

Publicatieblad

van de Europese Unie

C 73



Uitgave
in de Nederlandse taal

Mededelingen en bekendmakingen

54e jaargang

5 maart 2011

Nummer

Inhoud

Bladzijde

IV *Informatie*

INFORMATIE AFKOMSTIG VAN DE INSTELLINGEN, ORGANEN EN INSTANTIES VAN DE EUROPESE UNIE

Europese Commissie

2011/C 73/01

Richtsnoeren om het risico van overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken (EMA/410/01 rev. 3)

1

NL

Prijs:
3 EUR

IV

(Informatie)

INFORMATIE AFKOMSTIG VAN DE INSTELLINGEN, ORGANEN EN
INSTANTIES VAN DE EUROPESE UNIE

EUROPESE COMMISSIE

**Richtsnoeren om het risico van overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken
(EMA/410/01 rev. 3)**

(2011/C 73/01)

Deze notitie bevat richtsnoeren om het risico op overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken.

Deze derde technische herziening van de richtsnoeren inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE's) is uitgevoerd in verband met de wetenschappelijke vorderingen op het gebied van overdraagbare spongiforme encefalopathieën en de ontwikkelingen met betrekking tot de situatie van bovine spongiforme encefalopathie (BSE) in de wereld.

Voor de indeling van landen of gebieden op basis van hun BSE-risico verwijzen de herziene richtsnoeren naar de regels die door de Werelddiergezondheidsorganisatie (World Organisation for Animal Health, OIE) zijn opgesteld, waarbij de eerdere GBR-indeling komt te vervallen. Voor landen die zijn ingedeeld op basis van de GBR-criteria maar nog niet op basis van de OIE-criteria, blijft echter de bestaande GBR-indeling van kracht, mits er geen aanwijzingen zijn voor een substantiële verandering van het BSE-risico voor die landen.

Er zijn nieuwe criteria toegevoegd voor de verkrijging en verwerking van gelatine en producten die zijn afgeleid van runderbloed die worden gebruikt bij de productie van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, en voorts een onderdeel over peptonen.

Deze richtsnoeren komen in de plaats van de vorige versie (EMA/410/01 rev. 2, die is gepubliceerd in het *Publicatieblad van de Europese Unie* C 24 van 28.1.2004, blz. 6. Het is de bedoeling dat deze herziene richtsnoeren vanaf 1 juli 2011 van toepassing zijn.

1. INLEIDING**1.1. Wetenschappelijke achtergrond**

Overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE's) zijn chronische degeneratieve zenuwaandoeningen die worden gekenmerkt door accumulatie van een abnormale isovorm van een cellulaire glycoproteïne die PrP of prioneiwit wordt genoemd. De abnormale isovorm van PrP (PrP^{TSE}) wijkt in zoverre van de normale PrP (PrP^c) af, dat de abnormale vorm in hoge mate resistent is tegen protease en thermische denaturatiebehandelingen. PrP^{TSE} wordt beschouwd als het infectieuze agens dat verantwoordelijk is voor de overdracht van TSE's.

Bij dieren komen de volgende TSE's voor:

- bovine spongiforme encefalopathie (BSE) bij runderen;
- scrapie bij schapen en geiten;

- chronic wasting disease (CWD) bij hertachtigen (herten en elanden);
- overdraagbare encefalopathie van de nerts (TME) bij nertsen in fokkerijen;
- felie spongiforme encefalopathie (FSE) bij katachtigen (in het bijzonder huiskatten en grote katten in gevangenschap), alsmede
- spongiforme encefalopathie van exotische hoefdieren in die-rentuinen.

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

Er zijn gevallen gemeld van iatrogene overdracht van spongiforme encefalopathieën. Bij schapen is scrapie onbedoeld overgedragen door gebruik van het Louping Ill-vaccin, bereid uit samengevoegde, met formaldehyde behandelde schapenhersenen en -milt, waarin per ongeluk materiaal van met scrapie besmette schapen terechtgekomen was. Tevens heeft overdracht van scrapie op schapen en geiten plaatsgevonden na gebruik van een met formol geïnactiveerd vaccin tegen besmettelijke agalactie, dat was bereid met hersen- en borstklierhomogenaten van schapen die met *Mycoplasma agalactiae* waren besmet. Bij de mens zijn gevallen van overdracht van CJD gemeld die werden toegeschreven aan herhaalde parenterale toediening van groeihormoon en gonadotropine afkomstig van de hypofyses van overledenen. Gevallen van CJD zijn ook toegeschreven aan het gebruik van besmette instrumenten bij hersenchirurgie en bij transplantatie van menselijke harde hersenvliezen (dura mater) en hoornvliezen.

De overdracht van TSE's tussen soorten onderling wordt beperkt door een aantal natuurlijke barrières. De overdraagbaarheid wordt beïnvloed door de species van oorsprong, de prionstam, de dosis, de blootstellingsweg en, bij sommige species, het gastheer-allel van het PRNP-gen. Speciesbarrières kunnen in bepaalde omstandigheden doorbroken worden.

BSE is voor het eerst gediagnosticeerd in 1986 in het Verenigd Koninkrijk, waar vele runderen en hele beslagen werden getroffen. Gebleken is dat BSE een via de voeding overgedragen ziekte is die verband houdt met het vervoederen van bijvoorbeeld vlees en vleesbeendermeel dat afkomstig is van dieren die met een TSE zijn besmet. Ook in andere landen hebben zich gevallen van BSE voorgedaan, hetzij bij uit het Verenigd Koninkrijk ingevoerde dieren, hetzij bij inheemse dieren. Er zijn overtuigende aanwijzingen dat de nieuwe variant van CJD (vCJD) wordt veroorzaakt door het agens dat verantwoordelijk is voor BSE bij runderen. Daarom blijft voorzichtigheid geboden wanneer biologisch materiaal van diersoorten die op natuurlijke wijze door TSE's zijn getroffen, en dan vooral runderen, voor de vervaardiging van geneesmiddelen wordt gebruikt.

Bij actieve bewakingsprogramma's zijn in zeer sporadische gevallen twee voorheen niet-herkende vormen van atypische BSE (BSE-L, ook wel BASE genaamd, en BSE-H) geïdentificeerd in Europa, Noord-Amerika en Japan. De „L” en „H” geven de lage en hoge elektroforetische positie van hun protease-resistente PrP^{TSE}-isovormen aan. Opmerkelijk is dat atypische gevallen zijn aangetroffen in landen waarin tot dusver geen klassieke BSE is voorgekomen, zoals Zweden, of waarin slechts enkele gevallen van klassieke BSE zijn voorgekomen, zoals Canada en de Verenigde Staten. Het atypische BSE-agens is experimenteel overgedragen op transgene muizen die het menselijke prioneiwit tot expressie brengen, en op een cynomolgus-aap.

Scrapie komt overal ter wereld voor en is in de meeste Europese landen vastgesteld. De incidentie is het hoogst in Cyprus. De mens wordt al meer dan 250 jaar blootgesteld aan de natuur voorkomende scrapie, maar er zijn geen epidemiologische aanwijzingen voor een rechtstreeks verband tussen scrapie en spongiforme encefalopathieën bij mensen⁽¹⁾. Er blijft echter een

theoretisch en momenteel niet kwantificeerbaar risico dat schapen een met BSE besmet eiwit-supplement toegediend gekregen hebben. Bovendien moet worden aangenomen dat het waarschijnlijk is dat een BSE-agens dat via besmet voeder in de populatie van kleine herkauwers terechtkomt, wordt gerecycleerd en zich zo verspreidt⁽²⁾.

Het opzettelijk besmetten van cellen met TSE-agentia staat momenteel in de belangstelling met het oog op de ontwikkeling van tests en basaal wetenschappelijk onderzoek. Daarbij is enig succes gemeld, in de meeste gevallen (maar niet altijd) met neurale cellijnen. De condities die nodig zijn om een cel te besmetten worden nog niet goed begrepen en het proces is lastig, omdat speciale combinaties van agens en cel nodig zijn. Het wordt niet opportuun geacht om specifieke aanbevelingen te doen met betrekking tot celsubstraten die moeten worden gebruikt voor de productie van stoffen van biologische/biotechnologische oorsprong. Desalniettemin dient er bij risicobeoordelingen rekening mee te worden gehouden dat cellijnen met TSE-agentia besmet kunnen zijn.

1.2. Naleving van de regelgeving

Risicobeoordeling – Omdat dierlijk materiaal voor de productie van bepaalde geneesmiddelen onontbeerlijk is en het risico bij de bron zelden volledig kan worden uitgesloten, hebben de risicobeheersmaatregelen in verband met de overdracht van dierlijke TSE's via geneesmiddelen een risicobeperkend karakter en wordt het risico niet tot nul gereduceerd. De naleving van de regelgeving moet daarom worden gebaseerd op een risicobeoordeling, waarbij alle in deze richtsnoeren vermelde relevante factoren (zie onder) in aanmerking worden genomen.

Wettelijke basis – Deze richtsnoeren zijn door de Europese Commissie gepubliceerd in vervolg op

- bijlage I, deel I, module 3, punt 3.2: *Inhoud: basisbeginselen en eisen*, punt 9, van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik⁽³⁾, zoals gewijzigd, en
- bijlage I, titel I, deel 2, onder C, inzake de *productie en controle van de grondstoffen* van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik⁽⁴⁾, zoals gewijzigd.

⁽²⁾ Nadat bij een geit in Frankrijk BSE was aangetoond, werden in januari 2005 aanvullende wetgevende maatregelen genomen met betrekking tot het controleren en vaker testen van kleine herkauwers. Bij deze verhoogde surveillance zijn geen extra gevallen van BSE bij schapen en geiten in de EU vastgesteld.

⁽³⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

⁽⁴⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1.

