

**Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur (EMEA/410/01 Rev. 2 – oktober 2003) antagen av Kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP) och Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP)**

(2004/C 24/03)

Denna omarbetning av vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur har gjorts för att bland annat införa riskbedömning i kontrollen av att bestämmelserna efterlevs, för att förtydliga olika termer och klassifikationer samt för att beakta utvecklingen i fråga om vetenskaplig kunskap, gemenskapens lagstiftning och de bestämmelser som påverkar godkännandet av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel. Den ersätter den tidigare omarbetningen av vägledningen (EMEA/410/01 Rev. 1 som publicerades i *Europeiska gemenskapernas officiella tidning* C 286, 12.10.2001, s. 4). Tillämpningsdatum för denna vägledning är den 1 juli 2004.

## 1. INLEDNING

### 1.1 VETENSKAPLIG BAKGRUND

Transmissibla spongiforma encefalopatier är en grupp kroniska degenerativa nervsjukdomar som kännetecknas av ackumulering av en abnormal isoform av ett glykoprotein i cellen som kallas PrP eller prionprotein). Den abnormal isoformen av PrP (PrP<sup>Sc</sup>) skiljer sig från normalt PrP (PrP<sup>C</sup>) genom att den är starkt resistent mot proteas och värmedenaturering. PrP<sup>Sc</sup> anses vara det agens som överför TSE-sjukdomen.

Följande TSE-sjukdomar förekommer hos djur:

- Bovin spongiform encefalopati (BSE) hos nötkreatur.
- Skrapie hos får och getter.
- Chronic wasting disease (CWD) hos hjortdjur (hjort och vapiti).
- Transmissibel encefalopati hos uppfödda minkar (TME).
- Spongiform encefalopati hos kattdjur (FSE) (särskilt huskatter och stora kattdjur i fångenskap).
- Spongiform encefalopati hos exotiska hovdjur i djurparker.

Hos människor förekommer spongiform encefalopati i olika former av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJS), kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker sjukdom (GSS) samt fatal familjär insomni (Fatal Familial Insomnia, FFI).

Iatrogen överföring av spongiforma encefalopatier har rapporterats. Hos får har skrapie av misstag överförts genom användning av Louping Ill-vaccin framställt av en blandning av formaldehydbehandlad färhjärna och mjälte, i vilken material från skrapiesmittade får genom förbiseende införlivats. Hos människan har det förekommit fall av överföring av CJS vilka tillskrivs parenteralt intag av tillväxthormon och gonadotropin som härrör från nekrohypofyser. Fall av CJS har också tillskrivits användning av kontaminerade instrument vid hjärnkirurgi och transplantation av dura mater och hornhinna hos människor.

Överföringen av TSE mellan arter begränsas av en rad naturliga hinder, eftersom möjligheten till överföring påverkas av faktorer som ursprungsart, priontyp, dos, exponeringsväg samt, när det gäller vissa arter, PrP-genens värdallel. Artbarriärer kan överskridas om förhållandena är lämpliga.

Förekomsten av bovin spongiform encefalopati (BSE) påvisades först i Storbritannien 1986 och har spritts till många nötkreatur och enskilda besättningar. Det står klart att BSE är en foderburen infektion och har samband med utfodring med kött- och benmjöl som härrör från TSE-smittade djur. Andra länder har haft några enstaka fall av BSE, antingen hos djur som importerats från Storbritannien eller hos inhemska djur. Det finns övertygande belegg för att den nya varianten av CJS (vCJS) orsakas av det agens som orsakar BSE hos nötkreatur. Därför kommer det även i fortsättningen att krävas försiktighet vid användning av biologiskt material från arter som naturligt kan angripas av dessa sjukdomar, särskilt nötkreatur, för framställning av läkemedel.

Skrapie förekommer över hela världen och har rapporterats förekomma i de flesta europeiska länder. Storbritannien har den högsta incidensen av sjukdomen. Människor har exponerats för naturligt förekommande skrapie i över 200 år, men det finns inga epidemiologiska belegg för ett direkt samband mellan skrapie och spongiforma encefalopatier hos människan. Det finns dock en teoretisk och för närvarande okvantifierbar risk att vissa BSE-smittade proteintillskott kan ha getts till får. Om sådant foder orsakar återkommande BSE-smitta hos får, är det möjligt att diagnosen skrapie ställs och att detta därför innebär en risk för TSE hos människa. Det bör också förutsättas att ett BSE-agens som förs in i fårpopulationen genom kontaminerat foder sannolikt kommer att föras in i foder- och livsmedelskedjan och därigenom spridas ytterligare.

### 1.2 EFTERLEVNAD AV BESTÄMMELSERNA

**Riskbedömning** – Eftersom det inte går att undvika att använda material från djur vid tillverkning av vissa läkemedel och eftersom det sällan är möjligt att helt eliminera risken vid källan, syftar de åtgärder som vidtas för att hantera risken för överföring av TSE från djur via läkemedel till att minimera snarare än eliminera riskerna. När det gäller efterlevnaden av bestämmelserna bör man därför utgå från en riskbedömning som görs med beaktande av alla relevanta faktorer som fastställs i denna vägledning (se nedan).

**Rättsliga aspekter** – Denna vägledning grundar sig på bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG och 2001/83/EG (ändrade genom kommissionens direktiv 2003/63/EG<sup>(1)</sup>), som avser veterinärmedicinska läkemedel respektive humanläkemedel. Enligt dessa direktiv skall den som ansöker om försäljningstillstånd för humanläkemedel respektive veterinärmedicinska läkemedel kunna visa att läkemedlen tillverkats enligt den senaste versionen av denna vägledning som publicerats i *Europeiska unionens officiella tidning*. Denna skyldighet kvarstår efter det att försäljningstillståndet beviljats.

Principen om specificerat riskmaterial enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 999/2001<sup>(2)</sup> tillämpas per definition inte på läkemedel. Användningen av ämnen som härrör från vävnader med hög smittsamhet måste ha konstaterats vara motiverad på grundval av en lämplig bedömning av nytta-/riskförhållandet (se vidare nedan).

Vägledningen bör läsas tillsammans med de olika gemenskapsrättsakter (inbegripet kommissionsbeslut) som successivt genomförts sedan 1991. Där så är lämpligt ges hänvisningar till dessa beslut i texten. Ståndpunkter och förklarande anmärkningar från Kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP) och Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) är fortfarande tillämpliga när det gäller efterlevnaden av bestämmelserna, såvida inte annat anges i denna vägledning.

En allmän monografi med titeln "Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies" ingår i Europafarmakopén. Denna monografi avser ett allmänt kapitel i Europafarmakopén, som är identiskt med denna vägledning. Monografin utgör grunden för utfärdande av lämplighetsintyg som ett förfarande för att visa att de ämnen och material som används vid tillverkning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel följer bestämmelserna med avseende på TSE.

**Förtydligande av vägledningen** – Allt eftersom den vetenskapliga kunskapen om TSE utvecklas, särskilt när det gäller sjukdomarnas patogenes, kommer CPMP och dess arbetsgrupp för bioteknik att från tid till annan i samarbete med CVMP och dess arbetsgrupp för immunologiska läkemedel utarbeta kompletterande anvisningar i form av ståndpunkter eller förklarande anmärkningar för att förtydliga denna vägledning. De kompletterande anvisningarna skall publiceras av kommissionen och läggas ut på webbplatsen för Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). De skall också beaktas vid certifieringsförfarandet inom Europafarmakopékommisionen (EDQM).

**Genomförande av denna reviderade vägledning** – Alla godkända läkemedel i EU har konstaterats vara i överensstämmelse med vägledningen om minimering av risken för överföring av

medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur (EMA/410/01 – Rev. 1) i linje med det rättsliga kravet enligt bilaga I i direktiv 2001/82/EG (veterinärmedicinska läkemedel) respektive direktiv 2001/83/EG, ändrat genom direktiv 2003/63/EG (humanläkemedel). Tillämpningen av denna reviderade vägledning skall vara framåtsyftande, dvs. den skall tillämpas på alla läkemedel som kommer att godkännas eller vars försäljningstillstånd skall förnyas efter det att denna reviderade vägledning trätt i kraft.

