KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER

Bruxelles, den 13.11.1996
KOM(96) 582 endelig udg.

MEDDELELSE FRA KOMMISSIONEN

Et europæisk initiativ vørende overførbare spongiforme encephalopatier

(TSE)

MEDDELELSE FRA KOMMISSIONEN

Et europæisk initiativ vørende overførbare spongiforme encephalopatier

(TSE)

I Indledning

1. Siden myndighederne i Det Forenede Kongerige (UK) den 20. marts 1996 gav meddelelse om, at forekomsten af 9 tilfælde af en ny variant af CREUTZFELDT-JAKOBs sygdom (nvCJD) - en sjælden sygdom hos mennesker - muligvis kunne sættes i forbindelse med bovin spongiform encephalopati (BSE), har offentligheden i Europa været foruroliget over hvorvidt dette sammenfald kunne have helbredsmæssige konsekvenser for mennesker.

   For øjeblikket kendes 15 tilfælde af nvCJD (14 i UK, 1 i Frankrig). Kendskabet til både det smittebærende agens og overførelsesmekanismerne for disse sygdomme, som altid har dødelig udgang, er yderst ringe. Der kendes indtil videre heller ingen behandling.

2. På denne baggrund er det klart, at en omfattende forskningsindsats i EU er absolut nødvendig. Derfor gav Kommissionen i April 1996 en arbejdsgruppe under ledelse af Prof. WEISSMANN i opdrag at udarbejde en oversigt over den nuværende viden og foreslå prioriterede emner for forskning i BSE.

   Siden den. 20. juni 1996, har det været kendt, at Kommissionen ville foreslå en handlingsplan for forskning i BSE og CJD. Kommissionen bebudede sin hensigt under forskningsministrenes møde i Rådet den 7. oktober 1996, hvor den påpegede at supplerende finansiering blev nødvendig.

   Forskningsministrene opfordrede på rådsmødet den 7. oktober Kommission til at intensivere sine forskningsaktiviteter omkring BSE og beslægtede sygdomme og bad den forelægge en meddelelse på forskningsministrenes følgende møde i Rådet den 5. december 1996. Nærværende meddelelse er svaret på denne opfordring, og den omfatter en handlingsplan i bilaget.

Aa

II Behovene

1. Arbejdsgruppen ledet af Prof. WEISSMANN offentliggjorde sin rapport den 16. oktober. Denne indeholder en komplet analyse af forskningsbehovene i BSE og beslægtede sygdomme. Den opstiller en række spørgsmål - 16 i alt - hvorpå svar er påkrævede, såvel hvad angår praktiske aspekter som grundforskning. Generelt dækker hvert spørgsmål flere forskningsemner.

2. Den forskning i BSE og beslægtede sygdomme, som der er behov for, kan på grundlag af WEISSMAN-rapporten opdeles i fem områder (jf. tabel 1 i handlingsplanen):

   - klinisk og epidemiologisk forskning i humane spongiforme encephalopatier (SE);
   - det infektiøse agens og dets overførselsmekanismer;
   - diagnosticering af SE;
   - risikovurdering af SE;
   - behandling og forebyggelse af SE.

   Inden for disse områder har man identificeret i alt 24 forskningsemner. Da her er tale om yderst komplekse emner, vil flere forskningsprojekter pr emne ofte være påkrævede.

3. Efter en meget nøje analyse, har Kommissionen anslået de nødvendige finansielle midler til 45,7 mio. ECU (tabel 1 i handlingsplanen), hvortil bør lægges 5 mio. ECU til koordinering (tabel 2 i handlingsplanen), dvs. 50,7 mio. ECU i alt.

   Disse tal betegner et minimum, både kvantitativt i henseende til topprioriteret forskning og hvad angår de samlede omkostninger.

   Analysen er ikke overraskende i betragtning af at omkostningerne til et seriøst forskningsprojekt på disse felter beløber sig til mindst 1 mio.ECU og ofte mere. For eksempel er udvikling og færdiggørelse af essentielle diagnostiske tests og undersøgelser over overførselsmekanismerne yderst kostbare (henholdsvis 7,6 og 4,5 mio. ECU).

   Der er ligeledes behov for en mere vidtgående koordination af medlemslandenes forskning i TSE. Beløbet på 5 mio. ECU hertil kan forekomme stort hvis det sættes i relation til den ret overfladiske koordination der ofte praktiseres inden for forskning. I dette tilfælde er der imidlertid tale om en yderst stringent koordination med henblik på at

harmonisere indsamlingen af data og diagnosticeringskriterier for detektion og identifikation af de pågældende sygdomme. Oprettelse af databaser og af uddannelsesprogrammer er både nødvendige og, det kan ikke undgås, dyre.

III Finansiering

1. Finansieringen af forskningsprojekter vedrørende TSE kan kun ske under de tre biovidenskabelige programmer : BIOMED, BIOTECH og FAIR. En vejledende fordeling af de samlede midler på de forskellige områder under hvert program (det beløb der skønnes nødvendigt) er fastsat i Rådets beslutninger om hvert af disse tre særprogrammer. Derfor kan forskningsprojekter i TSE kun i signifikant omfang indkorporeres i enkelte områder, nemlig

- BIOMED 2: område 3: "Hjerneforskning"
  område 4.2: "forskning i Aids, tuberkulose og andre smitsomme sygdomme"

- BIOTECH 2: område 4: "Cellekommunikation inden for neurovidenskaberne"

  FAIR[1]: underområde "Dyresundhed", et af de 22 underområder under område 4 "Landbrug, skovbrug og udvikling af landdistrikter"

På forskningsministrenes møde i Rådet den 7. oktober, udelukkede flere delegationer muligheden for at BSE kunne påvirke hverken rammeprogrammets nuværende økonomiske rammer for særprogrammerne eller fordelingen mellem de enkelte områder i de biovidenskabelige særprogrammer.

Det er derfor af politiske årsager ikke muligt at foretage en omfordeling til fordel for TSE:

- hverken særprogrammerne imellem, hvilket ville resultere i at det samlede beløb (beløb der skønnes nødvendigt) til de biovidenskabelige programmer blev forhøjet ved at tage fra andre særprogrammer;

---

1 Underområde 3.4 "Generisk levnedsmiddelvidenskab" kunne i nogen grad inddrages.
Underområde 4.2 "Kvalitetspolitik" kunne også inddrages.

- eller mellem områderne i de biovidenskabelige særprogrammer.

Den eneste omfordeling, der kan tænkes, må derfor finde sted inden for de områder, der er relevante for TSE.

2. Finansieringen af de 50,7 mio.ECU, som er en forudsætning for handlingsplanens gennemførelse, kan komme fra tre indbyrdes supplerende kilder (jf. tabel 1 i handlingsplanen):

2.1 Forskningsprojekter vedrørende TSE som allerede finansieres eller som snart bliver det.

Disse beløber sig til 5,9 mio. ECU hvoraf 1,5 mio. ECU allerede er tildelt i forbindelse med første indkaldelse under BIOMED, og henholdsvis 2,4 og 2 mio.ECU er ved at blive tildelt i forbindelse med indkaldelserne under BIOMED og FAIR, der sluttede den. 17. juni, henholdsvis den 20. september 1996.

2.2 Omfordeling inden for de områder i BIOMED-, BIOTECH- og FAIR-programmerne, der er relevante for TSE.

Det er muligt at omfordele et beløb på i alt 9,8 mio. ECU (8,8 mio. ECU for FAIR, 1 mio. ECU for BIOTECH).

Situation på hvert af de områder der er relevante for TSE ser således ud:

•**BIOMED 2**
Med anden indkaldelse, der sluttede den 17. juni, opbrugtes de sidste bevillinger til områderne 3 (18,5 mio. ECU) og 4.2 (12.4 mio. ECU). Under område 3 indkom flere forslag vedrørende TSE. Nogle af dem kan tilbageholdes for en finansiering på omkring 2,4 mio. ECU (jf. pkt. 2.1).
Tredje og sidste indkaldelse blev offentliggjort den 15. september og omfatter ingen af de relevante områder eftersom alle bevillingerne er brugt op (se ovenfor).

•**BIOTECH 2**
Tredje indkaldelse sluttede den 18. oktober og omfatter ikke område Fjerde og sidste indkaldelse slutter den 15. juni 1997. Hermed vil bevillingerne til område 4 være brugt op (4,9 mio. ECU). Af dette beløb kan man regne med at 1 mio. ECU bruges til TSE, hvilket svarer til ca. 20% af bevillingerne til dette område.

1 d

•FAIR

Dyresundhed, et relevant underområde for TSE er blot er et af de 22 underområder under område 4. Dette indebærer, at der til alle områder for dyresundhed kun er omkring 12 mio.ECU tilovers i 1997 til deling mellem BSE og andre alvorlige sygdomme (salmonellosis, rabies, mund- og klovesyge, svinefeber), hvoraf nogle kan overføres til mennesker. I denne sammenhæng er det vanskeligt at skaffe mere end 8,8 mio. ECU fra en omfordeling til fordel for BSE, dvs. 15% af område 4[2] og omkring 75% forskningsmidlerne til dyresundhed.

Som bebudet i arbejdsprogrammet, bliver en ny indkaldelse under FAIR offentliggjort den 15. december. Det er Kommissionens hensigt samtidig at offentliggøre en ekstraordinær indkaldelse af forskningsforslag under FAIR vedrørende BSE for 8,8 mio. ECU. Det er dog allerede nu klart, at en omfordeling af midlerne under FAIR-programmet langt fra vil række til at dække finansieringsbehovet blot for den forskning vedrørende dyresundhed, der burde kunne finansieres.

2.3 Supplerende finansiering

Supplerende midler på 35 mio. ECU oven i de til rammeprogrammet afsatte midler er absolut nødvendige, hvis de tre biovidenskabelige programmer skal leve op til minimumskravene fremsat i WEISSMANN-rapporten.

Disse 35 mio. ECU skulle tildeles i overensstemmelse med forskningsområdernes emner (jf. tabel 1 i handlingsplanen) og fordeles som følger:

- 16 mio. ECU til BIOMED
- 7.5 mio. ECU til BIOTECH
- 11.5 mio. ECU til FAIR

[2] Underområde 3.4 "Generisk levnedsmiddelvidenskab" kan til dels inddrages.

IV Konklusion

1. Kommissionen har samtidig med denne meddelelse vedtaget en meddelelse om retningslinjer for et forslag om supplerende finansiering til fjerde rammeprogram for forskning og teknologisk udvikling. I disse retningslinjer foreslås af afsætte 35 mio. ECU til forskning i BSE.

   Før Rådet og Europa-Parlamentet har vedtaget en fælles holdning vedrørende den supplerende finansiering og dermed et betydeligt ekstra beløb til forskning i TSE, har Kommissionen ikke kompetence til på eget initiativ at offentliggøre en ekstraordinær fælles indkaldelse af forslag under de tre biovidenskabelige programmer.

   EU ville med en sådan vise sig i stand til at reagere prompte i overensstemmelse med offentlighedens forventning ved at omsætte WEISSMANN-rapportens konklusioner til praksis i form af en vidtrækkende handlingsplan.

2. Med denne meddelelse informerer Kommissionen Rådet og Europa-Parlamentet om, at den har til hensigt at gennemføre en handlingsplan, bilagt denne meddelelse, vedrørende forskning i TSE til et samlet beløb af 50,7 mio. ECU, hvoraf 35 mio. ECU skal hidrøre fra supplerende midler.

   De supplerende midler skal tilvejebringes gennem anden finansielle tilpasning af fjerde rammeprogram om forskning og teknologisk udvikling, hvortil Kommissionen har et ændringsforslag under forberedelse, som vil blive forelagt Rådet og Europa-Parlamentet.