⁽¹⁾ Dit wordt momenteel door de EFSA en het ECDC beoordeeld. Zie voor recente informatie deze link: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?mandate=M-2009-0221>

Deze richtlijnen schrijven voor dat de aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik aantonen dat de geneesmiddelen worden vervaardigd overeenkomstig de laatste versie van deze richtsnoeren, zoals bekendgemaakt in het *Publicatieblad van de Europese Unie*. Deze verplichting blijft gelden nadat de vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Uit de definitie in Verordening (EG) nr. 999/2001 van het Europees Parlement en de Raad ⁽⁵⁾ volgt dat het beginsel van gespecificeerd risicomateriaal niet van toepassing is op geneesmiddelen. In Verordening (EG) nr. 1774/2002 van het Europees Parlement en de Raad ⁽⁶⁾, die sinds 1 mei 2003 van toepassing is, zijn echter gezondheidsvoorschriften vastgelegd voor dierlijke bijproducten die niet voor menselijke consumptie zijn bestemd. De algemene regel is dat — tenzij adequaat gemotiveerd — alle dierlijke bijproducten die als uitgangsmateriaal voor de vervaardiging van geneesmiddelen worden gebruikt, categorie 3-materiaal (d.w.z. dat ze veilig zijn) of daaraan gelijkwaardig materiaal zijn, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1774/2002. Het gebruik van stoffen die afkomstig zijn van andere materialen met een hoge besmettelijkheid moet gerechtvaardigd zijn op grond van een passende beoordeling van de voordelen en de risico's (zie onder).

Deze richtsnoeren moeten worden bezien in samenhang met de verschillende rechtsinstrumenten van de Europese Unie, waaronder besluiten van de Commissie die sinds 1991 achtereenvolgens in werking zijn getreden. In voorkomende gevallen wordt in de tekst naar die besluiten verwezen. De verklaringen en toelichtingen van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) en het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) blijven van toepassing ten behoeve van de naleving van de regelgeving, tenzij ze door deze richtsnoeren worden vervangen.

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

Verduidelijking van de richtsnoeren – Het voortschrijdende wetenschappelijke inzicht in TSE's, en in het bijzonder in de pathogenese van deze ziekten, kan het CHMP en de biotechnologische werkgroep ervan in de toekomst van tijd tot tijd nopen in samenwerking met het CVMP en de immunologische werkgroep ervan aanvullende verklaringen of toelichtingen op te stellen ter verduidelijking van deze richtsnoeren. Die aanvullende richtsnoeren zullen door de Commissie worden gepubliceerd en op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau

worden geplaatst. Bij de verlening van certificaten zal het Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen (EDQM) rekening houden met deze aanvullende richtsnoeren.

2. TOEPASSINGSGEBIED

TSE-relevante diersoorten – Runderen, schapen, geiten en dieren die van nature vatbaar zijn voor infecties met overdraagbare spongiforme encefalopathiën of vatbaar zijn voor besmetting langs orale weg, afgezien van de mens ⁽⁷⁾ en niet-menselijke primaten, worden als „TSE-relevante diersoorten” gedefinieerd ⁽⁸⁾.

Materialen – Deze richtsnoeren betreffen materialen afkomstig van „TSE-relevante diersoorten” die worden gebruikt voor de bereiding van:

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

Deze richtsnoeren zijn ook van toepassing op materialen die rechtstreeks in aanraking komen met de voor de vervaardiging van het geneesmiddel gebruikte apparatuur of die met het geneesmiddel in aanraking komen en dus aanleiding kunnen geven tot besmetting.

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

⁽⁷⁾ Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en de biologische werkgroep ervan hebben regelgevingsrichtsnoeren en stellingnamen gepubliceerd over geneesmiddelen afkomstig van menselijk weefsel in verband met CJD en vCJD. Deze zijn te vinden op <http://www.ema.europa.eu>

⁽⁸⁾ Varkens en vogels, diersoorten die voor de productie van geneesmiddelen van bijzonder belang zijn, kunnen niet van nature langs orale weg worden besmet. Zij worden in deze richtsnoeren dan ook niet tot de TSE-relevante diersoorten gerekend. Ook honden, konijnen en vissen zijn geen TSE-relevante diersoorten in de zin van deze richtsnoeren.

⁽⁵⁾ PB L 147 van 31.5.2001, blz. 1.

⁽⁶⁾ PB L 273 van 10.10.2002, blz. 1. Verordening (EG) nr. 1774/2002 is ingetrokken bij Verordening (EG) nr. 1069/2009, die vanaf 4 maart 2011 van toepassing is (PB L 300 van 14.11.2009, blz. 1).

Andere materialen waarmee het geneesmiddel bij de routinematige vervaardiging, in de eindfase of bij het aanbrengen van de primaire verpakking in aanraking komt, zoals schoonmaakproducten, weekmakers en smeermiddelen, voldoen aan deze richtsnoeren indien het van talg afgeleide producten zijn die volgens de in punt 6 beschreven doeltreffende fysisch-chemische processen zijn verkregen.

Seedmateriaal, celbanken en routinematige fermentatie/productie⁽⁹⁾ – Ten behoeve van de naleving van de regelgeving vallen master seeds en mastercelbanken in aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen die na 1 juli 2000 (voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik) of 1 oktober 2000 (voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) zijn ingediend, onder deze richtsnoeren.

Master seeds en mastercelbanken

- voor vaccinantigenen,
- voor geneesmiddelen die met biotechnologie zijn verkregen, zoals beschreven in de bijlage bij Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad⁽¹⁰⁾, en
- voor andere geneesmiddelen die worden vervaardigd met gebruikmaking van seedmateriaal of celbanksystemen,

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

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

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

⁽⁹⁾ Zie ook: Stellingname over de evaluatie van het risico op overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via „Master seed”-materiaal voor de productie van vaccins voor diergeneeskundig gebruik (EMEA/CVMP/019/01 — februari 2001) goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) — juli 2001 (PB C 286 van 12.10.2001, blz. 12).

⁽¹⁰⁾ PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

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

3. ALGEMENE OVERWEGINGEN

3.1. *Wetenschappelijke uitgangspunten om het risico tot een minimum te beperken*

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

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

Er zijn verschillende immunochemische tests ontwikkeld om PrP^{TSE} na het slachten in monsters aan te tonen en een aantal daarvan wordt momenteel uiterst gevoelig geacht. Het vermogen van deze tests om een besmet dier op te sporen hangt echter af van het tijdstip van de monsterafname ten opzichte van het tijdstip van blootstelling, het soort weefsel dat is afgenomen en de verkregen infectieuze dosis, tezamen met het hieruit voortkomende tijdstip waarop de klinische ziekte begint. Momenteel is onvoldoende bekend welke invloed stamvariëaties hierop zouden kunnen hebben.

Hoewel met het testen van brondieren aan de hand van in-vitrotests het gebruik van dieren in een gevorderde incubatiefase van de ziekte kan worden vermeden en informatie over de epidemiologische toestand van een bepaald land of gebied kan worden verkregen, is geen van deze tests geschikt om de negatieve status van een dier ondubbelzinnig te bevestigen.

Er zijn drie complementaire parameters waarmee het risico van overdracht van TSE's tot een minimum kan worden beperkt:

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

3.2. Brondieren

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

3.2.1. Geografische herkomst

3.2.1.1. Materiaal van runderen

De Wereldgezondheidsorganisatie (OIE) ⁽¹¹⁾ stelt in het hoofdstuk van de Internationale diegezondheidscode over boviene spongiforme encefalopathie de criteria voor de beoordeling van de status van landen vast. Landen of gebieden worden als volgt ingedeeld:

- A. landen of gebieden met een verwaarloosbaar BSE-risico;
- B. landen of gebieden met een gecontroleerd BSE-risico;
- C. landen of gebieden met een onbepaald BSE-risico.

Zoals vastgelegd in Verordening (EG) nr. 999/2001 van de Commissie, zoals gewijzigd ⁽¹²⁾, is de indeling van landen of gebieden in deze verordening op basis van hun BSE-risico, volgens de regels die door de OIE zijn vastgesteld, sinds 1 juli 2007 wettelijk bindend in de EU. De indeling van landen en gebieden op basis van hun BSE-risico wordt gegeven in Beschikking 2007/453/EG van de Commissie ⁽¹³⁾, zoals gewijzigd.

Voorheen bestond er een door de Wetenschappelijke Stuurgroep van de Europese Commissie (SSC) ⁽¹⁴⁾ opgezet tijdelijk systeem om landen naar geografisch BSE-risico (GBR) in te delen ⁽¹⁵⁾.

⁽¹¹⁾ http://www.oie.int/eng/Status/BSE/en_BSE_free.htm

⁽¹²⁾ Verordening (EG) nr. 722/2007 (PB L 164 van 26.6.2007, blz. 7).

⁽¹³⁾ PB L 172 van 30.6.2007, blz. 84.

⁽¹⁴⁾ De wetenschappelijke stuurgroep was bij Besluit 97/404/EG van de Commissie (PB L 169 van 27.6.1997, blz. 85) opgericht om de Commissie bij te staan om het beste wetenschappelijk advies te verkrijgen dat over aangelegenheden betreffende de gezondheid van de consument beschikbaar is. Sinds mei 2003 is deze taak overgenomen door de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA): <http://www.efsa.europa.eu>

⁽¹⁵⁾ De indeling naar het geografische BSE-risico (GBR) van de SSC geeft een indicatie van de waarschijnlijkheid dat een of meer runderen in een bepaald land of gebied klinische of preklinisch met BSE zijn besmet. In de tabel wordt een definitie van de vier categorieën gegeven:

GBR-niveau	Aanwezigheid van een of meer runderen in een geografisch gebied/land met een klinische of preklinische besmetting met BSE
I	Zeer onwaarschijnlijk
II	Onwaarschijnlijk maar niet uitgesloten
III	Waarschijnlijk, maar niet bevestigd of op kleine schaal bevestigd
IV	Op grote schaal bevestigd (≥ 100 gevallen/1 miljoen volwassen runderen per jaar)

Rapporten van de GBR-beoordeling van de landen zijn beschikbaar op de website van de SSC (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html).