## 2. VÄGLEDNINGENS OMFATTNING

**Djurarter som berörs av TSE** – Nötkreatur, får, getter och djur som är mottagliga för smitta den orala vägen eller genom kontakt med agens som överför transmissibel spongiform encefalopati, utom människor<sup>(3)</sup> och primater, definieras som "djurarter som berörs av TSE"<sup>(4)</sup>.

**Material** – Denna vägledning avser material som härrör från "djurarter som berörs av TSE" och som används vid beredning av

- verksamma ämnen,
- hjälpämnen och adjuvans,
- råmaterial och utgångsmaterial samt reagensmedel som används vid tillverkningen (t.ex. bovint serumalbumin, enzymer, odlingssubstrat, inbegripet sådana som används för att skapa cellkulturer eller nya primära cellkulturer för medicinska produkter för vilka ett nytt försäljningstillstånd skall utfärdas).

Denna vägledning är också tillämplig på material som kommer i direkt kontakt med utrustning som används vid tillverkningen av läkemedlet eller som kommer i kontakt med läkemedlet och därför kan kontaminera produkten.

Material som används för godkännande av anläggningar och utrustning, till exempel odlingssubstrat som används vid fyllningsexperiment för att validera den aseptiska fyllningsprocessen, skall anses vara i överensstämmelse med denna vägledning förutsatt att beståndsdelen eller beståndsdelarna härrör från vävnader utan påvisad smittsamhet (kategori C-vävnader), om risken för korskontaminering med potentiellt smittsamma vävnader har beaktats (se avsnitt 3.3) och om materialen kommer från ett GBR I/II-land (se avsnitt 3.2). Dessa uppgifter skall finnas med i dokumentationen till försäljningstillståndet och vid rutinkontroller skall det verifieras att de innebär att god tillverkningssed efterlevs.

<sup>(3)</sup> CPMP och dess arbetsgrupp för bioteknik har utarbetat vägledningar och ståndpunkter om läkemedel som härrör från mänsklig vävnad med avseende på CJS och vCJS. Denna information finns på <http://www.emea.eu.int>

<sup>(4)</sup> Grisar och fåglar – djurarter av särskilt intresse när det gäller tillverkning av läkemedel – är inte mottagliga för smitta den orala vägen. De tillhör därför inte de "djurarter som berörs av TSE" enligt denna vägledning. Det gör heller inte hundar, kaniner och fiskar.

<sup>(1)</sup> EUT L 159, 27.6.2003, s. 46.

<sup>(2)</sup> EGT L 147, 31.5.2001, s. 1.

Andra material som rengöringsmedel, mjukgörare och smörjmedel som kommer i kontakt med den medicinska produkten under normal tillverkning, avslutningsfasen eller vid primärförpackningen, anses vara i överensstämmelse med denna vägledning om de extraherats från talg under de förhållanden som beskrivs i avsnitt 6.

**Seedpartier, cellkulturer och normal fermentering/tillverkning**<sup>(5)</sup> – När det gäller efterlevnaden av bestämmelserna omfattar denna vägledning master seeds och primära cellkulturer i ansökningar om försäljningstillstånd som lämnas in efter den 1 juli 2000 (avseende humanläkemedel) eller den 1 oktober 2000 (avseende veterinärmedicinska läkemedel).

Master seeds och primära cellkulturer,

- a) för vaccinantigener,
- b) för ett läkemedel som tillverkats på grundval av bioteknik enligt del A i bilagan till rådets förordning EG nr 2309/93, och
- c) för andra läkemedel för vilka seedpartier eller cellkultursystem används vid tillverkningen,

som redan har godkänts för tillverkning av en beståndsdel i ett godkänt läkemedel, skall anses vara i överensstämmelse med denna vägledning även om de ingår i en ansökan om försäljningstillstånd som lämnats in efter den 1 juli 2000 (avseende humanläkemedel) respektive den 1 oktober 2000 (avseende veterinärmedicinska produkter).

När det gäller primära cellkulturer och master seeds som skapats före den 1 juli 2000 (avseende humanläkemedel) respektive den 1 oktober 2000 (avseende veterinärmedicinska produkter), men som ännu inte godkänts som beståndsdel i ett godkänt läkemedel, skall det visas att de uppfyller kraven i denna vägledning. Om det för vissa råmaterial, utgångsmaterial eller reagensmedel som används för att skapa dessa cellkulturer eller "seeds" inte (eller inte längre) finns fullständig dokumentation, skall den sökande tillhandahålla en riskbedömning enligt avsnitt 4 i denna vägledning.

Sådana working seeds eller cellkulturer skall också anses vara i överensstämmelse med vägledningen, som används vid tillverkning av läkemedel godkända före den 1 juli 2000 (humanläkemedel) respektive den 1 oktober 2000 (veterinärmedicinska läkemedel) och som underkastats en riskbedömning utförd på vederbörligt sätt av en behörig myndighet i en medlemsstat eller av EMEA och därvid förklarats vara godtagbara.

Om material från "djurarter som berörs av TSE" används vid fermenteringsprocesser eller normala tillverkningsprocesser eller för att skapa working seeds och cellkulturer, måste den sökande kunna visa att de uppfyller kraven i vägledningen.

<sup>(5)</sup> Se även Ståndpunkt om bedömning av risken för överföring av agens för spongiform encefalopati hos djur via "master seed"-material vid produktion av vacciner för djur (EMEA/CVMP/019/01 – februari 2001, antagna av Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) i juli 2001 (EGT C 286, 12.10.2001, s. 12).

### 3. ALLMÄNNA ÖVERVÄGANDEN

#### 3.1 VETENSKAPLIGA PRINCIPER FÖR MINIMERING AV RISKER

Om tillverkarna har möjlighet bör de välja att använda material från andra djurarter än de som berörs av TSE eller material av icke-animaliskt ursprung. I annat fall bör de ange orsaken till att de valt att använda material som härrör från "djurarter som berörs av TSE" istället för material från andra djurarter eller av icke-animaliskt ursprung. Om material från "djurarter som berörs av TSE" måste användas, bör man beakta alla nödvändiga åtgärder för att minimera riskerna för överföring av TSE.

Det finns ännu inte några diagnostest för TSE-smittsamhet som är lätta att tillämpa *in vivo*. Diagnos ställs vid obduktion där man kan bekräfta förekomsten av karaktäristiska förändringar i hjärnvävnaden genom histopatologi och/eller spårning av PrP<sup>Sc</sup> genom Western Blot-test eller immunoassay. Som bekräftelse används även inympning av misstänkt vävnad hos berörda arter eller försöksdjur. Den långa inkubationsperioden för alla former av TSE innebär dock att man får vänta på resultaten av *in vivo*-test i flera månader eller till och med år.

Flera *in vitro*-test för att påvisa PrP<sup>Sc</sup> i hjärnvävnad från smittade djur har godkänts för användning, men är i allmänhet mindre känsliga än *in vivo*-analys. Screening av djur som används som utgångsmaterial genom *in vitro*-test kan bidra till att förhindra användning av djur i senare skeden av inkubationsperioden och kan ge information om den epidemiologiska situationen i ett visst land eller i en viss region.

Minimering av riskerna för överföring av TSE grundar sig på följande tre parametrar som kompletterar varandra:

- Djur som används som utgångsmaterial och deras geografiska ursprung.
- Typen av animaliskt material som används vid tillverkningen och eventuella förfaranden som införts för att undvika korskontaminering med material som innebär en högre risk.
- Tillverkningsprocess(er) med kvalitetssäkringssystem för att säkerställa en enhetlig och spårbar produkt.

#### 3.2 DJUR SOM ANVÄNDS SOM UTGÅNGSMATERIAL

Utgångsmaterial avsett för framställning av material som används vid tillverkning av läkemedel skall härröra från djur som vid besiktning före och efter slakt konstaterats vara tjänliga som livsmedel enligt gemenskapens bestämmelser eller motsvarande bestämmelser (i tredje land). När det gäller material som härrör från levande djur skall djuren istället ha konstaterats vara friska vid klinisk undersökning.