Et europæisk initiativ til forskning i bovin spongiform encephalopati og subakutte spongiforme encephalopatier

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Indledning

2. Behovene

3. Igangværende forskning på SE-feltet på EF-plan og nationalt plan

4. Weissmanngruppens anbefalinger i forbindelse med igangværende forskningsaktiviteter

   4.1 Spørgsmål med hensyn til de praktiske aspekter
   4.2 Spørgsmål i forbindelse med grundforskning i prionsygdomme

5. Handlingsplan for fremtidige aktiviteter

   5.1 Koordinering af aktiviteter mellem medlemsstaterne
   5.2 Særlig indkaldelse af forslag

6. Prioritering og finansielle ordninger

   6.1 Skøn over samlede omkostninger og supplerende midler, der kræves til den særlige indkaldelse af forslag

   6.2 Skøn over samlede omkostninger og supplerende midler, der kræves til koordinering af aktiviteter mellem medlemsstaterne

BILAG: Tabel 1
Tabel 2
Bilag 1

Et europæisk initiativ til forskning i bovin spongiform encephalopati og subakutte spongiforme encephalopatier

1. Indledning

Spongiforme encephalopatier (SE) er en gruppe dødelige, overførbare, neurodegenerative sygdomme hos mennesker (fx. Kuru, Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJD) og Gerstmann-Straussler-Scheinkers sygdom (GSSD)) og hos dyr (fx scrapie og bovin spongiform encephalopati (BSE)).

Disse sygdomme er blevet et stadigt vigtigere forskningsfelt, ikke alene på grund af deres egenart i biologisk henseende, men også på grund af den nylige situation omkring den epidemiske prionsygdom hos dyr, som har vakt berettiget ængstelse hos offentligheden om hvorvidt det indebærer en helbredsmæssig risiko for mennesker at spise inficeret væv.

Da National CJD Surveillance Unit (Edinburgh, UK), som er koordinator for det europæiske net for epidemiologisk overvågning, og som støttes af særprogrammet for medicin og sundhed (BIOMED), for ikke så længe siden identificerede en tilsyneladende ny, klinisk-patologisk variant af CJD hos femten teenagere og yngre mennesker, gav det anledning til nye betænkeligheder med hensyn til overførsel af BSE-agenset til mennesket via fødevarekæden.

2. Behovene

Trods eksisterende grundforskning og klinisk forskning på dette felt har det endnu ikke været muligt at identificere agensets art, og der er stadig mange faktorer i SE-epidemiologi, som kræver forklaring. Det er derfor af væsentlig betydning at koncentrere og stimulere forskningsbestræbelser på EF-plan og at mobilisere nye forskningshold for at opnå en kritisk masse.

Behovet for at intensivere forskningsaktiviteterne for at kunne tage fat på mange af de spørgsmål, der stadig stod ubesvarede med hensyn til BSE, blev fremhævet på landbrugsministrenes møde den 1.-3. april 1996. Ligeledes konkluderede sundhedsministrene på deres møde i maj 1996, at BSE-spørgsmålet udgør et problem på folkesundhedsområdet, og at der derfor bør træffes alle egnede foranstaltninger for at eliminere risikoen for eventuel overførsel af sygdommen. Endelig understregede forskningsministrene på deres møde i oktober 1996 behovet for bedre samarbejde og koordinering af forskningsbestræbelser og opfordrede Kommissionen til at forstærke sine forskningsaktiviteter i emner på dette felt, som omfatter såvel grundforskning som anvendt forskning i biologi og aspekter for menneskers og dyrs sundhed tillige med diagnostiske aspekter.

Disse bestræbelser, der skal gennemføres af Kommissionen, og som kan kaldes en "handlingsplan", vil i det væsentlige ske ved koordinering af aktiviteter mellem medlemsstaterne og en ekstraordinær indkaldelse af forslag.

Handlingsplanen skal identificere de reelle behov udtrykt i forskningsprioriteter og budgetmidler på grundlag af de seneste erfaringer og med hensyntagen til anbefalingerne i Weissmann-betænkningen og fra Den Tværfaglige Videnskabelige Komité. Den vil tillige tage hensyn til igangværende EF-forskningsaktiviteter, herunder de forslag, som er modtaget ved sidste indkaldelse af bud til BIOMED- og FAIR-programmer, samt igangværende eller planlagte arbejder i medlemsstaterne.

1 h

3. Igangværende forskning på SE-feltet på EF-plan og nationalt plan

Der har været givet tilskud på EF-plan til forskning i SE siden 1990. Der blev det pågældende år indledt en hasteprocedure for at reagere øjeblikkelig på behovene på dette felt, og der blev afsat 1 mio. ECU til tre særprojekter, der af Den Videnskabelige Veterinærkomité var identificeret som omfattende de mest vigtige emner for forskningsinvesteringer på dette felt.

Projekterne blev gennemført under programmet for forskning og teknologisk udvikling vedrørende landbrugets konkurrenceevne og forvaltning af landbrugets ressourcer (1989-41983, CAMAR - et særprogram under det andet rammeprogram), og drejede sig om isolation og identifikation af det infektiøse agens, overvågning af tilstedeværelsen af BSE hos kvæg ved undersøgelse af kreaturhjerner efter en negativ diagnosticering for rabies samt vurdering af destruktionssystemerne i Europa for at bestemme deres effektivitet mod scrapie- og BSE-agenserne.

I 1991 blev der sponsoret endnu et projekt, der gik ud på at vurdere, om modifikationer af prionproteinet virker som en patogen mekanisme for BSE og beslægtede forstyrrelser.

Kommissionen har også været inddraget i tilrettelæggelsen og finansieringen af nedenstående tiltag og workshopper:

° Der blev i 1990 tilrettelagt et EF-seminar om "Subakutte spongiforme encephalopatier". Der deltog videnskabsmænd fra 18 lande, repræsentanter for Verdenssundhedsorganisationen (WHO) og Ofice Internationale des Epizooties (OIE). Protokollen fra dette seminar, som var det første autoritative værk om BSE, blev på Kommissionens vegne offentliggjort af Kluwer Academic Publications.

° Desuden blev der holdt et seminar om "Prionsygdomme hos mennesker og dyr" i London i 1991. med over 100 deltagere fra medlemsstaterne og tredjelande.

° Endvidere blev der i fællesskab mellem Europa-Kommissionen og Central Veterinary Laboratory of the United Kingdom holdt to workshopper i 1990 (16.-20. juli, "EEC workshop om diagnosticering af BSE") og i 1991 (8.-11. april, "Workshop om diagnosticering af spongiform encephalopati").

Disse bestræbelser blev yderligere styrket med vedtagelsen af det tredje rammeprogram (1990-1994) for forskning og teknologisk udvikling, som udgør grundlaget for at kunne indlede forskning i overførbare spongiforme encephalopatier på europæisk plan. Forskning i dette emne blev faktisk behandlet som en prioritet i adskillige EF-forskningsprogrammer, således

* Programmet for landbrug og agroindustri, herunder fiskeri (1990-1994, AIR), som støttede et enkelt projekt, der havde til sigte at karakterisere BSE-agensets art

* Forskningsprogrammet for biomedicin og sundhed (1990-1994, BIOMED 1), som støttede oprettelsen af et net til epidemiologisk overvågning af Creutzfeldt-Jakobs sygdom (det var oprindelig finansieret med midler fra generaldirektorat VI i 1990 og byggede på det eksisterende EURODEM-projekt) og udviklingen af harmoniserede kriterier for neuropatologisk diagnosticering af CJD og beslægtede humane spongiforme encephalopatier.

* Bioteknologiprogrammet (1990-1994, BIOTECH 1), som støttede et enkelt projekt om de molekylære mekanismer, der indgår i patogenesen for BSE og beslægtede neurodegenerative forstyrrelser, og tillige sigtede på at udvikle egnede dyremodeller til forsøg.

Nettet for epidemiologisk overvågning af CJD er for øjeblikket den eneste eksisterende struktur, der kan give en systematisk vurdering af forekomsten og den geografiske spredning af denne sygdom i de fem involverede lande. Sundhedsministrene foreslog således på deres sidste møde (20. maj 1996) at benytte denne struktur som model for indførelsen af CJD-overvågning i samtlige medlemsstater.

I september 1993 arrangerede Kommissionen en høring om BSE sammen med EF's videnskabelige veterinærkomité og videnskabsmænd, der er beskæftiget med forskning på dette felt, for at vurdere de foreliggende videnskabelige oplysninger. Europa-Kommissionen offentliggjorde protokollen i bogform som "Transmissible spongiform encephalopathies".

I 1994 afgav Den Videnskabelige Veterinærkomité en betænkning, der skildrede protokoller for laboratoriemæssig diagnosticering og bekræftelse af BSE og scrapie. Denne betænkning var udarbejdet efter høring af lederne af samtlige EF-forskningslaboratorier og også af adskillige laboratorier i tredjelande.

Med vedtagelsen af det fjerde RTD-rammeprogram (1994-1998) er forskningen i prionsygdommes som prioritet blevet styrket med EF-forskningsprogrammerne (BIOMED, BIOTECH, FAIR), således at dette spørgsmål kan behandles med forskellige metodikker og ud fra forskellige synspunkter. Det har resulteret i, at der blev finansieret endnu tre projekter ved den første indkaldelse af forslag under BIOMED 2-programmet. Det vigtigste går ud på benyttelse af dyremodeller for at kunne behandle spørgsmålet om overførsel mellem arter og at vurdere artsbarrierens effektivitet ved at begrænse overførsel af BSE til mennesker.

Trods de begrænsede midler, der er til rådighed, vil den anden indkaldelse af forslag til BIOMED 2-programmet (hvor fristen var den 17. juni 1996) give mulighed for at støtte nogle enkelte forslag på dette felt.

Forskningen på SE-feltet har i medlemsstaterne og associerede lande været rettet mod to emner:

- klinisk forskning og overvågning af humane SE

- grundbiologien af humane og animalske SE.

Der er i bilag 1 givet en oversigt over de nationale tiltag på dette felt. Dette papir, som ikke er udtømmende, er kompileret ud fra oplysninger, som har været givet på mødet mellem generaldirektører for forskning fra medlemsstaterne (afholdt i Bruxelles i juni 1996), som sigtede på udveksling af oplysninger om aktiviteter på SE-feltet og på udarbejdelse af mekanismer til at styrke samarbejde og koordinering, samt ud fra betænkninger, der blev forelagt på sidste møde i OIE (afholdt i Paris den 8.-10. oktober 1996).

EF-aktiviteterne har åbnet vejen til at styrke overvågningssystemet for CJD og beslægtede sygdomme i de involverede lande og til, at der kan indføres sammenligninger landene imellem og udvikles harmoniserede metoder til identifikation og beskrivelse af sygdommen (sygdommene).

Et sådant system kunne tjene som grundlag for udviklingen af standardmetoder til sygdomsidentifikation og -overvågning i samtlige medlemsstater.

4. Weissmann-gruppens anbefalinger i forbindelse med igangværende forskningsaktiviteter

Weissmann-betænkningen giver en grundig analyse af behovene på BSE-forskningsfeltet og behandler to grupper spørgsmål, nemlig spørgsmål med hensyn til de praktiske aspekter af BSE og spørgsmål med hensyn til grundforskning i prionsygdomme.

4.1 Spørgsmål med hensyn til de praktiske aspekter. De omfatter:

4.1.1 Er BSE blevet overført til mennesker peroralt?

Forekomsten siden 1996 af en tilsyneladende ny, klinisk-patologisk variant af Creutzfeldt-Jakobs sygdom hos femten teenagere og yngre mennesker (14 tilfælde i UK, 1 i Frankrig) vakte frygt for eventuel overførsel af BSE-agenset til mennesker via fødevarekæden.

For en sådan eventualitet taler, at BSE-agenset eksperimentelt kan overføres peroralt til mus, minke, kreaturer, geder og får, og at det er muligt, at BSE-agensets stammespecifikke egenskaber bevares, efter at det er passeret gennem forskellige værter som får, svin, geder eller mus, og at BSE-agenset derved adskiller sig fra scrapieagenset efter værtsskifte.

Ud fra dagens viden kan der imidlertid ikke drages nogen endelige konklusioner om en sådan eventualitet.