In deze richtsnoeren dient de BSE-indeling op basis van de OIE-regels te worden gebruikt. Indien een land dat voorheen overeenkomstig de GBR-criteria van de SSC was ingedeeld nog niet volgens de OIE-regels is ingedeeld, kan de GBR-indeling worden gebruikt totdat de OIE-indeling heeft plaatsgevonden, mits er geen aanwijzingen zijn voor een substantiële verandering van het BSE-risico ⁽¹⁶⁾.

Indien mogelijk moet worden gekozen voor dieren afkomstig uit landen met het laagst mogelijke BSE-risico (landen met een verwaarloosbaar BSE-risico, categorie A), tenzij het gebruik van materiaal uit landen met een hoger BSE-risico gerechtvaardigd is. Bepaalde in punt 6 (Specifieke overwegingen) genoemde materialen mogen uit landen met een gecontroleerd BSE-risico (categorie B) afkomstig zijn en in sommige gevallen uit landen met een onbepaald BSE-risico (categorie C), op voorwaarde dat wordt voldaan aan de controles en eisen die genoemd zijn in de desbetreffende onderstaande punten. Afgezien van deze uitzonderingen wordt geen gebruikgemaakt van dieren niet uit landen met een onbepaald BSE-risico (categorie C), en moet bij het gebruik van dieren uit landen met een onbepaald BSE-risico (categorie C) altijd een motivering worden gegeven.

3.2.1.2. Schapen en geiten (kleine herkauwers)

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

De principes voor de „(gesloten) rundveebeslagen met verwaarloosbaar BSE-risico” (zie punt 3.2.2) kunnen eveneens worden toegepast op kleine herkauwers om een kader te hebben voor het definiëren van de TSE-status van een koppel kleine herkauwers. Wat schapen betreft kan, vanwege de bezorgdheid over de mogelijkheid van BSE bij deze dieren, worden overwogen om bij het tot stand brengen van TSE-vrije koppels gebruik te maken van een of meer genotypen die resistent zijn gebleken voor besmetting met BSE/scrapie ⁽¹⁷⁾. Er dient echter ook rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat genotypen die resistent zijn voor scrapie wel vatbaar zijn voor BSE (experimentele orale blootstelling) of atypische scrapie (natuurlijke gevallen). Bij geiten is onvoldoende onderzoek gedaan naar genotypespecifieke gevoeligheid.

⁽¹⁶⁾ Experts zijn van mening dat het GBR-classificatiesysteem voldoende stabiel is, zodat het tijdens de interim-periode nog kan worden gebruikt om aan te tonen dat aan deze richtsnoeren is voldaan.

⁽¹⁷⁾ Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on „the breeding programme for TSE resistance in sheep”: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620775678.htm

Bij voorkeur moet materiaal dat van kleine herkauwers afkomstig is, uit landen komen waar scrapie reeds lang niet is voorgekomen. Als gebruik wordt gemaakt van materiaal van andere herkomst, moet dit worden gemotiveerd.

3.2.2. (Gesloten) rundveebeslagen met verwaarloosbaar BSE-risico

De veiligste bronnen zijn landen of gebieden met een verwaarloosbaar BSE-risico (categorie A-landen). In andere landen kunnen gevallen van BSE voorkomen of op enig moment zijn voorgekomen. Voor die landen is het praktische begrip „(gesloten) rundveebeslagen met verwaarloosbaar BSE-risico” door de SSC ontwikkeld en door het CHMP en het CVMP bekrachtigd. De criteria voor het tot stand brengen en handhaven van een „(gesloten) rundveebeslagen met verwaarloosbaar BSE-risico” zijn te vinden in het SSC-advies van 22-23 juli 1999 ⁽¹⁸⁾.

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

3.3. Delen, lichaamsvloeistoffen en secreties van dieren als uitgangsmateriaal

Bij een met een TSE besmet dier verschilt de mate van besmettelijkheid van verschillende organen en secreties. Als materialen van „TSE-relevante diersoorten” moeten worden gebruikt, moet worden overwogen materiaal van de laagste risicocategorie te gebruiken. In de tabellen in de bijlage bij deze richtsnoeren ⁽¹⁹⁾ zijn de momenteel bekende gegevens over de spreiding van de besmettelijkheid en van PrP^{TSE} bij runderen met BSE en bij schapen en geiten met scrapie samengevat ⁽²⁰⁾.

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

Categorie IA: weefsels met hoge besmettelijkheid: weefsels van het centrale zenuwstelsel (CZS) die in de latere stadia van alle TSE's een hoge infectiviteitstiter krijgen, en bepaalde weefsels die anatomisch met het CZS verbonden zijn.

Categorie IB: weefsels met lagere besmettelijkheid: perifere weefsels die positief getest zijn op besmettelijkheid en/of PrP^{TSE} in ten minste één TSE.

Categorie IC: weefsels zonder waarneembare besmettelijkheid: weefsels die op besmettelijkheid zijn onderzocht, waarbij geen enkele besmettelijkheid is waargenomen, en/of op PrP^{TSE}, met een negatief resultaat.

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

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

Bij de risicobeoordeling (zie punt 4) dienen fabrikanten en/of houders/aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen rekening te houden met de tabellen betreffende de indeling van weefsels in de bijlage bij deze richtsnoeren.

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

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

⁽¹⁸⁾ SSC Scientific Opinion on the conditions related to „BSE Negligible Risk (Closed) Bovine Herds”, goedgekeurd tijdens de vergadering van 22-23 juli 1999. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

⁽¹⁹⁾ De tabellen betreffende de indeling van weefsels zijn gebaseerd op de recentste „WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies” (2010) <http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>

⁽²⁰⁾ Momenteel beoordeelt de EFSA een wetenschappelijk advies inzake BSE/TSE-besmettelijkheid in weefsels van kleine herkauwers (vraag nr. EFSA-Q-2010-052). Zie voor recente informatie deze link: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?mandate=M-2010-0221>

- Voor bepaalde klassen stoffen kunnen de gebruikte **verdovings- of slachtmethoden** van belang zijn om het potentiële risico te bepalen ⁽²¹⁾, vanwege de waarschijnlijkheid dat de hersendeeltjes in de perifere organen, met name de longen, terecht komen. De verdovings- of slachtmethoden moeten worden beschreven, evenals de procedures voor het verwijderen van weefsels met hoge besmettelijkheid. De procedures om de te gebruiken weefsels/organen van het dier te verzamelen en de maatregelen die zijn genomen om kruisbesmetting met materiaal met een hoger risico te voorkomen, moeten eveneens gedetailleerd worden beschreven.
- Het risico dat weefsels en organen als gevolg van de bij het slachten van rundvee gebruikte verdovingsmethode besmet raken met BSE-besmettelijkheid die zich mogelijk in het materiaal van het centrale zenuwstelsel bevindt, hangt van de volgende factoren af:
 - de mate van BSE-besmettelijkheid van de hersenen van het geslachte dier;
 - de mate van hersenletsel;
 - de verspreiding van hersendeeltjes in het kadaver.

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

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

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

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

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

3.4. Leeftijd van de dieren

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

⁽²¹⁾ SSC opinion on stunning methods and BSE risk (The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods), goedgekeurd tijdens de vergadering van 10-11 januari 2002: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Rapport van de EFSA-werkgroep inzake het BSE-risico doordat hersendeeltjes in het bloed en karkas terecht komen.

Vraag nr. EFSA-Q-2003-122, goedgekeurd op 21 oktober 2004: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620777397.htm

De aanwezigheid van infectieus materiaal is hoofdzakelijk gemeld in het centrale zenuwstelsel en daarmee verband houdende weefsels, alsook in het lymfocellulaire systeem, afhankelijk van het TSE-agens (BSE bij runderen en scrapie bij schapen en geiten). Het exacte tijdsbeloop van de besmettelijkheid in de verschillende lichaamsdelen en weefsels, vanaf het moment van de infectie, is voor beide species niet bekend en daarom is het lastig om een duidelijk criterium te geven voor de leeftijd waarboven de verschillende weefsels besmet kunnen zijn en niet meer dienen te worden verzameld. De aanvankelijke aanbeveling om weefsels van zo jong mogelijke dieren af te nemen, geldt nog steeds. Hierbij moet worden opgemerkt dat de leeftijdscriteria ook van het geografische gebied afhangen. Leeftijd is voor materialen uit landen met een hoog risico (categorie B- en C-landen) een belangrijkere parameter dan voor landen met een verwaarloosbaar BSE-risico (categorie A-landen).

3.5. Productieproces

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

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

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

Er moet een kwaliteitborgingssysteem, zoals ISO 9000-certificering, HACCP ⁽²²⁾ of GMP, worden toegepast voor het toezicht op het fabricageproces en voor batchafbakening (met name batchdefinitie, scheiding van batches en reiniging tussen batches). Er moeten procedures worden toegepast met het oog op de traceerbaarheid, de zelfcontrole en de controle van leveranciers van uitgangsmaterialen en grondstoffen.

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

⁽²²⁾ Hazard Analysis and Critical Control Points.

Reinigingsproces – Het kan lastig zijn om de reiniging van de procesapparatuur te valideren wat de eliminatie van TSE-agentia betreft. Er zijn gevallen gemeld waarin waarneembare besmettelijkheid zich, na de blootstelling aan preparaten met een hoge titer TSE-agentia, aan het oppervlak van roestvrij staal bleef hechten. De verwijdering van alle geadsorbeerde eiwitten met natriumhydroxide 1 M of ontsmettingsmiddelen waarbij chloor vrijkomt (bv. 20 000 ppm chloor gedurende 1 uur), wordt als methode aanvaard ingeval apparatuur die niet kan worden vervangen aan mogelijk besmet materiaal is blootgesteld. Er is aangetoond dat mildere behandelingen met een lage concentratie base of gestabiliseerd bleekmiddel, als die de juiste detergentia bevatten en bij specifieke temperaturen worden gebruikt, even doeltreffend zijn voor het verwijderen van prionen als klassieke behandelingen met natriumhydroxide of chloor. Een systeem op basis van verneveld waterstofperoxide bleek eveneens doeltreffend voor het inactiveren van TSE-agentia. Deze nieuwe behandelingen zijn beter toepasbaar voor delicate materialen en mogelijk geschikt voor gebruik in de praktijk ⁽²³⁾.

