

**Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken (EMEA/410/01 Rev. 2 — oktober 2003) goedgekeurd door het Comité voor farmaceutische specialiteiten (CPMP) en het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP)**

(2004/C 24/03)

De richtsnoeren inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE) zijn onder meer herzien om een risicobeoordeling op te nemen in het proces van naleving van de regelgeving, een aantal termen en indelingen te verduidelijken en rekening te houden met nieuwe wetenschappelijke inzichten, gewijzigde Gemeenschapswetgeving en regels die gevolgen hebben voor de verlening van vergunningen voor geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Deze richtsnoeren vervangen de vorige versie (EMEA/410/01 Rev. 1), die is gepubliceerd in *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen* C 286 van 12.10.2001, blz. 4). Deze nieuwe richtsnoeren zijn van toepassing vanaf 1 juli 2004.

## 1. INLEIDING

### 1.1. WETENSCHAPPELIJKE ACHTERGROND

Overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE-ziekten) zijn chronische degeneratieve zenuwaandoeningen die worden gekenmerkt door de accumulatie van een abnormale isovorm van een cellulaire glycoproteïne die bekendstaat als PrP of prioneiwit. De abnormale isovorm van PrP (PrP<sup>Sc</sup>) wijkt in zoverre van de normale PrP (PrP<sup>C</sup>) af, dat de abnormale vorm in hoge mate resistent is voor protease en thermische denaturatiebehandelingen. PrP<sup>Sc</sup> wordt beschouwd als het infectieuze agens dat verantwoordelijk is voor de overdracht van TSE-ziekten.

Bij dieren komen de volgende TSE-ziekten voor:

- boviene spongiforme encefalopathie (BSE) bij rundvee;
- scrapie bij schapen en geiten;
- slijtersziekte (CWD) bij herten en elanden;
- overdraagbare encefalopathie van de nerts (TME) bij nertsen in fokkerijen;
- feline spongiforme encefalopathie (FSE) bij katachtigen (in het bijzonder huiskatten en grote katten in gevangenschap); en
- spongiforme encefalopathie van exotische hoefdieren in die-rentuinen.

De spongiforme encefalopathieën bij mensen omvatten verschillende vormen van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD), Kuru, het Gerstmann-Sträussler-Scheinkersyndroom (GSS) en dodelijke familiale insomnie (FFI).

Er zijn gevallen gemeld van iatrogene overdracht van spongiforme encefalopathieën. Bij schapen is scrapie onbedoeld overgedragen door gebruik van het Louping Ill-vaccin, bereid uit samengevoegde, met formaldehyde behandelde schapenher-senen en -milt, waarin per ongeluk materiaal van met scrapie besmette schapen terechtgekomen was. Bij de mens zijn gevallen van overdracht van CJD gemeld die toegeschreven werden aan herhaalde parenterale toediening van groeihormoon en gonadotropine afkomstig van de hypofyses van overledenen. Gevallen van CJD zijn ook toegeschreven aan het gebruik van besmette instrumenten bij hersenchirurgie en bij transplan-tatie van menselijke harde hersenvliezen en hoornvliezen.

De overdracht van TSE tussen soorten onderling wordt beperkt door een aantal natuurlijke barrières. De overdraagbaarheid

wordt beïnvloed door de species van oorsprong, de prionstam, de dosis, de blootstellingsweg en, bij sommige species, het gastheer-allel van het PrP-gen. Speciesbarrières kunnen in be-paalde omstandigheden doorbroken worden.

Boviene spongiforme encefalopathie (BSE) is voor het eerst vastgesteld in 1986 in het Verenigd Koninkrijk, waar vele run-deren en beslagen door deze ziekte werden getroffen. Het is duidelijk dat BSE een via de voeding overgedragen ziekte is die verband houdt met het voederen van vlees en vleesbeendermeel afkomstig van dieren die met TSE zijn besmet. Ook in andere landen hebben zich gevallen van BSE voorgedaan, hetzij bij uit het Verenigd Koninkrijk ingevoerde dieren, hetzij bij inheemse dieren. Er zijn overtuigende aanwijzingen dat de nieuwe variant van CJD (vCJD) veroorzaakt wordt door het agens dat verant-woordelijk is voor BSE bij rundvee. Daarom blijft voorzichtig-heid geboden wanneer biologisch materiaal van diersoorten die op natuurlijke wijze door TSE-ziekten zijn aangetast, en dan vooral runderen, voor de vervaardiging van geneesmiddelen gebruikt wordt.

Scrapie komt overal ter wereld voor en is in de meeste Euro-pese landen vastgesteld. De incidentie is het hoogst in het Verenigd Koninkrijk. De mens wordt al meer dan 200 jaar blootgesteld aan in de natuur voorkomende scrapie, maar er zijn geen epidemiologische bewijzen voor een rechtstreeks ver-band tussen scrapie en spongiforme encefalopathieën bij men-sen. Er blijft echter een theoretisch en momenteel niet kwan-tificeerbaar risico dat schapen een met BSE besmet eiwit-sup-plement krijgen toegediend. Wanneer als gevolg daarvan een terugkerende BSE-besmetting bij schapen optreedt, kan deze worden gediagnosticeerd als scrapie en als zodanig een risico voor menselijke TSE-ziekten vormen. Bovendien moet worden aangenomen dat het waarschijnlijk is dat een BSE-agens dat via besmet voeder in de populatie van kleine herkauwers terecht-komt, wordt verwerkt en verspreid.

### 1.2. NALEIVING VAN DE REGELGEVING

**Risicobeoordeling** — Omdat dierlijk materiaal voor de pro-ductie van bepaalde geneesmiddelen onontbeerlijk is en het risico zelden bij de bron volledig kan worden uitgesloten, heb-ben de risicobeheersmaatregelen in verband met de overdracht van dierlijke TSE-ziekten via geneesmiddelen een risicobeper-kend karakter en wordt het risico niet tot nul gereduceerd. De naleving van de regelgeving moet daarom worden gebaseerd op een risicobeoordeling, waarbij alle in deze richtsnoeren ver-melde relevante factoren (zie onder) in aanmerking worden genomen.

**Wettelijke aspecten** — Deze richtsnoeren hebben kracht van wet gekregen uit hoofde van bijlage I bij de Richtlijnen 2001/82/EG en 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad (laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2003/63/EG van de Commissie <sup>(1)</sup>) die betrekking hebben op geneesmiddelen voor respectievelijk diergeneeskundig en menselijk gebruik. Deze richtlijnen schrijven voor dat de aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik aantonen dat de geneesmiddelen worden vervaardigd overeenkomstig de laatste versie van deze richtsnoeren, zoals bekendgemaakt in het *Publicatieblad van de Europese Unie*. Deze verplichting blijft gelden nadat de vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Uit de definitie in Verordening (EG) nr. 999/2001 van het Europees Parlement en de Raad <sup>(2)</sup> volgt dat het beginsel van gespecificeerd risicomateriaal niet van toepassing is op geneesmiddelen. Het gebruik van stoffen die afkomstig zijn van weefsels met een hoge besmettelijkheid moet volledig gerechtvaardigd zijn op grond van een passende beoordeling van de voordelen en de risico's (zie onder).

Deze richtsnoeren moeten worden gezien in samenhang met de verschillende rechtsinstrumenten van de Europese Gemeenschap, waaronder besluiten van de Commissie die sinds 1991 achtereenvolgens in werking zijn getreden. Waar dit passend is wordt in de tekst naar die besluiten verwezen. De verklaringen en toelichtingen van het Comité voor farmaceutische specialiteiten (CPMP) en het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) blijven van toepassing ten behoeve van de naleving van de regelgeving, tenzij ze door deze richtsnoeren worden vervangen.

In de Europese Farmacopee is een algemene monografie opgenomen getiteld „Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies”. Deze monografie verwijst naar een algemeen hoofdstuk van de Europese Farmacopee, dat identiek is aan deze richtsnoeren. De monografie vormt de grondslag voor de verlening van goedkeuringscertificaten als procedure om aan te tonen dat stoffen en materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik aan de TSE-voorschriften voldoen.

**Verduidelijking van de richtsnoeren** — Het voortschrijdende wetenschappelijke inzicht in TSE-ziekten, en in het bijzonder in de pathogenese van deze ziekten, kan het CPMP en de biotechnologische werkgroep ervan in de toekomst van tijd tot tijd nopen in samenwerking met het CVMP en de immunologische werkgroep ervan aanvullende verklaringen of toelichtingen op te stellen ter verduidelijking van deze richtsnoeren. Die aanvullende richtsnoeren zullen door de Commissie worden gepubliceerd en op de website van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (EMA) worden geplaatst, en er wordt rekening mee gehouden bij de verlening van certificaten door het Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen (EDQM).