Der foreslås forskellige eksperimentelle tiltag for at kaste mere lys over dette spørgsmål:

- "Sammenligning af agensstammer indsamlet fra patienter, som har været ramt af CJD, med BSE og normale stammer af CJD, GSSS og FFI" (tabel 1, punkt 1.1).
  Sådanne forsøg er til dels i gang i UK og vil blive støttet af EF-forskningsaktiviteter, men arbejdet bør intensiveres.
- "Udvidelse af et overvågningsprogram for CJD" (tabel 1, punkt 1.2).
  Der har siden 1990 kørt et overvågningsprogram for CJD, og det har bidraget til identifikationen af den nye variant af sygdommen. Et sådant initiativ bør udvides, således at det omfatter samtlige medlemsstater og på europæisk plan sikrer identifikation af alle CJD-tilfælde, der kan svare til den nye variant af sygdommen, styrkelse af epidemiologisk analyse af data og identifikation af alle epidemiologiske metoder, der kan være nødvendige for at gøre vurderingen af risiko for overførsel bredere.
- "Eksperimentel peroral overførsel af BSE til primater". Noget sådant har endnu ikke været forsøgt, men anses for at være den bedste vej til at finde svar på ovenstående spørgsmål" (tabel 1, punkt 4.1).

4.1.2 Vurdering af risici forbundet med indtagelse af produkter af kvæg

"Vurderingen af risici for overførsel af BSE til mennesket på grund af BSE-forekomsten i kvægpopulationen og af indtagelse af produkter af kvæg er et af de vigtigste spørgsmål, der skal løses. For at kunne foretage en korrekt risikiovurdering bør nedenstående foranstaltninger gennemføres":

- "Udvidelse af BSE-overvågningsprogrammet til at omfatte samtlige medlemsstater og fastsætte brede og pålidelige, standardiserede kriterier for påvisning og beskrivelse af BSE".
  Et sådant tiltag vil gøre det muligt at få nøjagtige tal for sygdommens forekomst i de forskellige medlemsstater (tabel 1, punkt 4.2).
- "Bestemmelse af forekomsten af latent sygdom hos kvæg", således at der kan fås tal for det antal dyr, som for øjeblikket er uden symptomer, men hos hvilke det infektiøse agens kan påvises i nervesystemet (tabel 1, punkt 4.3).
- "Bestemmelse af infektivitetstitrene i hjerne, rygmarv og andet væv hos BSE-inficerede kreaturer før og efter udbrud af klinisk sygdom" (tabel 1, punkt 4.4).
- "Bestemmelse af omfanget af kødkontaminering med hjerne/rygmarv ved gængse slagteprocesser" (tabel 1, punkt 4.5).
- "Bestemmelse af reaktioner på BSE-agenset ved oral fodring og intracerebral podning hos primater og af, om flere ganges dosering er akkumulative" (tabel 1, punkt 4.7).

- "Bestemmelse af anvendelsen af slagteaffald i forskellige produkter til konsum forud for forbuddet og indtagelsen af sådanne produkter i de enkelte aldersgrupper og ud fra samfundsøkonomiske kriterier" (tabel 1, punkt 4.5).

Der har hidtil ikke under noget EF-forskningsprogram været givet tilskud til forskning i risikovurdering i forbindelse med indtagelse af produkter af kvæg eller med overførselsmekanismer. Dette betydningsfulde forskningsemne vil især kunne behandles under FAIR-programmet, men også under BIOMED-programmet.

4.1.3 Bestemmelse af eventuel infektivitet i andre produkter afledt af inficeret kvæg end SBO (specificeret bovint slagteaffald) (tabel 1, punkt 4.4)

Der er indtil nu fundet infektivitet i hjerne, øje og rygmarv hos syge voksne kreaturer og i tarmvæggen hos kalve, der eksperimentelt har været inficeret med hjerne fra BSE-inficeret kvæg.

Imidlertid er de test, der findes til påvisning af infektivitet, ikke særligt følsomme. Det er derfor væsentligt at:

- "indføre påvisningstest for at undersøge alle produkter, der indgår i fødevarekæden (muskelkød, mælk, ost, blod), og anvendes i farmaceutiske produkter (gelatine, kollagen osv.)"

4.1.4 Vurdering af maternelle risikofaktorer for BSE hos kvæg (tabel 1, punkt 4.8)

- "bestemme infektivitet i placenta, blod, råmælk, mælk og ekskrementer fra BSE-kvæg ved benyttelse af følsomme test"

Der har allerede været foretaget overførselsundersøgelser af en lang række væv fra bekræftede BSE-tilfælde i UK ved benyttelse af mus som model til biotest. Disse undersøgelser har hidtil alle givet negative resultater. Det er nu hensigten at repetere disse undersøgelser med benyttelse af en mere følsom biotest.

4.1.5 Har BSE oprindelse hos kvæg og er sygdommen blevet overført til får i de senere år? (tabel 1, punkt 4.1)

For at kunne behandle dette spørgsmål må følgende initiativer udvikles:

- "at udvide overvågningen af scrapie hos britiske får"
- "at undersøge det infektiøse agens fra nylige tilfælde af scrapie hos får i henseende til dets stammespecifikke egenskaber"
- "at opfodre scrapieinficeret fårehjerne til kvæg og derefter iagttage, om der opstår en BSE-lignende sygdom"

4.1.6 Kan BSE overføres oralt til svin og kyllinger? (tabel 1, punkt 4.1)

Intracerebral podning af svin med BSE-agenset medfører infektion. Peroral overførbarhed af BSE ved at give svin BSE-kvæghjerne er for øjeblikket ved at blive undersøgt i UK. Intracerebral podning af kyllinger med BSE har hidtil ikke givet sygdomssymptomer.

Det ville være interessant at påvise, om der forekommer overførsel fra svin til svin og især oralt. Det foreslås derfor at:

- "svin opfodres og indpodes hjerneekstrakt fra eksperimentelt BSE-inficerede svin"

4.1.7 Forskning i diagnosticering (tabel 1, punkt 3.2)

"Der findes stadig ikke nogen anden specifik og følsom hurtigmetode til at påvise human og animalsk SE end analyse af væv fra centralnervesystemet (CNS) ved infektivitetstest". Det foreslås derfor at:

- "udvikle en følsom test hos transgene mus, der bærer kvægtransgene eller kvæg/mus-kimære PrP-gener"
- "udforske surrogatmarkører"
- "udforske tilstedeværelsen af PrP^{sc} i mandler og milt hos mennesket"
- "udforske et anlæg til storstilet test for BSE-infektivitet hos kalve"

I denne sammenhæng får ministeriet for landbrug, fiskeri og levnedsmidler i UK foretaget infektivitetstest hos kalve (for øjeblikket den mest følsomme test for BSE-agenset) på et bredt grundlag. Biotest hos mus er ganske vist også følsomme, men vil måske ikke give udslag for lave forekomster af agenset.

Udviklingen af diagnosticeringsmetoder må underbygges af grundforskning i det infektiøse agens.

4.1.8 Inaktivering af BSE-agenset under forskellige betingelser (tabel 1, punkt 5.1)

- "Bestemmelse af BSE-infektivitets inaktiveringskinetik under betingelser, der er gængse i industrien, og forskning i andre processer"
  Dette vil gøre det muligt at bestemme, hvor effektiv inaktiveringen af BSE-agenset er ved de processer, der benyttes i levnedsmiddelindustrien og den farmaceutiske industri.

Der har været foretaget industriundersøgelser af inaktivering (fx gelatine), men de bør yderligere valideres under FAIR-programmet. Der er i løbet af 1996 indgået foreløbige resultater af en undersøgelse af inaktivering af BSE og scrapie ved destruktionsprocesser (med tilskud fra CAMAR-programmet).

4.1.9 Terapeutisk forskning (tabel 1, punkt 5.2)

Der findes ingen terapeutisk behandling for øjeblikket. Fremtidig forskning i dette emne kunne eventuelt omfatte:

- "Specifik hæmning af PrP-syntese"
- "Forhindring af omdannelse af PrP^{c} til den patologiske form PrP^{sc}

Disse spørgsmål har ikke hidtil været taget op i noget EF-forskningsprogram. Udgangspunktet må være grundforskning, der kan fastslå og identificere agensets art.

4.1.10 Kan der avles BSE-resistente kreaturer og får, og ville sådanne dyr være af praktisk værdi? (tabel 1, punkt 5.3)

Det er blevet påvist, at inaktivering af prionproteingenet (PrP-genet) ikke har nogen større skadelig virkning på mus, og inaktiveringen giver absolut beskyttelse mod sygdommen. Forskningen bør videreføres med henblik på at:

- "bestemme, om får, der er fri for prionproteinet, er levedygtige og resistente mod scrapie"
- "udvikle metoder til at avle kreaturer, der er fri for PrP"

Transgene kreaturer, der er fri for prionproteinet, kan måske være af praktisk værdi for den farmaceutiske industri.

4.2 Spørgsmål i forbindelse med grundforskning i prionsygdomme

Nedenfor er angivet emne, som fortjener yderligere undersøgelse:

4.2.1 Agensets art

Det er stadig ikke forstået, af hvilken præcis art det infektiøse agens er. Forskningen i dette emne bør intensiveres for at:

* "udrense det infektiøse agens fra BSE-inficerede kvæghjerner og analysere det" (tabel 1, punkt 2.1)
* "fremskaffe oplysninger om den tredimensionale struktur hos både PrP^c og PrP^{sc} (tabel 1, punkt 2.4)

Adskillige EF-forskningsprogrammer behandler for øjeblikket dette emne.

4.2.2 Formering af agenset

For at kunne behandle spørgsmålet om formering bør følgende emner undersøges:

* "Bestemmelse af, om PrP^c kan omdannes til det infektiøse agens in vitro" (tabel 1, punkt 2.4)
* "Bestemmelse af, hvilke andre komponenter (receptorer? osv.), der kræves for, at det infektiøse agens kan formere sig" (tabel 1, punkt 2.2).

4.2.3 Patogenese (tabel 1, punkt 2.2)

Sygdommens patogenese er endnu ikke forstået. Der bør forskes videre for at få kendskab til den præcise mekanisme for patogenesen, celletyperne og væv, som kan replikere det infektiøse agens, samt de biokemiske krav til en sådan proces.

Med hensyn til patogenesen af SE, bliver et forskningsprojekt for øjeblikket støttet på EF-plan. Projektet går ud på at vurdere prionproteinets rolle ved aktiveringen af gliaceller som det første led i den proces, der fører til endelig neurodegeneration. Der gives tilskud hertil under BIOMED 2-programmet.

4.2.4 Transport af det infektiøse agens (tabel 1, punkt 2.2)

Der bør forskes videre i spørgsmålet om transport af agenset i selve organismen for at:

° "fastslå hvor og hvordan agenset kommer ind i organismen efter fødeindtagelse"
° "fastslå hvorledes agenset passerer fra det perifere nervesystem til centralnervesystemet og omvendt".

4.2.5 Forskning i forskellige agensstammer (tabel 1, punkt 2.3)

Der bør forskes videre for at:

° "forklare hvad det er for et molekylært træk hos det infektiøse agens, der bestemmer stammespecificiteten"

Mekanismerne for prionformering og egenskaberne ved stammespecificitet er til dels ved at blive vurderet i et igangværende EF-forskningsprojekt med tilskud fra BIOMED 2-programmet.

4.2.6 Værtens modtagelighed for det infektiøse agens (tabel 1, punkt 2.6)

Der bør forskes i dette emne for at:

° "identificere de genetiske faktorer, der bidrager til modtagelighed, og bestemme inkubationstiden"
° "fastslå hvilke andre faktorer end PrP-sekvensen, der afgør artsbarrieren"

Identifikation af genetiske faktorer, som kunne bidrage til at give modtagelighed for sygdommen, er til dels ved at blive vurderet i et igangværende EF-forskningsprojekt med tilskud fra BIOMED 2-programmet.