Indien bij de vervaardiging van een product risicomateriaal wordt gebruikt, moeten reinigingsprocedures, die ook controlemaatregelen omvatten, worden toegepast teneinde het risico van kruisbesmetting tussen productiebatches tot een minimum te beperken. Dit is extra belangrijk indien materiaal van verschillende risicocategorieën in dezelfde installatie met dezelfde apparatuur wordt behandeld. Wanneer materiaal van categorie IA wordt gebruikt bij de vervaardiging van een product, moet speciaal daarvoor bestemde apparatuur worden gebruikt, tenzij wordt gemotiveerd waarom dit niet het geval is.

Er is meer onderzoek nodig voor het ontwikkelen en valideren van nieuwe ontsmettingsprocedures om het risico van kruisbesmetting voor materialen en apparatuur die niet verenigbaar zijn met door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen procedures te verlagen.

Validatie van verwijdering/inactivatie – Validatiestudies over verwijderings-/inactivatiebewerkingen voor TSE's zijn soms moeilijk te interpreteren. Hierbij moet rekening worden gehouden met de aard van het verrijkte materiaal en de relevantie ervan voor de natuurlijke toestand, met de opzet van de studie (met inbegrip van schaalverkleining van processen) en met de methode ter opsporing van het agens (in-vitro- of in-vivotests). Nader onderzoek is vereist om inzicht te verwerven omtrent het meest geschikte „verrijkte preparaat” voor validatiestudies. Daarom zijn validatiestudies momenteel niet algemeen vereist. Indien echter beweringen worden gedaan over de TSE-veiligheid van producten op grond van bepaalde productieprocessen waardoor TSE-agentia zouden worden verwijderd of geïnactiveerd, moet dit door passend experimenteel onderzoek worden onderbouwd ⁽²⁴⁾.

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

methoden waarmee TSE-agentia vermoedelijk kunnen worden geïnactiveerd of verwijderd.

Voor bepaalde typen producten (zie punt 6.3 Runderbloed en van runderbloed afgeleide producten) waarvoor geen gemakkelijk toepasbare verwijdering/inactivatie gevalideerd is, kan een procesevaluatie nodig zijn. Deze dient te zijn gebaseerd op het uitgangsmateriaal en eventuele gegevens die over het TSE-risico zijn gepubliceerd.

4. RISICOBEOORDELING VAN MATERIALEN OF STOFFEN DIE BIJ DE VERVAARDIGING EN BEREIDING VAN EEN GENEESMIDDEL WORDEN GEBRUIKT IN HET LICHT VAN DE REGELGEVING

De beoordeling van het risico in verband met TSE's vereist een zorgvuldige overweging van alle in punt 3.1 (Wetenschappelijke uitgangspunten om het risico tot een minimum te beperken) vermelde parameters.

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

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

Uiteindelijk beoordeelt de bevoegde instantie of de regelgeving wordt nageleefd.

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

5. BEOORDELING VAN DE VOORDELEN EN RISICO'S

Bij de beoordeling van de aanvaardbaarheid van een bepaald geneesmiddel dat materialen bevat die afkomstig zijn van een „TSE-relevante diersoort” of dat als gevolg van de vervaardiging dergelijke materialen zou kunnen bevatten, dient niet alleen rekening te worden gehouden met de parameters die in punt 3 (dit kan eventueel worden aangetoond met een TSE-goedkeuringscertificaat dat door het EDQM is uitgegeven) en punt 4 worden genoemd, maar ook met de volgende factoren:

- de wijze van toediening van het geneesmiddel;
- de hoeveelheid dierlijk materiaal in het geneesmiddel;

⁽²³⁾ WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2006): <http://www.who.int/bloodproducts/tse/WHO%20TSE%20Guidelines%20FINAL-22%20JuneupdatedNL.pdf>

⁽²⁴⁾ Richtsnoeren inzake het onderzoek van productieprocessen voor geneesmiddelen die uit plasma worden bereid met betrekking tot het vCJD-risico, CPMP/BWP/5136/03.

- de maximale therapeutische toediening (dagelijkse dosis en duur van de behandeling);
- het beoogde gebruik van het geneesmiddel en het klinische voordeel ervan;
- de aanwezigheid van een speciesbarrière.

Weefsels met hoge besmettelijkheid (categorie IA-weefsels) en daarvan afgeleide stoffen mogen niet worden gebruikt bij de vervaardiging van geneesmiddelen of de uitgangsmaterialen en tussenproducten ervan (met inbegrip van werkzame stoffen, excipiënten en reagentia), tenzij dit wordt gemotiveerd. Daarbij moet toegelicht worden waarom geen andere materialen kunnen worden gebruikt. In die uitzonderlijke en gemotiveerde omstandigheden kan het gebruik van weefsels met hoge besmettelijkheid worden overwogen voor de vervaardiging van werkzame stoffen wanneer, nadat de risicobeoordeling als beschreven in punt 4 van deze richtsnoeren is uitgevoerd en rekening houdend met het beoogde klinische gebruik, door de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen een positieve beoordeling van de voordelen en risico's kan worden overgelegd. Stoffen van materialen van categorie IA moeten, indien het gebruik ervan gerechtvaardigd is, afkomstig zijn van dieren uit landen met een verwaarloosbaar BSE-risico (categorie A).

6. SPECIFIEKE OVERWEGINGEN

De volgende van „TSE-relevante diersoorten” afkomstige materialen voldoen aan deze richtsnoeren indien ze ten minste aan de onderstaande voorwaarden voldoen. De houder of aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen moet de desbetreffende informatie of een door het EDQM verleend goedkeuringscertificaat indienen.

6.1. Collageen

Collageen is een fibrillair eiwitbestanddeel van het bindweefsel van zoogdieren.

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

- voor collageen afkomstig uit beenderen gelden dezelfde voorwaarden als voor gelatine (zie onder). Vermoedelijk is de inactivatiecapaciteit van het productieproces van collageen lager dan bij gelatine. Om deze reden is de keuze van de bron veel belangrijker;
- collageen afkomstig uit weefsels als huiden, pezen en zenen vormt doorgaans geen meetbaar TSE-risico, mits bij het verkrijgen ervan verontreiniging door mogelijk besmet materiaal, bijvoorbeeld door contact met bloed en/of weefsels van het centrale zenuwstelsel, wordt voorkomen. Om deze reden zijn huiden een veiliger grondstof voor menselijke implantaten die van collageen afkomstig zijn. Kruisbesmetting met hersenmateriaal dat bij het slachtproces is vrijgekomen en op het oppervlak van huiden is gedroogd, is echter vaak

lastig te voorkomen. Dit is een ander aspect waarmee rekening moet worden gehouden bij de beoordeling van de veiligheid van dit bronmateriaal.

Het productieproces van collageen kan stappen omvatten die ook bij de productie van gelatine voorkomen, zoals behandeling met een base en natriumsulfaat, behandeling met calcium- en natriumhydroxide en enzymbehandeling. Deze gangbare stappen kunnen echter nog verschillen wat de duur en pH betreft, wat tot grote verschillen in de inactivatiecapaciteit kan leiden. Om de veiligheid van het product te onderbouwen moeten fabrikanten ten minste een procesevaluatie uitvoeren op basis van de overeenkomsten tussen de verwerkingsstappen van collageen en bekende inactivatiestappen in het fabricageproces van gelatine. Verschillen zijn er niet alleen op het gebied van de verwerking, maar ook in het uiteindelijke gebruik van het materiaal en daarmee in de risicobeoordeling ervan: gelatine wordt vaak voor orale toediening gebruikt, terwijl collageen doorgaans in de vorm van chirurgische implantaten wordt toegepast. Ook dit aspect dient bij de uiteindelijke risicobeoordeling te worden meegewogen.

6.2. Gelatine

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

Voor gelatine moet documentatie worden verstrekt waaruit blijkt dat aan deze richtsnoeren wordt voldaan overeenkomstig de bepalingen in de punten 3 tot en met 5. Bovendien moet het volgende in aanmerking worden genomen ⁽²⁵⁾:

i) Het gebruikte bronmateriaal

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

- *Huiden als uitgangsmateriaal* - Voor zover bekend zijn huiden een veiliger bronmateriaal voor de productie van gelatine dan beenderen. Desalniettemin wordt sterk aangeraden maatregelen te nemen ter voorkoming van kruisbesmetting met mogelijk besmet materiaal bij de verkrijging van gelatine.
- *Beenderen als uitgangsmateriaal* - Wanneer beenderen voor de vervaardiging van gelatine worden gebruikt, moet de kwaliteit van het uitgangsmateriaal worden gecontroleerd als een aanvullende parameter voor de borging van de veiligheid van het eindproduct. Daarom moet de volgende werkwijze worden gevolgd:
 1. Schedels en ruggenmerg moeten uit de verzamelde beenderen (grondstof/uitgangsmateriaal) worden verwijderd, ongeacht de leeftijd of het land van herkomst van de runderen.
 2. Wervels moeten worden verwijderd uit grondstof/uitgangsmateriaal verkregen uit runderen ouder dan 30 maanden uit landen met een gecontroleerd of onbepaald BSE-risico (categorie B en C).

⁽²⁵⁾ Gebaseerd op het advies van het Wetenschappelijk panel voor biologische gevaren van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid inzake de „Quantitative assessment of the human BSE risk posed by gelatine with respect to residual BSE risk”, *The EFSA Journal*, 312, (1-28). http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620776107.htm.

