

<u>Numero d'informazione</u>	Sommario	Pagina
	<i>I Comunicazioni</i>	
	<b>Consiglio</b>	
2001/C 286/01	Estratto delle nomine effettuate dal Consiglio — Mesi di luglio, agosto e settembre 2001 (settore sociale) .....	1
	<b>Commissione</b>	
2001/C 286/02	Tassi di cambio dell'euro .....	2
2001/C 286/03	Non opposizione ad un'operazione di concentrazione notificata (Caso COMP/M.2513 — RWE/Kärntner Energie Holding) <sup>(1)</sup> .....	3
2001/C 286/04	Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario (EMEA/410/01 Rev. 1 — maggio 2001) — adottati dal Comitato scientifico per la valutazione delle specialità medicinali (CPMP) e dal Comitato scientifico per la valutazione dei medicinali veterinari (CVMP) — Luglio 2001 .....	4
2001/C 286/05	Documento di sintesi sulla valutazione dei rischi connessi all'impiego di materiali di partenza ricavati da ruminanti nei medicinali veterinari destinati ai ruminanti (EMEA/CVMP/121/01 — febbraio 2001) adottato dal Comitato scientifico per la valutazione dei medicinali veterinari (CVMP) — Luglio 2001 .....	10
2001/C 286/06	Presenza di posizione sulla valutazione del rischio di trasmissione, tramite ceppi madre utilizzati per la produzione di vaccini veterinari, di agenti di encefalopatia spongiforme animale (EMEA/CVMP/019/01 — febbraio 2001) — adottato dal Comitato scientifico per la valutazione dei medicinali veterinari (CVMP) — Luglio 2001 .....	12

## I

(Comunicazioni)

## CONSIGLIO

## Estratto delle nomine effettuate dal Consiglio

Mesi di luglio, agosto e settembre 2001 (settore sociale)

(2001/C 286/01)

Comitato	Scadenza del mandato	Pubblicazione nella GU	Persona sostituita	Dimissioni	Membro/titolare/supplente	Categoria	Paese	Persona nominata	Appartenenza	Data della decisione del Consiglio
Comitato consultivo per la libera circolazione dei lavoratori	16.12.2001	C 4 del 7.1.2000	Sig. C. DIKOS	Dimissioni	Titolare	Governo	Grecia	Signor K. CHRYSSINIS	Direction de l'emploi du ministère du travail et de la sécurité sociale	27.9.2001
Comitato consultivo per la sicurezza, l'igiene e la tutela della salute sul luogo di lavoro	17.12.2003	C 1 del 4.1.2001	Sig. W. HELLER	Dimissioni	Titolare	Governo	Germania	Sig. U. BECKER	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung	27.9.2001
Consiglio di amministrazione del Centro europeo per lo sviluppo della formazione professionale	16.12.2002	C 4 del 7.1.2000	Sig. G. PURSGLOVE	Dimissioni	Membro	Governo	Regno Unito	Sig.ra. F. ORD	Department for Work and Pensions European Union Division	27.9.2001
Consiglio d'amministrazione dell'Agenzia europea per la sicurezza e la salute sul lavoro	21.3.2002	C 97 del 9.4.1999	Sig.ra M. FISCH	Dimissioni	Supplente	Governo	Lussemburgo	Sig.ra N. WELTER	Ministère du travail et de l'emploi	27.9.2001

## COMMISSIONE

### Tassi di cambio dell'euro <sup>(1)</sup>

11 ottobre 2001

(2001/C 286/02)

<b>1 euro</b>	=	7,4368	corone danesi
	=	9,5635	corone svedesi
	=	0,6252	sterline inglesi
	=	0,9062	dollari USA
	=	1,4196	dollari canadesi
	=	109,55	yen giapponesi
	=	1,4852	franchi svizzeri
	=	7,972	corone norvegesi
	=	91,37	corone islandesi <sup>(2)</sup>
	=	1,8133	dollari australiani
	=	2,1968	dollari neozelandesi
	=	8,318	rand sudafricani <sup>(2)</sup>

---

<sup>(1)</sup> Fonte: tassi di cambio di riferimento pubblicati dalla Banca centrale europea.

