 °C i mindst 20 minutter under tryk (fremstilling af glycerol, fedtsyrer og fedtsyreestere)
- forsæbning med NaOH 12 M (fremstilling af glycerol og sæbe)
- batchproces: ved mindst 95 °C i mindst 3 timer
- kontinuerlig proces: ved mindst 140 °C under tryk i mindst 8 minutter eller tilsvarende
- destillation ved 200 °C.

Talgderivater, der fremstilles på disse betingelser, udgør næppe nogen TSE-risiko og anses derfor for at være i overensstemmelse med denne vejledning.

For talgderivater, der er fremstillet på andre betingelser, skal det dokumenteres, at de er i overensstemmelse med denne vejledning.

6.5. BENKUL

Benkul fremstilles ved karbonisering af animalsk væv som f.eks. knogler ved høj temperatur over 800 °C. Medmindre andet

kan begrundes, skal udgangsmaterialet ved fremstilling af benkul være kategori 3-materiale eller tilsvarende, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1774/2002 om sundhedsbestemmelser for animalske biprodukter, som ikke er bestemt til konsum. Uanset den geografiske oprindelse og arten af vævet anses benkul for at være i overensstemmelse med denne vejledning.

Benkul fremstillet på disse betingelser udgør næppe nogen TSE-risiko og anses derfor for at være i overensstemmelse med denne vejledning. For benkul, der er fremstillet på andre betingelser, skal det dokumenteres, at det er i overensstemmelse med denne vejledning.

6.6. MÆLK OG MÆLKEDERIVATER

Ud fra den nuværende videnskabelige viden og uanset geografisk oprindelse udgør mælk næppe nogen risiko for TSE-kontaminering.

Visse materialer, herunder laktose, fremstilles af valle, dvs. den væske, der udskilles under osteproduktionen ved koaguleringen. Under koaguleringen kan der anvendes osteløbe fremstillet af kalvekallun eller fremstillet på basis af andre drøvtyggere. CPMP/CVMP har foretaget en risikovurdering af laktose og andre vallederivater, der er fremstillet under anvendelse af kalveløbe, og konkluderet, at TSE-risikoen er ubetydelig, hvis osteløben er fremstillet i overensstemmelse med den proces, der er beskrevet i risikovurderingsrapporten⁽¹⁸⁾. Konklusionen blev godkendt af SSC⁽¹⁹⁾, som også har foretaget en vurdering af TSE-risikoen ved osteløbe generelt⁽²⁰⁾.

Mælkderivater, der fremstilles på de betingelser, der er anført nedenfor, udgør næppe nogen TSE-risiko og anses derfor for at være i overensstemmelse med denne vejledning.

- Mælken skal komme fra sunde dyr under samme forhold, som gælder for mælk til konsum.
- Der må ikke anvendes andre materialer fra drøvtyggere, undtagen osteløbe fremstillet af kalvekallun, ved fremstillingen af sådanne derivater (f.eks. pancreaseenzymopløsninger af kasein).

⁽¹⁸⁾ Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter og den bioteknologiske arbejdsgruppe under udvalget gennemførte en risikovurdering og en overensstemmelsesvurdering af laktose fremstillet under anvendelse af osteløbe produceret af kalvekallun. I risikovurderingen indgik dyrenes oprindelse, udtagningen af kallunet og spørgsmålet om, hvorvidt der findes fastlagte kvalitetssikringsprocedurer. Kvaliteten af erstatningsprodukter for mælk, der anvendes til fodring af de dyr, fra hvilke kallunet fås, er særlig vigtig. Rapporten findes på <http://www.emea.eu.int>

⁽¹⁹⁾ Foreløbig udtalelse om sikkerheden ved osteløbe, der er fremstillet af kalvekallun, og som anvendes til fremstilling af laktose. Vedtaget af SSC på mødet den 4.-5. april 2002 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf)

⁽²⁰⁾ SSC afgav udtalelse om sikkerheden ved animalsk osteløbe, særlig med henblik på risikoen for TSE og BSE. Udtalelsen blev vedtaget på mødet den 16. maj 2002 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf)

⁽¹⁷⁾ EFT L 273 af 10.10.2002, s. 1.

Det skal for mælkederivater, der fremstilles ved andre processer eller under anvendelse af osteløbe fremstillet på basis af andre drøvtyggerarter, dokumenteres, at de er i overensstemmelse med denne vejledning.

6.7. ULDDERIVATER

Derivater af uld og hår af drøvtyggere, f.eks. lanolinalkoholer fremstillet af hår, anses for at være i overensstemmelse med denne vejledning, forudsat at ulden og håret kommer fra levende dyr.