4.2.7 PrP's naturlige funktion (tabel 1, punkt 2.4)

Hidtil er PrP's funktion ukendt. Der må forskes videre for at få større kendskab til dette proteins normale funktion og for at beskrive, hvad der sker, hvis det ikke er til stede.

5. Handlingsplan for fremtidige aktiviteter

Handlingsplanen er udarbejdet under hensyntagen til anbefalingerne i Weissmann-betænkningen og fra Den Tværfaglige Videnskabelige Komité såvel som analyser fra igangværende EF- og nationale forskningsaktiviteter. Den vil falde i to dele:

- koordinering af aktiviteter mellem medlemsstaterne
- en særlig indkaldelse af forslag for at skabe en kritisk masse ved at forene de bedste forskningscentre i Europa.

5.1 Koordinering af aktiviteter mellem medlemsstaterne (tabel 2)

Harmonisering af dataindsamling og diagnosticeringskriterier til påvisning og identifikation af sygdommen(e) i medlemsstater er uomgængeligt nødvendige for at opnå et forsvarligt sammenligningsgrundlag.

Koordineringen af aktiviteter mellem medlemsstaterne bør derfor først og fremmest sikre:

a) standardisering af sygdomsdefinitioner med henblik på indsamling af data, af dataanalyse og af informationsspredning for at sikre en passende overvågning
b) harmoniserede metoder til tidlig erkendelse og diagnosticering af sygdomme(ne)
c) løbende opdatering og formidling af videnskabelig viden på dette felt
d) gnidningløs og hurtig formidling af sådanne data
e) udløsning af et varslingssystem i tilfælde af afgørende begivenheder
f) udveksling og mobilitet omfattende videreuddannelse af forskningspersonale
g) løbende fortegnelse over forløbet af nationale forskningsprogrammer
h) fastlæggelse af harmoniserede procedurer og kvalitetskontrol af diagnosticeringsmetoder for humane og animalske SE.

I dette øjemed bør koordinering af nationale referencecentre, der er specialiserede i SE, fremmes, navnlig ved oprettelse af et net af sådanne centre med sigte på:

- udarbejdelse og benyttelse af harmoniserede kriterier for dataindsamling og -vurdering, definition af tilfælde og klassificering af sygdommen(e)
- udvikling af et effektivt, tidstro kommunikationssystem (ved edb)
- udveksling af personale.

Deltagerne skal kunne harmonisere og sammen udnytte de videnskabelige og tekniske ressourcer og tjenesteydelser, som hvert godkendt center kan byde på. Nettet bør være brugerorienteret og give europæiske forskere regelmæssig formidling af og adgang til relevante oplysnings- og uddannelsesaktiviteter.

En sådan koordinering med medlemsstaterne vil kræve aktivt input fra de relevante programudvalg.

5.2 Særling indkaldelse af forslag

Følgende forskningsemner er blevet identificeret:

5.2.1 Klinisk, epidemiologisk og social forskning i humane SE (tabel 1, punkt 7.1 i finansieringsoversigten)

Den fortsatte analyse af forekomst, kliniske træk og risikofaktorer for sygdomme af CJD-typen i europæiske lande vil sandsynligvis være af afgørende betydning for vurderingen af en eventuel forandring i forekomsten af sygdommen(e).

Der bør derfor foretages styrkelse og videreudvikling af den epidemiologiske overvågning af CJD og beslægtede sygdomme for at vurdere:

1.1 en sammenligning af agensstammer indsamlet fra patienter med CJD-varianten og BSE samt "normale" CJD-, GSSS- og FFI-stammer
1.2 forekomst (herunder reevaluering af tidligere diagnosticerede tilfælde af CJD), geografisk fordeling samt betydningen af specifikke risikofaktorer (genotype, kost, eksponering og miljø)

1.3 befolkningens bevidsthed om risiko i henseende til prionsygdomme.

5.2.2 Det infektiøse agens og dets overførselsmekanismer (tabel 1, punkt 2)

Agensets nøjagtige struktur er lige så ukendt som dets overførselsmekanismer.

Der bør forskes i, hvorledes man bedre kan beskrive agenset og de mekanismer, der indgår i den patologiske proces, for at vurdere:

2.1 beskrivelse af agenset
2.2 mekanismerne for formering, transport og patogenese, herunder klarlæggelse af eventuelle fælles forbindelser med andre neurodegenerative sygdomme
2.3 beskrivelse af de forskellige stammer, herunder sammenligning mellem scrapiestammer og BSE
2.4 strukturen af både PrP^{c} og PrP^{sc}, den normale funktion af PrO^{c} og mekanismerne for omdannelse af PrP^{c} til PrP^{sc}
2.5 grundlaget for artsbarrierer, som begrænser overførsel inden for og mellem arter
2.6 modtagelighedsfaktorerne for udvikling af animalske og humane prionsygdomme.

5.2.3 Diagnosticering af SE (tabel 1, punkt 3)

Trods det presserende behov findes der ikke for øjeblikket nogen metoder til hurtig diagnosticering. Forskning, der gør det muligt at frembringe diagnosticeringsmetoder, bør derfor intensiveres, således at der kan ske:

3.1 yderligere udvikling af cellekulturer samt vævs- og cellebanker
3.2 udvikling af hurtige og følsomme test til tidlig diagnosticering, herunder surrogatmarkører, især hos levende dyr og mennesker
3.3 udvikling af følsom test hos transgene mus, der bærer kvægtransgener eller kvæg/muse-kimære PrP-gener.

5.2.4 Risikovurdering af SE (tabel 1, punkt 4)

Epidemiologiske beviser har vakt bekymringer for, at den såkaldte CJD-variant er knyttet til indtagelse af produkter, hvori der indgår dele fra BSE-inficeret kvæg. Desuden er BSE-agenset oralt overførbart til en række arter, herunder mus, minke, katte, kvæg, får, geder og forskellige andre drøvtyggere. For at foretage et estimat af risikoen for overførsel af sygdommen bør der sættes ind på nedenstående felter:

4.1 en vurdering af SE-overførselsmekanismer (herunder oral overførsel) fra kvæg til andre produktionsdyr og mennesker, miljøvektorer, som f. eks. mider
4.2 et udvidet overvågningsprogram for BSE og beslægtede sygdomme
4.3 identifikation af latent sygdom hos kvæg
4.4 bestemmelse af infektivitetstitre i kreaturvæv og produkter afledt af kvæg, som indgår i fødevarekæden eller anvendes i farmaceutiske produkter og kosmetiske midler
4.5 den potentielle eksponering af menneskepopulationen
4.6 bestemmelse af graden af kødkontaminering via hjerne/rygmarv ved gængse slagteprocesser
4.7 bestemmelse af reaktioner på oral fodring og intracerebral podning af BSE-agenset hos primater, og af om flere ganges dosering er akkumulativ
4.8 undersøgelse af eventuelle biologiske mekanismer for maternel overførsel af BSE

5.2.5 Behandling og forebyggelse af SE (tabel 1, punkt 5)

Der findes ingen terapeutiske behandlinger for øjeblikket. Forskningen i dette emne må styrkes for at muliggøre:

5.1 Vurdering og udvikling af inaktiveringsmetoder, der for øjeblikket benyttes i industrien (levnedsmidler, farmaceutiske produkter, kosmetik)
5.2 udvikling af metoder til terapeutisk behandling
5.3 udvikling af metoder til at avle kreaturer og får, som er fri for PrP, og vurdering af sådanne dyrs praktiske værdi

6. Prioritering og finansielle ordninger

Den Europæiske Union har været involveret i SE-forskning siden 1990. Dette initiativ har resulteret i tilskud til 11 forskningsprojekter under forskellige EF-forskningsprogrammer (CAMAR, BIOMED 1 og 2, BIOTECH 1 og AIR) med et samlet budgetbeløb på 3 545 mio. ECU (2 120 mio. ECU under det andet og tredje rammeprogram og 1 425 mio. ECU under det fjerde rammeprogram).

Tabel 1 viser de samlede, skønnede omkostninger og supplerende midler, der kræves til forskningsprioriteterne på felterne BSE og prionassocierede sygdomme i perioden 1997-1998.

Den ekstraordinære indkaldelse af tilbud (skitseret i punkt 5) identificerer fem prioritetsemner på SE-feltet, hvortil der bør bevilges yderligere beløb..

Opdelingen pr. forskningsemne er foretaget ud fra den antagelse, at mindst et forskningsprojekt og i adskillige tilfælde flere end et bør støttes, for at de skitserede forskningsprioriteter kan gennemføres fuldt ud.

Et EF-forskningsprojekt omfatter normalt indtil fem forskningslaboratorier med et gennemsnitligt årligt tilskud til hver laboratorium på 100 000 ECU. Det er påvist, at dette beløb dækker en videnskabsmands løn (66 000 ECU/år), det halve af en teknikers løn (20 000 ECU/år) og udgifterne til de forbrugsgoder og det udstyr, der kræves, for at laboratoriet kan udøve sine forskningsopgaver.

Ved gennemførelsen af en samordnet aktion, hvor hovedmålet er at dele oplysninger og samle forskellig ekspertise og metodikker, skønnes det gennemsnitstilskud, der anses for nødvendigt til at gennemføre arbejdet, at være 10 000 ECU til hvert laboratorium om året. Dette beløb vil for hvert laboratorium dække rejseomkostningerne i forbindelse med møder, kortvarig udveksling af personale og udveksling af materiale.

Til gennemførelsen af et centraliseret anlæg kan EF-tilskuddet omfatte 100% af omkostningerne ved de tjenester, det centraliserede anlæg yder til forskningscentre, universiteter, virksomheder og foretagender, der deltager i omkostningsdeling og samordnede aktiviteter. Et sådant anlæg defineres som et enkelt, generelt serviceredskab for andre projekter, hvortil der ydes tilskud under den særlige handlingsplan, for at muliggøre standardisering, fælles eksperimenter, dataindsamling og analyse med adgang til særlige produkter, eksperimentelle materialer, specialiserede tjenester (fx ekspertise i primatforskning),

6.1 Samlede skønnede omkostninger og supplerende midler, der kræves til den ekstraordinære indkaldelse af forslag

I tabel 1 punkt 7.1 i finansieringsoversigten gives et overslag over de samlede økonomiske ressourcer, der kræves til gennemførelse af hvert af de i den ekstraordinære indkaldelse angivne forskningsemner. Disse omfatter:

6.1.1 Klinisk og epidemiologisk forskning i humane SE

Dette forskningsemne vil blive gennemført under BIOMED 2-programmet, der er det væsentligste særprogram hvad forskning i humane SE angår

For øjeblikket er BIOMED 2-programmet praktisk taget afsluttet, da alle indkaldelser af tilbud har fundet sted. Der vil derfor ikke kunne forudses strategier til overførsel af finansielle midler. Det forventes dog, at et enkelt projekt som følge af den seneste indkaldelse af forslag i BIOMED 2, vil kunne få et tilskud.

For at kunne gennemføre disse forskningsemner fuldt ud kræves der derfor yderligere midler.

6.1.2 Det infektiøse agens og dets overførselsmekanismer

Gennemførelsen kunne ske med de tre særprogrammer (BIOMED 2, BIOTECH 2 og FAIR), alt efter de særlige emner, der skal behandles.

De igangværende forskningsaktiviteter på dette felt under BIOMED 2-programmet behandler til dels spørgsmål som prionsygdommes patogene mekanismer, det normale og abnorme prionproteins struktur, basis for artsbarrierer og modtagelighedsfaktorer for udvikling af humane prionsygdomme med et samlet EF-tilskud på 1 425 mio. ECU. Desuden forventes der som følge

af anden indkaldelse af forslag til BIOMED 2-programmet (frist den 17. juni 1996) en yderligere budgetforpligtelse.

Under BIOTECH 2- og FAIR-programmerne, kunne begrænsede midler overføres for at behandle særlige spørgsmål såsom prionagensets formeringsmekanismer, transport og patogenese.

