

# Journal officiel

## des Communautés européennes

ISSN 0378-7052

C 286

44<sup>e</sup> année

12 octobre 2001

Édition de langue française

## Communications et informations

<u>Numéro d'information</u>	Sommaire	Page
	I <i>Communications</i>	
	<b>Conseil</b>	
2001/C 286/01	Relevé des nominations effectuées par le Conseil — Mois de juillet, août et septembre 2001 (domaine social) .....	1
	<b>Commission</b>	
2001/C 286/02	Taux de change de l'euro .....	2
2001/C 286/03	Non-opposition à une concentration notifiée (Affaire COMP/M.2513 — RWE/Kärntner Energie Holding) <sup>(1)</sup> .....	3
2001/C 286/04	Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01 Rév. 1 — mai 2001) adoptée par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et le Comité des médicaments vétérinaires (CMV) — Juillet 2001 .....	4
2001/C 286/05	Avis écrit concernant l'évaluation des risques de l'utilisation de matières premières dérivées de ruminants pour la fabrication de médicaments vétérinaires destinés aux ruminants (EMEA/CMV/121/01 — février 2001) adopté par le comité des médicaments vétérinaires (CMV) — Juillet 2001 .....	10
2001/C 286/06	Avis écrit concernant l'évaluation des risques de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les semences mères utilisées pour la production de vaccins vétérinaires (EMEA/CMV/019/01 — février 2001) adopté par le comité des médicaments vétérinaires (CMV) — Juillet 2001 .....	12

FR

1

<sup>(1)</sup> Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE

## I

(Communications)

## CONSEIL

**Relevé des nominations effectuées par le Conseil**  
**Mois de juillet, août et septembre 2001 (domaine social)**  
(2001/C 286/01)

Comité	Fin du mandat	Publication au JO	Personne remplacée	Démission	Membre/ Titulaire/ Suppléant	Catégorie	Pays	Personne nommée	Appartenance	Date de la décision du Conseil
Comité consultatif pour la libre circulation des travailleurs	16.12.2001	C 4 du 7.1.2000	M. C. DIKOS	Démission	Titulaire	Gouvernement	Grèce	M. K. CHRYSINIS	Direction de l'emploi du ministère du travail et de la sécurité sociale	27.9.2001
Comité consultatif pour la sécurité, l'hygiène et la protection de la santé sur le lieu du travail	17.12.2003	C 1 du 4.1.2001	M. W. HELLER	Démission	Titulaire	Gouvernement	Allemagne	M. U. BECKER	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung	27.9.2001
Conseil d'administration du Centre européen pour le développement de la formation professionnelle	16.12.2002	C 4 du 7.1.2000	M. G. PURSGLOVE	Démission	Membre	Gouvernement	Royaume-Uni	M <sup>me</sup> F. ORD	Department for Work and Pensions European Union Division	27.9.2001
Conseil d'administration de l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail	21.3.2002	C 97 du 9.4.1999	M <sup>me</sup> M. FISCH	Démission	Suppléant	Gouvernement	Luxembourg	M <sup>me</sup> N. WELTER	Ministère du travail et de l'emploi	27.9.2001

# COMMISSION

## Taux de change de l'euro <sup>(1)</sup>

11 octobre 2001

(2001/C 286/02)

<b>1 euro</b>	=	7,4368	couronnes danoises
	=	9,5635	couronnes suédoises
	=	0,6252	livre sterling
	=	0,9062	dollar des États-Unis
	=	1,4196	dollar canadien
	=	109,55	yens japonais
	=	1,4852	franc suisse
	=	7,972	couronnes norvégiennes
	=	91,37	couronnes islandaises <sup>(2)</sup>
	=	1,8133	dollar australien
	=	2,1968	dollars néo-zélandais
	=	8,318	rands sud-africains <sup>(2)</sup>

---

<sup>(1)</sup> Source: taux de change de référence publié par la Banque centrale européenne.

<sup>(2)</sup> Source: Commission.

**Non-opposition à une concentration notifiée****(Affaire COMP/M.2513 — RWE/Kärntner Energie Holding)**

(2001/C 286/03)

**(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

Le 2 août 2001, la Commission a décidé de ne pas s'opposer à la concentration notifiée susmentionnée et de la déclarer compatible avec le marché commun. Cette décision est basée sur l'article 6, paragraphe 1, point b), du règlement (CEE) n° 4064/89 du Conseil. Le texte intégral de la décision est disponible seulement en allemand et sera rendu public après suppression des secrets d'affaires qu'il peut contenir. Il sera disponible:

- en support papier *via* les bureaux de vente de l'Office des publications officielles des Communautés européennes (voir page 4 de couverture),
- en support électronique dans la version «CDE» de la base de données CELEX sous le numéro de document 301M2513. CELEX est le système de documentation automatisée du droit communautaire.

Pour plus d'informations concernant les abonnements, prière de s'adresser à:

EUR-OP

Information, marketing et relations publiques

2, rue Mercier

L-2985 Luxembourg

[téléphone (352) 29 29-42718; télécopieur (352) 29 29-42709].

**Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire**

(EMEA/410/01 Rév. 1 — mai 2001)

adoptée par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et le Comité des médicaments vétérinaires (CMV)

Juillet 2001

(2001/C 286/04)

**Remarque:** La présente note explicative a été revue pour refléter les connaissances scientifiques actuelles concernant les EST et elle est proposée sous réserve des mesures à venir que les institutions communautaires pourraient prendre en la matière.

La note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, proposée conjointement par le CSP et le CMV, remplace les lignes directrices suivantes.

- Note explicative du CSP concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments, révision de septembre 2000 (CPMP/BWP/1230/98/Rev. 1)
- Note explicative du CMV concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires, révision de juin 1999 (EMEA/CVMP/145/97 Revision)

### Remarque générale

La présente note explicative, élaborée conjointement par le CSP et le CMV, vise à définir les principes scientifiques qui réduisent le risque éventuel de transmission de l'encéphalopathie spongiforme par les médicaments à usage humain et vétérinaire. Ces principes comprennent diverses mesures de contrôle comme la détermination de l'origine et le contrôle de la qualité des matières premières, et l'élaboration et le contrôle du procédé de fabrication. La combinaison de toutes ces mesures est une garantie de l'innocuité des produits. Un soin tout particulier a été apporté à la détermination de l'origine des matières et à la catégorisation des tissus.

La note explicative a été mise à jour afin de tenir compte des commentaires formulés par les États membres et d'autres parties intéressées.

La présente note doit être comprise et appliquée conjointement à la législation de l'Union européenne sur les EST (1).