Ullderivater fremstillet af uld, der kommer fra slagtede dyr, der er erklæret egnede til konsum, og for hvilken fremstillingsprocessen med hensyn til pH, temperatur og varighed af behandlingen opfylder mindst en af nedennævnte procesbetingelser, udgør næppe nogen TSE-risiko og anses derfor for at være i overensstemmelse med denne vejledning.

— Behandling ved $\text{pH} \geq 13$ (ved processens start; svarende til en NaOH-koncentration på mindst 0,1 M NaOH) ved ≥ 60 °C i mindst 1 time. Dette opnås normalt i refluxfasen under den organisk-alkaliske behandling.

— Molekylær destillation ved ≥ 220 °C ved nedsat tryk.

For ullderivater, der er fremstillet på andre betingelser, skal det dokumenteres, at de er i overensstemmelse med denne vejledning.

6.8. AMINOSYRER

Aminosyrer kan fremstilles ved hydrolyse af materialer fra forskellige kilder.

Medmindre andet kan begrundes, skal udgangsmaterialet ved fremstilling af aminosyrer være kategori 3-materiale eller tilsvarende, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1774/2002 om sundhedsbestemmelser for animalske biprodukter, som ikke er bestemt til konsum.

Aminosyrer, der fremstilles på nedennævnte procesbetingelser i overensstemmelse med Rådets beslutning 98/256/EF⁽²¹⁾ og Kommissionens beslutning 2001/376/EF⁽²²⁾, udgør næppe en TSE-risiko og anses for at være i overensstemmelse med denne vejledning.

— Aminosyrer fremstillet af huder og skind ved en proces, som indebærer, at materialet udsættes for en pH 1- 2, efterfulgt af en pH >11 og efterfulgt af varmebehandling ved 140 °C i 30 minutter ved 3 bar.

— De aminosyrer eller peptider, der fremkommer, skal filtreres efter produktion.

— Der skal gennemføres analyse med en valideret og følsom metode til kontrol af, om der er intakte makromolekyler tilbage, og der skal fastsættes en passende grænseværdi.

For aminosyrer, der fremstilles på andre betingelser, skal det dokumenteres, at de er i overensstemmelse med denne vejledning.

⁽²¹⁾ EFT L 113 af 15.4.1998, s. 32.

⁽²²⁾ EFT L 132 af 15.5.2001, s. 17.

BILAG

HOVEDINFEKTIVITETSKATEGORIER

Nedenstående tabeller er en tilpasset udgave af WHO Guideline on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products (februar 2003).

I tabellerne anvendes følgende tegn og forkortelser:

+ Tilstedeværelse af infektivitet eller PrP^{TSE} (1)

– Ingen påviselig infektivitet eller PrP^{TSE}

NT Ikke testet

? Uventede eller usikre resultater

Kategori A: Væv med høj infektivitet

Væv	Kvæg		Får og geder	
	BSE		Scrapie	
	Infektivitet (1)	PrP ^{TSE}	Infektivitet (1)	PrP ^{TSE}
Hjerne	+	+	+	+
Rygmarv	+	+	+	+
Nethinde, synsnerve	+	NT	NT	+
Rygmarvsganglier	+	NT	NT	+
Trigeminusganglier	+	NT	NT	+
Hypofyse (2)	–	NT	+	NT
Dura mater (2)	NT	NT	NT	NT

(1) Der er blevet gennemført infektivitetsbioassays med væv fra kvæg på både kvæg og mus. De fleste bioassays med væv fra får og/eller geder er kun blevet gennemført på mus. Der er ikke opnået ensartede resultater for både får og geder.

(2) Der foreligger ikke eksperimentelle data om infektiviteten i hypofyser eller dura mater fra mennesker, men stykker af dura mater fra lig og væksthormon fra nekrohypofyser har overført sygdomme til et stort antal mennesker og må derfor indgå i kategorien »væv med høj infektivitet«.

Kategori B: Væv med lavere infektivitet

Væv	Kvæg		Får og geder	
	BSE		Scrapie	
	Infektivitet	PrP ^{TSE}	Infektivitet	PrP ^{TSE}
Det perifere nervesystem				
Perifere nerver	–	NT	+	NT
Enteriske plexer (1)	NT	+	NT	+
Lymferetikulært væv				
Milt	–	–	+	+
Lymfeknuder	–	–	+	+
Tonsiller	+	NT	+	+

(1) I hoveddelen af denne vejledning betegnes den anormale isoform af prionproteinet »PrP^{Sc}«. Da disse tabeller imidlertid er gengivet direkte fra ovennævnte WHO-retningslinje, er WHO's skrivemåde for det anormale prionprotein (PrP^{TSE}) bibeholdt.