**Tenuitvoerlegging van deze herziene richtsnoeren** — Van alle geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten is aangetoond

dat zij, overeenkomstig de wettelijke voorschriften in bijlage I bij de richtlijnen 2001/82/EG (geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) en 2001/83/EG, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2003/63/EG (geneesmiddelen voor menselijk gebruik), voldoen aan de Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken (EMA/410/01 Rev. 1). Deze herziene richtsnoeren moeten prospectief worden toegepast, dat wil zeggen voor alle geneesmiddelen waarvoor na de datum van inwerkingtreding van deze herziene richtsnoeren een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend of waarvan de vergunning na die datum wordt verlengd.

## 2. DRAAGWIJDTE VAN DEZE RICHTSNOEREN

**TSE-relevante diersoorten** — Rundvee, schapen, geiten en dieren die op natuurlijke wijze of langs orale weg met overdraagbare spongiforme encefalopathieën besmet kunnen worden, afgezien van de mens <sup>(3)</sup>, en niet-menselijke primaten worden als „TSE-relevante diersoorten” beschouwd <sup>(4)</sup>.

**Materiaal** — Deze richtsnoeren betreffen materiaal afkomstig van „TSE-relevante diersoorten” die worden gebruikt voor de bereiding van:

- werkzame stoffen;
- excipiënten en hulpstoffen;
- uitgangsmaterialen, grondstoffen en reagentia die bij de productie worden gebruikt (bv. bovine serumalbumine, enzymen, voedingsbodems met inbegrip van die om gebruikscelbanken of nieuwe moedercelbanken te bereiden voor geneesmiddelen waarvoor een nieuwe vergunning voor het in de handel brengen moet worden verleend).

Deze richtsnoeren zijn ook van toepassing op materiaal dat rechtstreeks in aanraking komt met de voor de vervaardiging van het geneesmiddel gebruikte apparatuur of dat met het geneesmiddel in aanraking komt en dus aanleiding kan geven tot besmetting.

Materialen die worden gebruikt bij de kwalificering van installaties en apparatuur, zoals kweekmedia die worden gebruikt bij vulproeven voor media om het aseptische vulprocédé te valideren, voldoen aan deze richtsnoeren indien het bestanddeel of de bestanddelen afkomstig zijn van weefsels zonder waarneembare besmettelijkheid (weefsels van categorie C), waarbij het risico van kruisbesmetting met mogelijk besmettelijke weefsels in aanmerking moet zijn genomen (zie punt 3.3) en de materialen uit een GBR I/II-land moeten zijn (zie punt 3.2). Deze informatie moet in het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen worden opgenomen en bij routine-inspecties op de naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen (GMP) worden geverifieerd.

<sup>(3)</sup> Het Comité voor farmaceutische specialiteiten en de biotechnologische werkgroep ervan hebben regelgevingsrichtsnoeren en stellingen gepubliceerd over geneesmiddelen afkomstig van menselijk weefsel in verband met CJD en vCJD. Deze zijn te vinden op <http://www.emea.eu.int>

<sup>(4)</sup> Varkens en vogels, diersoorten die voor de productie van geneesmiddelen van bijzonder belang zijn, kunnen niet van nature langs orale weg worden besmet. Zij worden in deze richtsnoeren dan ook niet tot de TSE-relevante diersoorten gerekend. Ook honden, konijnen en vissen zijn geen TSE-relevante diersoorten in de zin van deze richtsnoeren.

<sup>(1)</sup> PB L 159 van 27.6.2003, blz. 46.

<sup>(2)</sup> PB L 147 van 31.5.2001, blz. 1.

Andere materialen waarmee het geneesmiddel bij de routinematige vervaardiging, in de eindfase of bij het aanbrengen van de primaire verpakking in aanraking komt, zoals schoonmaakproducten, weekmakers en smeermiddelen, voldoen aan deze richtsnoeren indien zij overeenkomstig de in punt 6 beschreven voorwaarden van talg zijn afgeleid.

**Seedmateriaal, celbanken en routinematige fermentatie/productie** <sup>(5)</sup> — Ten behoeve van de naleving van de regelgeving vallen master seeds en master cell banks in aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen die na 1 juli 2000 (voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik) of 1 oktober 2000 (voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) worden ingediend, onder deze richtsnoeren.

Master seeds en master cell banks

- a) voor vaccinantigenen,
- b) voor geneesmiddelen die met biotechnologie zijn verkregen in de zin van deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad en
- c) voor andere geneesmiddelen die worden vervaardigd met gebruikmaking van seedmateriaal of celbanksystemen

die al zijn goedgekeurd voor de vervaardiging van een bestanddeel van een toegelaten geneesmiddel, voldoen aan deze richtsnoeren, ook als zij zijn opgenomen in aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen die na 1 juli 2000 (voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik) of 1 oktober 2000 (voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) worden ingediend.

Van master cell banks en master seeds die voor 1 juli 2000 (voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik) of 1 oktober 2000 (voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) tot stand zijn gekomen maar nog niet zijn goedgekeurd als bestanddeel van een toegelaten geneesmiddel, moet worden aangetoond dat zij aan de eisen van deze richtsnoeren voldoen. Indien voor bepaalde uitgangsmaterialen, grondstoffen of reagentia die worden gebruikt bij de totstandkoming van deze celbanken of seeds geen volledig bewijsmateriaal (meer) voorhanden is, moet de aanvrager een risicobeoordeling als beschreven in punt 4 van deze richtsnoeren indienen.

Tot stand gekomen working seeds of celbanken die worden gebruikt bij de vervaardiging van geneesmiddelen die zijn toegelaten voor 1 juli 2000 (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) of 1 oktober 2000 (geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), waarvoor een bevoegde instantie van de lidstaten of het EMEA een passende risicobeoordeling heeft uitgevoerd en die door deze instantie toelaatbaar zijn geacht, voldoen eveneens aan de richtsnoeren.

Wanneer echter bij de fermentatie of het routinematige productieproces of bij de totstandkoming van working seeds en working cell banks materialen worden gebruikt die van „TSE-relevante diersoorten” afkomstig zijn, moet de aanvrager aantonen dat zij aan de eisen van deze richtsnoeren voldoen.

<sup>(5)</sup> Zie ook: Stellingname over de evaluatie van het risico op overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via „Master seed”-materiaal voor de productie van vaccins voor diergeneeskundig gebruik (EMA/CVMP/019/01 — februari 2001) goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) — Juli 2001, *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen* C 286 van 12.10.2001, blz. 12.

### 3. ALGEMENE OVERWEGINGEN

#### 3.1. WETENSCHAPPELIJKE UITGANGSPUNTEN BIJ HET MINIMALISEREN VAN HET RISICO

Als fabrikanten kunnen kiezen, moeten zij materiaal van „niet-TSE-relevante diersoorten” of materiaal van niet-dierlijke oorsprong gebruiken. Wanneer materiaal afkomstig van „TSE-relevante diersoorten” wordt verkozen boven materiaal van „niet-TSE-relevante diersoorten” of materiaal van niet-dierlijke oorsprong, moet dit worden gemotiveerd. Indien materiaal van „TSE-relevante diersoorten” moet worden gebruikt, moet aandacht worden besteed aan alle nodige maatregelen om het risico van overdracht van TSE tot een minimum te beperken.

Er zijn nog geen onmiddellijk in vivo toepasbare diagnostische tests voor TSE-besmettelijkheid. De diagnose berust op de post mortem vaststelling van kenmerkende hersenletsels door histopathologisch onderzoek en/of het aantonen van PrP<sup>Sc</sup> door middel van Western blots of immunoassays. Om besmettelijkheid vast te stellen wordt ook gebruikgemaakt van inoculatie van verdacht weefsel bij doelsoorten of laboratoriumdieren. Door de lange incubatieperiode van alle TSE-ziekten duurt het echter maanden of jaren voordat de resultaten van in-vivo-tests beschikbaar zijn.

Er zijn diverse diagnostische in-vitrotests goedgekeurd waarmee PrP<sup>Sc</sup> kan worden aangetoond in hersenmonsters van besmette dieren, maar over het algemeen zijn deze minder gevoelig dan in-vivobesmettelijkheidstests. Door de brondieren te testen aan de hand van in-vitrotests kan echter het gebruik van dieren in een gevorderde incubatiefase van de ziekte worden vermeden en kan informatie over de epidemiologische toestand van een bepaald land of een bepaalde regio worden verkregen.

Op grond van drie complementaire parameters wordt het risico van overdracht van TSE tot een minimum beperkt:

- de brondieren en hun geografische oorsprong;
- de aard van het bij de vervaardiging gebruikte dierlijke materiaal en de toegepaste procedures ter voorkoming van kruisbesmetting met materiaal met een hoger risico;
- de productieprocessen, met inbegrip van het toegepaste kwaliteitsborgingssysteem om de consistentie en traceerbaarheid van het product te waarborgen.