(1) La décision 2000/418/CE de la Commission définit des matériels à risques spécifiés mais les médicaments, leurs matériels de base et les produits intermédiaires sont exclus de cette législation. Cependant, sous réserve de contraintes légales, les matériels à risques spécifiés tels que définis dans la décision 2000/418/CE ou dans ses futures mises à jour, ne devraient normalement pas être utilisés dans la fabrication des médicaments, de leurs matériels de base et des produits intermédiaires (y compris les substances actives, les excipients et les réactifs), sauf justification. Dans des circonstances exceptionnelles et justifiées, l'utilisation de matériels à risques spécifiés pourrait être envisagée pour la fabrication de substances actives lorsque, après évaluation des risques (comme décrit dans la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire) et compte tenu de l'utilisation clinique visée, un avantage/risque positif peut être présenté par le demandeur d'autorisation de mise sur le marché.

### 1. REMARQUES D'ORDRE GÉNÉRAL

La famille des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) inclut la tremblante du mouton et de la chèvre, la maladie du dépérissement chronique du cerf-mulet et du wapiti, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) de la vache, ainsi que le Kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) chez l'être humain. Les agents responsables de ces maladies se répliquent chez les individus infectés, généralement sans manifester d'infection détectable par les méthodes actuelles de diagnostic *in vivo*. Après une période d'incubation pouvant atteindre plusieurs années, les agents déclenchent la maladie et entraînent finalement la mort. Il n'existe aucune thérapie connue.

Le diagnostic se base sur les signes cliniques et la confirmation *post mortem* des lésions cérébrales caractéristiques, par histopathologie ou par la détection des protéines fibrillaires propres aux encéphalopathies spongiformes. La mise en évidence de l'infectiosité par l'inoculation de tissu suspect à des espèces cibles ou à des animaux de laboratoire peut également être utilisée pour confirmation, mais la période d'incubation peut être de plusieurs mois ou plusieurs années. Des cas de transmission iatrogène des encéphalopathies spongiformes ont été signalés. Chez le mouton, la tremblante a été transmise accidentellement suite à l'utilisation d'un vaccin contre le virus Louping Ill préparé à partir d'un mélange de cerveaux et de rates ovins traités au formol, dans lequel a été incorporé par inadvertance du matériel provenant d'un mouton infecté par la tremblante. Chez l'homme, des cas de transmission de la MCJ ont été rapportés. Ces derniers ont été attribués à l'administration parentérale répétée d'hormones de croissance et de gonadotrophine provenant d'hypophyses de cadavres humains. Des cas de MCJ ont également été attribués à l'utilisation d'instruments contaminés en chirurgie cérébrale et à la transplantation de méninges et de cornées humaines.

Il existe peu d'informations sur les caractéristiques de ces agents. Ils sont extrêmement résistants à la plupart des traitements chimiques ou physiques capables d'inactiver les virus conventionnels. Ils n'entraînent par de réponse immunitaire décelable. Il existe des barrières naturelles qui limitent la prolifération de l'infectiosité entre les espèces, mais elles peuvent être franchies dans des circonstances appropriées, qui dépendent généralement de la souche, de la dose, de la voie d'exposition et de l'importance de la barrière d'espèce. Des études sur des animaux de laboratoire ont montré que l'inoculation intracérébrale est la voie la plus efficace.

L'homme est exposé naturellement à l'agent de la tremblante du mouton depuis au moins deux cents ans, mais aucune des vastes études épidémiologiques réalisées n'a permis de déceler de signe de transmission de cette maladie à l'homme. L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a été identifiée pour la première fois au Royaume-Uni en 1986. Un grand nombre de bovins et de troupeaux individuels ont été touchés. Il est clair que l'ESB est une infection transmise par la nourriture. Des cas d'ESB sont apparus également dans d'autres pays, soit chez des animaux importés du Royaume-Uni, soit chez des animaux indigènes. Dans la mesure où les propriétés biologiques de l'agent de l'ESB diffèrent de celles de l'agent de la tremblante, il est concevable que les barrières d'espèce sont également différentes. Il existe des indices probants démontrant que la nouvelle variante de la MCJ est due à l'agent responsable de l'ESB chez les bovins.

L'apparition d'une nouvelle variante de la MCJ chez l'homme a renforcé les inquiétudes relatives à la transmission possible de l'agent de l'ESB à l'homme. La prudence est donc toujours de rigueur dans les cas où des matières biologiques issues d'espèces affectées par ces maladies autrement que par provocation expérimentale, notamment les espèces bovines, sont utilisées pour la fabrication de médicaments.

Les recommandations mentionnées ci-dessous doivent donc être suivies pour réduire au minimum le risque de contamination. En dépit de la présente note explicative, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances du moment.

## 2. CHAMP D'APPLICATION DE LA NOTE EXPLICATIVE

La présente note examine les conséquences des EST sur les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les mesures à prendre pour minimiser le risque de transmission par leur utilisation. Elle s'applique donc aux matières d'origine animale, notamment celles provenant de ruminants, utilisées pour la préparation de:

- substances actives,
- excipients
- matières de départ et réactifs entrant dans le processus de fabrication (sérum-albumine bovine, enzymes, milieux de culture y compris ceux utilisés pour préparer les banques de cellules de travail ou de nouvelles banques de cellules mères).

La note s'applique également à l'utilisation des matières qui entrent en contact direct avec les équipements utilisés au cours des procédés de fabrication (et qui sont donc potentiellement contaminantes), par exemple, dans les milieux d'essai utilisés lors de la validation des usines et des équipements.

La note explicative concerne les matières dérivées de tous les ruminants. Les mesures proposées s'appliquent plus particulièrement aux matières bovines et il peut être nécessaire de les adapter lorsqu'il s'agit de matières provenant de moutons, de chèvres et d'autres espèces dont la sensibilité aux EST, autrement que par provocation expérimentale, est établie.

À la lumière des connaissances scientifiques actuelles et quelle que soit l'origine géographique, il est peu probable que le lait soit contaminé par les agents des EST<sup>(2)</sup>. Le lait et les produits dérivés exclusivement du lait ne sont donc pas concernés par la note, pour autant que le lait soit prélevé sur des animaux sains dans les mêmes conditions que celui collecté pour la consommation humaine. Les dérivés de lait provenant de ruminants et préparés à l'aide d'autres matières dérivées de ruminants (tels que les hydrolysats de caséine obtenus par action d'enzymes pancréatiques) s'inscrivent dans le cadre de la note en raison de l'utilisation de ces autres matières de ruminants.