### 3.2.1 GEOGRAFISKT URSPRUNG

#### 3.2.1.1 *Bovint material*

Det finns idag två organisationer som arbetar med att bedöma enskilda länders eller områdets BSE-status. *Organisation Internationale des Epizooties* (OIE) <sup>(6)</sup> fastställer kriterier för bedömning av situationen i enskilda länder i kapitlet om bovin spongiform encefalopati i International Animal Health Code. OIE tillhandahåller också en förteckning över anmälda BSE-fall i hela världen. Europeiska kommissionens vetenskapliga styrkommitté (SSC) <sup>(7)</sup> har dessutom skapat ett system för klassificering av länder enligt den geografiska BSE-risken (GBR).

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 999/2001 om fastställande av bestämmelser för förebyggande, kontroll och utrotning av vissa typer av transmissibel spongiform encefalopati <sup>(2)</sup> trädde i kraft den 1 juli 2001. Läkemedel samt medicintekniska och kosmetiska produkter ingår inte i förordningens tillämpningsområde, men principerna för fastställande av BSE-status bör beaktas vid klassificeringen av ett visst lands eller en viss regions BSE-status.

När det gäller denna vägledning skall styrkommitténs GBR-klassificering användas som indikator på situationen i ett visst land. Om ett land har klassificerats enligt förordning (EG) nr 999/2001 skall dock den klassificeringen användas.

#### Den vetenskapliga styrkommitténs klassificering

Den vetenskapliga styrkommitténs klassificering av den geografiska BSE-risken (GBR) ger en antydning om sannolikheten att det skall finnas ett eller flera nötdjur som är kliniskt eller prekliniskt BSE-smittade i ett visst land eller i en viss region. I tabellen nedan ges en definition av de fyra kategorierna:

GBR-nivå	Förekomst av ett eller flera djur som är kliniskt eller prekliniskt BSE-smittade i en geografisk region/ett land
I	Mycket osannolikt
II	Osannolikt men inte uteslutet
III	Sannolikt men obekräftat eller bekräftat på lägre nivå
IV	Bekräftat på högre nivå <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>  $\geq 100$  fall/1 miljon vuxna nötkreatur per år.

Rapporter om GBR-bedömningen av länder finns på styrkommitténs webbplats <sup>(8)</sup>. Om landets BSE-status inte har klassificerats av den vetenskapliga styrkommittén, skall en riskbedömning som utarbetats med beaktande av styrkommitténs kriterier för GBR-klassificering lämnas in.

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

<sup>(7)</sup> Den vetenskapliga styrkommitté som inrättades genom kommissionens beslut 97/404/EG skall bistå kommissionen för att få fram de bästa vetenskapliga rönerna när det gäller konsumenthälsa. Sedan maj 2003 har Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) tagit över denna arbetsuppgift: <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)

Om möjligt bör djur hämtas från länder med lägsta möjliga GBR-nivå, såvida det inte är motiverat att använda material från länder med högre GBR-nivå. En del av de material som anges i avsnitt 6 ("Särskilda faktorer att beakta") kan hämtas från länder i GBR-kategori III och, i vissa fall, kategori IV, förutsatt att de kontroller och krav som anges i relevanta avsnitt nedan tillämpas. Utöver dessa undantag får djur inte hämtas från kategori IV-länder, och användning av djur från kategori III-länder måste alltid motiveras.

#### 3.2.1.2 *Får och getter (små idisslare)*

Naturligt förekommande fall av klinisk skrapie har rapporterats i en rad olika länder i världen. Eftersom BSE hos får felaktigt kan antas vara skrapie, skall man som en försiktighetsåtgärd när det gäller material från små idisslare beakta förekomsten av såväl BSE som skrapie i det berörda landet samt de vävnader från vilka materialet hämtats.

Principerna rörande "(slutna) nötkreatursbesättningar med försumbar risk för BSE" (se avsnitt 3.2.2) skulle också kunna tillämpas när det gäller små idisslare i syfte att utarbeta ramar för fastställande av TSE-status hos en flock små idisslare. När det gäller får skall man på grund av oron över att BSE kan förekomma inom denna art överväga att använda en eller flera genotyper som konstaterats vara resistenta mot BSE- och skrapiesmitta i syfte att skapa TSE-fria besättningar. När det gäller getter finns det dock inga adekvata studier avseende genotypspecifik känslighet.

Material från små idisslare bör hämtas från länder som länge varit fria från skrapie (till exempel Nya Zeeland eller Australien) eller från besättningar som konstaterats vara fria från TSE. Om material hämtas från andra källor krävs en motivering.

### 3.2.2 (SLUTNA) NÖTKREATURSBESÄTTNINGAR MED FÖRSUMBAR RISK FÖR BSE

Tryggast är att använda djur från länder där förekomsten av BSE är mycket osannolik, dvs. GBR I-länder. I andra länder kan fall av BSE förekomma eller ha förekommit vid någon tidpunkt. Det konkreta begreppet "(slutna) nötkreatursbesättningar med försumbar risk för BSE" har utarbetats av den vetenskapliga styrkommittén och godkänts av CPMP och CVMP. Kriterierna för att skapa och bibehålla en "(sluten) nötkreatursbesättning med försumbar risk för BSE" anges i styrkommitténs yttrande av den 22–23 juli 1999 <sup>(9)</sup>.

För närvarande är det inte möjligt att kvantifiera minskningen av den geografiska risken för BSE hos nötkreatur på grund av att man skapar (slutna) nötkreatursbesättningar med försumbar risk för BSE. Riskminskningen förväntas dock bli betydande. Vid riskbedömningen skall därför användningen av djur från sådana slutna nötkreatursbesättningar beaktas jämte landets GBR-klassificering.

<sup>(9)</sup> Den vetenskapliga styrkommitténs yttrande om förhållanden som rör "(slutna) nötkreatursbesättningar med försumbar risk för BSE", antaget vid mötet den 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 DJURDELAR, KROPPSVÄTSKOR OCH KROPPSSEKRET SOM UTGÅNGSMATERIAL

Hos ett djur som smittats med TSE har olika organ och sekret olika nivåer av smittsamhet<sup>(10)</sup>. Tabellerna i bilagan till denna vägledning<sup>(11)</sup> ger en översikt över aktuella uppgifter om fördelningen när det gäller smittsamhet och PrP<sup>Sc</sup> hos nötkreatur med BSE samt hos får och getter med skrapie.

Uppgifterna i tabellerna grundar sig helt på iakttagelser av naturligt förekommande sjukdomsfall eller primär experimentell smitta via den orala vägen (hos nötkreatur). Däremot ingår inte uppgifter om modeller som använder TSE-agensstammar som är anpassade till försöksdjur, eftersom fenotyper av överförda stammar kan skilja sig betydligt och på ett oförutsägbart sätt från den naturligt förekommande sjukdomen. Eftersom immunohistokemiska test och/eller Western Blot-test som påvisar onormalt värdprotein (PrP<sup>Sc</sup>) har konstaterats vara en surrogatmarkör för smitta, har PrP<sup>Sc</sup>-testresultat lagts fram parallellt med bioassay-data. Vävnaderna delas in i tre övergripande smittsamhetskategorier, oavsett i vilket stadium sjukdomen befinner sig:

**Kategori A:** Vävnader med hög smittsamhet: Vävnader från centrala nervsystemet (CNS) som har höga koncentrationer av titer för smittsamhet i senare stadier av alla former av TSE samt vissa vävnader som är anatomiskt knutna till CNS.

**Kategori B:** Vävnader med lägre smittsamhet: perifera vävnader som testat positivt för smittsamhet och/eller PrP<sup>Sc</sup> avseende minst en form av TSE.

**Kategori C:** Vävnader utan påvisad smittsamhet: vävnader som undersökts med avseende på smittsamhet, utan att någon smittsamhet påvisats, och/eller PrP<sup>Sc</sup>, med negativt resultat.