De vereisten voor de keuze van het bronmateriaal en de productie zijn van toepassing op gelatine voor oraal en parenteraal gebruik in geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

3. Gelatine voor parenteraal gebruik mag uitsluitend worden geproduceerd uit beenderen die uit landen met een verwaarloosbaar of gecontroleerd BSE-risico (respectievelijk categorie A and B) afkomstig zijn. Gelatine voor oraal gebruik kan worden geproduceerd uit beenderen die uit landen met een verwaarloosbaar, gecontroleerd of onbepaalde BSE-risico (respectievelijk categorie A, B en C) afkomstig zijn.
4. Gelatine mag uitsluitend volgens een van de hierna beschreven methoden worden vervaardigd.

ii) Productiemethoden

- *Huiden* - Voor uit huiden vervaardigde gelatine zijn geen specifieke maatregelen ten aanzien van de verwerkingsvoorwaarden vereist, mits controlemaatregelen zijn genomen om kruisbesmetting bij het verkrijgen van de huiden en bij het productieproces te voorkomen.
- *Beenderen* - Wanneer beenderen als uitgangsmateriaal worden gebruikt, is de wijze van productie de tweede bepalende parameter voor de veiligheid van gelatine.
 - Gelatine kan worden geproduceerd uit beenderen die uit landen met een verwaarloosbaar, gecontroleerd of onbepaald BSE-risico (categorie A, B of C) afkomstig zijn en die zijn verkregen overeenkomstig de voorwaarden die in punt 6.2, onder i), zijn beschreven, door middel van het proces met zuur, base of hitte/druk.
 - Bij de risicobeoordeling overeenkomstig punt 4 van deze richtsnoeren moet het productieproces in aanmerking worden genomen. Validatie-experimenten met gelatine hebben laten zien dat het zure productieproces TSE-besmettelijkheid over het geheel genomen in dezelfde mate inactieveert/verwijdert als het basische proces. Uit onderzoek is gebleken dat de TSE-inactivatie-/verwijderingscapaciteit van het productieproces verder kan worden verbeterd door een aanvullende basische behandeling (pH 13, 2 uur) van de beenderen/osseïne. Andere processtappen, zoals filtratie, ionenuitwisseling-schromatografie en UHT-sterilisatie dragen eveneens aan de veiligheid van gelatine bij.
 - Bij een kenmerkend basisch vervaardigingsproces worden de beenderen fijngemalen, met heet water ontvet en gedurende ten minste twee dagen met verdund zoutzuur gedemineraliseerd (minimumconcentratie 4 % en pH < 1,5) om de osseïne te verkrijgen. Vervolgens wordt gedurende ten minste 20 dagen een behandeling met een verzadigde kalkoplossing (pH ten minste 12,5) toegepast.
 - Runderbeenderen kunnen ook een zuurbehandeling ondergaan. De kalkbehandeling wordt dan vervangen door een voorbehandeling met een zuur, waarin de osseïne gedurende minimaal 10 uur wordt geweekt bij een pH < 3,5.

- Bij zowel het zure als het basische vervaardigingsproces wordt een kortstondige warmtebehandeling (sterilisatie) toegepast van minimaal 138 °C gedurende minimaal 4 seconden.
- Het proces bij hoge temperatuur en druk houdt in dat de fijngemalen, ontvette en gedroogde beenderen bij een druk van meer dan 3 bar en een temperatuur van minimaal 133 °C met verzadigde stoom in een autoclaaf worden verhit, waarna het eiwit met heet water wordt geëxtraheerd.

De eindbehandeling voor de drie processen (basisch, zuur en temperatuur/druk) is hetzelfde: extractie van de gelatine, gevolgd door wassen, filtreren en concentreren.

6.3. Runderbloed en van runderbloed afgeleide producten

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

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

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

i) Traceerbaarheid

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

ii) Geografische herkomst

Hoewel de weefselbesmettelijkheid van BSE bij runderen beperkt is dan die van scrapie, moet runderbloed bij wijze van voorzorgsmaatregel toch afkomstig zijn uit categorie A-landen. Runderbloed uit categorie B-landen is eveneens acceptabel, op voorwaarde dat er geen risico bestaat voor kruisbesmetting van bloed met hersenmateriaal bij het slachten van dieren van meer dan 21 maanden⁽²⁶⁾ oud.

⁽²⁶⁾ Advies van het Wetenschappelijk panel voor biologische gevaren met betrekking tot de beoordeling van de leeftijdsgrens van vee voor de verwijdering van bepaalde gespecificeerde risicomaterialen. Vraag nr. EFSA-Q-2004-146, goedgekeurd op 28 april 2005.

iii) Verdovingsmethoden

Als deze producten van geslachte dieren worden gewonnen, is de slachtmethode van belang om de veiligheid van het materiaal te waarborgen. Bewezen is dat verdoving met een penschiettoestel, met of zonder pithing, alsmede met een pneumatisch verdovingstoestel, in het bijzonder als daarbij lucht wordt geïnjecteerd, de hersenen kan vernietigen en hersenmateriaal in de bloedsomloop kan verspreiden. Niet-penetrerende verdoving wordt niet meer als een alternatief voor penetrerende verdoving beschouwd, omdat besmetting van bloed met hersenmateriaal is aangetoond⁽²⁷⁾. Het risico bij gebruik van elektronarcose is gewoonlijk verwaarloosbaar⁽²⁸⁾, maar ook deze methode is niet absoluut veilig, omdat de dieren als de behandeling niet lukt soms aanvullend moeten worden verdoofd. De verdovingsmethoden die bij het verzamelproces van runderbloed worden gebruikt, moeten daarom worden beschreven.

Indien het risico van kruisbesmetting van bloed met hersenweefsel bij routinematige slachting in landen met een gecontroleerd BSE-risico (categorie B) niet kan worden voorkomen, moeten bij de productie veiligheidsmaatregelen worden toegepast, zoals leeftijdsbeperking van de runderen en/of vermindering van infectieuze agentia.

iv) Leeftijd

Voor landen met een gecontroleerd BSE-risico (categorie B) moet uit voorzorg een leeftijdsgrens van 21 maanden worden

gehanteerd voor runderbloed en van runderbloed afgeleide producten, indien op basis van de productie geen aanzienlijke vermindering van TSE-agentia kan worden verwacht. Een leeftijdsgrens van 30 maanden wordt toereikend geacht voor van bloed afgeleide producten waarvoor een aanzienlijke vermindering van TSE-agentia kan worden aangetoond, zoals hieronder beschreven.

v) Vermindering van TSE-agentia tijdens de productie

Voor van bloed afgeleide producten moet op basis van experimenteel onderzoek een schatting worden gemaakt van de capaciteit van het productieproces om TSE-agentia te verminderen/uit te roeien. De schatting kan op gepubliceerde gegevens zijn gebaseerd of op bedrijfsgegevens, indien kan worden aangetoond dat deze gegevens relevant zijn voor het productieproces in kwestie. Indien niet kan worden geconcludeerd dat de verminderingcapaciteit vergelijkbaar is, wordt fabrikanten geadviseerd om productspecifiek experimenteel onderzoek uit te voeren. Onderzoeken met behulp van een biochemische test kunnen volstaan, indien er wetenschappelijk bewijs is dat deze test met besmettelijkheidsgegevens correleert. Er zijn algemene richtsnoeren opgesteld voor experimenteel onderzoek naar vermindering van TSE-agentia⁽²⁹⁾. Van hersenen afkomstige verrijkte preparaten zijn geschikt voor onderzoek naar het risico van met hersenweefsel besmet bloed.

Tabel 1

Concept voor goedkeuring van runderbloed/sera en afgeleide producten

Product	Foetaal runderserum	Donor-kalfs-serum	Donorserum van volwassen runderen	Kalfs-serum	Serum/plasma van volwassen runderen	Serum/plasma/ van serum afgeleid product van volwassen runderen	Van serum afgeleid product van volwassen runderen	Van serum afgeleid product van volwassen runderen
Geografische herkomst van de runderen	Cat. A en B	Cat. A en B	Cat. A en B ⁽¹⁾	Cat. A en B	Cat. A	Cat. B	Cat. A	Cat. B
Leeftijd van de runderen	ongeboren	< 1 jaar	< 36 maanden	< 1 jaar	Geen grens	< 21 maanden ⁽²⁾	Geen grens	< 30 maanden
Slacht/kruisbesmetting van bloed met CZS-materiaal	Geen risico van kruisbesmetting			Risico van kruisbesmetting				
Aantonen van prionreductie tijdens productie	Nee			Nee				Ja ⁽³⁾

⁽¹⁾ Indien afkomstig uit landen van categorie B moeten de runderen van duidelijk omschreven en gedocumenteerde beslagen komen.

⁽²⁾ Een hogere leeftijd kan toegestaan zijn indien kruisbesmetting van bloed met CZS-materiaal duidelijk kan worden uitgesloten (bv. halal slacht).

⁽³⁾ Aantonen van prionreductie is niet altijd nodig indien kruisbesmetting van bloed met CZS-materiaal duidelijk kan worden uitgesloten (bv. halal slacht).

6.4. Van talg afgeleide producten

Talg is vet dat wordt verkregen uit weefsels, met inbegrip van subcutane, abdominale en intermusculaire zones en beenderen. Talg die als uitgangsmateriaal wordt gebruikt voor de vervaar-

diging van van talg afgeleide producten, moet materiaal van categorie 3 of gelijkwaardig materiaal zijn, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1774/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 3 oktober 2002 tot vaststelling van gezondheidsvoorschriften inzake niet voor menselijke consumptie bestemde dierlijke bijproducten.

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat van talg afgeleide producten, zoals glycerol en vetzuren, die middels doeltreffende processen uit talg worden vervaardigd, infectieus zijn en zij

⁽²⁷⁾ De tabellen betreffende de indeling van weefsels zijn gebaseerd op de recentste „WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies” (2010) <http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>

⁽²⁸⁾ Rapport van de EFSA-werkgroep inzake het BSE-risico doordat hersendeeltjes in bloed en karkas terechtkomen. Vraag nr. EFSA-Q-2003-122, goedgekeurd op 21 oktober 2004, http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale733_117862077397.htm

⁽²⁹⁾ Guideline on the investigation of manufacturing process for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk, CPMP/BWP/5136/03.

zijn specifiek in overweging genomen door het CPMP en CVMP. Daarom voldoen deze materialen aan deze richtsnoeren indien ze in ten minste even doeltreffende omstandigheden als de onderstaande zijn vervaardigd, ongeacht de geografische herkomst en de aard van de weefsels waarvan de producten zijn afgeleid. Voorbeelden van doeltreffende processen zijn:

- omestering of hydrolyse bij ten minste 200 °C gedurende ten minste 20 minuten onder druk (vervaardiging van glycerol, vetzuren en vetzuuresters);
- verzeping met NaOH 12 M (vervaardiging van glycerol en zeep);
- batchprocedé: bij ten minste 95 °C gedurende ten minste 3 uur;
- continuprocedé: bij ten minste 140 °C, onder druk gedurende ten minste acht minuten, of gelijkwaardig hieraan;
- destillatie bij 200 °C.