For fuldt ud at gennemføre forskning i dette emne er supplerende midler påkrævet.

6.1.3 Diagnosticering af SE

Dette forskningsemne gennemføres under de tre programmer. Der er ikke for øjeblikket nogen EF-forskningsaktiviteter, der gennemfører de skitserede prioriteter.

De igangværende indkaldelser af forslag under BIOMED 2- og FAIR-programmerne kunne mobilisere midler med henblik på at behandle spørgsmålet om udvikling af hurtige og følsomme test til tidlig diagnosticering. Desuden kunne et skønnet samlet budget overføres til dette forskningsemne fra BIOTECH 2- og FAIR-programmerne.

Til en korrekt gennemførelse kræves der derfor supplerende midler .

6.1.4 Risikovurdering af SE

De pågældende forskningsemner er omfattet af BIOMED 2-, BIOTECH- og FAIR-programmerne.

Der er ikke for øjeblikket nogen forskningsaktivitet i gang under EF-forskningsprogrammerne, som behandler dette emne.

Muligheden for at overføre midler fra FAIR-programmet til dette område kan imødeses. Dette initiativ vil muliggøre tilskud til projekter, der behandler emner som vurdering af BSE-overførselsmekanismer, bestemmelse af infektivitetstitrene i kreaturvæv eller vurdering af risikoen for maternel overførsel af BSE.

For fuldt ud at gennemføre det vigtige aspekt, som overførselsmekanismerne for BSE (herunder oral overførsel) udgør, og hvor undersøgelser på primater kan være nødvendige (BIOMED 2), kræves der supplerende midler.

6.1.5 Behandling og forebyggelse af SE

Dette emne omfatter forskningsarbejde med sigte på at udvikle inaktiveringsprocesser, terapeutiske præparater og forebyggelsesstrategier og kunne udvikles under de tre særprogrammer (BIOMED 2, BIOTECH og FAIR), alt efter det særlige emne, der skal behandles.

Der er ikke for øjeblikket nogen EF-forskningsaktivitet i gang, som behandler disse emner.

Det forventes at være muligt at overføre midler til FAIR-programmet, som vil muliggøre tilskud til forskning i dette emne.

For fuldt ud at gennemføre de krævede opgaver, anses supplerende midler for nødvendige.

6.2 Samlede skønnede omkostninger og supplerende midler, der kræves til koordinering af aktiviteter mellem medlemsstaterne

De samlede anslåede omkostninger, der kræves for fuldt ud at gennemføre denne aktivitet, baseret på at et laboratorium fra hver medlemsstat deltager, et angivet i tabel 2, pkt. 7.1 i finansieringsoversigten.

SKØN OVER SAMLEDE OMKOSTNINGER OG SUPPLERENDE MIDLER, DER KRÆVES FOR AT BEHANDLE FORSKNINGSPRIORITETER PÅ FELTET BSE OG SUBAKUTTE SPONGIFORME ENCEPHALOPATIER (1997-1998)

TABEL 1

Forskningsemne	Prioritet	Skøn over samlede omkostninger** (mio. ECU)	Nuværende EF-tilskud*** (mio. ECU)	Udsigter til EF-tilskud (mio. ECU)	Eventuelle EF-midler ved overførsel (mio. ECU)	Krævede supplerende midler** (mio. ECU)
1. Klinisk, epidemiologisk og social forskning i humane SE						
1.1 Sammenligning af agensstammer indsamlet fra CJD-patienter og normale stammer af CJD, GSSS og FFI □*	A	1,5				1,5 Biomed
1.2 Forekomst (herunder reevaluering af tidligere diagnosticerede tilfælde af CJD), geografisk fordeling og specifikke risikofaktorers rolle (genotype, kosteksponering, miljø) □*	A	2,0		0,5 Biomed		1,5 Biomed
1.3 Identificeringsprocessen ved mistanke om forekomster og overvågningssystemets følsomhed	A	0,5				0,5 Biomed
1.4 Forskning i befolkningens opfattelse af risiko i forbindelse med prionsygdomme □	A	0,5				0,5 Biomed
		I alt: 4,5		I alt: 0,5		I alt: 4,0
2. Det infektiøse agens og dets overførselsmekanismer						
2.1 Beskrivelse af agenset □*	A	2,5				2,5 Biotech/Fair
2.2 Mekanismer til formering, transport og patogenese (med særlig vægt på eventuel oral overførsel), herunder klarlæggelse af eventuelle fælles forbindelser med andre neurodegenerative sygdomme □*	A	4,8	0,4 Biomed	0,4 Biomed	0,5 Biotech	3,5 Biotech Biomed/Fair 0,5
2.3 Beskrivelse af de forskellige stammer, sammenligning af scrapiestammer og BSE-stammer □*	A	0,8			0,3 Fair	Biomed/Biotech
2.4 PrP^c's og PrP^{sc}'s struktur, PrP^c's normale funktion og mekanismerne for omdannelse af PrP^c til PrP^{sc} in vitro □*	A	1,5	0,5 Biomed	0,5 Biomed		0,5 Biomed/ Biotech
2.5 Grundlaget for artsbarrieren, der begrænser overførsel inden for og mellem arter □*	A	1.4	0,5 Biomed	0,4 Biomed		0,5 Biomed/ Biotech
2.6 Modtagelighedsfaktorer, der indgår i udviklingen af animalske og humane prionsygdomme □*	A	1.1	0,1 Biomed		0,5 air	0,5 Biomed
		I alt: 12,1	I alt 1,5	I alt 1,3	I alt 1,3	I alt: 8,0
3. Diagnosticering af SE						
3.1 Videreudvikling af cellekulturer samt væv- og cellebanker □*	A	1,0			0,5 Biotech	0,5 Biotech
3.2 Udvikling af følsomme hurtigmetoder til tidlig diagnosticering, herunder surrogatmarkører, navnlig hos levende dyr og mennesker □*	A	7,6		2,0 Fair 0,6 Biomed	1,5 Fair	3,5 Fair/Biom/ Biotech
3.3 Udvikling af følsomme biotest hos transgene mus □*	A	1,3			0,5 Fair	0,8 Biotech/Fair
		I alt: 9,9		I alt 2,6	I alt 2,5	I alt: 4,8

4. *Risikovurdering af SE*						
4.1 Vurdering af overførselsmekanismerne for SE (herunder oral overførsel) fra dyr til andre produktionsdyr og mennesker □*	A	4,5				4,5 Biomed/Fair
4.2 Udvidelse af programmet for overvågning af BSE og beslægtede sygdomme □*	A A	2,0 2,0			2,0 Fair	2,0 Fair****
4.3 Identifikation af latent sygdom hos kvæg*						
4.4 Bestemmelse af infektivitetstitrene i kvægvæv og kvægprodukter, der indgår i fødevarekæden eller anvendes til fremstilling af farmaceutiske produkter eller kosmetiske midler□*	A A	3,5 0,5			1,5 Fair	2,0 Fair/Biotech 0,5 Biomed
4.5 Potentiel eksponering af menneskepopulationen □*						
4.6 Bestemmelse af omfanget af kødkontaminering med hjerne/rygmarv ved gængse slagteprocesser *	A	0,5			0,5 Fair	
4.7 Bestemmelse af reaktioner på BSE-agenset ved oral fodring og intracerebral podning og om flere ganges dosering er akkumulativ*;	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
4.8 Undersøgelse af de eventuelle biologiske mekanismer for maternel overførsel af BSE*	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
		I alt: 15			I alt 5,0	I alt: 10
5. *Behandling og forebyggelse af SE*						
5.1 Vurdering og udvikling af inaktiveringsmetoder, der er gængse i industrien* (levnedsmidler, farmaceutiske produkter, kosmetik)	A	1,7			1,0 Fair	0,7 Fair/Biotech
5.2 Udvikling af terapeutiske metoder □*	A	2,0				2,0 Biomed/ Biotech
5.3 Avl af kreaturer og får, som er fri for PrP □*	C	0,5				0,5 Fair
		I alt: 4,2				I alt: 3,2
I ALT		45,7	1,5	4,4	9,8	30,0

Prioritetsrækkefølgen er er A > B > C

* Weissmann-betænkningen

□ Baggrund for forslaget til et europæisk initiativ på forskningsministrenes møde i Rådet den 7. oktober 1996

** Ud fra følgende antagelse: 100 000 ECU pr. laboratorium om året (1 forsker i 12 mdr. = 66 000 ECU, 1/2 tekniker i 12 mdr. = 20 000 ECU, forbrugsgoder og udstyr)

*** EF-tilskud under fjerde rammeprogram

**** I samarbejde med de nationale myndigheder

SKØN OVER SAMLEDE OMKOSTNINGER OG SUPPLERENDE MIDLER, DER KRÆVES FOR KOORDINERING AF AKTIVITETER MELLEM MEDLEMSSTATERNE PÅ FELTET BSE OG SUBAKUTTE SPONGIFORME ENCEPHALOPATIER (1997-1998)

TABEL 2

Forskningsemne	Prioritet	Skøn over samlede omkostninger** (mio. ECU)	Nuværende EF-tilskud*** (mio. ECU)	Udsigter til EF-finansiering (tilskud (mio. ECU)	Eventuelle EF-midler ved overførsel (mio. ECU)	Krævede supplerende midler** (mio. ECU)
A. standardisering af sygdomsdefinitioner med henblik på indsamling af data, af dataanalyse og af informationsspredning for at sikre en passende overvågning	A	1,00				1,00
B. Harmoniserede metoder til indsamling af data, især til overvågning, tidlig påvisning og diagnosticering □	A	0,50				0,50
C. Løbende opdatering og formidling af videnskabelig viden på dette felt □	A	0,35				0,35
D. Gnidningsløs og hurtig formidling af sådanne data □	A	0,35				0,35
E. Udløsning af et varslingssystem i tilfælde af afgørende begivenheder □	A	0,35				0,35
F. Udveksling og mobilitet, herunder træning af forskningspersonale □	A	0,60				0,60
G. Løbende oversigt over forløbet af nationale forskningsprogrammer □	A	0,35				0,35
H. Harmonisering af og kontrol med diagnosticeringsmetoder for humane og animalske SE □	A	1,50				1,50
I ALT		5,0				5,0

□ Baggrund for forslaget til et europæisk initiativ på forskningsministrenes møde i Rådet den 7. oktober 1996

** For område A og H ud fra følgende antagelse: ca. 75 000 ECU pr. laboratorium for hver medlemsstat og associerede lande i to år (1/2 forsker, forbrugsgoder, rejseudgifter og udstyr) og 10 000 ECU yderligere til det laboratorium, der står for den overordnede koordinering
For område B, C, D, F ud fra følgende antagelse: ca. 20 000 ECU pr. laboratorium i hver medlemsstat og associerede lande i to år (1/4 forsker, tekniker, udstyr, forbrugsgoder og rejseudgifter)
For område F ud fra følgende antagelse: ca. 35 000 ECU pr. laboratorium i hver medlemsstat og associerede lande i to år

BILAG 1

OVERSIGT OVER NATIONALE FORSKNINGSAKTIVITETER
PÅ BSE/CJD-FELTET

MEDLEMSSTATER

1. **Østrig**

Forskningen i spongiforme encephalopatier (SE) i Østrig er koncentreret i afdelingen for neuropatologi og neurokemi på instituttet for neurologi ved Wiens universitet.

De væsentligste forskningsemner på dette center omfatter epidemiologien (afdelingen har foretaget en epidemiologisk undersøgelse af forekomsten af CJD i Østrig) og neuropatologien af humane SE (CJD og Gerstmann-Straussler-Scheiker (GSS).

Desuden koordinerer denne afdeling et EF-forskningsprogram, hvori der indgår 100 europæiske neuropatologiske og grundforskningslaboratorier, der beskæftiger sig med neuropatologisk diagnosticering af humane SE og vævsbaseret forskning heri. Dette net har defineret kriterier for neuropatologisk diagnosticering af humane SE og hvorledes væv skal behandles i forbindelse med disse patologier.