Kategori A-vävnader och ämnen som härrör från dem skall inte användas vid tillverkningen av läkemedel, om det inte är motiverat (se avsnitt 5).

I kategorin vävnader med lägre risk (kategori B-vävnader) finns sannolikt vissa vävnader (t.ex. blod) som innebär lägre risk än andra (t.ex. lymforetikulära vävnader). Uppgifterna om smittsamhetsnivåer i dessa vävnader är dock alltför begränsade för att man skall kunna dela in denna kategori i flera underavdelningar efter risknivå. Dessutom är det självklart att en vävnads inplacering i en viss kategori kan vara sjukdomsspecifik eller artspecifik och att en omprövning kommer att göras på grundval av nya rön.

I samband med riskbedömningen (se avsnitt 4) skall tillverkaren och/eller den som innehar eller ansöker om försäljningstillstånd

beakta klassificeringstabellerna för vävnader i bilagan till denna vägledning<sup>(12)</sup>.

Kategorierna i tabellerna är bara vägledande och det är viktigt att vara uppmärksam på följande punkter:

- I vissa situationer kan det ske korskontaminering av vävnader från olika smittsamhetskategorier. Den potentiella risken påverkas av de förhållanden som rådde när vävnaderna avlägsnades, särskilt om vävnader med lägre smittsamhet eller utan påvisad smittsamhet (kategori B- respektive kategori C-vävnader) har kommit i kontakt med vävnader med hög smittsamhet (kategori A-vävnader). Således kan korskontaminering av vissa vävnader öka om smittade djur slaktas med slaktmask eller om hjärnan och/eller ryggraden genomsågas. Risken för korskontaminering minskar om kroppsvätskorna insamlas med så lite skador som möjligt på vävnaderna och om cellbeståndsdelar tas bort, samt om blod från foster uppsamlas utan kontaminering från andra moder- eller fostervävnader inklusive placenta-, amnion- och allantoisvätska. När det gäller vissa vävnader är det mycket svårt eller omöjligt att förebygga korskontaminering med kategori A-vävnader (t.ex. huvudskål). Detta måste beaktas vid riskbedömningen.

- När det gäller vissa klasser av ämnen kan de använda bedövnings- och slaktmetoderna vara viktiga för att minimera den potentiella risken<sup>(13)</sup>, eftersom det finns risk att partiklar från hjärnan sprids till perifera organ, särskilt lungorna. Det bör finnas en beskrivning dels av bedövnings- och slaktmetoder, dels av de förfaranden som tillämpas för att avlägsna vävnader med hög smittsamhet. Dessutom skall det finnas en detaljerad beskrivning av de förfaranden som används för uppsamlade av de vävnader eller organ från djur som skall användas och av de åtgärder som vidtas för att undvika korskontaminering med material som innebär en högre risk.

- Risken att vävnader och organ kontamineras med BSE-smittämnen som kan finnas i material från centrala nervsystemet på grund av den bedövningsmetod som används vid slakt av nötkreatur påverkas av följande faktorer:

- Mängden BSE-smittämne i slaktdjurets hjärna.

- Hjärnskadans omfattning.

- Spridningen av partiklar från hjärnan i djurets kropp.

Dessa faktorer måste beaktas tillsammans med djurens GBR-klassificering, djurens ålder (när det gäller nötkreatur) och test som utförs efter slakt enligt en validerad metod.

<sup>(10)</sup> Om material från "djurarter som berörs av TSE" måste användas, bör man överväga att använda material i den lägsta riskkategorin.

<sup>(11)</sup> Klassificeringstabellerna för vävnader är baserade på de senaste WHO-riktlinjerna om transmissibel spongiform encefalopati med avseende på biologiska produkter och läkemedel (februari 2003) WHO/BCT/QSD/03.01.

<sup>(12)</sup> Införandet av klassificeringssystemet med tre vävnadskategorier innebär inte en ogiltigförklaring av de riskbedömningar som grundar sig på det tidigare klassificeringssystemet med fyra kategorier när det gäller godkända läkemedel.

<sup>(13)</sup> Vetenskapliga styrkommitténs yttrande om bedövningsmetoder och BSE-risk (Stunning methods and BSE risks – The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods), antaget vid mötet den 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)

Dessa bakomliggande principer är tillämpliga även på får och getter.

Vilken risk det finns för korskontaminering beror på flera kompletterande faktorer, däribland

- vilka åtgärder som vidtas för att undvika smitta vid uppsamlande av vävnader (se ovan),
- hur hög kontamineringsnivån är (mängden smittad vävnad),
- mängden och typen av material som samlas upp vid samma tidpunkt.

Tillverkaren och den som innehar eller ansöker om försäljningstillstånd bör beakta risken för korskontaminering.

### 3.4 DJURENS ÅLDER

Eftersom TSE-smittämnet ackumuleras hos nötkreatur under en inkubationsperiod som sträcker sig över flera år, är det lämpligt att använda material från unga djur.

### 3.5 TILLVERKNINGSPROCESSEN

Vid bedömningen av den övergripande TSE-riskminskningen avseende ett läkemedel skall man beakta de kontrollåtgärder som vidtagits med avseende på

- råmaterialets eller utgångsmaterialets ursprung, och
- tillverkningsprocessen.

Ett kontrollerat urval av källor är ett mycket viktigt kriterium när en godtagbar produktsäkerhet skall åstadkommas, eftersom det är dokumenterat att TSE-agens motstår de flesta inaktiveringsmetoder.

Kvalitetssäkringssystem som ISO 9000-certifiering, HACCP<sup>(14)</sup> eller god tillverkningsssed måste användas för övervakning av tillverkningsprocessen och för reglering av de enskilda produktionsserierna (dvs. definiering av produktionsserierna, åtskillnad mellan de olika produktionsserierna, rengöring mellan produktionsserierna osv.). Förfaranden skall införas för att säkerställa produktens spårbarhet, främja egentillsyn och granska leverantörer av råmaterial eller utgångsmaterial.

Vissa tillverkningsförfaranden kan bidra väsentligt till att minska risken för TSE-kontaminering, t.ex. de förfaranden som används i tillverkningen av talg och derivat från talg (se avsnitt 6). Eftersom sådana rigorösa förfaranden inte kan tillämpas på många produkter, är processer som innebär fysiskt avlägsnande (exempelvis precipitering och filtrering för att avlägsna material med hög prionhalt) sannolikt lämpligare än kemiska behandlingar. En beskrivning skall ges av tillverknings-

processen och av de kontroller som görs vid tillverkningen, och de åtgärder som kan bidra till att minska eller eliminera TSE-kontamineringen skall diskuteras. Om flera tillverkningsanläggningar berörs, skall det anges tydligt vilka åtgärder som vidtas vid var och en av dessa anläggningar. En beskrivning skall ges av de åtgärder som vidtas för att säkerställa att varje produktionsserie kan spåras tillbaka till utgångsmaterialet.

**Rengöringsprocessen** – Det kan vara svårt att validera huruvida den metod som valts för rengöring av processutrustningen säkerställer att TSE-agens elimineras. Enligt rapporterade uppgifter kan påvisbara smittämnen finnas kvar på ytan av rostfritt stål som exponerats för beredningar med höga titer av TSE-agens. Det har ansetts vara godtagbart att avlägsna allt adsorberat protein med natriumhydroxid eller desinfektionsmedel som frigör klor (t.ex. 20 000 ppm klor i en timme) om den utrustning som exponerats för potentiellt kontaminerat material inte kan ersättas. I fall där kategori A-material används vid tillverkningen av en produkt skall man använda utrustning som är avsedd endast för detta ändamål, om inget annat är motiverat.

Om riskmaterial används vid tillverkningen av en produkt skall rutiner för rengöring införas, och kontrollåtgärder vidtas, för att minimera risken för korskontaminering mellan produktionspartier. Detta är särskilt viktigt om material från olika riskkategorier behandlas i samma anläggning med samma utrustning.