Les dérivés de la laine et des poils des ruminants, comme la lanoline, les alcools de laine et les aminoacides, ne sont pas non plus couverts par la note si la laine et les poils proviennent d'animaux vivants. Les dérivés de la laine et des poils de ruminants préparés à l'aide d'autres matières de ruminants (comme les enzymes pancréatiques) s'inscrivent dans le cadre de la note en raison de l'utilisation de ces autres matières de ruminants.

La présente note doit être lue conjointement aux diverses décisions de la Commission progressivement mises en œuvre depuis 1991. Au besoin, le texte renvoie à ces décisions.

## 3. FABRICATION (ET COLLECTE DES MATIÈRES DE DÉPART)

Lorsque les fabricants ont le choix entre l'utilisation de matières provenant de ruminants ou non, ils donneront la préférence aux matières provenant d'animaux non ruminants. Il n'est normalement pas acceptable de remplacer des matières de départ provenant de ruminants par des matières provenant d'autres espèces dont il est établi qu'elles souffrent d'EST ou qu'elles peuvent être infectées expérimentalement par voie orale).

Dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, le demandeur doit fournir des détails sur l'origine des matières (y compris l'origine géographique de l'animal) et sur les autres mesures prises pour minimiser le risque de transmission des agents des EST. Le fabricant de produits pharmaceutiques devra contrôler le fournisseur de ces matières afin de garantir une origine et une manipulation conformes à la présente note et aux systèmes ad hoc de contrôle de la qualité.

Le risque de transmission d'agents infectieux peut être réduit de façon significative par le contrôle d'un certain nombre de paramètres, parmi lesquels on peut citer:

- l'origine des animaux,
- la nature des tissus animaux utilisés lors de la fabrication,

<sup>(2)</sup> En évaluant et en cherchant à réduire au minimum les risques associés aux médicaments vétérinaires destinés à être utilisés chez les ruminants, d'autres facteurs présentant une pertinence spécifique à ces espèces animales doivent être pris en considération par le demandeur et par les autorités compétentes. Ces facteurs sont exposés en détails dans l'avis écrit du CMV sur cette question (EMEA/CVMP/121/01).

— le(s) procédé(s) de production.

Aucune de ces approches ne garantissant nécessairement à elle seule l'innocuité d'un produit, il peut être nécessaire d'avoir recours aux trois approches complémentaires mentionnées ci-dessus pour minimiser le risque de contamination.

### 3.1. Animaux en tant que source de matières premières

Une sélection minutieuse des matières de départ constitue le critère le plus important d'innocuité des médicaments.

3.1.1. Les matières les plus satisfaisantes proviennent de pays dans lesquels aucun cas d'ESB <sup>(3)</sup> n'a été rapporté et dans lesquels:

- la notification est obligatoire et
- la vérification clinique et biologique des cas suspectés est obligatoire.

Une certification officielle doit être disponible. En outre, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de risques d'ESB dus aux facteurs suivants:

- l'importation de bovins originaires de pays présentant une incidence élevée d'ESB,
- l'importation de bovins nés de femelles atteintes,
- l'utilisation dans l'alimentation des ruminants de farines de viandes et d'os contenant des protéines de ruminants originaires de pays présentant une incidence faible ou élevée d'ESB ou dont le statut est inconnu <sup>(2)</sup>.

3.1.2. Les matières peuvent également provenir de pays dans lesquels l'incidence des cas autochtones d'ESB est faible, si, en plus des facteurs décrits dans le point 3.1.1:

- les carcasses de tous les animaux infectés sont détruites,
- la progéniture des femelles atteintes n'est pas utilisée,
- l'alimentation des ruminants avec des protéines <sup>(4)</sup> dérivées de mammifères est interdite,
- les animaux sources sont nés après l'entrée en vigueur de l'interdiction portant sur les aliments. Si la date de naissance des animaux est inconnue, la date d'entrée en vigueur de l'interdiction et la période d'incubation des

EST doivent être prises en considération pour évaluer l'innocuité de la source,

- les troupeaux au sein desquels ont été déclarés des cas d'ESB ne sont pas utilisés pour fournir des matières premières.

3.1.3. Des matières premières provenant de pays à forte incidence d'ESB <sup>(5)</sup> ne doivent pas être utilisées

Parallèlement à ces mesures, les demandeurs d'une autorisation de mise sur le marché doivent justifier leur stratégie d'approvisionnement, en ce qui concerne la catégorie de matières, la quantité de matières premières et l'utilisation prévue du médicament fini chez l'homme. Il est possible de bénéficier d'une marge de sécurité supplémentaire en se fournissant auprès de pays dans lesquels les matières de départ proviennent de troupeaux bien surveillés (voir annexe).

### 3.2. Utilisation d'organes, de liquides corporels et de sécrétions comme matières premières

Chez un animal atteint d'EST, les niveaux d'infectiosité varient selon les organes et les sécrétions. En se basant sur les données relatives à la tremblante naturelle, les organes, les tissus et les liquides ont été classés en quatre groupes principaux présentant différents niveaux de risque potentiel, comme le montre le tableau ci-dessous. Bien qu'il semble désormais établi que la répartition de l'infectiosité chez les bovins atteints d'ESB soit beaucoup plus restreinte, la classification des tissus et des liquides corporels donnée dans le tableau doit toujours être utilisée pour la sélection des matières de départ. Les catégories contenues dans le tableau n'ont qu'un caractère indicatif et il est important de noter les points suivants:

- la classification des tissus présentés dans le tableau se base sur le titrage de l'infectiosité chez la souris par voie intracérébrale. Dans les modèles expérimentaux utilisant des souches adaptées aux animaux de laboratoire, des titres plus élevés et une classification des tissus légèrement différente peuvent être observés,
- dans certaines situations, il peut se produire une contamination croisée entre tissus appartenant à des catégories d'infectiosité différentes. Les risques potentiels dépendront des circonstances dans lesquelles les tissus sont prélevés, notamment du contact entre un matériel d'un groupe à faible risque et un matériel d'un groupe à haut risque. Ainsi, la contamination de certains tissus risque de s'accroître si les animaux infectés sont abattus par étourdissement au moyen d'un pistolet à tige perforante ou si le cerveau ou la moelle épinière sont découpés à l'aide d'une scie. Le risque de contamination croisée sera réduit si les liquides corporels sont recueillis en endommageant le moins possible les tissus et les éléments cellulaires et si le sang fœtal est recueilli en évitant toute contamination par d'autres tissus de la mère ou du fœtus, comme le placenta ou les liquides amniotique et allantoïdien,

<sup>(3)</sup> L'Office international des épizooties (OIE) et le comité scientifique directeur (CSD) de la Commission élaborent actuellement des critères de classification des pays ou des territoires en fonction de leur statut d'ESB. La version la plus récente du chapitre sur l'ESB du Code zoosanitaire international de l'OIE est disponible sur le site Internet suivant: <http://www.oie.int>. Les avis du CSD sont disponibles sur le site de la Commission: [http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/index\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/index_en.htm). Le cas échéant, la présente note sera mise à jour lorsque la classification OIE/CSD aura été finalisée.