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

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

6.5. *Beenzwart*

Beenzwart wordt verkregen door dierlijke weefsels, zoals beenenderen, bij een temperatuur boven 800 °C te carboniseren. Het uitgangsmateriaal voor de vervaardiging van beenzwart moet categorie 3-materiaal of gelijkwaardig zijn, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1774/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 3 oktober 2002 tot vaststelling van gezondheidsvoorschriften inzake niet voor menselijke consumptie bestemde dierlijke bijproducten; wordt ander uitgangsmateriaal gebruikt, dan moet dit worden gemotiveerd. Ongeacht de geografische herkomst en de aard van het weefsel voldoet beenzwart met het oog op de naleving van de regelgeving aan deze richtsnoeren.

Het is onwaarschijnlijk dat beenzwart dat volgens deze voorwaarden wordt vervaardigd een TSE-risico vormt en het voldoet dan ook aan deze richtsnoeren. Van beenzwart dat volgens andere voorwaarden wordt vervaardigd moet worden aangetoond dat het aan deze richtsnoeren voldoet.

6.6. *Melk en van melk afgeleide producten*

Gezien de huidige wetenschappelijke kennis en ongeacht de geografische herkomst wordt het onwaarschijnlijk geacht dat rundermelk een risico vormt voor de besmetting met TSE ⁽³⁰⁾.

Bepaalde materialen, waaronder lactose, worden verkregen uit wei, de vloeistof die bij de vervaardiging van kaas na het stremmen overblijft. Bij het stremmen kan gebruik worden gemaakt van kalfsstremsel, een extract uit de lebmaag, of van stremsel van andere herkauwers. Het CHMP/CVMP heeft een risicobeoordeling uitgevoerd voor lactose en andere van wei afgeleide producten die kalfsstremsel bevatten en vastgesteld dat het TSE-risico verwaarloosbaar is, indien het kalfsstremsel volgens het in het risicobeoordelingsverslag beschreven procedé wordt vervaardigd ⁽³¹⁾. De conclusie is onderschreven door de SSC ⁽³²⁾, die tevens het TSE-risico van stremsel in het algemeen heeft beoordeeld ⁽³³⁾.

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

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

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

6.7. *Van wol afgeleide producten*

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

⁽³⁰⁾ Zie voor melk en van melk afgeleide producten van kleine herkauwers het EFSA-advies inzake vraag nr. EFSA-Q-2008-310, goedgekeurd op 22 oktober 2008, <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/849.htm>

⁽³¹⁾ Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en de biologische werkgroep ervan hebben een risico- en regelgevingsbeoordeling uitgevoerd voor met kalfsstremsel bereide lactose. De risicobeoordeling omvatte de herkomst van de dieren, de excisie van de lebmaag en de beschikbaarheid van goed gedefinieerde kwaliteitsborgingsprocedures. De kwaliteit van eventuele melkvervangers waarmee de dieren waarvan de lebmaag wordt verkregen worden gevoerd is zeer belangrijk. Het verslag is te vinden op <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pus/057102.pdf>

⁽³²⁾ Provisional statement on the safety of calf-derived rennet for the manufacture of lactose, goedgekeurd door de SSC tijdens de vergadering van 4-5 april 2002, (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf).

⁽³³⁾ De SSC heeft een advies uitgebracht over de veiligheid van dierlijk stremsel in verband met de risico's van TSE's bij dieren en BSE in het bijzonder. Dit advies is goedgekeurd tijdens de vergadering van 16 mei 2002 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf).

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

— Behandeling bij een pH ≥ 13 (initieel; overeenkomend met een NaOH-concentratie van ten minste 0,1 M NaOH) bij ≥ 60 °C gedurende ten minste 1 uur. Gewoonlijk vindt deze behandeling plaats in de refluxfase van de organisch-basische behandeling.

— Moleculaire destillatie bij ≥ 220 °C onder verlaagde druk.

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

6.8. Aminosuren

Aminosuren kunnen worden verkregen door hydrolyse van materiaal uit diverse bronnen.

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

Het is onwaarschijnlijk dat aminosuren die volgens de onderstaande verwerkingsvoorwaarden worden vervaardigd een TSE-risico vormen. Ze voldoen dan ook aan deze richtsnoeren, indien:

— aminosuren uit huiden worden geproduceerd door middel van een procedé waarbij het materiaal wordt blootgesteld aan een pH van 1 tot 2, gevolgd door een pH > 11 , gevolgd

door een hittebehandeling bij 140 °C gedurende 30 minuten bij een druk van 3 bar;

— de resulterende aminosuren of peptiden na de vervaardiging worden gefiltreerd, en

— controle plaatsvindt op resterende intacte macromoleculen volgens een gevalideerde en gevoelige analysemethode, waarbij een passende grenswaarde wordt vastgesteld.

Van aminosuren die volgens andere voorwaarden worden vervaardigd moet worden aangetoond dat zij aan deze richtsnoeren voldoen.

6.9. Peptonen

Peptonen zijn partiële eiwithydrolysaten, die door middel van enzymatische of zure splitsing worden verkregen. Zij worden in microbiologische kweekmedia gebruikt om te voorzien in de voedingsbehoeften van micro-organismen die als seed-stam kunnen fungeren of bij industriële fermentatieprocessen voor de productie van geneesmiddelen voor menselijke of diergeneeskundig gebruik, waaronder vaccins. Er bestaat grote belangstelling voor het gebruik van plantaardige eiwitten als alternatief voor eiwitten van dierlijke oorsprong. Echter:

— indien gelatine als bronmateriaal voor eiwit wordt gebruikt, wordt verwezen naar punt 6.2, Gelatine, van deze richtsnoeren;

— indien caseïne als bronmateriaal voor eiwit wordt gebruikt, wordt verwezen naar punt 6.7, Melk en van melk afgeleide producten, van deze richtsnoeren;

— indien weefsel van TSE-relevante diersoorten als bronmateriaal voor eiwit wordt gebruikt, moet het weefsel afkomstig zijn van dieren die geschikt zijn voor consumptie (zie punt 3.2, Brondieren, van deze richtsnoeren), met een maximale leeftijd van 30 maanden voor runderen uit landen met een gecontroleerd BSE-risico (categorie B). De leeftijd van de dieren is nauwelijks een punt van zorg voor dieren uit landen met een verwaarloosbaar BSE-risico (categorie A).

BIJLAGE

Hoofdcategorieën van besmettelijkheid

De onderstaande tabellen zijn overgenomen uit de WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2010).

Verklaring van de tekens:

- + Besmettelijkheid of PrP^{TSE} aanwezig
- Geen waarneembare besmettelijkheid of PrP^{TSE}
- NT Niet getest
- ? Resultaten omstreden of onzeker

Categorie IA: Weefsels met hoge besmettelijkheid

Weefsel	Runderen		Schapen en geiten		Elanden en herten	
	BSE		Scrapie		CWD	
	Besmettelijkheid (1)	PrP ^{TSE}	Besmettelijkheid (1)	PrP ^{TSE}	Besmettelijkheid (1)	PrP ^{TSE}
Hersenen	+	+	+	+	+	+
Ruggenmerg	+	+	+	+	NT	+
Netvlies	+	NT	NT	+	NT	+
Oogzenuw (2)	+	NT	NT	+	NT	+
Ganglion spinale	+	+	+	+	NT	+
Ganglion semilunare	+	+	NT	+	NT	–
Hypofyse (3)	–	NT	+	+	NT	+
Dura mater (3)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

Categorie IB: Weefsels met lage besmettelijkheid

Weefsel	Runderen		Schapen en geiten		Elanden en herten	
	BSE		Scrapie		CWD	
	Besmettelijkheid (1)	PrP ^{TSE}	Besmettelijkheid (1)	PrP ^{TSE}	Besmettelijkheid (1)	PrP ^{TSE}
<i>Perifeer zenuwstelsel</i>						
Perifere zenuwen	+	+	+	+	NT	+
Autonome ganglia (4)	NT	+	NT	+	NT	+
<i>Lymforeticulaire weefsels</i>						
Milt	–	–	+	+	NT	+
Lymfeklieren	–	–	+	+	NT	+

Weefsel	Runderen		Schapen en geiten		Elanden en herten	
	BSE		Scrapie		CWD	
	Besmettelijkheid ⁽¹⁾	PrPTSE	Besmettelijkheid ⁽¹⁾	PrPTSE	Besmettelijkheid ⁽¹⁾	PrPTSE
Tonsillen	+	–	+	+	NT	+
Derde ooglid	+	–	[+]	+	NT	+
Thymus	–	NT	+	+	NT	–

Spijverteringskanaal ⁽⁵⁾

Slokdarm	–	NT	[+]	+	NT	+
Voormaat ⁽⁶⁾ (alleen herkauwers)	–	NT	[+]	+	NT	+
Maag/leermaag	–	NT	[+]	+	NT	+
Duodenum	–	–	[+]	+	NT	+
Jejunum ⁽⁷⁾	–	+	[+]	+	NT	NT
Ileum ⁽⁷⁾	+	+	+	+	NT	+
Appendix	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Colon/caecum ⁽⁷⁾	–	–	+	+	NT	+
Rectum	NT	NT	NT	+	NT	+