**Validering av avlägsnande/inaktivering** – Det är svårt att tolka valideringsstudier av metoder för avlägsnande eller inaktivering av TSE. Det måste tas hänsyn till av vilken art det preparerade materialet är och hur relevant det är för den naturliga situationen, hur studien är utformad (däribland det faktum att processerna genomförs i mindre skala) och vilken metod som används för att upptäcka agens (*in vitro*- eller *in vivo*-assay). För att få bättre kunskaper om vilken tillsats som är lämpligast för valideringsstudier behövs det ytterligare forskning. Därför behövs valideringsstudier i allmänhet inte för närvarande. Om det emellertid görs gällande att en produkt är säker med avseende på TSE, med motiveringen att det är möjligt att inom tillverkningsprocesser avlägsna eller inaktivera TSE-agens, måste detta underbyggas med lämpliga valideringsstudier.

Förutom anskaffningen av lämpligt utgångsmaterial uppmanas tillverkarna att fortsätta undersöka olika metoder för avlägsnande och inaktivering för att finna åtgärder/processer som kan bidra till att TSE-agens avlägsnas eller inaktiveras. Under alla omständigheter skall tillverkningsprocesserna där det är möjligt utformas med hänsyn till tillgänglig information om metoder som tros kunna inaktivera eller avlägsna TSE-agens.

## 4. RISKBEDÖMNING AV MATERIAL ELLER ÄMNEN SOM ANVÄNDS VID TILLVERKNING OCH BEREDNING AV LÄKEMEDEL, SOM ETT LED I KONTROLLEN AV ATT BESTÄMMELSERNA EFTERLEVS

Bedömningen av de risker som orsakas av TSE kräver att man tar noga hänsyn till alla de parametrar som beskrivs i avsnitt 3.1 (Vetenskapliga principer för minimering av riskerna).

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

I inledningen till denna vägledning konstateras att efterlevnaden av bestämmelserna bygger på att resultaten av riskbedömningen är positiva. De riskbedömningar som tillverkare eller innehavare av godkännande för försäljning eller företag som ansökt om godkännande utför för de olika material eller ämnen från "djurarter som berörs av TSE", vilka används vid tillverkningen av ett läkemedel, skall visa att alla TSE-riskfaktorer har beaktats och att risken, om det är möjligt, har minimerats genom att de principer som beskrivs i denna vägledning har tillämpats. Innehavare av godkännande för försäljning eller företag som ansökt om godkännande får använda TSE-lämplighetsintyg som utfärdats av Europafarmakopékommisionen (EDQM) som grund för riskbedömningen.

Innehavare av godkännande för försäljning eller företag som ansökt om godkännande skall vid en övergripande riskbedömning av läkemedlet ta hänsyn till riskbedömningarna för samtliga olika material från "djurarter som berörs av TSE" och vid behov även till minskning eller inaktivering av TSE genom olika led i tillverkningen av det verksamma ämnet eller den färdiga produkten.

Det är den behöriga myndigheten som slutligen avgör huruvida bestämmelserna efterlevs.

Det är tillverkarna eller innehavarna av godkännande för försäljning eller företag som ansökt om godkännande för både humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som skall välja och motivera de kontrollåtgärder som gäller för en viss produkt härledd av en "djurart som berörs av TSE", med beaktande av den aktuella vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

## 5. NYTTA-/RISKBEDÖMNING

När det gäller hur godtagbart ett visst läkemedel blir som innehåller material från "en djurart som berörs av TSE", eller som till följd av tillverkningen skulle kunna innehålla dessa material, skall man utöver de parametrar som anges i avsnitten 3 och 4 beakta följande faktorer:

- Läkemedlets administreringsväg
- Hur mycket animaliskt material som används i läkemedlet
- Hur stor den maximala terapeutiska dosen av läkemedlet är (daglig dos och behandlingstidens längd)
- Hur läkemedlet är tänkt att användas och vilka dess kliniska fördelar är

Vävnader med hög smittsamhet (kategori A-vävnader) och ämnen som härrör från dem får inte användas vid tillverkning av läkemedel, utgångsmaterial och mellanprodukter för dessa (inklusive verksamma ämnen, hjälpämnen och reagensmedel), om inte detta är motiverat. En motivering till varför inga andra material kan användas skall ges. I undantagsfall och under välmotiverade omständigheter skulle vävnader med hög smittsamhet kunna användas för framställning av verksamma äm-

nen, förutsatt att det företag som ansökt om godkännande för försäljning kan visa att det föreligger ett positivt nytta/risk-förhållande, efter att den riskbedömning som beskrivs i avsnitt 4 i denna vägledning har utförts och med beaktande av den tilltänkta kliniska användningen. Ämnen från kategori A-material måste framställas från djur från GBR I-länder, om användningen av dem är motiverad.

## 6. SÄRSKILDA FAKTORER ATT BEAKTA

Följande material som beretts från "djurarter som berörs av TSE" anses vara förenliga med denna vägledning under förutsättning att de uppfyller åtminstone de villkor som anges nedan. Relevanta uppgifter eller ett lämplighetsintyg utfärdat av EDQM skall tillhandahållas av innehavaren av godkännande av försäljning eller företag som ansökt om godkännande.

### 6.1 KOLLAGEN

Kollagen är en fibrös proteinkomponent i bindvävnad från däggdjur.

Det måste tillhandahållas dokumentation som visar att kollagenet är förenligt med denna vägledning, med hänsyn till bestämmelserna i avsnitten 3–5. Dessutom bör följande beaktas:

- För kollagen som framställts från ben gäller de krav som fastställts för gelatin (se nedan).
- Kollagen som framställts från vävnader som hudar och skinn innebär vanligen ingen mätbar TSE-risk förutsatt att kontaminering med potentiellt infekterade material, till exempel spill av blod eller vävnader ur centrala nervsystemet, undviks vid anskaffningen.

### 6.2 GELATIN

Gelatin är ett naturligt, lösligt protein, gelbildande eller icke gelbildande, som erhållits genom partiell hydrolys av kollagen som framställts av ben, hudar och skinn, ligament och senor från djur.

Det måste tillhandahållas dokumentation som visar att gelatinet är förenligt med denna vägledning, med hänsyn till bestämmelserna i avsnitten 3–5. Dessutom bör följande beaktas:

#### i) Det utgångsmaterial som används

Gelatin som används i läkemedel kan tillverkas från ben eller hudar.

- Hudar som utgångsmaterial – På grundval av befintliga kunskaper är hudar som används för tillverkning av gelatin ett mycket säkrare utgångsmaterial än ben. Det rekommenderas ändå varmt att åtgärder vidtas för att undvika korskontaminering med potentiellt infekterade material under anskaffningen.

— Ben som utgångsmaterial – Om ben används för tillverkning av gelatin skall det ställas strängare krav på tillverkningen (se nedan). Den första förebyggande åtgärden anses vara att huvudskälar och ryggmärg tas bort från utgångsmaterialet, vilket avsevärt påverkar produktens säkerhet. Om det är praktiskt möjligt bör ben komma från länder som klassats som GBR I och GBR II. Ben från GBR III-länder får användas om gelatinet tillverkas i enlighet med de krav som fastställs nedan och om ryggraden från nötkreatur som är äldre än tolv månader avlägsnas från rå- eller utgångsmaterialet<sup>(15)</sup>.

## ii) Tillverkningsmetoder

För gelatin som framställs av hudar krävs det inga särskilda åtgärder vid bearbetningen, förutsatt att kontrollåtgärder vidtas för att undvika korskontaminering både vid anskaffningen av hudarna och under tillverkningsprocessen.

Tillverknings sättet måste dock beaktas när ben används som utgångsmaterial.

— Ben (inklusive ryggrad) för framställning av gelatin genom syrabehandling skall endast komma från länder i kategori GBR I eller GBR II. En ytterligare alkalibehandling (pH 13, en timme) av benen/osseinet kan höja säkerheten hos gelatin, som tillverkats av ben som genomgått syrabehandling.

Ben som kommer från ett land i kategori GBR III skall genomgå en alkalibehandling. Denna tillverkningsmetod är dock frivillig när det gäller ben som kommer från länder i kategorierna GBR I och GBR II.