2. **Belgien**

Dette land er involveret i forskning på SE-feltet i følgende emner:

* Epidemiologisk overvågning af BSE/scrapie, som finansieres af landbrugsministeriet.

Der er ikke på dette tidspunkt noget særprogram for SE.

3. **Danmark**

Der findes ikke noget særprogram for SE for nærværende. Et nyt landsregister over CJD-tilfælde er blevet oprettet, og der vil blive udviklet et program for mutationsscreening med hensyn til PrP.

4. **Finland**

Forskningen på dette felt fokuserer på følgende emner:

* Neuropatologi af humane SE
* Overvågning af humane SE (den kendte form for CJD)
* Molekylærpatologi af SE

Dette arbejde foregår på Helsinkis universitet. Der er ikke på dette tidspunkt noget særprogram på dette felt.

5. **Frankrig**

Der blev oprettet et nationalt referencecenter for animalske SE i 1990 (CNEVA, Lyon). Der blev nedsat en national rådgivende ekspertkomité for SE i 1996.

Der er 16 laboratorier, der arbejder på feltet prionsygdomme. De væsentligste forskningsemner omfatter:

* Beskrivelse af de franske BSE-stammer (CNEVA, Lyon)
* Beskrivelse af PrP-genets polymorfi forbundet med resistens mod scrapie (INRA, Toulouse)
* Beskrivelse af antallet af inficerede kreaturer i en besætning, hvor et enkelt tilfælde er blevet identificeret
* Forskning i nye diagnosticeringsmetoder (CNEVA, Lyon)
* Forskning vedrørende kriterier for inaktivering i kød- og benmel i forskellige destruktionssystemer (CNEVA, INRA, CEMAGREF - skal igangsættes)
* Overførselsundersøgelser (med benyttelse af transgene dyr) og undersøgelser af agensets struktur og PrP's funktion. Disse undersøgelser omfatter:

    - Undersøgelse af immunsystemets rolle i prionagensets udvikling på tidlige infektionsstadier
    - PrP's rolle i sygdommens udvikling
    - In vitro-undersøgelser af normale og patologiske PrP ved brug af en cellemodel
    - Konformationsundersøgelser af PrP-struktur
    - Cellelokalisering af normale og patologiske PrP og strukturen af amyloidplader
    - Forskning - ved brug af to eksperimentelle modeller - i mulighederne for at blokere akkumulering af PrP på forskellige sygdomsstadier
    - Analyse af sygdommens overførselsmekanismer

* Epidemiologisk forskning omfattende forskning i risikofaktorer for udvikling af SE (genetiske, kost, miljø)

    - Overvågning af CJD og beslægtede sygdomme
    - Forskning i genetiske faktorer, der begunstiger udviklingen af SE, og sammenligning med Alzheimer og beslægtede sygdomme
    - Genetisk og klinisk opfølgning af en kohorte på 1 000 individer, der får væksthormoner, som tilsyneladende er kontamineret med det infektiøse agens (1984-1985), hvoraf der er blevet diagnosticeret 35 tilfælde af CJD

Ovennævnte arbejder foregår følgende steder: CNRS, enhed 9026 (Bordeaux), 2420 og 2431 (Gif sur Yvette) og 9045 (Villejuif), INSERM, enhed 415 (Lille), 153 og 360 (Paris), 180 og 431 (Montpellier), INRA (Jouy-en-Josas, Tours, Toulouse) og CEA-DSV (Fontenay-aux-Roses).

6. **Tyskland**

Forskningen i overførbare SE i Tyskland får tilskud fra ministerierne for forskning, sundhed og landbrug. De vigtigere forskningsemner omfatter såvel animalske som humane SE i følgende emner:

* PrP's struktur og funktion, herunder det infektiøse prionproteins struktur og strukturomdannelse og kortlægning af strukturen

* Patogenese, funktion og terapi, herunder undersøgelser af SE's patogene mekanismer i cellekulturer af PrP%-mus, benyttelse af PrP%-mus som et eksperimentelt system for undersøgelse af prionproteiners infektivitet og cellebiologi, beskrivelse af de prionproteinsekvenser, der er årsag til sygdommen, samt prioninfektioners kemoprofylakse og kemoterapi

* Diagnosticering og overførsel, herunder fastsættelse af metoder til titrering af cellekulturer for at påvise scrapieagenset, oral infektion af hamstere med scrapieagenset og produktion af antistoffer mod prionproteiner hos såvel mennesker som dyr

Dette arbejde foregår på Deutsches Primatenzentrum og instituttet for neuropatologi (Göttingen), DKFZ (Heidelberg), Robert Koch Institut (Berlin), instituttet for molekylærbiologi (München), forbundsforskningsinstituttet

for virussygdomme hos dyr (Tübingen), instituttet for fysiologisk kemi (Mainz), instituttet for fysisk biologi (Düsseldorf) og GBF, strukturforskning (Braunschweig).

7. **Grækenland**

Forskning på SE-feltet udvikles inden for nedenstående emner:

* Sammenlignende undersøgelse af kulhydrater i BSE-angrebne og normale kohjerner
* Forbedring af diagnosticeringen af scrapie og undersøgelse af det infektiøse scrapieagens
* Beskrivelse af det infektiøse BSE-agens. På dette område er universitetet i Thessaloniki (afdelingen for farmakologi) koordinator af et EF-forskningsprojekt. Desuden deltager dette laboratorium i tre andre EF-forskningsprojekter.

Sponsorer er den græske landsforskningsfond, det græske udviklingsministerium og landskontoret for programmering i Cypern.

Der findes ikke for øjeblikket nogen særprogrammer for SE.

8. **Irland**

Forskningen på dette felt udvikles hovedsagelig på Veterinary Research Laboratory Abbottown (Dublin) og Zoology Department University College of Dublin.

Hovedemnet for forskning omfatter udvikling af polyklone kaninantisera til et antal syntetiske PrP-peptider, som er blevet vurderet immunhistokemisk for deres evne til at differentiere BSE- og scrapieangrebne væv fra negative væv.

Der er fo nyligt oprettet en videnskabelig komité, der skal fastlægge prioriteterne på dette felt.

9. **Italien**

Italien foretager forskning på dette felt inden for to hovedemner:

° Overvågning

- Epidemiologien af CJD og andre prionrelaterede encephalopatier hos mennesker og dyr
- Identifikation af patienter med mutationer og/eller polymorfier i PrPN-genet
- Indsamling af oplysninger om CJD-patienter på udvalgte institutioner og undersøgelser af familiegrupper med identifikation af genotyper og eventuelle genmutationer.

* Neuropatologi og grundforskning

- Identifikation af nye fenotyper for disse sygdomme
- Undersøgelse af syntetiske PrP-peptider, biologiske effekter, fysisk-kemiske egenskaber, der er relevante for biologi, interaktion med plasmamembraner
- Undersøgelse af celler med muterede PrP-fragmenter
- Interaktion mellem medikament og amyloid in vitro og in vivo

Landsforskningsrådet (CNP) har nyligt lanceret et strategisk forskningsprojekt i BSE, der omfatter følgende emner:

° Fysiopatologien af SE
° Forskning i overførselsmekanismer mellem italienske racer

Sundhedsministeriet sponsorer via instituttet for zooprofylakse og husdyrsygdomme et program for integrative foranstaltninger til permanent overvågning af BSE.

Istituto Superiore di Sanità giver tilskud til landsregistret for CJD-overvågning (koordinator: prof. M. Pocchiari).

De to vigtigste institutioner i Italien, som udvikler forskning på dette felt, er Istituto Superiore di Sanità (Rom) og Istituto Neurologico Carlo Besta (Milano).

10. Nederlandene

Hovedemnerne for forskning på SE-feltet omfatter:

- Udvikling af redskaber til udvikling af diagnosticeringsmetoder for scrapie og BSE
- Antigenundersøgelser af bovint prionprotein
- Immunhistokemisk påvisning af PrP i hjernen til scrapiediagnosticering
- Immunhistokemisk påvisning af prionprotein i lymfevæv fra døde og inficerede får
- Genetisk resistens mod scrapie

Ovenstående arbejde foregår på instituttet for dyrevidenskab og -sundhed (ID-DLO) i Lelystad. Desuden er dette institut koordinator af et EF-forskningsprogram med henblik på at vurdere den rolle, PrP^{sc} spiller i aktivering af neurogliaceller.

Dette land har tillige via arbejdet på afdelingen for epidemiologi og biostatistikker (Erasmusuniveritet, medicinsk institut) været dybt involveret i den epidemiologiske CJD-overvågning som led i EF-forskningsprojektet for overvågning af denne sygdom.

Det nederlandske sundhedsråd er ved at forberede en strategi for forskning i SE, som snart vil foreligge.

11. Portugal

Der er nyligt etableret et landsprogram for overvågning af scrapie. Desuden bliver grundlaget for udvikling af et CJD-landsregister udarbejdet.

12. Spanien

Der findes ikke for tiden noget særprogram for SE-forskning. Dette land har som observatør deltaget i det europæiske CJD-overvågningsnet og er ved at oprette et landsregister for sygdommen.

13. Sverige

Der er ikke noget særprogram for SE. Der forekommer ikke BSE og kun få tilfælde af scrapie.

14. Det Forenede Kongerige

Prioriteterne for landets forskning i animalske SE er for øjeblikket baseret på specifikke behov, efterhånden som de identificeres, og på rådgivning fra Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC).

Det program, Ministry for Agriculture, Fisheries and Food (MAFF) kører, suppleres af forskningsprogrammer under Biotechnological and Biological Science Research Council (BBSRC), Medical Research Council (MRC), Department of Health og Wellcome Trust.

Disse grupper koordineres ved forbindelser på adskillige trin, senest ved Transmissible Spongiform Encephalopathy Research and Development Funders Coordination Group under forsæde af Department of Health.

Der behandles fem hovedemner (som defineret i SEAC-betænkningen af 1995), der omfatter både humane og animalske prionsygdomme:

2 c

a) Agensets art

Forskning i dette emne sponsores af MAFF, BSEP, BBSRC, MRC, BBSRC/MRC Core og Wellcome Trust. De involverede institutter omfatter universiteterne i Edinburgh og Reading, Imperial College of Science, Technology and Medicine i London, Animal Health Trust og Institute for Animal Health.

b) Patologiske forandringer

Forskning i dette emne foregår på universiteterne i Edinburgh, Birmingham og Nottingham, Imperial College of London, Institute of Zoology og Central Veterinary Laboratory (CVL). Sponsorerne omfatter MAFF, BBSRC/MRC, MRC, BSEP og Wellcome Trust.

c) Overførselsundersøgelser, herunder transgene dyr

Der foretages omfattende forskning i dette emne af Institute for Animal Health, Neuropathogenesis Unit (NPU, Edinburgh), University of Cambridge og Imperial College of London, CVL, Scottish Agricultural College og Agricultural Development Advisory Board. Sponsorerne omfatter MAFF, BSEP, BBSRC/MRC Core og Wellcome Trust.

d) Bekæmpelse af BSE-epizooti

Forskningen i dette emne sponsores hovedsagelig af MAFF, NPU, CVL, Agricultural Development Advisory Board og University of Edinburgh.

e) Spørgsmål vedrørende anvendt forskning, herunder CJD-overvågning

CJD har været under overvågning på landsplan siden 1990. Dette foregår på National CJD Surveillance Unit (Edinburgh), NPU, CVL og Imperial College of London, St. Mary's Hospital), og støttes især af MAFF, Department of Health, Scottish Home and Health Department (HHD), EC og MRC.

Der er i dette land nyligt lanceret et særligt koordineringsprogram for SE (Coordination Programme on Health Aspects of Transmissible Spongiform Encephalopathies) med større tilskud fra Agricultural Ministry, Medical Research Council og Wellcome Trust.