Væv	Kvæg		Får og geder	
	BSE		Scrapie	
	Infektivitet	PrP ^{TSE}	Infektivitet	PrP ^{TSE}
Blinkhinde	NT	–	NT	+
Brissel	–	NT	+	NT
Fordøjelseskanalen				
Spiserør	–	NT	NT	+
Formave ⁽²⁾ (kun drøvtyggere)	–	NT	NT	+
Mave/kallun ⁽²⁾	–	NT	NT	+
Duodenum	–	NT	NT	+
Jejunum	–	NT	NT	+
Ileum ⁽³⁾	+	+	+	+
Tyktarm	–	NT	+	+
Reproduktionsvæv				
Moderkage	–	NT	+	+
Andet væv				
Lunger (*)	–	NT	–	NT
Lever	–	NT	+	NT
Nyrer (*)	–	–	–	–
Binyrer	NT	NT	+	NT
Bugspytkirtel	–	NT	+	NT
Knoglemarv	+	NT	+	NT
Blodkar	–	NT	NT	+
Næsleslimhinder	–	NT	+	NT
Tandkødsvæv (*)	NT	NT	NT	NT
Spytktirtel	–	NT	+	NT
Hornhinde ⁽⁴⁾ (*)	NT	NT	NT	NT
Kropsvæsker				
Cerebrospinalvæske	–	NT	+	NT
Blod ⁽⁵⁾	–	NT	+	–

(1) Hos kvæg begrænset til distal ileum.

(2) Formaven fra drøvtyggere (reticulum, rumen og omasum) bruges i vidt omfang, og det samme gælder den egentlig mave (abomasum). Abomasum fra kvæg (og sommetider får) anvendes også ved fremstillingen af osteløbe.

(3) Hos kvæg og får er det kun distal ileum, der er gennemført bioassays af med henblik på infektivitet.

(4) Da kun et eller to tilfælde af CJD med sandsynlighed kan tilskrives transplantation af hornhinder — hvilket skal ses på baggrund af tusindvis af transplantationer — rubriceres hornhinder som væv med lav risiko. Andet forkammervæv (linse, kammervand, iris, bindehinde) er blevet testet med negativt resultat, både hvad angår vCJD og andre humane TSE, og der er ikke epidemiologisk dokumentation for, at de kan sættes i forbindelse med iatrogen sygdomsoverførsel.

(5) En række tidlige rapporter om overførsel af sygdom til gnavere gennem blod fra patienter med sCJD er ikke blevet bekræftet, og en evaluering af de samlede eksperimentelle og epidemiologiske data om TSE-overførsel gennem blod og blodkomponenter og plasma produkter til terapeutisk brug viser ikke overførsel fra blod fra patienter med nogen form for »klassisk« TSE. Der findes endnu ikke tilstrækkeligt med data til, at det samme kan siges om blod fra patienter med vCJD. Blod fra kalvefostre indeholder ikke påviselig infektivitet, men hos genotypisk modtagelige får med naturlig scrapie eller eksperimentelt påført BSE har transfusion af store mængder blod overført sygdomme til sunde får. Der er også blevet påvist infektivitet ved studier af gnavertilpassede TSE-stammer.

(*) Disse væv er klassificeret i Kategori B (væv med lavere infektivitet), fordi infektivitet og/eller PrP^{TSE} er blevet fundet i human CJD (vCJD eller andre sygdomme).

Kategori C: Væv uden påviselig infektivitet

Væv	Kvæg		Får og geder	
	BSE		Scrapie	
	Infektivitet	PrP ^{TSE}	Infektivitet	PrP ^{TSE}
Reproduktionsvæv				
Testikler	–	NT	–	NT
Prostata/bitestikler/ sædblærer	–	NT	–	NT
Sæd	–	NT	NT	NT
Æggestokke	–	NT	–	NT
Livmoder (ikke-drægtig)	–	NT	–	NT
Moderkagevæsker	–	NT	NT	NT
Foetus (1)	–	NT	–	NT
Embryoner (1)	–	NT	?	NT
Muskel- og skeletvæv				
Knogler	–	NT	NT	NT
Skeletmuskel (2)	–	NT	–	NT
Tunge	–	NT	NT	NT
Hjerte/pericardievæv	–	NT	–	NT
Sener	–	NT	NT	NT
Andet væv				
Luftrør	–	NT	NT	NT
Hud	–	NT	–	NT
Fedtvæv	–	NT	NT	NT
Skjoldbruskirtel	NT	NT	–	NT
Mælkekirtel/yver	–	NT	–	NT
Kropsvæsker, sekreter og ekskreter				
Mælk (3)	–	NT	–	NT
Råmælk (4)	NT	NT	–	NT
Blod fra navlestreng (4)	–	NT	NT	NT
Spyt	NT	NT	–	NT
Sved	NT	NT	NT	NT