— I en typisk alkalisk tillverkningsprocess skall benen finfördelas, avfettas med hett vatten och avmineraliseras med utspädd saltsyra (vid minst 4 % och pH < 1,5) i minst två dagar för att framställa ossein. Därefter följer en alkalibehandling med mättad kalklösning (pH minst 12,5) i minst 20 dagar. Gelatinet extraheras, tvättas, filtreras och koncentreras. En snabb upphettning (sterilisering) vid 138–140 °C i 4 sekunder görs. Gelatin som framställs av hudar från nötkreatur kan också tillverkas genom den alkaliska processen. Ben från nötkreatur kan också behandlas genom en syraprocess. Kalkningen ersätts i detta fall med en förbehandling med syra, då osseinet blötläggs över natten vid pH < 4.

<sup>(15)</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1774/2002 om hälsobestämmelser för animaliska biprodukter som inte är avsedda att användas som livsmedel skall tillämpas om inga andra skäl anförs. När det gäller tillverkning av gelatin och kollagen, eller import av råmaterial för tillverkningen, för användning i läkemedel får det endast användas material från djur som uppfyller kraven för livsmedel. Användning av ryggraden från sådana djur som kommer från kategori II-länder, som enligt riskbedömningen är säkra, skall tillåtas även i fortsättningen.

## 6.3 DERIVAT AV BLOD FRÅN NÖTKREATUR

Fetalt bovint serum används ofta i cellkulturer. Fetalt bovint serum bör komma från foster som tagits i slakterier från friska moderdjur som uppfyller kraven för livsmedel. Livmodern bör avlägsnas helt och hållet och det fetala blodet tappas i ett slutet uppsamlingsystem genom hjärtpunktur och med användning av aseptisk teknik i ett utrymme som är avsett särskilt för detta ändamål.

Serum från nyfödda kalvar tas från kalvar som är yngre än 20 dagar och serum från kalvar från djur som är yngre än 12 månader. När det gäller donerat bovint serum skall donatorbesättningens TSE-status definieras och dokumenteras noggrant, eftersom serumet kan komma från djur som är yngre än 36 månader. I samtliga fall skall serum samlas in i enlighet med specifika regler och av utbildad personal som kan dessa rutiner, för att undvika korskontaminering med vävnader som innebär en högre risk.

Det måste tillhandahållas dokumentation som visar att derivat av blod från nötkreatur är förenliga med denna vägledning, med hänsyn till bestämmelserna i avsnitten 3–5. Dessutom bör följande beaktas:

### i) Spårbarhet

Varje parti serum eller plasma måste kunna spåras till slakteriet. Slakterierna måste ha tillgängliga listor över de jordbruksföretag från vilka djuren kommer. Om serum framställs av levande djur måste det finnas register över varje serumparti så att de kan spåras till jordbruksföretagen.

### ii) Geografiskt ursprung

Trots att smittsamheten i vävnader hos nötkreatur är mer begränsad när det gäller BSE än när det gäller skrapie måste blod från nötkreatur i förebyggande syfte komma från länder som klassats som GBR I eller GBR II, om inget annat är motiverat.

### iii) Bedövningsmetoder

Om materialet tas från slaktade djur har slaktmetoden betydelse för materialets säkerhet. Det har påvisats att bedövning med bultpistol med eller utan nackstick samt med tryckluftdriven bultpistol, särskilt om den sprutar in luft, kan förstöra hjärnan och sprida hjärnmaterial till blodomloppet. Riskerna förväntas vara försumbara vid bedövning med icke-penetrerande instrument och elektrisk ström<sup>(16)</sup>. När det gäller tappning av blod från nötkreatur måste bedövningsmetoden därför beskrivas.

<sup>(16)</sup> Vetenskapliga styrkommitténs yttrande om bedövningsmetoder och BSE-risk (Stunning methods and BSE risks – The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods), antaget vid mötet den 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)



Om det är tillåtet att använda utgångsmaterial från länder där BSE-fall förekommer (GBR III) skall ett icke-penetrerande instrument användas för slakten.

#### 6.4 TALGDERIVAT

Talg är fett som kommer från vävnader, inbegripet subkutana, abdominala och intermuskulära områden samt ben. Talg som används som utgångsmaterial för tillverkning av talgderivat skall bestå av kategori 3-material eller motsvarande, i enlighet med bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1774/2002 <sup>(17)</sup> av den 3 oktober 2002 om hälsobestämmelser för animaliska biprodukter som inte är avsedda att användas som livsmedel.

Det anses vara osannolikt att talgderivat, såsom glycerol och fettsyror, som tillverkas av talg genom strängt reglerade processer, kan vara bärare av infektion och Kommittén för farmaceutiska specialiteter samt Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel har ägnat dem särskild uppmärksamhet. Därför skall sådana material, som tillverkats i enlighet med krav som är minst lika stränga som de som anges nedan, anses vara förenliga med denna vägledning, oberoende av geografiskt ursprung och hurdana vävnader talgderivaten kommer från. Som exempel på processer som uppfyller stränga krav kan nämnas:

- Transesterifiering eller hydrolys vid minst 200 °C i minst 20 minuter under tryck (tillverkning av glycerol, fettsyror och fettsyrestrar)
- Förtvålning med NaOH 12 M (glycerol- och tvåttillverkning)
  - Satsvis process: vid minst 95 °C i minst tre timmar
  - Kontinuerlig process: vid minst 140 °C, under tryck i minst åtta minuter eller motsvarande
- Destillering vid 200 °C

Talgderivat som tillverkats i enlighet med dessa krav innebär sannolikt ingen TSE-risk och skall därför anses vara förenliga med denna vägledning.

För talgderivat som tillverkats i enlighet med andra krav måste det påvisas att de är förenliga med denna vägledning.

#### 6.5 ANIMALISKT KOL

Animaliskt kol bereds genom förkolning av animaliska vävnader, såsom ben, vid höga temperaturer på > 800 °C. Om

inget annat är motiverat, skall utgångsmaterialet för tillverkningen av animaliskt kol bestå av kategori 3-material eller motsvarande, i enlighet med bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1774/2002 av den 3 oktober 2002 om hälsobestämmelser för animaliska biprodukter som inte är avsedda att användas som livsmedel. Oberoende av geografiskt ursprung och hurdana vävnader talgderivaten kommer från skall animaliskt kol, i fråga om efterlevnad av bestämmelserna, därför anses vara förenligt med denna vägledning.

Kol som tillverkats i enlighet med dessa krav innebär sannolikt ingen TSE-risk och skall därför anses vara förenliga med denna vägledning. För kol som tillverkats i enlighet med andra krav måste det påvisas att de är förenliga med denna vägledning.

#### 6.6 MJÖLK OCH MJÖLKDERIVAT

På grundval av aktuella vetenskapliga rön och oavsett geografiskt ursprung, får det anses som osannolikt att det finns någon risk att mjölk kan bära på TSE-smitta.

Vissa material, bland annat laktos, framställs av vassle, den vätska som blir över efter koaguleringen vid osttillverkning. Koagulering kan innebära användning av löpe från kalv, ett extrakt från löpmagen, eller löpe från andra idisslare. Kommittén för farmaceutiska specialiteter och Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel har gjort en riskbedömning av laktos och andra vasslederivat som tillverkats av kalvlöpe och dragit den slutsatsen att TSE-risken är försumbar om kalvlöpet tillverkats i enlighet med den process som beskrivs i riskbedömningsrapporten <sup>(18)</sup>. Denna slutsats stöddes av Vetenskapliga styrkommittén <sup>(19)</sup> som också har gjort allmän bedömning av TSE-risken hos löpe <sup>(20)</sup>.

Mjolkderivat som tillverkats i enlighet med följande krav innebär sannolikt ingen TSE-risk och skall därför anses vara förenliga med denna vägledning.

- Mjölken kommer från friska djur och uppfyller samma krav som mjölk som är avsedd att användas som livsmedel.
- Inga andra material från idisslare, med undantag för kalvlöpe, används vid beredningen av sådana derivat (t.ex. pankreasenzymupplösningar av kasein).