<sup>(2)</sup> Fonte: Commissione.

**Non opposizione ad un'operazione di concentrazione notificata****(Caso COMP/M.2513 — RWE/Kärntner Energie Holding)**

(2001/C 286/03)

**(Testo rilevante ai fini del SEE)**

In data 2 agosto 2001 la Commissione ha deciso di non opporsi alla suddetta operazione di concentrazione notificata e di dichiararla compatibile con il mercato comune. La decisione si basa sull'articolo 6, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CEE) n. 4064/89 del Consiglio. Il testo completo della decisione è disponibile unicamente in lingua tedesco e verrà reso pubblico dopo che gli eventuali segreti d'affari in esso contenuti saranno stati tolti. Esso sarà disponibile:

- in versione cartacea, presso gli uffici vendita dell'Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee (cfr. lista);
- in formato elettronico, nella versione «CDE» della base dati Celex, documento n. 301M2513. Celex è il sistema di documentazione computerizzato del diritto comunitario.

Per ulteriori informazioni relative agli abbonamenti pregasi contattare:

EUR-OP  
Information, Marketing and Public Relations  
2, rue Mercier  
L-2985 Luxembourg  
Tel.: (352) 2929 427 18; fax: (352) 2929 427 09

---

**Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario**

(EMEA/410/01 Rev. 1 — maggio 2001)

adottati dal Comitato scientifico per la valutazione delle specialità medicinali (CPMP) e dal Comitato scientifico per la valutazione dei medicinali veterinari (CVMP)

Luglio 2001

(2001/C 286/04)

**NB:** I principi informativi oggetto della presente nota sono stati rivisti per rispecchiare le conoscenze scientifiche attualmente disponibili in tema di encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) e lasciano impregiudicati futuri provvedimenti che le istituzioni comunitarie possano prendere in questo campo.

Il presente documento congiunto CPMP-CVMP, intitolato *Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario*, sostituisce i documenti seguenti:

- CPMP: Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali, revisione settembre 2000 (CPMP/BWP/1230/98/Rev. 1),
- CVMP: Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali veterinari, revisione giugno 1999 (EMEA/CVMP/145/97 Rivisto).

**Nota sul contesto**

Il presente documento congiunto CPMP/CVMP si prefigge lo scopo di stabilire i principi scientifici più idonei a minimizzare il possibile rischio di trasmissione dell'encefalopatia spongiforme tramite i medicinali ad uso degli esseri umani e veterinario. Tra tali principi rientrano diversi provvedimenti di controllo quali l'indicazione della provenienza ed il controllo di qualità dei materiali di partenza nonché la progettazione ed il controllo dei procedimenti di fabbricazione. L'insieme di questi provvedimenti è atto a garantire la sicurezza del prodotto. Particolare attenzione è stata prestata alla selezione dei materiali in funzione della provenienza (*sourcing*) ed alla categorizzazione dei tessuti.

I principi informativi sono stati aggiornati per tener conto dei commenti espressi dagli Stati membri e dalle altre parti interessate.

Essi dovranno essere compresi ed applicati contestualmente alla legislazione dell'UE in tema di EST <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> La decisione 2000/418/CE della Commissione definisce i materiali specifici a rischio; dal campo d'applicazione di tale decisione esulano però i medicinali nonché i materiali di base ed i prodotti intermedi impiegati per produrli.

Nel rispetto dei vincoli stabiliti dalla legge i materiali specifici a rischio, quali definiti nella decisione 2000/418/CE della Commissione od in ogni suo aggiornamento futuro, non vanno comunque impiegati di norma nella produzione di medicinali né dei relativi materiali di base e prodotti intermedi (incluse sostanze attive, eccipienti e reagenti), a meno che tale impiego non sia debitamente giustificato.

In circostanze eccezionali e con le necessarie giustificazioni si può prospettare l'impiego di materiali specifici a rischio per la produzione di sostanze attive quando, dopo aver proceduto alla valutazione dei rischi (secondo le modalità descritte nei principi informativi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali mediante medicinali per uso umano o veterinario) ed aver preso in considerazione l'impiego clinico previsto, chi richiede l'autorizzazione alla commercializzazione può documentare l'esistenza di un rapporto costi/benefici positivo.