Voortplantingsweefsels

Placenta ⁽⁸⁾	–	NT	+	+	NT	–
Ovarium ⁽³⁾	–	NT	–	–	NT	–
Uterus ⁽³⁾	–	NT	–	–	NT	–

Andere weefsels

Borstklier/uier ⁽⁹⁾	–	NT	–	+	NT	NT
Huid ⁽³⁾ , ⁽¹⁰⁾	–	NT	–	+	[+]	[+]
Vetweefsel	–	NT	NT	NT	[+]	NT
Hart/pericard	–	NT	–	NT	NT	+
Long	–	NT	–	–	NT	+
Lever ⁽³⁾	–	NT	+	–	NT	–
Nier ⁽³⁾ , ⁽¹¹⁾	–	–	[+]	+	NT	+
Bijnier	[+]	+	+	–	NT	+
Pancreas ⁽³⁾	–	NT	+	NT	NT	+

Weefsel	Runderen		Schapen en geiten		Elanden en herten	
	BSE		Scrapie		CWD	
	Besmettelijkheid (1)	PrPTSE	Besmettelijkheid (1)	PrPTSE	Besmettelijkheid (1)	PrPTSE
Beenmerg (12)	(+)	NT	+	NT	NT	–
Skeletspier (13)	[+]	NT	[+]	+	[+]	–
Tong (14)	–	NT	[+]	+	NT	–
Bloedvaten	–	NT	NT	+	NT	–
Neusslijmvlies (15)	–	NT	+	+	NT	+
Speekselklier	–	NT	+	NT	–	–
Hoornvlies (16)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

Lichaamsvloeistoffen, secreties en excreties

Hersenvocht	–	NT	+	–	NT	NT
Bloed (17)	–	?	+	?	+	?
Speeksel	NT	NT	–	NT	+	[–]
Melk (18)	–	–	+	[+]	NT	NT
Urine (19)	–	NT	–	–	–[+]	[+]
Feces (19)	–	NT	–	NT	–[+]	NT

Categorie IB: Weefsels met lage besmettelijkheid:

Weefsel	Runderen		Schapen en geiten		Elanden en herten	
	BSE		Scrapie		CWD	
	Besmettelijkheid (1)	PrPTSE	Besmettelijkheid (1)	PrPTSE	Besmettelijkheid (1)	PrPTSE

Voortplantingsweefsels

Testis	–	NT	–	–	NT	–
Prostaat/epididymis/ zaadblaasje	–	NT	–	–	NT	–
Sperma	–	NT	–	–	NT	NT
Placentavloeistoffen	–	NT	NT	NT	NT	NT
Foetus (20)	–	NT	–	–	NT	(–)
Embryo's (20)	–	NT	?	NT	NT	NT

Weefsel	Runderen		Schapen en geiten		Elanden en herten	
	BSE		Scrapie		CWD	
	Besmettelijkheid ⁽¹⁾	PrPTSE	Besmettelijkheid ⁽¹⁾	PrPTSE	Besmettelijkheid ⁽¹⁾	PrPTSE
<i>Musculo – skeletale weefsels</i>						
Beenderen	–	NT	NT	NT	NT	NT
Pezen	–	NT	NT	NT	NT	NT
<i>Andere weefsels</i>						
Gingivale weefsels	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Tandpulpa	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Luchtpijp	–	NT	NT	NT	NT	–
Schildklier	NT	NT	–	NT	NT	–
<i>Lichaamsvloeistoffen, secreties en excreties</i>						
Colostrum ⁽²¹⁾	(–)	–	(?)	NT	NT	NT
Navelstrengbloed ⁽²¹⁾	–	NT	NT	NT	NT	NT
Zweet	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Tranen	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Neusslijm	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Gal	NT	NT	NT	NT	NT	NT

⁽¹⁾ De besmettelijkheid van menselijke weefsels is onderzocht door biotests op primaten en/of muizen uit te voeren; de besmettelijkheid van weefsels van runderen is onderzocht door biotests op runderen en/of muizen uit te voeren; de meeste biotests voor weefsels van schapen en/of geiten zijn uitsluitend op muizen uitgevoerd. Wat schapen en geiten betreft zijn niet alle resultaten voor beide diersoorten consistent. Zo hebben bijvoorbeeld twee geiten (maar geen schapen) in de natuur BSE opgelopen [Eurosurveillance, 2005, Jeffrey et al., 2006]. Evenzo waren de meeste resultaten die voor CWD werden beschreven afkomstig van studies bij herten en de bevindingen hoeven niet te gelden voor elanden of andere hertachtigen.

⁽²⁾ In experimentele TSE-modellen bleek de oogzenuw een route van neuro-invasie te zijn en bevatte deze zenuw een hoge infectiviteitstiter.

⁽³⁾ Er zijn geen onderzoeksgegevens over de besmettelijkheid van de hypofyse of dura mater van mensen met alle vormen van menselijke TSE's gerapporteerd, maar omdat fragmenten van de dura mater van kadavers en groeihormoon uit de hypofyse van kadavers aan honderden mensen ziekten hebben overgedragen, vallen deze weefsels in de categorie weefsels met een hoog risico. Met immunoblot werd PrPTSE aangetoond in de dura mater van een patiënt met vCJD die na een ongebruikelijk lange incubatieperiode in de VS overleed (zie ook tabel IB voor andere positieve weefsels: huid, nier, lever, pancreas, ovarium en uterus) [Notari et al., 2010]. Hierbij moet worden aangetekend dat al deze weefsels bij eerder onderzoek van talrijke gevallen in het VK negatief waren gebleken [Ironsides et al., 2002; Head et al., 2004].

⁽⁴⁾ Voor runderen is gerapporteerd dat PrPTSE inconsistent aanwezig is in de plexus entericus van het distale ileum, maar uit immunohistochemisch onderzoek van weefsels van één geval van BSE bij een op het bedrijf gestorven dier in Japan viel af te leiden (zij het niet eenduidig) dat de myenterische plexussen in de hele dunne en dikke darm waren aangedaan [Kimura en Haritani, 2008].

⁽⁵⁾ In geval van vCJD bevindt PrPTSE zich alleen in het met de darm geassocieerde lymfatische en zenuwweefsel (mucosa, spieren en serosa zijn negatief).

⁽⁶⁾ De voormagen van herkauwers (netmaag, pens en boekmaag) worden veelvuldig geconsumeerd, evenals de echte maag (lebmaag). Uit de lebmaag van runderen (en soms uit die van schapen) wordt tevens stremsel gewonnen.

⁽⁷⁾ Bij gebruik van een grote orale BSE-dosis om runderen experimenteel te besmetten, werd besmettelijkheid ontdekt in het jejunum en de ileo-caecale overgang bij Tg-muizen met overexpressie van PrP [met dank aan dr. M Groschup]. PrPTSE werd in een lage incidentie aangetoond in lymfatisch weefsel van het ileum [Terry et al., 2003] en is in een nog lagere frequentie in jejunale lymfatisch weefsel gevonden van runderen die op dezelfde wijze via de orale weg waren besmet [EFSA, 2009].

⁽⁸⁾ Er is één melding van transmissie van sporadische CJD-besmetting vanuit de menselijke placenta, maar dit is nooit bevestigd en wordt onwaarschijnlijk geacht.

⁽⁹⁾ PrPTSE is aangetoond bij met scrapie besmette schapen met chronische mastitis, maar niet bij besmette schapen zonder mastitis [Ligios et al., 2005].

⁽¹⁰⁾ Uit onderzoek bij hamsters die oraal met scrapie waren besmet, bleek dat de PrPTSE-depositie in de huid hoofdzakelijk in de kleine zenuwvezels was gelokaliseerd. Tevens is gemeld dat de „bast” van de apicale huid van het gewei van met CWD besmette herten PrPTSE en besmettelijkheid bevat [Angers et al., 2009].

⁽¹¹⁾ PrPTSE werd immunocytochemisch aangetoond in het nierbekken van met scrapie besmette schapen [Siso et al., 2006], en in lymfocellikels in bindweefsel nabij het nierbekken bij met CWD besmette muilhoeders [Fox et al., 2006].