MRC har sammen med Department of Health foreslået et 10-årsinitiativ, der skal udvikles i to 5-års faser. Initiativet skal styrke forskningskapaciteten (kompetence og infrastruktur), øge samarbejdet mellem eksisterende videncentre og forbedre forståelsen af prionsygdomme og tilknyttede risici hos offentligheden og fagfolk inden for sundhedsvæsenet.

Man er nyligt gået i gang med at indkalde forslag til bestemte emner. Programmet er stærkt målrettet mod menneskers sundhed med en bred biologisk indfaldsvinkel.

De videnskabelige hovedemner er:

* Molekylære, cellulære, genetiske og funktionelle fremgangsmåder til at forklare mekanismerne for TSE-overførsel, PrP-replikation, patogenese og klinisk udvikling
* Integrerede molekylære, epidemiologiske og kliniske fremgangsmåder til at forstå årsagen/årsagerne til sporadisk CJD
* Det biologiske og epidemiologiske forhold mellem BSE og CJD og atypiske demens
* Tidlig sygdomsudvikling og diagnosticering hos levende individer
* Analyse, opfattelse og kommunikation af risiko i forbindelse med CJD
* Det normale PrP's biologiske funktion
* Prionproteiners molekylære struktur
* Rationelle fremgangsmåder til at udvikle terapi

ASSOCIEREDE LANDE OG TREDJELANDE

1. **Norge**

Der er nyligt foreslået et forskningsprogram på feltet animalske og humane SE. Programmet omfatter:

° Det norske kollegium for veterinærmedicin

- Undersøgelser af udbredelsen af scrapieforandringer i scrapieangrebne besætninger
- Genetisk disposition for scrapie i norske besætninger
- Sammenlignende undersøgelser af scrapieagenset absorption og persistens i tarm- og lymfevæv hos får og CJD hos mennesker
- Sammenlignende undersøgelser af post mortem-forandringer i scrapieangrebne får og CJD hos mennesker

- Undersøgelse af den genetiske disposition i fårebesætninger for faktorer, der indgår i prionproteiners normale funktion og sygdommens udvikling

° Centrale veterinærlaboratorier

- Udvikling af følsomme metoder til påvisning af prionproteiner in vivo
- Epidemiologiske undersøgelser af risikofaktorer ved udbrud af scrapie i fårebesætninger

° Landsinstituttet for folkesundhed

- Epidemiologiske undersøgelser af risikofaktorer, der indgår i udviklingen af CJD hos mennesker
- Forbedret overvågning af CJD og andre humane SE i Norge ved at fastlægge kriterier for diagnosticering
- Udvikling af samarbejsmodeller mellem human- og veterinærmedicin på prionsygdomsområdet

De tre nævnte institutioner vil stå for gennemførelsen af den foreslåede plan.

2. **Island**

Der er i Island ganske særligt kendskab til scrapies patologi og epidemiologi, da scrapie har været endemisk i nogle dele af dette land. Det arbejde, der er foretaget på instituttet for eksperimentel patologi i Keldur har dannet grundlag for udryddelsesprogrammet for scrapie i Island.

Dertil kommer, at der er ved at blive gennemført to nye forskningsemner:

° Forskning af priongengenotypers effekt på scrapiemodtagelighed hos islandske får
° Undersøgelser af mutationer og DNA-polymorfi hos tre CJD-patienter på Island

3. **Schweiz**

° Der er to referencecentre for humane og animalske SE
° In situ hybridisering og immunkemi for PrP i BSE (instituttet for animalsk neuropatologi i Bern)
° Sammenlignende undersøgelse af tilfælde/risikovurdering af BSE i Schweiz (instituttet for virologi og immunprofylakse i Mittelhaüsem).

FINANSIERINGSOVERSIGT

1. Foranstaltningens betegnelse

Meddelelse fra Kommissionen til Rådet vedrørende forskning i bovin spongiform encephalopati (BSE) og subakutte spongiforme encephalopatier.

2. Budgetpost

Fjerde rammeprogram : Bioteknologi - B6 7141
Biomedicin - B6 7142
Landbrug og fiskeri - B6 7143

3. Retsgrundlag

Rådets beslutning 94/912/EF af 15. december 1994 om et særprogram for forskning og teknologisk udvikling, herunder demonstration, inden for bioteknologi. Rådets beslutning 94/913/EF af 15. december 1994 om et særprogram for forskning og teknologisk udvikling, herunder demonstration, inden for biomedicin og sundhed. Rådets beslutning 94/805/EF af 23. november 1994 om et særprogram for forskning, teknologisk udvikling og demonstration inden for landbrug og fiskeri.

Rådets og Europa-Parlamentets afgørelse 616/96/EF af 25. marts 1996.

4. Beskrivelse af foranstaltningen og dens mål

Trods en betydelig indsats inden for såvel grundforskning som anvendt forskning i bovin spongiform encephalopati (BSE) og subakutte spongiforme encephalopatier er det hidtil ikke lykkedes at identificere arten af det infektuøse agens for disse sygdomme, og der er stadig mange faktorer i SE-epidemiologi, som kræver forklaring.

Med henblik på en effektiv bekæmpelse af disse sygdomme er det nødvendigt at identificere disse faktorer. Det er derfor af væsentlig betydning at koncentrere og stimulere forskningsbestræbelser på EF-plan og at mobilisere nye forskningshold for at opnå en kritisk masse.

Det grunlæggende formål med denne meddelelse er at intensivere forskningen i bovin spongiform encephalopati (BSE) og subakutte spongiforme encephalopatier.

Målsætningen indebærer at der sættes ind på to felter :

- koordinering af de enkelte staters forskning
- lancering af nye forskningsaktiviteter udvalgt på grundlag af en ekstraordinær indkaldelse af forslag begrænset til emnerne klinisk og epidemiologisk forskning, det smittebærende agens og overførelsesmekanismerne, diagnostik, risikoevaluering, behandling og forebyggelse.

5. **Klassifikation af udgifterne**

Ikke-obligatoriske udgifter/opdelte bevillinger

6. **Udgifternes art**

° Til foranstaltninger med omkostningsdeling bestående af forsknings- og demonstrationsprojekter overstiger EU's deltagelse ikke 50%.

° Universiteter, højere læreanstalter og andre forskningscentre, der deltager i forsknings- og demonstrationsprojekter, og som efter Kommissionens opfattelse ikke har et analytisk bogholderi der sætter dem i stand til at opgive deres samlede omkostninger med tilstrækkelig præcision, kan få godtgjort 100% af tillægsomkostningerne.

° Til samordnede foranstaltninger ydes et tilskud på op til 100% af tillægsomkostningerne

7. **Finansielle virkninger**

7.1. Beregningsmetode for de samlede omkostninger ved foranstaltningen (i mio. ECU)

Bevillingerne til gennemførelse af de i pkt. 4 angivne mål indgår i den forhøjelse der er stillet forslag om i "Forslag til Europa-Parlamentets og Rådets afgørelse om anden tilpasning af afgørelse nr. 1110/94/EF (som tilpasset ved afgørelse 616/96/EF) om fjerde rammeprogram for det Europæiske Fællesskabs indsats inden for forskning, teknologisk udvikling og demonstrationsaktioner (1994-1998)" der er forelagt Europa-Parlamentet og Rådet under den fælles beslutningsprocedure og er betinget af budgetmyndighedens tildeling af midlerne.

Nærværende finansieringsoversigt vedrører kun fordelingen i forpligtelses- og betalingsbevillinger fra 1997 til 1999+ af følgende beløb:

	Koordinering af forskningsaktiviteter	**Prioriteret forskning**	**Total**
Bioteknologi		7,5	7,5
Biomedicin og sundhed	3,5	12,5	16
Landbrug og fiskeri	1,5	10	11,5

Dette samlede overslag kan opdeles i henhold til tallene i tabel 1 og 2 i det følgende (kun vejledende).

SKØN OVER SAMLEDE OMKOSTNINGER OG SUPPLERENDE MIDLER, DER KRÆVES FOR AT BEHANDLE FORSKNINGSPRIORITETER PÅ FELTET BSE OG SUBAKUTTE SPONGIFORME ENCEPHALOPATIER (1997-1998)

TABEL 1

Forskningsemne	Prioritet	Skøn over samlede omkostninger** (mio. ECU)	Nuværende EF-tilskud*** (mio. ECU)	Udsigter til EF-tilskud (mio. ECU)	Eventuelle EF-midler ved overførsel (mio. ECU)	Krævede supplerende midler** (mio. ECU)
1. Klinisk, epidemiologisk og social forskning i humane SE						
1.1 Sammenligning af agensstammer indsamlet fra CJD-patienter og normale stammer af CJD, GSSS og FFI □*	A	1,5				1,5 Biomed
1.2 Forekomst (herunder reevaluering af tidligere diagnosticerede tilfælde af CJD), geografisk fordeling og specifikke risikofaktorers rolle (genotype, kosteksponering, miljø) □*	A	2,0		0,5 Biomed		1,5 Biomed
1.3 Identificeringsprocessen ved mistanke om forekomster og overvågningssystemets følsomhed	A	0,5				0,5 Biomed
1.4 Forskning i befolkningens opfattelse af risiko i forbindelse med prionsygdomme □	A	0,5				0,5 Biomed
		I alt: 4,5		I alt: 0,5		I alt: 4,0
2. Det infektiøse agens og dets overførselsmekanismer						
2.1 Beskrivelse af agenset □*	A	2,5				2,5 Biotech/Fair
2.2 Mekanismer til formering, transport og patogenese (med særlig vægt på eventuel oral overførsel), herunder klarlæggelse af eventuelle fælles forbindelser med andre neurodegenerative sygdomme □*	A	4,8	0,4 Biomed	0,4 Biomed	0,5 Biotech	3,5 Biotech Biomed/Fair 0,5
2.3 Beskrivelse af de forskellige stammer, sammenligning af scrapiestammer og BSE-stammer □*	A	0,8			0,3 Fair	Biomed/Biotech
2.4 PrP^c's og PrP^{sc}'s struktur, PrP^c's normale funktion og mekanismerne for omdannelse af PrP^c til PrP^{sc} in vitro □*	A	1,5	0,5 Biomed	0,5 Biomed		0,5 Biomed/ Biotech
2.5 Grundlaget for artsbarrieren, der begrænser overførsel inden for og mellem arter □*	A	1.4	0,5 Biomed	0,4 Biomed		0,5 Biomed/ Biotech
2.6 Modtagelighedsfaktorer, der indgår i udviklingen af animalske og humane prionsygdomme □*	A	1.1	0,1 Biomed		0,5 air	0,5 Biomed
		I alt: 12,1	I alt 1,5	I alt 1,3	I alt 1,3	I alt: 8,0
3. Diagnosticering af SE						
3.1 Videreudvikling af cellekulturer samt vævs- og cellebanker □*	A	1,0			0,5 Biotech	0,5 Biotech
3.2 Udvikling af følsomme hurtigmetoder til tidlig diagnosticering, herunder surrogatmarkører, navnlig hos levende dyr og mennesker □*	A	7,6		2,0 Fair 0,6 Biomed	1,5 Fair	3,5 Fair/Biom/ Biotech
3.3 Udvikling af følsomme biotest hos transgene mus □*	A	1,3			0,5 Fair	0,8 Biotech/Fair
		I alt: 9,9		I alt 2,6	I alt 2,5	I alt: 4,8