<sup>(4)</sup> Protéine au sens de la décision 94/381/CE de la Commission telle que modifiée.

<sup>(5)</sup> Décision 98/256/CE du Conseil, du 16 mars 1998, concernant certaines mesures d'urgence de protection contre l'encéphalopathie spongiforme bovine, modifiant la décision 94/474/CE et abrogeant la décision 96/239/CE (JO L 113 du 15.4.1998, p. 32).

- le risque de contamination croisée dépendra de plusieurs facteurs complémentaires tels que:
  - les précautions prises pour éviter toute contamination lors de la collecte des tissus (voir ci-dessus),
  - le niveau de contamination (quantité de tissus contaminants),
  - la quantité de matériel qui sera utilisée,
  - le traitement auquel sera soumis le matériel au cours du procédé de fabrication.

Les fabricants doivent présenter une estimation du risque.

#### Titres d'infectiosité relative de la tremblante dans les tissus et les liquides corporels provenant de moutons et de chèvres naturellement atteints par la tremblante <sup>(1)</sup>

CATÉGORIE I Infectiosité élevée	Cerveau, moelle épinière, (œil)
CATÉGORIE II Infectiosité moyenne	Iléon, ganglions lymphatiques, côlon proximal, rate, amygdales, (dure-mère, épiphyse cérébrale, placenta), liquide céphalorachidien, hypophyse, glande surrénale
CATÉGORIE III Infectiosité faible	Côlon distal, muqueuse nasale, nerfs périphériques, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas, thymus
CATÉGORIE IV Infectiosité non détectable <sup>(2)</sup>	Caillot sanguin, fèces, cœur, reins, glandes mammaires, lait, ovaires, salive, glandes salivaires, vésicules séminales, sérum, muscles squelettiques, testicules, thyroïde, utérus, tissu fœtal, [bile, os <sup>(3)</sup> ], tissu cartilagineux, tissu conjonctif, poils, peau, urine]

<sup>(1)</sup> Les études de référence n'ont pas titré les tissus entre parenthèses mais l'infectiosité relative est indiquée par d'autres données sur les encéphalopathies spongiformes. Les matériels non mentionnés peuvent être classés par analogie avec ceux qui le sont, en se basant sur leur composition.

<sup>(2)</sup> Aucune infectiosité transmise chez des rongeurs suite à l'inoculation intracérébrale du tissu (jusqu'à 5 mg).

<sup>(3)</sup> En particulier pour le crâne et les vertèbres, voir le point 3.2, deuxième point concernant la contamination croisée.

### 3.3. Validation des procédés

Le contrôle de l'approvisionnement est le principal critère à prendre en compte pour garantir une innocuité acceptable du produit étant donné la résistance établie des agents des EST à la plupart des procédures d'inactivation.

Il est difficile d'interpréter les études de validation des procédures d'élimination/inactivation, car il est nécessaire de prendre en considération la nature du matériel additionné d'indicateur et sa pertinence par rapport à la situation naturelle, la conception de l'étude (y compris la réduction d'échelle des procédés) et la méthode de détection de l'agent (essais *in vitro* ou *in vivo*), après addition d'indicateur et après traitement. Des recherches supplé-

mentaires sont nécessaires pour pouvoir parvenir à un accord quant à la méthodologie la mieux appropriée concernant les études de validation. Actuellement, les études de validation ne sont donc généralement pas exigées. Cependant, si la conception de procédés permettant d'éliminer ou d'inactiver les agents des EST est revendiquée, cette revendication devra être justifiée par des études de validation appropriées. Les études de validation sont spécifiques au procédé.

Au-delà des restrictions particulières qui s'appliquent aux études de validation sur les EST et à leur interprétation, le principal obstacle est l'identification des étapes qui élimineront ou inactiveront efficacement les agents des EST au cours de la fabrication de médicaments d'origine biologique. Les fabricants sont encouragés à poursuivre leurs recherches sur les méthodes d'élimination et d'inactivation afin d'identifier les étapes/procédés qui favoriseraient l'élimination ou l'inactivation des agents des EST.

Dans tous les cas, un procédé de production doit être élaboré si possible en tenant compte des informations disponibles sur les méthodes présumées efficaces dans l'inactivation ou l'élimination des agents des EST.

Certaines procédures de production peuvent contribuer considérablement à la réduction du risque de contamination par une EST; il s'agit, par exemple, des procédures utilisées dans la fabrication du suif et de ses dérivés (voir ci-dessous).

### 3.4. Âge des animaux

Étant donné que l'infectiosité des EST s'accumule sur une période d'incubation de plusieurs années, il peut être plus prudent de s'approvisionner en animaux jeunes.

### 3.5. Produits spécifiques

Le **suif** Le servant à la fabrication de dérivés du suif doit être produit selon une méthode au moins aussi rigoureuse que celle mentionnée dans la décision 92/562/CE de la Commission. Les dérivés du suif, tels que le glycérol et les acides gras, qui sont fabriqués à partir de suif selon des procédés rigoureux, ont fait l'objet de considérations spécifiques et il est peu probable qu'ils soient infectieux. Des exemples de procédés rigoureux sont:

- la transestérification ou l'hydrolyse à 200 °C au minimum pendant au moins vingt minutes sous pression (production de glycérol, d'acides gras et d'esters d'acides gras),
- la saponification avec NaOH 12 M (production de glycérol et de savon):
  - dans un processus discontinu: à 95 °C au minimum pendant au moins trois heures;
  - dans un processus continu: à 140 °C au minimum et sous une pression de deux bars pendant au moins huit minutes, ou équivalent.



**Gélatine:**

- Pour la gélatine produite à partir d'os de bovins <sup>(6)</sup>, l'ensemble des paramètres suivants contribueront à l'innocuité du produit:
  - l'origine géographique des animaux sources,
  - les crânes et les moelles épinières présents dans les matières premières devront être éliminés <sup>(7)</sup>,
  - il est également recommandé d'exclure les vertèbres, surtout selon l'origine géographique,
  - la méthode de fabrication actuellement préférée est l'hydrolyse alcaline,
  - des systèmes tels que la certification ISO 9000 et l'HACCP doivent être mis en application pour la surveillance du procédé de production et de la production par lots définis (définition du lot, séparation des lots, nettoyage entre les lots, etc.),
  - des procédures doivent être mises en place pour assurer la traçabilité et contrôler les fournisseurs de matières premières.
- Pour la gélatine produite à partir de peaux de bovins:
  - toute contamination croisée avec des matières potentiellement infectieuses doit être évitée.