- (¹²) Één positief merg bij meerdere overdrachtspogingen vanuit runderen die oraal BSE-besmette hersenen hadden gekregen [Wells et al., 1999; Wells et al., 2005; Sohn et al., 2009].
- (¹³) Spierhomogenaten hebben geen ziekte op primaten overgedragen vanuit mensen met sporadische CJD, of op runderen vanuit runderen met BSE. Intracerebrale inoculatie van een homogenaat van de musculus semitendinosus (inclusief zenuw- en lymfatische elementen) van één koe met klinische BSE bracht de ziekte op transgene muizen met overexpressie van PrP over in een mate die indicatief is voor een spoor van besmettelijkheid [Buschmann en Groschup, 2005]. Tevens werd in recente gepubliceerde en niet gepubliceerde studies de aanwezigheid gerapporteerd van PrPTSE in skeletspieren van experimentele knaagdiermodellen voor scrapie en vCJD [Beekes et al., 2005], in experimentele en natuurlijke scrapie-besmettingen van schapen en geiten [Andreoletti et al., 2004], in schapen waaraan oraal BSE was toegediend [Andreoletti, niet gepubliceerde gegevens], en in mensen met sporadische, iatrogene en variante vormen van CJD [Glatzel et al., 2003; Kovacs et al., 2004; Peden et al., 2006]. Met biotests van spieren bij transgene muizen met expressie van hertachtigen-PrP is besmettelijkheid aangetoond in CWD-besmette muilrierherten [Angers et al., 2006], en er lopen onderzoeken waarin wordt nagegaan of waarneembare PrPTSE bij andere vormen van TSE eveneens met besmettelijkheid is geassocieerd.
- (¹⁴) Bij runderen was een biotest op besmettelijkheid in de tong negatief, maar de aanwezigheid van besmettelijkheid in de gehemelte-tonsil heeft zorgen doen ontstaan over mogelijke besmettelijkheid in linguaal tonsillair weefsel op de basis van de tong, dat niet altijd bij de slacht wordt verwijderd [Wells et al., 2005; EFSA, 2008]. Bij schapen die op natuurlijke wijze met scrapie werden besmet, hadden 7 van de 10 dieren detecteerbare PrPTSE in de tong [Casalone et al., 2005; Corona et al., 2006].
- (¹⁵) Hoofdzakelijk beperkt tot gebieden waar olfactorische sensorische prikkels binnenkomen.
- (¹⁶) Omdat slechts één geval van iatrogene CJD met zekerheid is toegeschreven aan een hoornvliestransplantaat, terwijl honderdduizenden zo'n transplantaat hebben ontvangen (een tweede geval wordt waarschijnlijk geacht en een derde slechts mogelijk), is het hoornvlies als weefsel met lage besmettelijkheid ingedeeld; andere weefsels uit de voorste oogkamer (lens, kamervocht, iris, bindvlies) zijn negatief getest op zowel vCJD als andere menselijke TSE's, en er zijn geen epidemiologische aanwijzingen dat deze weefsels met iatrogene overdracht van ziekten zijn geassocieerd.
- (¹⁷) De schat aan gegevens uit studies naar de besmettelijkheid van bloed in experimentele TSE-knaagdiermodellen is uitgebreid met recente studies waarin de besmettelijkheid is gedocumenteerd van bloed van schapen met in de natuur voorkomende scrapie en van schapen die transfusies met bloed van met BSE besmette runderen hadden gekregen [Houston et al., 2008]; van herten met in de natuur voorkomende CWD [Mathiason et al., 2006]; en (op basis van epidemiologische observaties) in de rodecefal fractie (die aanzienlijke hoeveelheden plasma en witte bloedcellen bevat) van vier bloeddonoren in de preklinische fase van een vCJD-infectie [besproken door Brown, 2006; Hewitt et al., 2006]. Toediening van plasmafactor VIII heeft mogelijk ook een rol gespeeld bij de subklinische vCJD van een patiënt met hemofilie [Peden et al., 2010]. Er is niet gebleken dat bloed van mensen met een of andere „klassieke“ TSE besmettelijk is [Dorsey et al., 2009]; dit geldt ook voor bloed van runderen met BSE (inclusief bloed van foetale kalveren). Een aantal laboratoria die nieuwe, uiterst sensitieve methoden voor de detectie van PrPTSE gebruiken, geeft aan bij diverse vormen van TSE bij dieren en mensen succesvol te zijn. Enkele laboratoria hebben echter problemen ondervonden bij het verkrijgen van reproduceerbare resultaten in plasma, en op dit moment is nog niet duidelijk of positieve resultaten betekenen dat de ziekte kan worden overgedragen, ofwel omdat de resultaten fout-positief zijn, of omdat terecht positieve resultaten door niet-overdraagbare PrPTSE-concentraties worden veroorzaakt. Om deze redenen (en vanwege het feit dat er nog geen gegevens beschikbaar zijn over geblindeerd onderzoek van monsters van natuurlijk besmette mensen en dieren) was de expertgroep van mening dat het nog te vroeg is om de validiteit van deze tests met voldoende zekerheid te kunnen beoordelen om tot een negatieve dan wel positieve conclusie te komen.
- (¹⁸) Dat melk van met BSE besmette runderen geen besmettelijkheid bevat, is aangetoond met spatio-temporeel epidemiologisch onderzoek, waarbij geen transmissie kon worden aangetoond van de moeder op kalveren die langdurig werden gezoogd, klinische observaties van meer dan honderd kalveren die door besmette koeien werden gezoogd zonder dat ze BSE ontwikkelden en experimentele observaties dat melk van besmette koeien met een hogere leeftijd dan de minimale incubatieperiode geen ziekte overdroeg bij intracerebrale of orale toediening aan muizen [Middleton en Barlow, 1993; Taylor et al., 1995]. Tevens kon PrPTSE niet worden aangetoond in melk van runderen in de incubatieperiode van BSE na experimentele orale besmetting [SEAC, 2005]. Er is echter een kleine hoeveelheid (µg tot ng/l) normaal PrP aangetoond in melk van zowel dieren als mensen [Franscini et al., 2006]. PrPTSE is aangetoond in de borstklieren van met scrapie besmette schapen met chronische mastitis [Ligios et al., 2005], en zeer onlangs werd gemeld dat melk (die in sommige gevallen ook colostrum bevatte) van met scrapie besmette schapen de ziekte op gezonde dieren heeft overgebracht [Konold et al., 2008; Lacroux et al., 2008].
- (¹⁹) Een gemengd inoculum van urine en feces van in de natuur besmette CWD-herten bracht de ziekte niet over tijdens een observatieperiode van 18 maanden nadat gezonde herten waren geïnoculeerd met een heterozygoot (96 G/S) PRNP-genotype [Mathiason et al., 2006]. In recente biotests bij Tg-muizen werd de ziekte vanuit zowel urine [Haley et al., 2009] als feces [Tamgüney et al., 2009] overgedragen. Bovendien werd bij muizen met lymfocytair nefritis, die experimenteel met scrapie waren besmet zowel PrPTSE als besmettelijkheid in de urine gevonden; het betrof een biotest bij Tg-muizen [Seeger et al., 2005]. Een zeer laag niveau van besmettelijkheid is tevens aangetoond in de urine (en histologisch normale nieren) van hamsters die experimenteel met scrapie waren besmet [Gregori en Rohwer, 2007; Gonzalez-Romero et al., 2008]. Tot slot leidde orale toediening aan een experimenteel scrapie-hamstermodel tot infectieuze feces in een biotest bij Tg-muizen met overexpressie van PrP [Safar et al., 2008].
- (²⁰) Embryo's van runderen met BSE droegen de ziekte niet op muizen over, maar op foetale weefsels van kalveren zijn geen besmettelijkheidsmetingen uitgevoerd, behalve op bloed (negatieve biotest bij muizen) [Fraser en Foster, 1994]. Kalveren geboren uit moederdieren waarbij embryo's van runderen met BSE waren ingebracht, bleven gedurende een observatieperiode van maximaal zeven jaar in leven en bij onderzoek van de hersenen van zowel de ziektevrije moederdieren als hun kalveren werd geen spongiforme encefalopathie of PrPTSE gevonden [Wrathall et al., 2002].
- (²¹) Vroege meldingen van transmissie van sporadische CJD-besmettelijkheid vanuit menselijk navelstrengbloed en colostrum zijn nooit bevestigd en worden onwaarschijnlijk geacht. Een biotest van een koe met BSE bij transgene muizen met overexpressie van runder-PrP gaf een negatief resultaat [Buschmann en Groschup, 2005] en PrPTSE is niet aangetoond in colostrum van runderen in de incubatieperiode van BSE na experimentele orale besmetting [SEAC, 2005].

Abonnementsprijzen 2011 (excl. btw, incl. verzendkosten voor normale verzending)

<i>Publicatieblad van de Europese Unie</i> , L- en C-serie, uitsluitend papieren versie	22 officiële talen van de Europese Unie	1 100 EUR per jaar
<i>Publicatieblad van de Europese Unie</i> , L- en C-serie, papieren versie + dvd (jaarlijks)	22 officiële talen van de Europese Unie	1 200 EUR per jaar
<i>Publicatieblad van de Europese Unie</i> , L-serie, uitsluitend papieren versie	22 officiële talen van de Europese Unie	770 EUR per jaar
<i>Publicatieblad van de Europese Unie</i> , L- en C-serie, dvd (maandelijks) (cumulatief)	22 officiële talen van de Europese Unie	400 EUR per jaar
<i>Supplement op het Publicatieblad van de Europese Unie</i> (S-serie: Overheidsopdrachten en aanbestedingen), dvd, verschijnt één keer per week	Meertalig: 23 officiële talen van de Europese Unie	300 EUR per jaar
<i>Publicatieblad van de Europese Unie</i> , C-serie „Vergelijkende onderzoeken”	Taal (talen) van het (de) vergelijkende onderzoek(en)	50 EUR per jaar

Het abonnement op het *Publicatieblad van de Europese Unie*, dat in de officiële talen van de Europese Unie verschijnt, is verkrijgbaar in 22 verschillende taalversies. Het abonnement omvat de L-serie (Wetgeving) en de C-serie (Mededelingen en bekendmakingen).

Ieder abonnement geldt slechts voor één enkele taalversie.

Overeenkomstig Verordening (EG) nr. 920/2005 van de Raad, bekendgemaakt in Publicatieblad L 156 van 18 juni 2005, waarin is bepaald dat de instellingen van de Europese Unie tijdelijk niet verplicht zijn om alle rechtsbesluiten in het lers te redigeren en in die taal bekend te maken, worden de in het lers opgestelde nummers van het Publicatieblad apart verkocht.

Het abonnement op het *Supplement op het Publicatieblad van de Europese Unie* (S-serie: Overheidsopdrachten en aanbestedingen) omvat alle 23 officiële taalversies op één meertalige dvd.

Op verzoek kunnen de abonnees op het *Publicatieblad van de Europese Unie* eveneens de verschillende bijlagen van het Publicatieblad ontvangen. De abonnees worden op de hoogte gebracht van het verschijnen van bijlagen door middel van een „Bericht aan de lezer” in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Verkoop en abonnementen

Abonnementen op verscheidene niet-kosteloze publicaties, zoals het abonnement op het *Publicatieblad van de Europese Unie*, zijn verkrijgbaar bij onze verkoopkantoren. Een lijst met verkoopkantoren is te vinden op het volgende internetadres:

http://publications.europa.eu/others/agents/index_nl.htm

Via EUR-Lex (<http://eur-lex.europa.eu>) heeft u direct en gratis toegang tot het recht van de Europese Unie. Op deze website kunt u het *Publicatieblad van de Europese Unie* raadplegen. U vindt er eveneens de verdragen, de wetgeving, de jurisprudentie en de voorbereidende wetgevende besluiten.

Meer informatie over de Europese Unie is te vinden op de volgende website: <http://europa.eu>



Bureau voor publicaties van de Europese Unie
2985 Luxemburg
LUXEMBURG

NL