#### 3.2. BRONDIEREN

Voor de vervaardiging van geneesmiddelen moet bronmateriaal worden gebruikt dat afkomstig is van dieren die overeenkomstig de voorwaarden van de Gemeenschap of gelijkwaardige voorwaarden (van derde landen) bij keuring vóór en na het slachten geschikt voor menselijke consumptie zijn bevonden; materiaal van levende dieren moet afkomstig zijn van dieren die bij klinisch onderzoek gezond zijn bevonden.

### 3.2.1. GEOGRAFISCHE HERKOMST

#### 3.2.1.1. *Materiaal van runderen*

Bij de beoordeling van de BSE-status van een bepaald land of een bepaalde zone zijn momenteel twee organisaties betrokken. De Organisation Internationale des Epizooties (OIE) <sup>(6)</sup> stelt in het hoofdstuk van de internationale diergezondheidscode over bovine spongiforme encefalopathie de criteria voor de beoordeling van de status van landen vast en verstrekt een lijst van alle gemelde BSE-gevallen in de hele wereld. De wetenschappelijke stuurgroep van de Europese Commissie (SSC) <sup>(7)</sup> heeft een systeem ingesteld om landen naar geografisch BSE-risico (GBR) in te delen.

Verordening (EG) nr. 999/2001 van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2001 houdende vaststelling van voorschriften inzake preventie, bestrijding en uitroeiing van bepaalde overdraagbare spongiforme encefalopathieën (de TSE-verordening) <sup>(2)</sup> is op 1 juli 2001 in werking getreden. Hoewel geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en cosmetische producten van het toepassingsgebied van die verordening zijn uitgesloten, moeten de beginselen voor de bepaling van de BSE-status wel worden toegepast bij de categorisatie van een bepaald land of een bepaalde regio naar BSE-status.

In deze richtsnoeren moet de GBR-indeling van de SSC worden gebruikt als indicator van de status van een bepaald land. Wanneer landen echter worden gecategoriseerd volgens Verordening (EG) nr. 999/2001, moet deze categorisatie worden gebruikt.

#### **Indeling van de wetenschappelijke stuurgroep van de Europese Commissie (SSC)**

De indeling voor het geografische BSE-risico (GBR) van de SSC geeft een indicatie van de waarschijnlijkheid dat een of meer stuks vee in een bepaald land of een bepaalde regio klinisch of preklinisch met BSE zijn besmet. In de tabel wordt een definitie gegeven van de vier categorieën:

GBR-niveau	Aanwezigheid in een geografische regio/land van een of meer stuks vee die klinisch of preklinisch met BSE zijn besmet
I	zeer onwaarschijnlijk
II	onwaarschijnlijk maar niet uitgesloten
III	waarschijnlijk maar niet vastgesteld of in een lage graad vastgesteld
IV	in een hoge graad <sup>(1)</sup> vastgesteld

<sup>(1)</sup> ≥ 100 gevallen per 1 miljoen volwassen stuks vee per jaar.

Op de website van de SSC <sup>(8)</sup> zijn verslagen van de GBR-beoordeling van landen te raadplegen.

Als de SSC de BSE-status van een land niet heeft bepaald, moet een risicobeoordeling worden ingediend waarin rekening wordt gehouden met de SSC-criteria voor de GBR-indeling.

<sup>(6)</sup> <http://www.oie.int>

<sup>(7)</sup> De bij Besluit 97/404/EG van de Commissie opgerichte wetenschappelijke stuurgroep staat de Commissie bij om het beste wetenschappelijk advies te verkrijgen dat over aangelegenheden betreffende de gezondheid van de consument beschikbaar is. Sinds mei 2003 is deze taak overgenomen door de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA): <http://www.efsa.eu.int>

<sup>(8)</sup> [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html)

Zo mogelijk moet worden gekozen voor dieren afkomstig uit landen met het laagst mogelijke GBR-niveau, tenzij het gebruik van materiaal uit landen met een hoger GBR-niveau gerechtvaardigd is. Bepaalde in punt 6 (Specifieke overwegingen) genoemde materialen mogen uit landen van GBR-categorie III en, in sommige gevallen, categorie IV afkomstig zijn op voorwaarde dat wordt voldaan aan de controles en eisen die genoemd zijn in de desbetreffende onderstaande punten. Afgezien van deze uitzonderingen wordt geen gebruik gemaakt van dieren uit landen van categorie IV, en moet bij het gebruik van dieren uit landen van categorie III altijd een motivering worden gegeven.

#### 3.2.1.2. *Schapen en geiten (kleine herkauwers)*

In een aantal landen in de wereld zijn gevallen gemeld van in de natuur voorkomende klinische scrapie. Omdat BSE bij schapen ten onrechte voor scrapie kan worden aangezien, wordt bij wijze van voorzorgsmaatregel bij de keuze van de bron van materiaal afkomstig van kleine herkauwers rekening gehouden met de gangbaarheid van zowel BSE als scrapie in het betrokken land en met de weefsels waarvan het materiaal afkomstig is.

De beginselen voor de „(gesloten) rundveebeslagen met verwaarloosbaar BSE-risico” (zie punt 3.2.2) kunnen eveneens worden toegepast op kleine herkauwers om een kader te hebben voor het definiëren van de TSE-status van een kudde kleine herkauwers. Wat schapen betreft moet, vanwege de bezorgdheid over de mogelijkheid van BSE bij deze dieren, worden overwogen gebruik te maken van een of meer genotypen die resistent zijn gebleken voor besmetting met BSE/scrapie bij het tot stand brengen van TSE-vrije kuddes. Bij geiten is onvoldoende onderzoek gedaan naar genotypespecifieke gevoeligheid.

Bij voorkeur moet materiaal afkomstig van kleine herkauwers uit landen waar scrapie reeds lang niet is voorgekomen, zoals Nieuw-Zeeland of Australië, of van bewezen TSE-vrije kuddes worden gebruikt. Als gebruik wordt gemaakt van materiaal van andere herkomst, moet dit worden gemotiveerd.

#### 3.2.2. (GESLOTEN) RUNDVEEBESLAGEN MET VERWAARLOOSBAAR BSE-RISICO

De veiligste bronnen zijn landen waar de aanwezigheid van BSE zeer onwaarschijnlijk is (GBR I-landen). De andere landen kunnen gevallen van BSE hebben, of op enig moment hebben gehad. Voor die landen is het praktische begrip „(gesloten) rundveebeslagen met verwaarloosbaar BSE-risico” door de SSC ontwikkeld en door het CPMP en het CVMP bekrachtigd. De criteria voor het tot stand brengen en handhaven van een „(gesloten) rundveebeslag met verwaarloosbaar BSE-risico” zijn te vinden in het SSC-advies van 22-23 juli 1999 <sup>(9)</sup>.

Vooralsnog is de vermindering van het geografische BSE-risico voor runderen van (gesloten) rundveebeslagen met verwaarloosbaar BSE-risico niet kwantificeerbaar. Verwacht wordt echter dat het risico in dit geval aanmerkelijk kleiner is. Daarom moet in de risicobeoordeling, in samenhang met de GBR-indeling van het land, de keuze voor deze gesloten rundveebeslagen als bron in aanmerking worden genomen.

<sup>(9)</sup> SSC Scientific Opinion on the conditions related to „BSE Negligible Risk (Closed) Bovine Herds”, goedgekeurd tijdens de vergadering van 22-23 juli 1999, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html)

### 3.3. DELEN, LICHAAMSVLOEISTOFFEN EN SECRETIES VAN DIEREN ALS UITGANGSMATERIAAL

Bij een met TSE besmet dier verschilt de mate van besmettelijkheid per orgaan of secretie <sup>(10)</sup>. In de tabellen in de bijlage bij deze richtsnoeren <sup>(11)</sup> zijn de momenteel bekende gegevens over de spreiding van de besmettelijkheid en van PrP<sup>Sc</sup> bij rundvee met BSE en bij schapen en geiten met scrapie samen-gevat.

De informatie in de tabellen is uitsluitend gebaseerd op waarnemingen van in de natuur voorkomende ziekten of primaire experimentele besmetting langs orale weg (bij rundvee); gegevens over modellen die gebruikmaken van TSE- stammen die aan proefdieren zijn aangepast zijn niet opgenomen omdat overgedragen fenotypen van stammen aanzienlijk en op onvoorspelbare wijze kunnen verschillen van die van in de natuur voorkomende ziekten. Omdat gebleken is dat de immunohistochemische detectie en/of Western-blotdetectie van het verkeerd gevouwen gastheerwit (PrP<sup>Sc</sup>) een alternatieve marker van besmettelijkheid is, zijn de PrP<sup>Sc</sup>-testresultaten parallel aan de gegevens van biotests gepresenteerd. Weefsels worden, ongeacht het ziektestadium, in drie grote besmettelijkheidscategorieën ingedeeld:

Categorie A: weefsels met hoge besmettelijkheid: weefsels van het centrale zenuwstelsel (CNS) die in de latere stadia van alle TSE-ziekten een hoog besmettelijkheidstiter krijgen, en bepaalde weefsels die anatomisch met het CNS verbonden zijn.