Les fabricants doivent présenter une évaluation du risque.

**4. CONCLUSION**

L'évaluation du risque associé à l'ESB nécessite une prise en compte minutieuse de tous les paramètres cités et l'option

prioritaire doit être d'éviter l'utilisation de matières provenant d'animaux dont la susceptibilité aux EST est établie (autrement que par provocation expérimentale) dans les produits fabriqués par l'industrie pharmaceutique. L'acceptabilité d'un médicament particulier contenant de telles matières ou pouvant en contenir de par sa fabrication dépendra d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels:

- les documents et les enregistrements attestant de l'origine des animaux,
- la nature des tissus animaux utilisés lors de la fabrication,
- le(s) procédé(s) de production,
- la voie d'administration,
- la quantité de tissu utilisée dans les médicaments,
- la posologie thérapeutique maximale (dose journalière et durée du traitement),
- l'utilisation prévue du produit.

Les fabricants de l'industrie pharmaceutique et les producteurs de médicaments d'origine animale sont chargés de sélectionner et de justifier les mesures adéquates. L'état d'avancement de la science et des technologies doit être pris en compte.

En dépit de la présente note explicative, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances du moment.

Ces orientations doivent également être utilisées lors de l'évaluation du rapport risque/bénéfice de produits individuels.

<sup>(6)</sup> Sont ici considérés comme matériel de base les os avant dégraissage.

<sup>(7)</sup> La répartition géographique future des ESB/EST ne peut être prévue. Toute modification dans la répartition géographique des ESB/EST pourrait conduire, dans le pire des cas, à un rappel des produits pharmaceutiques contenant de la gélatine. Du fait du grand nombre de médicaments contenant de la gélatine comme excipient et de la «longue durée de vie» de la gélatine entre le moment de sa production et la fin de la durée de validité des médicaments, tout rappel pourrait avoir de graves conséquences en termes d'approvisionnement en médicaments essentiels. Les crânes et les moelles épinières doivent donc être retirés des matériels de base de la gélatine dérivée d'os de bovins, quelle que soit l'origine géographique des animaux utilisés.

## ANNEXE

**Projet de critères relatifs à l'approvisionnement en matières provenant de troupeaux bien surveillés et destinées à la fabrication de médicaments à usage humain et vétérinaire**

Si le principe scientifique qui sous-tend le concept de troupeaux bien surveillés est intéressant, sa mise en œuvre et son contrôle méritent d'être examinés plus en détail.

Les troupeaux bien surveillés sont définis comme suit:

- n'avoir enregistré aucun cas d'ESB,
- n'avoir jamais donné une alimentation à base de protéines dérivées de mammifères (décision 94/381/CE de la Commission telle que modifiée),
- disposer des documents complets concernant les antécédents d'élevage,
- n'avoir introduit que des matériels génétiques nouveaux provenant de troupeaux ayant le même statut indemne d'ESB.

Les mesures de protection supplémentaires fournies par les troupeaux bien surveillés dépendront:

- du système d'établissement et de contrôle mis en place par le demandeur et les autorités de contrôle du/des pays concerné(s) des troupeaux bien surveillés,
- de la faisabilité et de la réalisation des inspections et des contrôles appropriés qui dépendent de la taille du troupeau et de la quantité de matières collectées,
- de la précision des certificats pertinents.

Les critères énumérés ci-dessus sont cumulatifs.

---

**Avis écrit concernant l'évaluation des risques de l'utilisation de matières premières dérivées de ruminants pour la fabrication de médicaments vétérinaires destinés aux ruminants**

(EMEA/CMV/121/01 — février 2001)

adopté par le comité des médicaments vétérinaires (CMV)

Juillet 2001

(2001/C 286/05)

### Introduction

Lors de l'évaluation des risques de l'utilisation de médicaments vétérinaires destinés aux ruminants, un certain nombre de facteurs doivent être pris en compte, en plus de ceux exposés dans la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (note explicative rédigée conjointement par le CSP et le CMV). Les ruminants sont sensibles à l'ESB par voie orale et le risque de transmission est d'autant plus grand que les animaux sont exposés à des matières infectieuses dérivées de la même espèce. La transmission de l'infectiosité à des espèces productrices d'aliments constitue un risque d'amplification de l'infectiosité des EST sous une forme facilement transmissible à l'homme. Les fabricants doivent donc démontrer qu'ils ont tenu compte des considérations supplémentaires concernant les ruminants lors de l'analyse et de la réduction du risque de transmission des EST par les médicaments vétérinaires destinés aux ruminants.

Bien qu'une attention particulière soit portée dans le présent avis écrit au lait et aux produits laitiers, du fait qu'ils ne sont pas concernés par la note explicative, il est important de noter que le champ d'application du présent avis écrit inclut, au-delà du lait, toutes les substances dérivées de ruminants, dès lors qu'elles sont utilisées dans des produits destinés aux ruminants.

Les fabricants de produits destinés à des espèces autres que des ruminants, qu'il s'agisse d'espèces productrices d'aliments ou non, c'est-à-dire les porcs, les volailles, les chevaux, les chiens, les poissons, les lapins et les chats, n'ont à tenir compte que des facteurs mentionnés dans la note explicative conjointe du CSP et du CMV <sup>(1)</sup>.

Le présent avis écrit précise dans quelles circonstances une évaluation complémentaire des risques doit être effectuée, ainsi que les facteurs que les fabricants doivent prendre en compte pour minimiser les risques de transmission des EST aux ruminants. Les fabricants peuvent opter pour l'obtention d'un certificat de conformité délivré par le département européen pour la qualité des médicaments (DEQM) pour démontrer que les matières premières d'origine animale entrant dans le champ d'application de la note explicative conjointe du CSP et du CMV respectent les critères exigés. L'évaluation des risques dont il est question dans le présent document est une exigence indépendante de la procédure de certification. Cette évaluation

additionnelle des risques est exigée pour tous les produits destinés aux ruminants, que les fabricants aient obtenu ou non un certificat pour une ou plusieurs matières premières utilisées dans leur production et doit être réalisée par le détenteur ou le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

Comme indiqué dans la note explicative conjointe du CSP et du CMV, les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché doivent tenir compte des toutes dernières informations scientifiques disponibles lors de la préparation de l'évaluation des risques. En cas d'évolution de l'état des connaissances ou de la situation de la maladie, les risques doivent être réévalués. De même, le présent avis écrit sera mis à jour parallèlement à toute modification de la note explicative conjointe du CSP et du CMV.