**1. OSSERVAZIONI D'INDOLE GENERALE**

Tra le encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) rientrano la scrapie di ovini e caprini, la sindrome atrofica cronica (chronic wasting disease) di odoceli nordamericani ed alci, l'encefalopatia spongiforme bovina (ESB) dei bovini ed infine il kuru e la malattia di Creutzfeldt Jakob (MCJ) negli esseri umani. Gli agenti eziologici di queste affezioni si riproducono negli individui colpiti generalmente senza che le prove diagnostiche attualmente disponibili per soggetti vivi consentano di rilevare indizi dell'infezione. Dopo un periodo d'incubazione che può arrivare a diversi anni l'agente eziologico provoca la malattia e da ultimo la morte. Per queste malattie non si conosce alcuna terapia.

La diagnosi si basa su segni clinici confermati da un esame istopatologico *post mortem* che evidenzia la presenza di caratteristiche lesioni dei tessuti cerebrali ovvero dal rilevamento della presenza delle proteine fibrillari specifiche delle encefalopatie spongiformi. A fini di conferma si può anche impiegare la dimostrazione della trasmissibilità fatta inoculando tessuti sospetti nelle specie interessate od in animali da laboratorio; in questo procedimento occorre però tener conto di un periodo d'incubazione misurabile in mesi od anni. Sono stati riportati casi di trasmissione iatrogena di encefalopatie spongiformi. Negli ovini la scrapie è stata accidentalmente trasmessa con l'impiego di un vaccino contro la meningoencefalomielite enzootica preparato a partire da cervelli e milze d'ovini raccolti e trattati con formaldeide nei quali era stato inavvertitamente incorporato materiale proveniente da pecore affette da scrapie. Per gli esseri umani sono riportati casi di trasmissione della MCJ attribuiti alla ripetuta somministrazione parenterale di ormone della crescita e gonadotropina ricavati da ghiandole pituitarie umane provenienti da cadaveri. Casi di MCJ sono anche stati attribuiti all'impiego di strumenti contaminati nella chirurgia cerebrale ed al trapianto di meningi e cornee umane.

Le informazioni disponibili circa le caratteristiche degli agenti eziologici in questione sono limitate. Tali agenti risultano estremamente resistenti alla maggior parte delle procedure chimiche e fisiche utilizzate per inattivare i virus convenzionali, e non suscitano una risposta immunitaria rilevabile. Vi sono barriere naturali che limitano il passaggio dell'infezione da una specie all'altra, che possono però venir attraversate in circostanze favorevoli. Ciò dipende di norma dal ceppo, dalla dose, dal tipo di esposizione e dall'entità della barriera tra le specie. Gli studi su animali da laboratorio hanno dimostrato che l'inoculazione intracerebrale rappresenta la via di trasmissione più efficiente.

Gli esseri umani sono naturalmente esposti all'agente eziologico che provoca la scrapie negli ovini da almeno 200 anni, ma estesi studi epidemiologici non hanno permesso di evidenziare indizi di una trasmissione di tale malattia agli esseri umani. L'encefalopatia spongiforme bovina (ESB) è stata riconosciuta per la prima volta nel Regno Unito nel 1986 ed ha colpito un elevato numero di capi e di mandrie. L'ESB è chiaramente un'infezione trasmessa dagli alimenti. In altri paesi si sono avuti casi di ESB che riguardavano capi di bestiame importati dal Regno Unito o di produzione nazionale. Se ed in quanto le proprietà biologiche dell'agente eziologico dell'ESB differiscono da quelle dell'agente della scrapie è concepibile che risultino diverse anche le barriere di specie. Vi sono prove convincenti della tesi che la nuova variante di MCJ sia causata dall'agente eziologico responsabile dell'ESB nei bovini.