Categorie B: weefsels met een lagere besmettelijkheid: perifere weefsels die positief getest zijn op besmettelijkheid en/of PrP<sup>Sc</sup> in ten minste een vorm van TSE.

Categorie C: weefsels zonder waarneembare besmettelijkheid: weefsels die op besmettelijkheid zijn onderzocht, waarbij geen enkele besmettelijkheid is waargenomen, en/of met negatief resultaat op PrP<sup>Sc</sup> zijn onderzocht.

Weefsels van categorie A en daarvan afgeleide stoffen mogen niet worden gebruikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen, tenzij dit wordt gemotiveerd (zie punt 5).

Hoewel de categorie weefsels met een lager risico (categorie B) vrijwel zeker enkele weefsels omvat (bv. bloed) waarvan het risico lager is dan dat van andere (bv. lymforeticulaire weefsels), zijn de gegevens over de besmettelijkheidsniveaus in deze weefsels te beperkt om de categorie in verschillende risiconiveaus onder te verdelen. Het is tevens evident dat de indeling van een bepaald weefsel in een bepaalde categorie specifiek kan zijn voor een ziekte of diersoort en kan veranderen als nieuwe gegevens beschikbaar komen.

Bij de risicobeoordeling (zie punt 4) houden de fabrikanten en/of houders/aanvragers van een vergunning voor het in de-

handel brengen rekening met de tabellen betreffende de indeling van weefsels in de bijlage bij deze richtsnoeren <sup>(12)</sup>.

De categorieën in de tabellen zijn slechts indicatief en het is belangrijk rekening te houden met de volgende punten:

- In bepaalde situaties kan sprake zijn van kruisbesmetting tussen weefsels van verschillende besmettelijkheidscategorieën. Het potentiële risico wordt beïnvloed door de omstandigheden waarin de weefsels worden verwijderd, met name door contact van weefsels met een lagere besmettelijkheid of zonder waarneembare besmettelijkheid (categorieën B en C) met weefsels met een hoge besmettelijkheid (categorie A). Dit betekent dat de kans op kruisbesmetting van bepaalde weefsels toeneemt als besmette dieren worden geslacht door penetrerende hersenverdooving of als de hersenen en/of het ruggenmerg worden doorgezaagd. Het risico van kruisbesmetting zal afnemen als de lichaamsvloeistoffen worden opgevangen met minimale weefselbeschadiging en de celbestanddelen worden verwijderd, en als foetaal bloed wordt opgevangen zonder besmetting door ander weefsel van de moeder of de foetus, met inbegrip van placenta, vruchtwater en allantoisvocht. Voor bepaalde weefsels is het zeer moeilijk, of zelfs onmogelijk, om kruisbesmetting met weefsels van categorie A (bv. schedels) te voorkomen. Dit moet in de risicobeoordeling aan de orde komen.

- Voor bepaalde klassen stoffen kunnen de gebruikte verdovings- of slachtmethoden van belang zijn om het potentiële risico tot een minimum te beperken <sup>(13)</sup> vanwege de waarschijnlijkheid dat de hersendeeltjes in de perifere organen, in het bijzonder de longen, terecht komen. De verdovings- of slachtmethoden moeten worden beschreven, evenals de procedures voor het verwijderen van weefsels met hoge besmettelijkheid. De procedures om de te gebruiken weefsels/organen van het dier te verzamelen en de genomen maatregelen om kruisbesmetting met materiaal met een hoger risico te voorkomen, moeten eveneens gedetailleerd worden beschreven.

- Het risico dat weefsels en organen als gevolg van de bij het slachten van rundvee gebruikte verdovingsmethode besmet raken door BSE-besmettelijkheid die zich mogelijk in het materiaal van het centrale zenuwstelsel bevindt, hangt van de volgende factoren af:

- de mate van BSE-besmettelijkheid van de hersenen van het geslachte dier;
- de mate van hersenletsel;
- de verspreiding van hersendeeltjes in het kadaver.

Deze factoren moeten worden overwogen in samenhang met de GBR-indeling van de brondieren, de leeftijd van de dieren in het geval van rundvee en de test na het slachten van het rundvee volgens een gevalideerde methode.

<sup>(10)</sup> Als materiaal van „TSE-relevante diersoorten” moet worden gebruikt, moet worden overwogen materiaal van de laagste risicocategorie te gebruiken.

<sup>(11)</sup> De tabellen betreffende de indeling van weefsels zijn gebaseerd op de recentste WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products (februari 2003), WHO/BCT/QSD/03.01.

<sup>(12)</sup> De introductie van de indeling van weefsels in drie categorieën doet niets af aan de geldigheid van de voor toegelaten geneesmiddelen uitgevoerde risicobeoordelingen die op de eerder gebruikte indeling van weefsels in vier categorieën zijn gebaseerd.

<sup>(13)</sup> SSC opinion on stunning methods and BSE risk (The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods), goedgekeurd tijdens de vergadering van 10-11 januari 2002, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf)

De hierboven beschreven beginselen zijn tevens van toepassing op schapen en geiten.

Het door kruisbesmetting veroorzaakte risico hangt af van verschillende complementaire factoren, waaronder:

- de genomen maatregelen om besmetting bij het verzamelen van weefsels te voorkomen (zie boven);
- de mate van besmetting (hoeveelheid besmettelijk weefsel);
- de hoeveelheid en de soorten materialen die tegelijkertijd worden verzameld.

De fabrikanten of de houders/aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen moeten rekening houden met het risico van kruisbesmetting.

### 3.4. LEEFTIJD VAN DE DIEREN

Omdat de TSE-besmettelijkheid in runderen gedurende een incubatietijd van enkele jaren accumuleert, kunnen voorzichtigheidshalve het beste jonge dieren als bron worden gebruikt.

### 3.5. VERVAARDIGINGSPROCES

Bij de beoordeling van de algehele TSE-risicobeperking van een geneesmiddel moet rekening worden gehouden met de ingestelde controlemaatregelen ten aanzien van:

- de keuze van de bron van de uitgangsmaterialen en grondstoffen; en
- het vervaardigingsproces.

Omdat bewezen is dat TSE-agentia resistent zijn tegen de meeste inactivatiebewerkingen is controle van de bron een zeer belangrijke maatstaf voor het verkrijgen van een aanvaardbare veiligheid van het product.

Er moet een kwaliteitborgingssysteem, zoals ISO 9000-certificering, HACCP<sup>(14)</sup> of GMP, worden toegepast voor het toezicht op het productieproces en voor batchafbakening (met name batchdefinitie, scheiding van batches en reiniging tussen batches). Er moeten procedures worden toegepast met het oog op de traceerbaarheid, de zelf-controle en de controle van leveranciers van uitgangsmaterialen en grondstoffen.

Bepaalde productieprocedures kunnen aanzienlijk bijdragen tot het verminderen van het risico van TSE-besmetting, bijvoorbeeld procedures gebruikt bij de vervaardiging van van talg afgeleide producten (zie punt 6). Omdat zulke doeltreffende procedures niet bij veel producten kunnen worden toegepast, zullen processen van fysieke verwijdering, zoals precipitatie en filtratie om prionrijk materiaal te verwijderen, waarschijnlijk geschikter zijn dan chemische behandelingen. Er moet een beschrijving worden gegeven van het vervaardigingsproces, met inbegrip van de toegepaste procesbewaking, en de stappen die kunnen bijdragen tot de beperking of eliminatie van TSE-besmetting moeten worden toegelicht. Wanneer er verschillende fabricagelocaties zijn, moet per locatie duidelijk worden aangegeven welke stappen er worden uitgevoerd. De getroffen

maatregelen om te waarborgen dat het bronmateriaal van elke productiebatch kan worden getraceerd, moeten worden beschreven.

**Reinigingsproces** — Het kan lastig zijn om de reiniging van de procesapparatuur te valideren wat de eliminatie van TSE-agentia betreft. Er zijn gevallen gemeld waarin waarneembare besmettelijkheid zich, na de blootstelling aan preparaten met een hoge titer TSE-agentia, aan het oppervlak van roestvrij staal bleef hechten. De verwijdering van alle geadsorbeerde eiwitten met ontsmettingsmiddelen die natriumhydroxide of chloor doen vrijkomen (bv. 20 000 ppm chloor gedurende 1 uur) wordt als methode aanvaard ingeval apparatuur die niet kan worden vervangen aan mogelijk besmet materiaal is blootgesteld. Wanneer materiaal van categorie A wordt gebruikt bij de vervaardiging van een product, moet speciaal daarvoor bestemde apparatuur worden gebruikt, tenzij wordt gemotiveerd waarom dit niet het geval is.

Indien bij de vervaardiging van een product risicomateriaal wordt gebruikt, moeten reinigingsprocedures, die ook controlemaatregelen omvatten, worden toegepast teneinde het risico van kruisbesmetting tussen productiebatches tot een minimum te beperken. Dit is extra belangrijk indien materiaal van verschillende risicocategorieën in dezelfde installatie met dezelfde apparatuur wordt behandeld.