### Champ d'application

Le présent document concerne l'utilisation de:

- i) substances d'origine animale qui entrent dans le champ d'application (paragraphe 2) de la note explicative conjointe du CSP et du CMV, lorsqu'elles sont utilisées pour la fabrication de médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des ruminants, c'est-à-dire des bovins, ovins, caprins et cervidés;
- ii) lait et dérivés du lait dans les conditions précisées ci-dessous.

Alors que le lait et les dérivés du lait sont spécifiquement non concernés par la note explicative conjointe du CSP et du CMV, pour autant que le lait est obtenu à partir d'animaux sains et est propre à la consommation humaine, ces matières entrent dans le champ d'application du présent avis écrit lorsqu'elles sont utilisées dans les deux conditions suivantes, s'appliquant simultanément:

— le médicament vétérinaire est destiné à une administration par voie parentérale à un ruminant,

ET

— le lait ou le dérivé du lait est utilisé comme source pour la production de la substance active, en tant qu'excipient, stabilisant ou composant de la formule finale (donc pas lorsqu'il est utilisé comme composant d'un milieu ou d'une solution utilisés au cours de la production de l'un des ingrédients finis).

### Évaluation des risques

Les fabricants doivent évaluer les risques et justifier l'utilisation des substances entrant dans le champ d'application du présent document, en tenant compte des facteurs énoncés ci-après.

<sup>(1)</sup> Il a été démontré que les chats et autres félinés sont également sensibles aux EST lorsqu'ils sont exposés à l'infectiosité par voie orale. Bien qu'il n'y ait pas d'exigences supplémentaires pour les produits destinés à ces espèces, les fabricants doivent tenir compte, le cas échéant, de tout problème particulier lié au risque d'EST pour les félinés.

Les fabricants doivent utiliser, dans la mesure du possible, des substances issues d'animaux non-ruminants pour les produits destinés aux différentes espèces de ruminants. En cas d'impossibilité, ils doivent justifier l'utilisation de matières dérivées de ruminants.

Lorsque le lait et les dérivés du lait sont concernés par le présent document (voir le paragraphe intitulé «Champ d'application» énoncé ci-dessus), leur pleine conformité à la note explicative conjointe du CSP et du CMV doit être démontrée pour ce qui concerne l'origine du lait et, le cas échéant, le traitement appliqué (tel que l'élimination des cellules).

L'utilisation de matériels à risques spécifiés (MRS) comme matières premières à un stade quelconque du procédé de production sera inacceptable pour les autorités compétentes dans pratiquement tous les cas, sauf dans des conditions très exceptionnelles. Uniquement lorsque l'analyse du rapport risque/bénéfice montre clairement qu'il est de l'intérêt de la santé publique et animale qu'un médicament vétérinaire particulier soit produit, l'utilisation de MRS sera autorisée. Dans ces circonstances, les fabricants devront démontrer que l'utilisation de toute autre source possible pour les matières premières a été étudiée et écartée et que toutes les mesures réalisables pour minimiser les risques ont été prises. Ces mesures incluront l'approvisionnement en matières premières à partir d'un pays officiellement classé comme étant indemne d'EST animales, l'utilisation d'animaux âgés de moins d'un an, une inspection *ante mortem* et, le cas échéant, la recherche d'infectiosité.

La présence de MRS en tant que contaminants d'autres matières premières d'origine animale est particulièrement critique pour les produits destinés aux ruminants. Un soin tout particulier doit être apporté pour garantir et pour décrire que des mesures et des systèmes de qualité sont en place pour assurer qu'aucune contamination par des MRS n'a lieu.

Le risque de transmission sera lié à la fois à la voie d'administration et à la quantité de matériels à risques pouvant être présents dans le produit fini.

Il convient de veiller à réduire au minimum le risque potentiel de transmission de la tremblante en s'approvisionnant en matières dérivées de petits ruminants entrant dans le champ d'application du présent avis écrit dans un pays indemne de tremblante ou en prenant d'autres mesures pour s'assurer que

les troupeaux dont sont issus les animaux de départ sont bien surveillés et contrôlés pour ce qui concerne l'absence d'EST. Ces exigences ne s'appliquent donc pas aux substances telles que la lanoline, qui n'entrent dans le champ d'application ni de la note explicative conjointe du CSP et du CMV, ni du présent avis écrit.

Tous les facteurs énumérés ci-dessus doivent être spécifiquement pris en compte lors de l'évaluation des risques pour les semences utilisées pour un vaccin destiné aux ruminants, comme décrit dans l'avis écrit EMEA/CVMP/019/01 du CMV.

### Conséquences pratiques

La démonstration de la conformité des **matières premières** utilisées pour la production de médicaments vétérinaires doit reposer, dans la mesure du possible, sur la délivrance d'un certificat de conformité par le Département européen pour la qualité des médicaments, après évaluation d'un ensemble de données soumis par le fabricant de la matière première visant à démontrer que les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV sont respectées.

Lorsque le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché veut démontrer la conformité **d'un médicament vétérinaire destiné à des ruminants** pour lequel il a obtenu des certificats du DEQM pour toutes les matières premières pertinentes, les certificats doivent être présentés accompagnés d'une évaluation des risques qui prend en compte les facteurs de risques supplémentaires mentionnés dans le présent avis écrit.

Lorsque le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché veut démontrer la conformité **d'un médicament vétérinaire destiné à des ruminants** pour lequel il n'a pas obtenu de certificats du DEQM pour l'ensemble des substances pertinentes, il peut présenter les certificats pour les substances qui en ont obtenu. Pour les matières premières (y compris les dérivés du lait, le cas échéant) pour lesquelles il n'a pas de certificats, le demandeur doit soumettre les données nécessaires pour démontrer que les matières premières respectent les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV, accompagnées d'une évaluation des risques qui tient compte des facteurs de risque supplémentaires mentionnés dans le présent avis écrit pour le médicament vétérinaire pris dans sa globalité.

**Avis écrit concernant l'évaluation des risques de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les semences mères utilisées pour la production de vaccins vétérinaires****(EMEA/CMV/019/01 — février 2001)****adopté par le comité des médicaments vétérinaires (CMV)****Juillet 2001**

(2001/C 286/06)

**HISTORIQUE**

Depuis 1993, les fabricants de médicaments vétérinaires immunologiques (MVI) sont obligés de se conformer à la «note explicative pour la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires», telle que adoptée et périodiquement mise à jour par le comité des médicaments vétérinaires (CMV). La directive 1999/104/CE de la Commission a conféré à cette note explicative force de loi communautaire. Pour assurer la cohérence en termes d'obligations imposées aux fabricants, les États membres doivent adopter une position harmonisée concernant l'évaluation du risque d'EST pour les matières premières utilisées pour la fabrication de MVI.