L'apparizione di una nuova forma variante di MCJ negli umani ha rafforzato il sospetto che l'agente eziologico dell'ESB possa venir trasmesso agli esseri umani. È quindi giustificato che si continui ad esercitare la debita cautela quando s'intendano impiegare per la produzione di medicinali materiali biologici ottenuti per motivi diversi dalla sperimentazione da specie colpite da tali malattie, ed in particolare dalle specie bovine.

Per minimizzare il rischio di contaminazione è quindi opportuno seguire le raccomandazioni espone nel seguito. Nonostante questi principi informativi va rilevato che i potenziali rischi associati ad un dato prodotto medicinale andranno considerati caso per caso alla luce delle circostanze specifiche e delle conoscenze disponibili.

## 2. OGGETTO DEI PRINCIPI INFORMATIVI

I presenti principi informativi considerano le implicazioni dell'EST per i medicinali ad uso degli esseri umani e veterinario ed i provvedimenti più idonei a minimizzare il rischio di trasmissione dovuto al loro impiego. Essi si applicano pertanto ai materiali d'origine animale, con particolare riferimento a quelli provenienti dai ruminanti, che vengano usati per preparare:

- sostanze attive,
- eccipienti,
- materie prime o iniziali e reagenti utilizzati nel processo di produzione (ad esempio albumina da siero bovino, enzimi e terreni di coltura, compresi quelli impiegati per preparare le banche di cellule a fini tanto di produzione quanto di sostituzione di nuove banche di partenza).

I presenti principi si applicano inoltre ai materiali che vengono a contatto diretto con le attrezzature utilizzate nella fabbricazione (e quindi potenzialmente idonei a dar luogo a contaminazione), come ad esempio nel caso dei mezzi di prova usati per convalidare impianti ed attrezzature.

I presenti principi informativi riguardano i materiali ricavati dai ruminanti di ogni tipo. I provvedimenti proposti si riferiscono in particolare ai materiali d'origine bovina e potrebbe rivelarsi necessario adattarli per i materiali ricavati da ovini, caprini ed altre specie notoriamente in grado di contrarre l'EST, eccezion fatta per la sperimentazione.

Alla luce delle attuali conoscenze scientifiche ed a prescindere dalla zona geografica di provenienza risulta improbabile che il latte presenti qualsiasi rischio di contaminazione da EST<sup>(2)</sup>. Per questo motivo il latte ed i prodotti derivati esclusivamente dal latte esulano dal campo d'applicazione dei presenti principi, a patto che il latte sia raccolto da animali sani in condizioni identiche a quelle applicate al latte raccolto per il consumo umano. I prodotti derivati dal latte di ruminanti preparati con l'impiego di altri materiali derivati da ruminanti, ad esempio enzimi pancreatici per la digestione della caseina, rientrano invece nel campo d'applicazione dei presenti principi a causa dell'impiego di tali materiali derivati da ruminanti.

I presenti principi non si applicano ai prodotti derivati dalla lana e dai peli dei ruminanti, quali lanolina, alcoli e amminocidi di lana, a patto che la lana ed i peli provengano da animali vivi. I prodotti derivati dalla lana e dai peli di ruminanti preparati con l'impiego di altri materiali derivati da ruminanti, quali gli enzimi pancreatici, rientrano invece nel campo d'applicazione dei presenti principi a causa dell'impiego di tali materiali derivati da ruminanti.

I principi informativi che seguono andrebbero letti congiuntamente alle diverse decisioni della Commissione progressivamente poste in vigore dal 1991 in poi. All'occorrenza riferimenti a tali decisioni figurano nel testo.

## 3. FABBRICAZIONE (INCLUSA LA RACCOLTA DI MATERIALI DI PARTENZA)

Nel caso in cui i fabbricanti possano scegliere tra materiali provenienti da ruminanti e materiali non provenienti da ruminanti è da preferirsi l'impiego di questi ultimi. Non risulterà di norma accettabile la sostituzione di materiali di partenza provenienti dai ruminanti con materiali provenienti da altre specie notoriamente colpite da EST o che possano venir infettate sperimentalmente per via orale.