**Validatie van verwijdering/inactivatie** — Validatiestudies over verwijderings-/inactivatiebewerkingen voor TSE-ziekten zijn moeilijk te interpreteren. Hierbij moet rekening worden gehouden met de aard van het verrijkte materiaal en de relevantie ervan voor de natuurlijke toestand, met de opzet van de studie (met inbegrip van schaalverkleining van processen) en met de methode ter opsporing van het agens (in-vitro- of in-vivotests). Nader onderzoek is vereist om inzicht te verwerven omtrent het meest geschikte „verrijkte preparaat” voor validatiestudies. Daarom zijn validatiestudies momenteel niet algemeen vereist. Indien echter beweringen worden gedaan over de TSE-veiligheid van producten op grond van bepaalde vervaardigingsprocessen waardoor TSE-agentia zouden worden verwijderd of geïnactiveerd, moet dit met passende validatiestudies worden onderbouwd.

Naast een passende keuze van de bron, worden de fabrikanten er ook toe aangespoord hun onderzoek inzake verwijderings- en inactiveringsmethoden voort te zetten teneinde stappen/processen te identificeren die ertoe zouden kunnen bijdragen dat de TSE-agentia verwijderd of geïnactiveerd worden. In elk geval moet bij de opzet van een productieproces waar mogelijk rekening worden gehouden met de beschikbare informatie over methoden waarvan gemeend wordt dat daarmee TSE-agentia geïnactiveerd of verwijderd worden.

## 4. RISICOBEOORDELING VAN MATERIAAL OF STOFFEN DIE WORDEN GEBRUIKT BIJ DE VERVAARDIGING EN BEREIDING VAN EEN GENEESMIDDEL IN HET KADER VAN DE NALEVING VAN DE REGELGEVING

De beoordeling van het risico in verband met TSE vereist een zorgvuldige overweging van alle in punt 3.1 (Wetenschappelijke uitgangspunten bij het minimaliseren van het risico) vermelde parameters.

<sup>(14)</sup> Hazard Analysis Critical Control Point.

Zoals in de inleiding van deze richtsnoeren is aangegeven, wordt de regelgeving nageleefd als de risicobeoordeling een gunstig resultaat oplevert. De door de fabrikanten en/of de houders of aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerde risicobeoordelingen voor de bij de vervaardiging van een geneesmiddel gebruikte materialen of stoffen van „TSE-relevante diersoorten”, moeten uitwijzen dat rekening is gehouden met alle TSE-risicofactoren en dat waar mogelijk het risico tot een minimum is beperkt door de in deze richtsnoeren beschreven beginselen toe te passen. TSE-goedkeuringscertificaten die door het EDQM zijn verleend, kunnen door de houders of aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen als basis worden gebruikt voor de risicobeoordelingen.

Bij een door de houders of aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerde algemene risicobeoordeling van het geneesmiddel wordt rekening gehouden met de risicobeoordelingen voor alle verschillende materialen van „TSE-relevante diersoorten” en in voorkomend geval met de TSE-beperking of -inactivatie door de fabricagestappen van de werkzame stof en/of het eindproduct.

Uiteindelijk beoordeelt de bevoegde instantie of de regelgeving wordt nageleefd.

De fabrikanten en/of houders of aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik zijn verplicht de controlemaatregelen voor een bepaald product dat is afgeleid van een „TSE-relevante diersoort” te kiezen en te motiveren, waarbij zij rekening houden met de stand van de wetenschap en de techniek.

## 5. BEOORDELING VAN DE VOORDELEN EN DE RISICO'S

Behalve met de in de punten 3 en 4 genoemde parameters, moet bij de beoordeling van de aanvaardbaarheid van een bepaald geneesmiddel dat materiaal bevat dat afkomstig is van een „TSE-relevante diersoort”, of dat als gevolg van de vervaardiging dit materiaal zou kunnen bevatten, rekening worden gehouden met de volgende factoren:

- de wijze van toediening van het geneesmiddel;
- de hoeveelheid dierlijk materiaal in het geneesmiddel;
- de maximale therapeutische dosering (dagelijkse dosis en duur van de behandeling);
- het beoogde gebruik van het geneesmiddel en het klinische voordeel ervan.

Weefsels met hoge besmettelijkheid (categorie A) en daarvan afgeleide stoffen mogen niet worden gebruikt bij de vervaardiging van geneesmiddelen of de uitgangsmaterialen of tussenproducten ervan (met inbegrip van werkzame stoffen, excipiënten en reagentia), tenzij dit wordt gemotiveerd. Gemotiveerd moet worden waarom geen ander materiaal kan worden gebruikt. In die uitzonderlijke en gemotiveerde omstandigheden kan het gebruik van weefsels met hoge besmettelijkheid wor-

den overwogen voor de vervaardiging van werkzame stoffen wanneer, nadat de risicobeoordeling als beschreven in punt 4 van deze richtsnoeren is uitgevoerd en rekening houdend met het beoogde klinische gebruik, door de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen een positieve beoordeling van de voordelen en risico's kan worden overlegd. Stoffen van materiaal van categorie A moeten, indien het gebruik ervan gerechtvaardigd is, afkomstig zijn van dieren uit GBR I-landen.

## 6. SPECIFIEKE OVERWEGINGEN

Het volgende materiaal afkomstig van „TSE-relevante diersoorten” voldoet aan deze richtsnoeren indien het aan de onderstaande voorwaarden voldoet. De houder of aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen moet de desbetreffende informatie of een door het EDQM verleend goedkeuringscertificaat indienen.

### 6.1. COLLAGEEN

Collageen is een fibrillair eiwitbestanddeel van het bindweefsel van zoogdieren.

Voor collageen moet documentatie worden verstrekt waaruit blijkt dat aan deze richtsnoeren wordt voldaan overeenkomstig de bepalingen in de punten 3 tot en met 5. Bovendien moet het volgende in aanmerking worden genomen:

- voor collageen afkomstig uit beenderen gelden dezelfde voorwaarden als voor gelatine (zie onder);
- collageen afkomstig uit weefsels zoals huid vormt gewoonlijk geen meetbaar TSE-risico, mits bij het verkrijgen ervan besmetting door mogelijk besmet materiaal, bijvoorbeeld door contact met bloed en/of weefsels van het centrale zenuwstelsel, wordt voorkomen.

### 6.2. GELATINE

Gelatine is een natuurlijk, oplosbaar eiwit, gelerend of niet-gelerend, verkregen door gedeeltelijke hydrolyse van collageen uit beenderen, huiden, ligamenten en pezen van dieren.

Voor gelatine moet documentatie worden verstrekt waaruit blijkt dat aan deze richtsnoeren wordt voldaan overeenkomstig de bepalingen in de punten 3 tot en met 5. Bovendien moet het volgende in aanmerking worden genomen:

#### i) Het gebruikte bronmateriaal

In geneesmiddelen gebruikte gelatine kan uit beenderen of huiden worden verkregen.

- Huiden als uitgangsmateriaal — Voorzover bekend zijn huiden een veel veiliger bronmateriaal voor de productie van gelatine dan beenderen. Niettemin wordt sterk aanbevolen maatregelen te nemen ter voorkoming van kruisbesmetting met mogelijk besmet materiaal bij het verkrijgen.

— Beenderen als uitgangsmateriaal — Wanneer beenderen voor de vervaardiging van gelatine worden gebruikt, moeten strengere voorwaarden aan de productie worden gesteld (zie onder). In ieder geval wordt het verwijderen van schedels en ruggenmerg uit het uitgangsmateriaal beschouwd als een eerste voorzorgsmaatregel die de veiligheid van het product aanzienlijk beïnvloedt. Voorzover mogelijk, moeten de beenderen afkomstig zijn uit GBR I en II-landen. Beenderen uit GBR III-landen kunnen worden gebruikt indien de gelatine onder gedefinieerde voorwaarden, als hieronder beschreven, wordt vervaardigd en de wervels van runderen ouder dan 12 maanden uit de grondstoffen of uitgangsmaterialen worden verwijderd<sup>(15)</sup>.

## ii) Vervaardigingsmethoden

Voor uit huiden vervaardigde gelatine zijn geen specifieke maatregelen ten aanzien van de verwerkingsvoorwaarden vereist mits controlemaatregelen zijn genomen om kruisbesmetting bij het verkrijgen van de huiden en bij het fabricageproces te voorkomen.

Wanneer beenderen als uitgangsmateriaal worden gebruikt is de wijze van vervaardiging echter wel van belang:

— de beenderen (met inbegrip van wervels) voor de productie van gelatine die een zuurbehandeling ondergaan mogen uitsluitend uit een GBR I of II-land afkomstig zijn. De TSE-veiligheid van de met een zuur verkregen beendergelatine kan verder worden verhoogd door een aanvullende basische behandeling (pH 13, 1 uur) van de beenderen/osseïne.