<sup>(18)</sup> Kommittén för farmaceutiska specialiteter och dess arbetsgrupp för bioteknik har gjort en riskbedömning och en analys av regelverket när det gäller laktos som framställts av kalvlöpe. I riskbedömningen beaktades djurens ursprung, utskärningen av löpmagarna och tillgången på väl definierade kvalitetssäkringsmetoder. Kvaliteten på eventuell mjölkersättning som använts som foder till de djur från vilka löpmagarna erhålls är särskilt viktig. Rapporten finns på <http://www.emea.eu.int>

<sup>(19)</sup> Provisional statement on the safety of calf-derived rennet for the manufacture of lactose. Yttrandet antaget av Vetenskapliga styrkommittén vid mötet den 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> Vetenskapliga styrkommittén utfärdade vid sitt möte den 16 maj 2002 ett yttrande om säkerheten hos animaliskt löpe särskilt med tanke på riskerna från animaliskt TSE och BSE. ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf)).

<sup>(17)</sup> EGT L 273, 10.10.2002, s. 1.

När det gäller mjölkderivat som tillverkas genom andra processer eller löpe som kommer från andra arter av idisslare måste det påvisas att de är förenliga med denna vägledning.

#### 6.7 DERIVAT AV ULL

Derivat av ull och hår från idisslare, såsom lanolin och ullalkoholer från hår, skall anses vara förenliga med denna vägledning förutsatt att ullen och håret kommer från levande djur.

Derivat av ull från slaktade djur som konstaterats uppfylla kraven för livsmedel och för vilken tillverkningsprocessen med avseende på pH, temperatur och behandlingstid uppfyller minst ett av de bearbetningskrav som anges nedan, innebär sannolikt inte någon TSE-risk och skall därför anses vara förenliga med denna vägledning.

— Behandling vid  $\text{pH} \geq 13$  (i början av bearbetningen; motsvarande en NaOH koncentration på minst 0,1 M NaOH) vid  $\geq 60$  °C i minst en timme. Detta uppnås vanligen i återflödesfasen av den organisk-alkaliska behandlingen.

— Molekylär destillering vid  $\geq 220$  °C under minskat tryck.

För derivat av ull som tillverkats i enlighet med andra krav måste det påvisas att de är förenliga med denna vägledning.

#### 6.8 AMINOSYROR

Aminosyror kan framställas genom hydrolys av material från ett flertal olika källor.

Om inget annat är motiverat, skall utgångsmaterialet för tillverkning av aminosyror bestå av kategori 3-material eller motsvarande, i enlighet med bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1774/2002 av den 3 oktober 2002 om hälsobestämmelser för animaliska biprodukter som inte är avsedda att användas som livsmedel.

Aminosyror som beretts enligt följande bearbetningskrav, i enlighet med kommissionens beslut 98/256/EG<sup>(1)</sup> och kommissionens beslut 2001/376/EG<sup>(2)</sup>, innebär sannolikt ingen TSE-risk och skall därför anses vara förenliga med denna vägledning.

— Aminosyror som framställts av hudar och skinn genom en process som innebär att materialet exponeras för ett pH-värde på 1 till 2 och därefter ett pH-värde på  $> 11$ , följt av en värmebehandling vid 140 °C i 30 minuter vid ett tryck av 3 bar.

— De aminosyror eller peptider som framställts måste filtreras efter produktionen.

— För att kontrollera eventuella rester av intakta makromolekyler måste det göras en analys med en validerad och känslig metod, med fastställda lämpliga gränsvärden.

För aminosyror som beretts i enlighet med andra krav måste det påvisas att de är förenliga med denna vägledning.

<sup>(1)</sup> EGT L 113, 15.4.1998, s. 32.

<sup>(2)</sup> EGT L 132, 15.5.2001, s. 17.

## BILAGA

## DE STÖRSTA SMITTSAMHETSKATEGORIerna

Tabellerna nedan har utarbetats på grundval av Världshälsoorganisationens riktlinjer "WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products" (februari 2003).

I tabellerna används följande tecken och förkortningar:

+ Förekomst av smittämne eller PrP<sup>TSE</sup> <sup>(1)</sup>

- Inget påvisbart smittämne eller PrP<sup>TSE</sup>

NT Inte testat

? Kontroversiella eller osäkra resultat

## Kategori A: Vävnader med hög smittsamhet

Vävnader	Nötkreatur		Får och getter	
	BSE		Skrapie	
	Smittsamhet <sup>(1)</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Smittsamhet <sup>(1)</sup>	PrP <sup>TSE</sup>
Hjärna	+	+	+	+
Ryggmärg	+	+	+	+
Näthinna, synnerv	+	NT	NT	+
Spinalganglier	+	NT	NT	+
Trigeminala ganglier	+	NT	NT	+
Hypofys <sup>(2)</sup>	-	NT	+	NT
Dura mater <sup>(2)</sup>	NT	NT	NT	NT

<sup>(1)</sup> Bioassay av smittsamhet hos vävnader från nötkreatur har utförts antingen på nötkreatur eller möss (eller båda) och i de flesta fall har bioassay av vävnader från får och getter endast utförts på möss. När det gäller får och getter är inte alla resultaten konsekventa för båda arterna.

<sup>(2)</sup> Det finns inga dokumenterade experimentella uppgifter om smittsamheten hos hypofysen eller dura mater hos människa, men stycken av dura mater från lik och tillväxthormon från nekrohypofyser har överfört sjukdom till ett stort antal människor och måste därför inbegripas i kategorin vävnader med hög smittsamhet.

## Kategori B: Vävnader med lägre smittsamhet

Vävnader	Nötkreatur		Får och getter	
	BSE		Skrapie	
	Smittsamhet	PrP <sup>TSE</sup>	Smittsamhet	PrP <sup>TSE</sup>
<b>Perifera nervsystemet</b>				
Perifera nerver	-	NT	+	NT
Enteriska nervsystemet <sup>(1)</sup>	NT	+	NT	+
<b>Lymforetikulära vävnader</b>				
Mjälte	-	-	+	+
Lymfkörtlar	-	-	+	+
Tonsill	+	NT	+	+

<sup>(1)</sup> I huvuddelen av denna vägledning används beteckningen PrP<sup>Sc</sup> för den anomala isoformen av prionproteinet. Eftersom tabellerna har hämtats direkt från de riktlinjer som anges ovan har Världshälsoorganisationens nomenklatur för det anomala prionproteinet (PrP<sup>TSE</sup>) bibehållits.

Vävnader	Nötkreatur		Får och getter	
	BSE		Skrapie	
	Smittsamhet	PrP <sup>TSE</sup>	Smittsamhet	PrP <sup>TSE</sup>
Blinkhinna	NT	–	NT	+
Bräss	–	NT	+	NT
<b>Matsmältningsorgan</b>				
Matstrupe	–	NT	NT	+
Förmagen <sup>(2)</sup> (endast idisslare)	–	NT	NT	+
Magen/löpmagen <sup>(2)</sup>	–	NT	NT	+
Duodenum	–	NT	NT	+
Jejunum	–	NT	NT	+
Ileum <sup>(3)</sup>	+	+	+	+
Tjocktarmen	–	NT	+	+
<b>Reproduktiva vävnader</b>				
Moderkaka	–	NT	+	+
<b>Övriga vävnader</b>				
Lunga (*)	–	NT	–	NT
Lever	–	NT	+	NT
Njure (*)	–	–	–	–
Binjure	NT	NT	+	NT
Bukspottkörtel	–	NT	+	NT
Benmärg	+	NT	+	NT
Blodkärl	–	NT	NT	+
Luktslemhinna	–	NT	+	NT
Tandköttsvävnad (*)	NT	NT	NT	NT
Spottkörtel	–	NT	+	NT
Hornhinna <sup>(4)</sup> (*)	NT	NT	NT	NT
<b>Kroppsvätskor</b>				
Cerebrospinalvätska	–	NT	+	NT
Blod <sup>(5)</sup>	–	NT	+	–

(1) I nötkreatur begränsad till distal ileum.