En janvier 2001, le CSP et le CMV ont convenu d'harmoniser leurs notes explicatives respectives et de les fondre en une note explicative pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Le CMV, considérant que l'exclusion du lait et des dérivés du lait serait inappropriée pour les médicaments vétérinaires administrés aux ruminants, a ajouté la condition expresse que, lors de l'évaluation et de la minimisation des risques liés aux médicaments vétérinaires destinés à une utilisation chez les ruminants, des facteurs additionnels présentant une pertinence spécifique à ces seules espèces animales soient pris en compte par le demandeur et les autorités compétentes.

Le présent avis écrit fait donc référence à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire («la note explicative conjointe du CSP et du CMV»).

Les semences utilisées pour produire des vaccins pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée après le 1<sup>er</sup> octobre 2000 doivent respecter intégralement les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV, conformément à la directive 1999/104/CE (nouvelles semences). Le présent avis écrit ne concerne donc que les semences utilisées pour produire des vaccins pour lesquels les demandes d'autorisations de mise sur le marché ont été déposées avant cette date (semences établies).

Le présent document suppose que la conformité à la note explicative conjointe du CSP et du CMV élimine, dans toute la mesure du possible, le risque d'introduire une infectiosité d'EST dans un MVI au cours du processus de fabrication par l'intermédiaire de l'utilisation de matières d'origine biologique couramment utilisées en production (comme du sérum et des produits sanguins, des tissus ou extraits tissulaires). Si cette supposition est exacte, le seul risque dont il faut tenir compte est alors celui que présentent les matières utilisées comme semences mères et de travail.

**CHAMP D'APPLICATION DU DOCUMENT**

Le présent document considère les facteurs qui doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque que présentent les semences établies, de sorte qu'une évaluation du risque systématique et cohérente puisse être faite. Le terme «semences» inclut les semences mères et les semences de travail pour les virus, les micro-organismes, les parasites et les cellules. Les facteurs de risque individuels sont identifiés et la probabilité de leur présence est discutée en fonction de différents types de vaccins. Le cas échéant, les conséquences possibles du risque sont évaluées.

**1. RISQUE DE CONTAMINATION DES SEMENCES PAR UNE INFECTIOSITÉ D'EST****PROBABILITÉ D'UNE CONTAMINATION**

La contamination des semences peut être due soit à la matière première de l'agent ou de la lignée cellulaire, soit aux matières utilisées lors de la production et/ou du stockage de la semence.

Le risque de contamination par une infectiosité d'EST, que ce soit au niveau des matières premières ou durant la production d'une semence, peut être évalué en se référant à la note explicative conjointe du CSP et du CMV pour ce qui concerne l'origine de l'animal de départ, la nature des matières et le procédé utilisé pour produire ou traiter la semence ou toute matière utilisée au cours de sa production. Une attention particulière doit être portée aux espèces animales de départ, par rapport au risque d'EST à la fois chez les animaux de départ et chez les espèces auxquelles est destiné le produit. Un maximum d'informations doit être collecté concernant la nature et la provenance des substances d'origine animale utilisées lors de l'isolement, du passage et du stockage des semences.

Concernant les semences, les facteurs suivants doivent être tout particulièrement pris en considération:

- la date à laquelle la semence a été isolée/établie par rapport à l'historique de l'ESB dans le pays d'origine des matières premières concernées. Cela s'applique tout particulièrement aux semences établies avant l'apparition de l'ESB. La FDA considère que 1980 doit être l'année à partir de laquelle l'évaluation du risque doit être réalisée pour les matières premières d'origine animale provenant de pays européens,
- dans le cas d'autres EST, comme la tremblante, l'historique des matières premières doit être examiné en relation avec celui de l'EST concernée, l'origine des matières et la sensibilité des espèces cibles,

- l'historique des passages des matières biologiques et le fait qu'une infectiosité ait pu ou non être introduite subséquemment à l'isolement ou l'établissement de la semence. Cela concerne en particulier les semences de travail qui ont pu être établies après les semences mères, à un moment où le risque d'infectiosité des matières premières utilisées dans les milieux de production et autres était plus élevé,
- les cultures cellulaires peuvent servir de substrat pour les virus des semences mères ou de travail, ou comme semences cellulaires mères ou de travail par elles-mêmes. Dans les deux cas, le risque de contamination sera en général plus élevé en cas d'utilisation de cultures cellulaires primaires et il faut alors se référer à la note explicative conjointe du CSP et du CMV pour ce qui concerne l'origine de la culture cellulaire,
- il est probable que pour d'anciennes semences mères, certaines des informations requises ne seront pas disponibles, soit parce qu'elles n'ont jamais été enregistrées, soit qu'elles ont été perdues. Dans ces cas, il convient de procéder à une évaluation de l'importance potentielle des données manquantes en termes de risque global d'infectiosité d'EST. Des facteurs tels que le pays dans lequel les matières premières ont été manipulées à cette époque et les sources réelles ou probables de toute substance d'origine animale utilisée, doivent être pris en compte, parallèlement à tout historique pertinent des EST dans les pays ou chez les espèces concernés.

#### CONSÉQUENCES

Dans de nombreux cas, le risque de contamination sera jugé faible ou extrêmement faible, en raison soit du moment auquel les semences ont été établies, soit de l'espèce d'origine des matières premières utilisées pour les produire. Toutefois, à moins qu'une totale conformité à la note explicative conjointe du CSP et du CMV puisse être certifiée et justifiée, le risque global de transmission que présentent les semences doit être évalué en tenant compte des facteurs énoncés ci-dessous.

#### 2. RISQUE DE PROPAGATION D'UNE INFECTIOSITÉ D'EST AU COURS DU PROCESSUS DE FABRICATION

Actuellement, des données scientifiques indiquent qu'il est difficile de créer et de maintenir une infectiosité d'EST *in vitro*. En général, des titres élevés en matières infectieuses sont nécessaires pour provoquer *in vitro* les changements corrélés à l'infectiosité et il faut des lignées cellulaires et des conditions *in vitro* spéciales pour maintenir ces signes présumés d'infectiosité. Aucune étude n'a été publiée jusqu'ici démontrant la transmission de la maladie par l'intermédiaire de matières «infectieuses» générées *in vitro*.