De basische behandeling is verplicht voor beenderen afkomstig uit een GBR III-land en facultatief voor beenderen uit GBR I en II-landen;

— bij een kenmerkend basisch vervaardigingsproces worden de beenderen fijngemalen, met heet water ontvet en gedurende ten minste twee dagen met verdund zoutzuur gedemineraliseerd (minimumconcentratie 4% en pH < 1,5) om de osseïne te verkrijgen. Vervolgens wordt gedurende ten minste 20 dagen een behandeling met een basische verzadigde kalkoplossing (pH ten minste 12,5) toegepast. De gelatine wordt geëxtraheerd, gereinigd, gefilterd en geconcentreerd. Er wordt een kortstondige warmtebehandeling (sterilisatie) toegepast bij 138-140 °C gedurende 4 seconde. Runderhuidgelatine kan eveneens met een basisch proces worden geproduceerd. Runderbeenderen kunnen ook een zuurbehandeling ondergaan. De kalkbehandeling wordt dan vervangen door een voorbehandeling met een zuur waarin de osseïne gedurende een dag wordt geweekt bij een pH < 4.

<sup>(15)</sup> Verordening (EG) nr. 1774/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 3 oktober 2002 tot vaststelling van gezondheidsvoorschriften inzake niet voor menselijke consumptie bestemde dierlijke bijproducten is van toepassing, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is. Voor de vervaardiging van gelatine en collageen, of de invoer van grondstoffen daarvoor, voor gebruik in farmaceutische producten, mag uitsluitend materiaal van voor menselijke consumptie geschikte dieren worden gebruikt. Het gebruik van wervels van deze dieren uit landen van categorie II blijft toegestaan, mits de risicobeoordeling uitwijst dat dit veilig is.

## 6.3. VAN RUNDERBLOED AFGELEIDE PRODUCTEN

Foetaal runderserum wordt veelvuldig gebruikt in celculturen. Het moet afkomstig zijn van foetussen die in slachthuizen zijn verkregen uit gezonde, voor menselijke consumptie geschikte moederdieren, de baarmoeder moet volledig zijn verwijderd en het foetale bloed moet in een speciaal daarvoor bestemde ruimte door middel van een hartpunctie in een gesloten opvangsysteem met gebruikmaking van een aseptische techniek zijn verzameld.

Serum van pasgeboren kalveren wordt verkregen van kalveren jonger dan 20 dagen en kalfsserum van dieren jonger dan 12 maanden. In geval van serum van donorrunderen moet de TSE-status van het donorbeslag duidelijk worden gedefinieerd en gedocumenteerd, aangezien dit serum bij dieren jonger dan 36 maanden kan worden gewonnen. Om kruisbesmetting met weefsels met een hoger risico te voorkomen, moet het serum in alle gevallen volgens gespecificeerde protocollen worden verzameld door hiervoor opgeleid personeel.

Voor producten afgeleid van runderbloed moet documentatie worden verstrekt waaruit blijkt dat aan deze richtsnoeren wordt voldaan overeenkomstig de bepalingen in de punten 3 tot en met 5. Bovendien moet het volgende in aanmerking worden genomen:

### i) Traceerbaarheid

Elke serum- of plasmabatch moet traceerbaar zijn naar het slachthuis. De slachthuizen moeten beschikken over lijsten waarin is vermeld van welke boerderijen de dieren afkomstig zijn. Indien serum van levende dieren wordt geproduceerd, moeten van elke serumbatch de betrokken boerderijen kunnen worden getraceerd.

### ii) Geografische herkomst

Hoewel de weefselbesmettelijkheid van BSE bij rundvee beperkter is dan die van scrapie, moet runderbloed bij wijze van voorzorgsmaatregel toch afkomstig zijn uit GBR I en II-landen, tenzij wordt gemotiveerd waarom dit niet het geval is.

### iii) Verdovingsmethoden

Als deze producten van geslachte dieren worden gewonnen, is de slachtmethode van belang om de veiligheid van het materiaal te waarborgen. Bewezen is dat verdoving met een penschiettoestel, met of zonder pithing, alsmede met een pneumatisch verdovingstoestel, in het bijzonder als daarbij lucht wordt geïnjecteerd, de hersenen kan vernietigen en hersenmateriaal in de bloedsomloop kan verspreiden. Het risico bij gebruik van een niet-penetrerend verdovingstoestel en van elektronarcose is gewoonlijk verwaarloosbaar<sup>(16)</sup>. De verdovingsmethoden die bij het verzamelproces van runderbloed worden gebruikt, moeten daarom worden beschreven.

<sup>(16)</sup> SSC Opinion on stunning methods and BSE risk (The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods), goedgekeurd tijdens de vergadering van 10-11 januari 2002, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf)



Indien toegestaan is materiaal te gebruiken uit landen waar gevallen van BSE zijn vastgesteld (GBR III-landen), moet voor het slachten een niet-penetrerend verdundingstoestel worden gebruikt.

#### 6.4. VAN TALG AFGELEIDE PRODUCTEN

Talg is vet dat wordt verkregen uit weefsels, met inbegrip van subcutane, abdominale en intermusculaire zones en beenderen. Talg die als uitgangsmateriaal wordt gebruikt voor de vervaardiging van van talg afgeleide producten, moet materiaal van categorie 3 of gelijkwaardig materiaal zijn, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1774/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 3 oktober 2002 tot vaststelling van gezondheidsvoorschriften inzake niet voor menselijke consumptie bestemde dierlijke bijproducten <sup>(17)</sup>.

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat van talg afgeleide producten, zoals glycerol en vetzuren, die middels doeltreffende processen uit talg worden vervaardigd, infectieus zijn en zij zijn specifiek in overweging genomen door het CPMP en het CVMP. Daarom voldoen deze materialen aan deze richtsnoeren indien zij in ten minste even doeltreffende omstandigheden als de onderstaande zijn vervaardigd, ongeacht de geografische herkomst en de aard van de weefsels waarvan de producten zijn afgeleid. Voorbeelden van doeltreffende processen zijn:

- omestering of hydrolyse bij ten minste 200 °C gedurende ten minste 20 minuten onder druk (vervaardiging van glycerol, vetzuren en vetzuuresters);
- verzeeping met NaOH 12 M (vervaardiging van glycerol en zeep);
  - batchprocédé: bij ten minste 95 °C gedurende ten minste drie uur;
  - continuprocédé: bij ten minste 140 °C, onder druk gedurende ten minste acht minuten, of het equivalent daarvan;
- distillatie bij 200 °C.

Het is onwaarschijnlijk dat van talg afgeleide producten die volgens deze voorwaarden worden vervaardigd een TSE-risico vormen. Deze producten voldoen dan ook aan deze richtsnoeren.

Van van talg afgeleide producten die volgens andere voorwaarden worden vervaardigd moet worden aangetoond dat zij aan deze richtsnoeren voldoen.

#### 6.5. BEENZWART

Beenzwart wordt verkregen door dierlijke weefsels, zoals beenderen, bij hoge temperatuur (> 800 °C) te carboniseren. Het

<sup>(17)</sup> PB L 273 van 10.10.2002, blz. 1.

uitgangsmateriaal voor de vervaardiging van beenzwart moet materiaal van categorie 3 of gelijkwaardig materiaal zijn, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1774/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 3 oktober 2002 tot vaststelling van gezondheidsvoorschriften inzake niet voor menselijke consumptie bestemde dierlijke bijproducten, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is. Ongeacht de geografische herkomst en de aard van de weefsels voldoet beenzwart met het oog op de naleving van de regelgeving aan deze richtsnoeren. Het is onwaarschijnlijk dat beenzwart dat volgens deze voorwaarden wordt vervaardigd een TSE-risico vormt en het voldoet dan ook aan deze richtsnoeren. Van beenzwart dat volgens andere voorwaarden wordt vervaardigd moet worden aangetoond dat het aan deze richtsnoeren voldoet.

#### 6.6. MELK EN VAN MELK AFGELEIDE PRODUCTEN

Gezien de huidige wetenschappelijke kennis en ongeacht de geografische herkomst wordt het onwaarschijnlijk geacht dat melk een risico vormt voor de besmetting met TSE.

Bepaalde materialen, waaronder lactose, worden verkregen uit wei, de vloeistof die bij de vervaardiging van kaas na het stremmen overblijft. Bij het stremmen kan gebruik worden gemaakt van kalfsstremsel, een extract uit de lebmaag, of van stremsel van andere herkauwers. Het CPMP/CVMP heeft een risicobeoordeling voor lactose en andere van wei afgeleide producten die kalfsstremsel bevatten uitgevoerd en vastgesteld dat het TSE-risico verwaarloosbaar is indien het kalfsstremsel volgens het in het risicobeoordelingsverslag <sup>(18)</sup> beschreven procédé wordt vervaardigd. De conclusie is onderschreven door de SSC <sup>(19)</sup>, die tevens het TSE-risico van stremsel in het algemeen heeft beoordeeld <sup>(20)</sup>.