(2) Förmagar (nätmage, vom och bladmage) av idisslare konsumeras allmänt, liksom den egentliga magen (löpmage). Löpmagen från nötkreatur (och ibland får) är också en källa till löpe.

(3) Hos nötkreatur och får har bioassay av smittsamhet endast utförts på distal ileum.

(4) Eftersom endast ett eller två fall av CJS med sannolikhet har kunnat hänföras till hornhinnetransplantationer, i en population på hundratusentals mottagare, anses hornhinnan vara en vävnad som innebär lägre risk. Övriga vävnader från främre ögonkammaren (lins, kammervatten, iris, bindhinna) har i test gett negativt resultat både för v-CJS och andra former av TSE hos människa, och det finns inga epidemiologiska bevis för att de skulle ha haft samband med iatrogen sjukdomsöverföring.

(5) Preliminära rapporter om överföring av sjukdom till gnagare genom blod från patienter med s-CJS har inte bekräftats, och en utvärdering av samtliga experimentella och epidemiologiska uppgifter som gäller överföring av TSE via blod, blodkomponenter och terapeutiska plasmaprodukter tyder inte på överföring genom blod från patienter med någon form av "klassisk" TSE. Det finns inte tillräckligt med uppgifter för att man ska kunna dra samma slutsats om blod från patienter med v-CJS. Blod från kalvfoster innehåller ingen detekterbar smittsamhet, men hos genotypiskt mottagliga får med naturlig skrapie eller experimentellt framkallad BSE har transfusion av stora mängder blod överfört sjukdom till friska får. Smittsamhet har också påvisats i studier av TSE-agensstammar som är anpassade till gnagare.

(\*) Dessa vävnader har klassificerats som Kategori B-vävnader med lägre smittsamhet, eftersom smittämnet eller PrP<sup>TSE</sup> har påvisats vid human CJS (v-CJS eller annan).

**Kategori C: Vävnader utan påvisad smittsamhet**

Vävnader	Nötkreatur		Får och getter	
	BSE		Skrapie	
	Nötkreatur	PrP <sup>TSE</sup>	Smittsamhet	PrP <sup>TSE</sup>
<b>Reproduktiva vävnader</b>				
Testikel	–	NT	–	NT
Prostata/bitestikel/sädesblåsa	–	NT	–	NT
Sperma	–	NT	NT	NT
Äggstock	–	NT	–	NT
Livmoder (ej gravid)	–	NT	–	NT
Vätskor från moderkaka	–	NT	NT	NT
Foster <sup>(1)</sup>	–	NT	–	NT
Embryon <sup>(1)</sup>	–	NT	?	NT
<b>Muskuloskeletala vävnader</b>				
Ben	–	NT	NT	NT
Skelettmuskel <sup>(2)</sup>	–	NT	–	NT
Tunga	–	NT	NT	NT
Hjärta/hjärtsäck	–	NT	–	NT
Sena	–	NT	NT	NT
<b>Övriga vävnader</b>				
Luftstrupe	–	NT	NT	NT
Hud	–	NT	–	NT
Fettvävnad	–	NT	NT	NT
Sköldkörtel	NT	NT	–	NT
Bröstkörtel/juvel	–	NT	–	NT
<b>Kroppsvätskor, sekret och utsöndringsprodukter</b>				
Mjölk <sup>(3)</sup>	–	NT	–	NT
Råmjölk <sup>(4)</sup>	NT	NT	–	NT
Navelsträngsblod <sup>(4)</sup>	–	NT	NT	NT
Saliv	NT	NT	–	NT
Svett	NT	NT	NT	NT

Vävnader	Nötkreatur		Får och getter	
	BSE		Skrapie	
	Nötkreatur	PrP <sup>TSE</sup>	Smittsamhet	PrP <sup>TSE</sup>
Tårar	NT	NT	NT	NT
Nässlem	NT	NT	NT	NT
Urin <sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup>	–	NT	NT	NT
Exkrementer	–	NT	–	NT

<sup>(1)</sup> Embryon från BSE-smittade nötkreatur har inte överfört sjukdomen till möss, men inga mätningar av smittsamhet har gjorts på andra vävnader av kalvfoster än blod (negativ bioassay på möss). Kalvar födda av moderdjur som fått embryon från BSE-smittade nötkreatur har överlevt i observationsperioder på upp till sju år, och undersökningar av hjärnan hos både osmittade moderdjur och deras kalvar har inte påvisat spongiform encefalopati eller PrP<sup>TSE</sup>.

<sup>(2)</sup> Intracerebral inympning av muskelhomogenat har inte lett till att sjukdom överförs till 1) primater från människor med s-CJS, 2) möss eller nötkreatur från nötkreatur med BSE eller 3) möss från får och getter med naturlig eller experimentellt framkallad skrapie. I äldre rapporter beskrivs emellertid enstaka fall av överföring från get- och hamstermuskel, och i en nyare rapport beskrivs överföring från muskel hos möss av vildtyp och transgena möss, men eftersom alla dessa studier utfördes med överförda TSE-stammar kan deras relevans för den naturliga sjukdomen inte bestämmas. I en nyligen utkommen rapport om ett mänskligt fall beskrevs en patient med CJS och inklusionskroppsmysos, med stora mängder PrP<sup>TSE</sup> i de döda musklerna. Efter ingående diskussioner har kommittén trots allt beslutat att muskler skall ingå i kategorin "Vävnader utan påvisad smittsamhet" tills mer information om okomplicerad naturlig smitta blir tillgänglig.

<sup>(3)</sup> Beläggen för att mjölk inte innehåller smitta omfattar temporospatiala epidemiologiska observationer som inte påvisade överföring från moderdjur, klinisk observation av över hundra kalvar som ammas av smittade kor som inte har utvecklat BSE och experimentella observationer enligt vilka mjölk från smittade kor inte hade överfört sjukdom när den ges intracerebralt eller oralt till möss. Experiment pågår i vilka stora mängder mjölk från experimentellt smittade kor koncentreras och testas för förekomst av PrP<sup>TSE</sup>.

<sup>(4)</sup> Enstaka rapporter om överföring av CJS-smitta från humanblod från navelsträng, råmjölk eller urin har aldrig bekräftats och anses vara osannolika.

<sup>(5)</sup> En inte tidigare rapporterad PrP<sup>U</sup>-typ, kallad PrP<sup>U</sup>, har konstaterats i urin hos patienter med de sporadiska och familjära formerna av CJS, men dess betydelse för överföringsrisken har ännu inte fastställts.

## Meddelande om att vissa antidumpningsåtgärder upphör att gälla

(2004/C 24/04)

Sedan kommissionen offentliggjort ett tillkännagivande om att åtgärdernas giltighetstid snart kommer att löpa ut <sup>(1)</sup> och inte mottagit någon begäran om översyn till följd av detta, tillkännager kommissionen härmed att de nedanstående antidumpningsåtgärderna snart kommer att upphöra att gälla.

Detta meddelande offentliggörs i enlighet med artikel 11.2 i rådets förordning (EG) nr 384/96 <sup>(2)</sup> av den 22 december 1995 om skydd mot dumpad import från länder som inte är medlemmar i Europeiska gemenskapen.

Produkt	Ursprungs- eller exportland/länder	Åtgärd	Hänvisning	Utgångsdatum
Hårda fiberskivor	Bulgarien Estland Lettland Litauen Polen Ryssland	Tull	Förordning (EG) nr 194/1999 (EGT L 22, 29.1.1999, s. 16) senast ändrad genom förordning (EG) nr 1899/2001 (EGT L 261, 29.9.2001, s. 1)	29.1.2004
	Bulgarien Estland Litauen Polen	Åtaganden	Beslut 1999/71/EG (EGT L 22, 29.1.1999, s. 71) senast ändrat genom beslut 2001/707/EG (EGT L 261, 29.9.2001, s. 65)	

<sup>(1)</sup> EUT C 100, 26.4.2003, s. 11.

<sup>(2)</sup> EGT L 56, 6.3.1996, s. 1, senast ändrad genom rådets förordning (EG) nr 1972/2002 (EGT L 305, 7.11.2002, s. 1).