Væv	Kvæg		Får og geder	
	BSE		Scrapie	
	Infektivitet	PrP ^{TSE}	Infektivitet	PrP ^{TSE}
Tårer	NT	NT	NT	NT
Næsese slim	NT	NT	NT	NT
Urin ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾	–	NT	NT	NT
Faeces	–	NT	–	NT

⁽¹⁾ Embryoner fra BSE-ramt kvæg har ikke overført sygdommen til mus, men der er ikke blevet foretaget infektivitetsmålinger på foetalt kalvevæv bortset fra blod (negativt bioassay på mus). Kalve født af moderdyr, som havde fået embryoner fra BSE-ramt kvæg, har overlevet i observationsperioder på op til syv år, og undersøgelser af hjernerne fra både de ikke-sygdomsramte moderdyr og deres kalve viste ikke spongiform encephalopati eller PrP^{TSE}.

⁽²⁾ Intracerebral inokulation af muskelhomogenat har ikke overført sygdommen til 1) menneskeaber fra mennesker med sCJD; 2) mus eller kvæg fra kvæg med BSE; og 3) mus fra får og geder med naturlig eller eksperimentelt påført scrapie. Der er dog tidligere blevet rapporteret om enkelte tilfælde af overførsel fra gede- og hamstermuskelvæv, og i en senere rapport er der beskrevet overførsel fra muskelvæv fra vilde og transgeniske mus, men da hver af disse undersøgelser blev gennemført med overførte stammer af TSE, er deres relevans for naturlige sygdomme ikke klar. I nyere tilfælde er beskrevet en patient med CJD og myositis i kroppens muskler med store mængder PrP^{TSE} i den syge muskel. Efter moden overvejelse valgte udvalget imidlertid at beholde muskelvæv i »ingen påvist infektivitet«, indtil der foreligger flere oplysninger om ukomplicerede naturlige infektioner.

⁽³⁾ Dokumentationen for, at der ikke findes infektivitet i mælk, omfatter spatio-temporale epidemiologiske observationer, hvor der ikke er konstateret overførsel fra moderdyret. Kliniske observationer af over hundrede kalve, der fik mælk fra inficerede dyr, og som ikke har udviklet BSE; eksperimentelle observationer af, at mælk fra inficerede køer ikke har overført sygdommen, når den gives intracerebralt eller oralt til mus. Der gennemføres i øjeblikket undersøgelser, hvor store mængder mælk fra eksperimentelt inficerede køer koncentrerer og undersøges for tilstedeværelse af PrP^{TSE}.

⁽⁴⁾ Enkelstående rapporter om overførsel af CJD-infektivitet fra blod fra navlestreng, råmælk og urin fra mennesker er aldrig blevet bekræftet og anses for at være usandsynlige.

⁽⁵⁾ En tidligere ikke-omtalt PrP-type, benævnt PrP^U, er blevet påvist i urinen fra patienter, hvor der er tale om sporadiske tilfælde af CJD og familier CJD, men dens betydning for risikooverførslen er endnu ikke fastslået.

Meddelelse om ophør af antidumpingforanstaltninger

(2004/C 24/04)

I tilslutning til offentliggørelsen af en meddelelse om forestående udløb ⁽¹⁾, efter hvilken der ikke er modtaget nogen anmodning om fornyet behandling, skal Kommissionen meddele, at ovennævnte antidumpingforanstaltning udløber om kort tid.

Denne meddelelse offentliggøres i overensstemmelse med artikel 11, stk. 2, i Rådets forordning (EF) nr. 384/96 af 22. december 1995 ⁽²⁾ om beskyttelse mod dumpingimport fra lande, der ikke er medlemmer af Det Europæiske Fællesskab.

Vare	Oprindelses- eller eksportland(e)	Foranstaltning	Reference	Dato for udløb
Træfiberplader (hardboard)	Bulgarien Estland Letland Litauen Polen Rusland	Told	Forordning (EF) nr. 194/1999 (EFT L 22 af 29.1.1999, s. 16), som senest ændret ved forordning (EF) nr. 1899/2001 (EFT L 261 af 29.9.2001, s. 1)	29.1.2004
	Bulgarien Estland Litauen Polen	Tilsagn	Afgørelse 1999/71/EF (EFT L 22 af 29.1.1999, s. 71), som senest ændret ved afgørelse 2001/707/EF (EFT L 261 af 29.9.2001, s. 65)	

⁽¹⁾ EUT C 100 af 26.4.2003, s. 11.

⁽²⁾ EFT L 56 af 6.3.1996, s. 1, senest ændret ved forordning (EF) nr. 1972/2002 (EFT L 305 af 7.11.2002, s. 1).