Het is onwaarschijnlijk dat van melk afgeleide producten die volgens de onderstaande voorwaarden worden vervaardigd een TSE-risico vormen. Deze producten voldoen aan deze richtsnoeren indien:

- de melk afkomstig is van gezonde dieren en wordt in dezelfde omstandigheden verwerkt als melk bestemd voor menselijke consumptie; en
- bij de vervaardiging van deze producten, afgezien van kalfsstremsel, geen ander materiaal van herkauwers wordt gebruikt (zoals pancreasenzymplitsingsproducten van caseïne).

<sup>(18)</sup> Het Comité voor farmaceutische specialiteiten en de biotechnologische werkgroep ervan hebben een risico- en regelgevingsbeoordeling uitgevoerd voor met kalfsstremsel vervaardigde lactose. De risicobeoordeling omvatte de bron van de dieren, de excisie van de lebmaag en de beschikbaarheid van goed gedefinieerde kwaliteitsborgingsprocedures. De kwaliteit van eventuele melkvervangers waarmee de dieren waarvan de lebmaag wordt verkregen worden gevoederd is zeer belangrijk. Het verslag is te vinden op <http://www.emea.eu.int>.

<sup>(19)</sup> Provisional statement on the safety of calf-derived rennet for the manufacture of lactose. Goedgekeurd door de SSC tijdens de vergadering van 4-5 april 2002. ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf))

<sup>(20)</sup> De SSC heeft een advies uitgebracht over de veiligheid van dierlijk stremsel in verband met de risico's van TSE bij dieren en BSE in het bijzonder. Dit advies is goedgekeurd tijdens de vergadering van 16 mei 2002. ([http://Europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265\\_en.pdf](http://Europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf))

Van van melk afgeleide producten die volgens andere procédés of met gebruikmaking van stremsel van andere soorten herkauwers worden vervaardigd moet worden aangetoond dat ze aan deze richtsnoeren voldoen.

#### 6.7. VAN WOL AFGELEIDE PRODUCTEN

Van wol en haar van herkauwers afgeleide producten, zoals lanoline en wolalcohol, voldoen aan deze richtsnoeren indien de wol en het haar afkomstig zijn van levende dieren.

Het is onwaarschijnlijk dat producten afgeleid van wol die afkomstig is van geslachte dieren die „geschikt voor menselijke consumptie” zijn verklaard en waarvan het vervaardigingsproces wat pH, temperatuur en behandelingsduur betreft aan ten minste een van de onderstaande voorgeschreven verwerkingsvoorwaarden voldoet, een TSE-risico vormen. Deze producten voldoen aan deze richtsnoeren indien:

- behandeling plaatsvindt bij een pH  $\geq$  13 (initieel; overeenkomend met een NaOH-concentratie van ten minste 0,1 M NaOH) bij  $\geq$  60 °C gedurende ten minste 1 uur. Gewoonlijk vindt deze behandeling plaats in de refluxfase van de organisch-basische behandeling;
- moleculaire distillatie plaatsvindt bij  $\geq$  220 °C onder verlaagde druk.

Van van wol afgeleide producten die volgens andere voorwaarden worden vervaardigd moet worden aangetoond dat ze aan deze richtsnoeren voldoen.

#### 6.8. AMINOZUREN

Aminozuren kunnen worden verkregen door hydrolise van materialen uit diverse bronnen.

Het uitgangsmateriaal voor de vervaardiging van aminozuren moet materiaal van categorie 3 of gelijkwaardig materiaal zijn, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1774/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 3 oktober 2002 tot vaststelling van gezondheidsvoorschriften inzake niet voor menselijke consumptie bestemde dierlijke bijproducten, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

Het is onwaarschijnlijk dat aminozuren die volgens de onderstaande verwerkingsvoorwaarden, overeenkomstig Beschikking 98/256/EG van de Raad <sup>(21)</sup> en Beschikking 2001/376/EG van de Commissie <sup>(22)</sup>, worden vervaardigd een TSE-risico vormen. Zij voldoen aan deze richtsnoeren indien:

- aminozuren vervaardigd uit huiden en vellen worden geproduceerd door middel van een procédé waarbij het materiaal wordt blootgesteld aan een pH van 1 tot 2, gevolgd door een pH van  $>$  11, gevolgd door een hittebehandeling bij 140 °C gedurende 30 minuten bij een druk van 3 bar;
- de resulterende aminozuren of peptiden na de vervaardiging worden gefilterd; en
- controle plaatsvindt op resterende intacte macromoleculen volgens een gevalideerde en gevoelige analysemethode, waarbij een passende grenswaarde wordt vastgesteld.

Van aminozuren die volgens andere voorwaarden worden vervaardigd moet worden aangetoond dat ze aan deze richtsnoeren voldoen.

<sup>(21)</sup> PB L 113 van 15.4.1998, blz. 32.

<sup>(22)</sup> PB L 132 van 15.5.2001, blz. 17.

## BIJLAGE

## HOOFDCATEGORIEËN VAN BESMETTELIJKHEID

De onderstaande tabellen betreffen een aanpassing van de WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products (februari 2003).

Verklaring van de tekens:

- + Besmettelijkheid of PrP<sup>TSE</sup> aanwezig <sup>(1)</sup>
- Geen waarneembare besmettelijkheid of PrP<sup>TSE</sup>
- NT Niet getest
- ? Resultaten omstrepen of onzeker

**Categorie A: Weefsels met hoge besmettelijkheid**

Weefsels	Rundvee		Schapen en geiten	
	BSE		Scrapie	
	Besmettelijkheid <sup>(1)</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Besmettelijkheid <sup>(1)</sup>	PrP <sup>TSE</sup>
Hersenen	+	+	+	+
Ruggenmerg	+	+	+	+
Netvlies, oogzenuw	+	NT	NT	+
Ganglion spinale	+	NT	NT	+
Ganglion semilunare	+	NT	NT	+
Hypofyse <sup>(2)</sup>	–	NT	+	NT
Dura mater <sup>(2)</sup>	NT	NT	NT	NT

<sup>(1)</sup> De besmettelijkheid van weefsels van rundvee is onderzocht door biotests op runderen en/of muizen uit te voeren; de meeste biotests voor weefsels van schapen en/of geiten zijn uitsluitend op muizen uitgevoerd. Wat schapen en geiten betreft zijn niet alle resultaten voor beide diersoorten consistent.

<sup>(2)</sup> Er zijn geen onderzoeksgegevens over de besmettelijkheid van de menselijke hypofyse of dura mater bekend, maar omdat fragmenten van de dura mater van kadavers en groeihormonen afgeleid van de hypofyse van kadavers ziekten aan tientallen mensen hebben overgedragen vallen deze weefsels in de categorie van weefsels met een hoog risico.

**Categorie B: Weefsels met een lagere besmettelijkheid**

Weefsels	Rundvee		Schapen en geiten	
	BSE		Scrapie	
	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>
<b>Perifeer zenuwstelsel</b>				
Perifere zenuwen	–	NT	+	NT
Darmplexus <sup>(1)</sup>	NT	+	NT	+
<b>Lymforeticulaire weefsels</b>				
Milt	–	–	+	+
Lymfklieren	–	–	+	+
Amandelen	+	NT	+	+

<sup>(1)</sup> In de tekst van deze richtsnoeren wordt de abnormale isovorm van het prioneiwit aangeduid met PrP<sup>Sc</sup>. Omdat deze tabellen rechtstreeks uit de genoemde WHO-richtsnoeren zijn overgenomen, wordt hier de WHO-term voor het abnormale prioneiwit (PrP<sup>TSE</sup>) gebruikt.

Weefsels	Rundvee		Schapen en geiten	
	BSE		Scrapie	
	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>
Derde ooglid	NT	–	NT	+
Zwezerik	–	NT	+	NT
<b>Maagdarmkanaal</b>				
Slokdarm	–	NT	NT	+
Voormaag <sup>(2)</sup> (herkauwers)	–	NT	NT	+
Maag/lebmaag <sup>(2)</sup>	–	NT	NT	+
Duodenum	–	NT	NT	+
Jejunum	–	NT	NT	+
Ileum <sup>(3)</sup>	+	+	+	+
Dikke darm	–	NT	+	+
<b>Voortplantingsweefsels</b>				
Placenta	–	NT	+	+
<b>Overige weefsels</b>				
Long <sup>(*)</sup>	–	NT	–	NT
Lever	–	NT	+	NT
Nier <sup>(*)</sup>	–	–	–	–
Bijnier	NT	NT	+	NT
Pancreas	–	NT	+	NT
Beenmerg	+	NT	+	NT
Bloedvaten	–	NT	NT	+
Neusslijmvlies	–	NT	+	NT
Tandvleesweefsel <sup>(*)</sup>	NT	NT	NT	NT
Speekselklier	–	NT	+	NT
Hoornvlies <sup>(4)</sup> <sup>(*)</sup>	NT	NT	NT	NT
<b>Lichaamsvloeistoffen</b>				
Liquor cerebrospinalis	–	NT	+	NT
Bloed <sup>(5)</sup>	–	NT	+	–

<sup>(1)</sup> Bij rundvee beperkt tot het distale ileum.