4. Risikovurdering af SE						
4.1 Vurdering af overførselsmekanismerne for SE (herunder oral overførsel) fra dyr til andre produktionsdyr og mennesker □*	A	4,5				4,5 Biomed/Fair
4.2 Udvidelse af programmet for overvågning af BSE og beslægtede sygdomme □*	A A	2,0 2,0			2,0 Fair	2,0 Fair****
4.3 Identifikation af latent sygdom hos kvæg*						
4.4 Bestemmelse af infektivitetstitrene i kvægvæv og kvægprodukter, der indgår i fødevarekæden eller anvendes til fremstilling af farmaceutiske produkter eller kosmetiske midler□*	A A	3,5 0,5			1,5 Fair	2,0 Fair/Biotech 0,5 Biomed
4.5 Potentiel eksponering af menneskepopulationen □*						
4.6 Bestemmelse af omfanget af kødkontaminering med hjerne/rygmarv ved gængse slagteprocesser *	A	0,5			0,5 Fair	
4.7 Bestemmelse af reaktioner på BSE-agenset ved oral fodring og intracerebral podning og om flere ganges dosering er akkumulativ*;	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
4.8 Undersøgelse af de eventuelle biologiske mekanismer for maternel overførsel af BSE*	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
		I alt: 15			I alt 5,0	I alt: 10
5. Behandling og forebyggelse af SE						
5.1 Vurdering og udvikling af inaktiveringsmetoder, der er gængse i industrien* (levnedsmidler, farmaceutiske produkter, kosmetik)	A	1,7			1,0 Fair	0,7 Fair/Biotech
5.2 Udvikling af terapeutiske metoder □*	A	2,0				2,0 Biomed/ Biotech
5.3 Avl af kreaturer og får, som er fri for PrP □*	C	0,5				0,5 Fair
		I alt: 4,2				I alt: 3,2
I ALT		45,7	1,5	4,4	9,8	30,0

Prioritetsrækkefølgen er er A > B > C

* Weissmann-betænkningen

□ Baggrund for forslaget til et europæisk initiativ på forskningsministrenes møde i Rådet den 7. oktober 1996

** Ud fra følgende antagelse: 100 000 ECU pr. laboratorium om året (1 forsker i 12 mdr. = 66 000 ECU, 1/2 tekniker i 12 mdr. = 20 000 ECU, forbrugsgoder og udstyr)

*** EF-tilskud under fjerde rammeprogram

**** I samarbejde med de nationale myndigheder

SKØN OVER SAMLEDE OMKOSTNINGER OG SUPPLERENDE MIDLER, DER KRÆVES FOR KOORDINERING AF AKTIVITETER MELLEM MEDLEMSSTATERNE PÅ FELTET BSE OG SUBAKUTTE SPONGIFORME ENCEPHALOPATIER (1997-1998)

TABEL 2

Forskningsemne	Prioritet	Skøn over samlede omkostninger** (mio. ECU)	Nuværende EF-tilskud*** (mio. ECU)	Udsigter til EF-finansiering (tilskud (mio. ECU)	Eventuelle EF-midler ved overførsel (mio. ECU)	Krævede supplerende midler** (mio. ECU)
A. standardisering af sygdomsdefinitioner med henblik på indsamling af data, af dataanalyse og af informationsspredning for at sikre en passende overvågning	A	1,00				1,00
B. Harmoniserede metoder til indsamling af data, især til overvågning, tidlig påvisning og diagnosticering □	A	0,50				0,50
C. Løbende opdatering og formidling af videnskabelig viden på dette felt □	A	0,35				0,35
D. Gnidningsløs og hurtig formidling af sådanne data □	A	0,35				0,35
E. Udløsning af et varslingssystem i tilfælde af afgørende begivenheder □	A	0,35				0,35
F. Udveksling og mobilitet, herunder træning af forskningspersonale □	A	0,60				0,60
G. Løbende oversigt over forløbet af nationale forskningsprogrammer □	A	0,35				0,35
H. Harmonisering af og kontrol med diagnosticeringsmetoder for humane og animalske SE □	A	1,50				1,50
I ALT		5,0				5,0

□ Baggrund for forslaget til et europæisk initiativ på forskningsministrenes møde i Rådet den 7. oktober 1996

** For område A og H ud fra følgende antagelse: ca. 75 000 ECU pr. laboratorium for hver medlemsstat og associerede lande i to år (1/2 forsker, forbrugsgoder, rejseudgifter og udstyr) og 10 000 ECU yderligere til det laboratorium, der står for den overordnede koordinering
For område B, C, D, F ud fra følgende antagelse: ca. 20 000 ECU pr. laboratorium i hver medlemsstat og associerede lande i to år (1/4 forsker, tekniker, udstyr, forbrugsgoder og rejseudgifter)
For område F ud fra følgende antagelse: ca. 35 000 ECU pr. laboratorium i hver medlemsstat og associerede lande i to år

7.2. Vejledende forfaldsplan for bevillingerne [1]

For særprogrammet for bioteknologi - budgetpost B6 - 7141

I mio. ECU	1995	1996	1997	1998	1999+	I alt
Forpligtelsesbevillinger[1)]	70,037	230,000	132,000	155,963	p.m.	588,000
Supplerende forpligtelsesbevillinger			2,250	5,250		7,500
Betalingsbevillinger[1)]	19,789	115,666	124,200	163,000	165,345	588,000
Supplerende betalingsbevillinger				4,500	3,000	7,500

For særprogrammet for biomedicin og sundhed - budgetpost B6 - 7142

I mio. ECU	1995	1996	1997	1998	1999+	I alt
Forpligtelsesbevillinger[1)]	37,833	126,000	90,000	104,167	p.m.	358,000
Supplerende forpligtelsesbevillinger			4,800	11,200		16,000
Betalingsbevillinger[1)]	10,831	49,000	85,800	95,000	117,369	358,000
Supplerende betalingsbevillinger				9,600	6,400	16,000

For særprogrammet for landbrug og fiskeri - budgetpost B6 - 7143

I mio. ECU	1995	1996	1997	1998	1999+	I alt
Forpligtelsesbevillinger[1)]	120,737	181,000	162,000	182,763	p.m.	646,500
Supplerende forpligtelsesbevillinger			3,450	8,050		11,500
Betalingsbevillinger[1)]	19,789	70,000	114,700	230,000	212,032	646,500
Supplerende betalingsbevillinger				6,900	4,600	11,500

De årlige bevillinger fastsættes endeligt af budgetmyndigheden.

---

[1] *Bevillinger til fjerde rammeprogram som angivet i det foreløbige budgetslag for 1997*

7.3 Udgifter til administration og personale

Hvad angår administrationsudgifter, vil programmerne tilse at hele det i medfør af forhøjelsen tildelte beløb først og fremmest bruges til finansiering af forskningsaktiviter (som fastsat i det i pkt. 4 nævnte forslag).

8. Forholdsregler mod svig

Der gennemføres en lang række administrative og finansielle kontrolforanstaltninger på alle trin af indgåelsen og gennemførelsen af forskningskontrakter, bl.a. kan nævnes:

Før indgåelsen af kontrakterne:

- Indledende udvælgelse af forslag på grundlag af projekternes videnskabelige værdi og hvorvidt oplysningerne om omkostningerne ved forskningen er realistiske i betragtning af forskningens karakter, varighed og potentielle virkninger.

- Analyse af de finansielle oplysninger, der gives af forslagsstillerne i forhandlingsformularen.

Efter indgåelsen af kontrakterne:

- Gennemgang af dokumentation for udgifter, før udbetalingen finder sted, på flere forskellige niveauer (administrativt-finansielt, videnskabeligt)

- Intern revision, der gennemføres af finansinspektøren

- Kontrolbesøg på stedet med gennemgang af bilag, hvorved fejl eller andre uregelmæssigheder kan opdages. For at øge effektiviteten i sådanne kontrolbesøg har Kommissionen oprettet en revisionsgruppe, som står for ledelsen af samtlige kontrolbesøg der gennemføres. Kontrolbesøgene aflægges enten af medlemmer af revisionsgruppen eller af revisionsfirmaer, som Kommissionen har indgået rammekontrakter med, under overvågning af revisionsgruppens personale.

- Inspektionsbesøg på stedet, der aflægges af Kommissionens finansinspektør og Den Europæiske Unions Revisionsret.

9. Oplysninger om cost/effectiveness

9.1. Specifikke og kvantitative mål

Det overordnede mål som beskrevet i pkt.4 kan omsættes i 6 specifikke mål. Disse kan opstilles således:

a. Forskningsprioriteter vedrørende bovin spongiform encephalopati (BSE) og subakutte spongiforme encephalopatier

- klinisk og epidemiologisk forskning i humane spongiforme encephalopatier
- de smittebærende agenser og overførelsesmekanismerne
- diagnostik af humane spongiforme encephalopatier
- risikoevaluering af humane spongiforme encephalopatier
- behandling og forebyggelse af humane spongiforme encephalopatier.

b. Koordinering af medlemsstaternes forskningsindsats vedrørende bovin spongiform encephalopati (BSE) og subakutte spongiforme encephalopatier

Beregningen af de fornødne bevillinger er sket på følgende grundlag :

- et projektforslag omfatter i gennemsnit 5 laboratorier

- EU's bidrag til hvert laboratorium ligger på 10 000 ECU til 100 000 ECU årligt.

De opstillede mål realiseres ved følgende metoder : foranstaltninger med omkostningsdeling og samordnede foranstaltninger. Disse foranstaltninger understøttes og opfølges af mere generelle tiltag til støtte for forskere og af målrettede uddannelsestiltag for forskere, såsom workshops og tværfaglige konferencer og undersøgelser.

9.2. Målgruppe

Umiddelbar målgruppe : forskere i industrien og på universiteter og læreanstalter samt hospitalsklinikere og ingeniører.

Endelig målgruppe : europæiske borgere der har adgang til forskningsresultaterne; forbrugerne; fødevaresektoren; landmændene.

9.3. Begrundelse for foranstaltningen

Spongiforme encephalopatier (SE) er en gruppe dødelige, overførbare, neurodegenerative sygdomme hos mennesker (Kuru, Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJD) og Gerstmann-Straussler-Scheinkers sygdom (GSSD)) og hos dyr (scrapie og bovin spongiform encephalopati (BSE)).

Disse sygdomme er blevet et stadigt vigtigere forskningsfelt, ikke alene på grund af deres egenart i biologisk henseende, men også på grund af ængstelse for hvorvidt det smittebærende agens kan overføres til mennesker.Det er derfor af væsentlig betydning at koncentrere og stimulere forskningsbestræbelser på EF-plan og at mobilisere nye forskningshold for at opnå en kritisk masse.

9.4. Overvågning og evaluering af foranstaltningen

Generaldirektoraternes ansvarlige tjenegrene vil varetage overvågningen af foranstaltningerne, bistået af programkomiteerne.

For at bidrage til den samlede evaluering af Fællesskabets indsats, som omhandlet i artikel 4, stk. 2, i afgørelsen om fjerde rammeprogram om Det Europæiske Fællesskabs indsats inden for forskning, teknologisk udvikling og demonstrationsaktioner, lader Kommissionen på et passende tidspunkt uafhængige eksperter evaluere den indsats, der er gjort inden for det område, der er direkte omfattet af de berørte programmer, og af forvaltningen heraf i de fem år der gå forud for evalueringen. Foranstaltningen bliver desuden evalueret som et led i den samlede evaluering af aktiviteterne inden for fjerde rammeprogram, idet Kommissionen på et passende tidspunkt lader uafhængige eksperter evaluere den indsats, der er gjort og forvaltningen heraf i de fem år, der gå forud for evalueringen.

Alle kontrakter, der indgås i forbindelse med foranstaltningen som beskrevet i pkt. 4 og 9.1, gøres til genstand for en midtvejsrapport og en slutrapport.

Forberedelsen af femte rammeprogram sker under skyldig hensyntagen til følgende rapporter :

- Kommissionens årsrapport om den Europæiske Unions indsats inden for forskning og teknologisk udvikling i henhold til traktatens artikel 130P.

- En årsrapport om permanent overvågning af hvert særprogram og af rammeprogrammet. Denne udarbejdes af uafhængige eksperter.

- En evalueringsrapport udarbejdet hvert femte år for hvert særprogram og for rammeprogrammet. Denne udarbejdes ligeledes af uafhængige eksperter og offentliggøres i 1996.

ISSN 0254-1459

KOM(96) 582 endelig udg.

DOKUMENTER

DA **03 15**

Katalognummer : CB-CO-96-589-DA-C

ISBN 92-78-11624-6

Kontoret for De Europæiske Fællesskabers Officielle Publikationer

L-2985 Luxembourg