Compte tenu des facteurs susmentionnés, le risque de propagation *in vitro* de l'infectiosité d'EST au cours de la fabrication de vaccins est probablement faible dans la plupart des cas. Cependant, une infectiosité d'EST peut être transmise par inoculation expérimentale entre espèces, que le receveur soit ou non une espèce sensible à l'EST concernée. Une évaluation du risque prenant en compte cette incertitude doit donc être réalisée lorsque le procédé de fabrication fait lui-même intervenir une inoculation à des animaux et une collecte de matières

dérivées de ces derniers. En outre, une évaluation du risque doit être effectuée dans les cas exceptionnels où un type de cellules particulier capable de propager *in vitro* l'infectiosité des EST (par exemple une lignée cellulaire neuronale) est utilisé comme semence ou pour la prolifération d'autres semences. Dans ces cas, on doit se référer à la note explicative conjointe du CSP et du CMV et, dans des cas très exceptionnels, des données supplémentaires peuvent être requises pour évaluer directement s'il y a ou non un risque de propagation d'infectiosité d'EST.

#### 3. RISQUE QU'UNE INFECTIOSITÉ PRÉSENTE DANS LES SEMENCES MÈRES SUBSISTE DANS LE PRODUIT FINI ET QU'IL TRANSMETTE L'INFECTION

Le risque est relativement simple à estimer et sera variable selon la méthode de fabrication. Pour les vaccins bactériens, il est en général possible d'évaluer par calcul de la dilution la quantité de semence susceptible d'être présente dans la récolte finale. Pour les vaccins viraux, la quantité de matières premières restantes dépendra de la méthode utilisée pour le passage (dilution ou adsorption suivie d'une élimination par lavages des matières d'origine). Il doit être possible d'estimer approximativement quelle proportion du volume initial d'inoculum peut subsister dans la récolte finale. Cette estimation doit tenir compte de l'effet que toute étape ultérieure de purification peut avoir sur la quantité d'infectiosité restante, comme par exemple les étapes de lavage des bactéries récoltées, de centrifugation, de purification, de concentration, ainsi que la dilution du concentré d'antigène utilisée pour la formule finale. Pour les vaccins obtenus par mélange de plusieurs lots en vrac, la quantité d'infectiosité potentielle résiduelle peut varier d'un lot à l'autre.

Pour la plupart des vaccins, les facteurs de dilution sont probablement élevés et la quantité d'infectiosité pouvant être présente dans la semence plutôt faible, ce qui conduira souvent à des quantités infiniment petites d'infectiosité potentielle subsistant dans le produit fini. Toutefois, jusqu'à ce que l'on ait déterminé les doses infectieuses pour les différentes EST, le risque que présente l'infectiosité résiduelle ne peut être totalement négligé. En outre, pour les vaccins, il existe au moins un risque théorique d'infectiosité cumulée, dans la mesure où ils sont souvent administrés plus d'une fois au même animal.

Le risque de transmission d'une EST dû à la présence de semence contaminée résiduelle dans le vaccin fini dépendra principalement de l'espèce à laquelle le produit est administré et de la voie d'administration. L'espèce d'origine de toute infectiosité potentielle doit être évaluée par rapport à l'espèce à laquelle le vaccin est destiné et à la présence ou à l'absence subséquente de barrières d'espèces à l'infectiosité. La sensibilité aux EST expérimentales varie en fonction de la voie d'administration des matières infectieuses. Les efficacités relatives de la transmission, classées par ordre décroissant sont: voie intracérébrale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée/intradermique et orale/intragastrique. L'efficacité par voie intramusculaire est présumée équivalente à celle de la voie intrapéritonéale. Le risque de transmission est également lié à la dose administrée mais, par comparaison aux autres facteurs qui interviennent, il est peu probable que la dose soit un facteur majeur dans l'évaluation du risque global.

## ÉVALUATION DU RISQUE GLOBAL

En combinant les évaluations des facteurs individuels, il doit être possible d'arriver à une évaluation du risque global pour les semences contenues dans un vaccin.

## CONSÉQUENCES PRATIQUES

Le présent avis écrit ne concerne pas les exigences pour les semences utilisées pour la production de vaccins dont les autorisations de mise sur le marché ont été déposées après le 1<sup>er</sup> octobre 2000. Toutes les matières utilisées pour le stockage et le passage de ces semences doivent respecter intégralement les exigences de la note explicative conjointe du CSP et du CMV. Lorsqu'il s'agit de l'établissement d'une nouvelle semence mère, la note explicative conjointe du CSP et du CMV doit être suivie pour réduire au minimum le risque de contamination à la source. Une très grande attention doit être portée aux facteurs tels que l'historique de l'EST de l'animal, le troupeau et le pays d'origine, le type de matières à partir desquelles la souche est isolée et toute mesure pouvant être prise pour réduire le risque à la fin du traitement subséquent.

Pour les semences mères établies, les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché (DAMM) doivent démontrer qu'ils ont évalué le risque que présentent ces matières en se référant au présent avis écrit. Réciproquement, les autorités compétentes doivent se reporter au présent avis écrit lorsqu'elles évaluent si ces risques sont considérés ou non comme acceptables dans l'analyse globale du rapport risque/bénéfice du produit.

Eu égard i) aux facteurs décrits dans le présent avis écrit, ii) aux mesures de contrôle indiquées ci-dessous pouvant être mises en place afin de réduire au minimum les risques liés aux semences de travail et iii) aux antécédents probables d'utilisation en toute sécurité du produit depuis plusieurs années, les autorités compétentes ne considéreront probablement que dans des circonstances exceptionnelles que le risque que présente l'utilisation d'une semence mère est inacceptable. Dans de tels cas exceptionnels, le DAMM doit discuter avec l'autorité compétente de la manière dont le risque peut être réduit à un niveau acceptable, si possible par une procédure de manipulations en la remplaçant par une semence mère équivalente mais conforme, ou, s'il n'existe finalement aucune autre alternative, par le retrait du produit du marché.

L'utilisation des semences de travail ne doit être acceptée par les autorités compétentes que lorsqu'une conformité totale à la note explicative conjointe du CSP et du CMV peut être certifiée et justifiée. Lorsque la pleine conformité des semences de travail ne peut être certifiée, le DAMM doit s'engager à déposer une modification de son autorisation de mise sur le marché pour remplacer ces matières par des semences de travail produites en utilisant des matières premières totalement conformes à la note explicative conjointe du CSP et du CMV, le plus rapidement possible et dans un délai déterminé convenu avec l'autorité compétente. Sous réserve de nouvelles informations ou événements conduisant à une révision substantielle de l'évaluation du risque pour les semences de travail établies, les autorités compétentes doivent en général autoriser la vente des vaccins produits en utilisant ces semences jusqu'à la fin de leur durée de validité.