<sup>(2)</sup> De voormagen van herkauwers (netmaag, pens en boekmaag) worden veelvuldig geconsumeerd, evenals de echte maag (lebmaag). Uit de lebmaag van runderen (en soms uit die van schapen) wordt tevens stremsel gewonnen.

<sup>(3)</sup> Van rundvee en schapen is alleen het distale ileum op besmettelijkheid onderzocht met biotests.

<sup>(4)</sup> Omdat van slechts een of twee gevallen van CJD aannemelijk is gemaakt dat deze aan hoornvliestransplantatie konden worden toegeschreven, terwijl honderdduizenden een hoornvlies hebben ontvangen, wordt hoornvlies tot de categorie weefsels met een geringer risico gerekend; andere weefsels uit de voorste oogkamer (lens, kamervocht, iris, bindvlies) zijn negatief getest op zowel vCJD en andere menselijke TSE-ziekten, en er is geen epidemiologisch bewijs dat deze weefsels in verband brengt met de iatrogene overdracht van ziekten.

<sup>(5)</sup> Eerste meldingen van de overdracht van ziekten aan knaagdieren via het bloed van patiënten met sCJD zijn niet bevestigd, en een onderzoek van alle beschikbare experimentele en epidemiologische gegevens over de overdracht van TSE via bloed, bloedbestanddelen en therapeutische plasmaproducten wijst niet uit dat ziekten worden overgedragen via het bloed van patiënten met een vorm van „klassieke” TSE. Bij gebrek aan voldoende gegevens kan een dergelijke bewering niet worden gedaan over bloed van patiënten met vCJD. Foetaal kalfsbloed bevat geen waarneembare besmettelijkheid, maar bij schapen die qua genotype vatbaar zijn voor natuurlijke scrapie of experimenteel opgewekte BSE is gebleken dat de ziekte door de transfusie van grote hoeveelheden bloed aan gezonde schapen kan worden overdragen. Ook in studies naar aan knaagdieren aangepaste TSE-stammen is besmettelijkheid aangetoond.

<sup>(\*)</sup> Deze weefsels zijn in categorie B (weefsels met een lagere besmettelijkheid) ingedeeld omdat besmettelijkheid en/of PrP<sup>TSE</sup> is vastgesteld van menselijke CJD (vCJD of andere).

**Categorie C: Weefsels zonder waargenomen besmettelijkheid**

Weefsels	Rundvee		Schapen en geiten	
	BSE		Scrapie	
	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>
<b>Voortplantingsweefsels</b>				
Testis	–	NT	–	NT
Prostaat/Epididymis/ zaadblaasje	–	NT	–	NT
Sperma	–	NT	NT	NT
Ovarium	–	NT	–	NT
Uterus (niet drachtig)	–	NT	–	NT
Placentavloeistoffen	–	NT	NT	NT
Foetus <sup>(1)</sup>	–	NT	–	NT
Embryo <sup>(1)</sup>	–	NT	?	NT
<b>Musculoskeletale weefsels</b>				
Beenderen	–	NT	NT	NT
Skeletspier <sup>(2)</sup>	–	NT	–	NT
Tong	–	NT	NT	NT
Hart/pericardium	–	NT	–	NT
Pees	–	NT	NT	NT
<b>Overige weefsels</b>				
Luchtpijp	–	NT	NT	NT
Huid	–	NT	–	NT
Vetweefsel	–	NT	NT	NT
Schildklier	NT	NT	–	NT
Melkklier/uier	–	NT	–	NT
<b>Lichaamsvloeistoffen, secreties en excreties</b>				
Melk <sup>(3)</sup>	–	NT	–	NT
Colostrum <sup>(4)</sup>	NT	NT	–	NT
Navelstrengbloed <sup>(4)</sup>	–	NT	NT	NT
Speeksel	NT	NT	–	NT
Zweet	NT	NT	NT	NT

Weefsels	Rundvee		Schapen en geiten	
	BSE		Scrapie	
	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>	Besmettelijkheid	PrP <sup>TSE</sup>
Tranen	NT	NT	NT	NT
Neusslijm	NT	NT	NT	NT
Urine <sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup>	–	NT	NT	NT
Feces	–	NT	–	NT

<sup>(1)</sup> Embryo's van runderen met BSE hebben de ziekte niet aan muizen overgedragen, maar afgezien van bloed (negatieve biotest op muizen) zijn geen besmettelijkheidsmetingen op foetale kalfweefsels uitgevoerd. Kalveren geboren uit moederdieren waarbij embryo's van runderen met BSE zijn ingebracht, hebben gedurende een observatieperiode van maximaal zeven jaar geleefd en uit het onderzoek van de hersenen van zowel de moederdieren zonder ziekte als hun kalveren is geen spongiforme encefalopathie of PrP<sup>TSE</sup> naar voren gekomen.

<sup>(2)</sup> Bij intracerebrale inoculatie van spierhomogenaten is geen ziekte overgedragen 1) van mensen met sCJD aan primaten; 2) van runderen met BSE aan muizen of runderen; en 3) van schapen en geiten met natuurlijke of experimenteel opgewekte scrapie aan muizen. In eerdere meldingen zijn echter afzonderlijke gevallen beschreven van de overdracht via spieren van geiten en hamsters en in een recentere melding is overdracht beschreven via de spieren van wilde en transgene muizen. Omdat al deze studies echter werden uitgevoerd met overgedragen stammen van TSE, blijft de relevantie ervan voor natuurlijke ziekten onzeker. In een recente melding over een geval bij de mens is een patiënt met CJD en inclusion body myositis beschreven bij wie zeer veel PrP<sup>TSE</sup> in de aangetaste spier werd aangetroffen. Na ampele overwegingen heeft het comité toch besloten de indeling van de spier in de categorie „weefsels zonder waargenomen besmettelijkheid” te handhaven totdat meer informatie over natuurlijke infecties zonder complicaties beschikbaar komt.

<sup>(3)</sup> Dat in melk geen besmettelijkheid aanwezig is, is aangetoond met epidemiologische tijd-ruimtewaarnemingen, waarbij geen maternale overdracht is waargenomen, klinische waarnemingen van meer dan honderd kalveren die gevoed werden door besmette koeien zonder dat zij BSE ontwikkelden en experimentele waarnemingen dat melk van besmette koeien geen ziekte heeft overgedragen wanneer deze intracerebraal of oraal aan muizen werd toegediend. Momenteel worden proeven gedaan waarbij grote hoeveelheden melk van experimenteel besmette koeien worden geconcentreerd en op de aanwezigheid van PrP<sup>TSE</sup> worden getest.

<sup>(4)</sup> Afzonderlijke meldingen van de overdracht van CJD-besmettelijkheid van menselijk navelstrengbloed, colostrum en urine zijn niet bevestigd en worden onwaarschijnlijk geacht.

<sup>(5)</sup> Een niet eerder gemeld PrP-type, PrP<sup>u</sup> genoemd, is waargenomen in de urine van sporadische en familiale CJD-patiënten, maar de betekenis daarvan voor het risico van overdracht is nog onbekend.

## Mededeling in verband met het vervallen van bepaalde antidumpingmaatregelen

(2004/C 24/04)

Na de publicatie van een bericht dat de maatregelen op het punt stonden te vervallen <sup>(1)</sup> werd geen verzoek om een nieuw onderzoek ingediend. Derhalve deelt de Commissie mede dat de hierna vermelde maatregelen weldra zullen vervallen.

Deze mededeling wordt gepubliceerd overeenkomstig artikel 11, lid 2, van Verordening (EG) nr. 384/96 van de Raad van 22 december 1995 betreffende beschermende maatregelen tegen invoer met dumping uit landen die geen lid zijn van de Europese Gemeenschap <sup>(2)</sup>.

Product	Land(en) van oorsprong of van uitvoer	Maatregel	Referentie	Vervaldatum
Hardboard	Bulgarije Estland Letland Litouwen Polen Rusland	Recht	Verordening (EG) nr. 194/1999 (PB L 22 van 29.1.1999, blz. 16) laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1899/2001 (PB L 261 van 29.9.2001, blz. 1)	29.1.2004
	Bulgarije Estland Litouwen Polen	Verbintenissen	Besluit 1999/71/EG (PB L 22 van 29.1.1999, blz. 71) laatstelijk gewijzigd bij Besluit 2001/707/EG (PB L 261 van 29.9.2001, blz. 65)	

<sup>(1)</sup> PB C 100 van 26.4.2003, blz. 11.

<sup>(2)</sup> PB L 56 van 6.3.1996, blz. 1, laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1972/2002 (PB L 305 van 7.11.2002, blz. 1).