Nella richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) il richiedente dovrà fornire particolari circa la fonte del materiale (inclusa l'origine geografica del capo di bestiame) e gli altri provvedimenti presi per minimizzare i rischi di trasmissione degli agenti eziologici di EST. La casa farmaceutica dovrà sottoporre a controlli il fornitore di tali materiali che risultino conformi ai presenti principi informativi ed a sistemi adeguati di controllo della qualità per quanto riguarda provenienza e manipolazione.

Il rischio di trasmissione di agenti patogeni può venire enormemente ridotto controllando diversi parametri, tra cui:

- provenienza degli animali,
- natura dei tessuti animali utilizzati nel processo di fabbricazione,

<sup>(2)</sup> Nel valutare e minimizzare i rischi connessi a medicinali veterinari destinati ai ruminanti sia il richiedente che le competenti autorità devono tener conto di ulteriori fattori, che hanno rilievo specifico unicamente per le specie in questione. Tali fattori sono precisati nel relativo documento di sintesi (EMEA/CVMP/121/01).

— processi produttivi.

Nessuna impostazione è necessariamente in grado di garantire da sola la sicurezza di un prodotto e potrà risultar necessario integrare le tre impostazioni summenzionate in quanto complementari per minimizzare i rischi di contaminazione.

### 3.1. Capi di bestiame in quanto fonte di materiale

Un'accurata selezione dei materiali di partenza risulta essere il criterio più importante per la sicurezza dei medicinali.

3.1.1. La più soddisfacente fonte di provenienza dei materiali sono i paesi che non hanno riportato alcun caso di ESB <sup>(3)</sup> e dispongono di:

- un sistema di notifica obbligatoria, e
- controlli clinici e di laboratorio obbligatori dei casi sospetti.

Dovranno essere disponibili certificati ufficiali. Occorrerà inoltre garantire che nessuno dei seguenti fattori introduca un rischio di trasmissione dell'ESB:

- importazione di bestiame da paesi in cui si è riscontrata un'elevata incidenza di ESB,
- importazione della discendenza di femmine colpite dal morbo,
- impiego nei mangimi per ruminanti di farine di carne e d'ossa contenenti proteine provenienti da ruminanti originari di paesi con un tasso elevato o basso di ESB, ovvero la cui situazione sia incerta <sup>(2)</sup>.

3.1.2. I materiali di partenza potranno essere inoltre ottenuti da paesi in cui si è verificato un basso numero di casi tra i capi d'origine nazionale se, oltre ai fattori di cui al paragrafo 3.1.1:

- le carcasse di tutti gli animali infetti vengono distrutte,
- la discendenza delle femmine infette non viene utilizzata,
- è vietato somministrare ai ruminanti proteine ricavate dai mammiferi <sup>(4)</sup>,
- per i capi utilizzati per produrre i materiali di partenza vige l'obbligo che siano nati dopo l'imposizione del divieto d'impiego delle proteine d'origine animale. Qualora non sia nota la data di nascita del capo in questione ai fini della sicurezza della provenienza dei materiali andranno prese in considerazione tanto la data

di entrata in vigore del divieto quanto il periodo d'incubazione delle EST,

- per il prelievo di materiali di partenza non vengano utilizzate le mandrie nelle quali sono stati riportati casi di ESB.

3.1.3. Non si dovrà far ricorso a materiali di partenza provenienti da paesi in cui si ha un elevato tasso di ESB <sup>(5)</sup>.

Oltre a prendere questi provvedimenti chi richieda un'AIC dovrà giustificare la strategia adottata per l'ottenimento dei materiali di partenza in relazione alla categoria dei materiali, ai quantitativi di materia di partenza ed al previsto impiego del medicinale finito sugli esseri umani. Nei paesi fornitori il fatto che i materiali di partenza provengano da mandrie soggette a controlli rigorosi può offrire un margine aggiuntivo di sicurezza (cfr. allegato).

### 3.2. Materiali di partenza costituiti da parti anatomiche di animali o liquidi e secreti corporei

In un animale colpito da EST i diversi organi e le diverse secrezioni presentano livelli differenti d'infettività. In base ai dati sulla scrapie naturale organi, tessuti e fluidi sono stati classificati in quattro gruppi principali che comportano diversi rischi potenziali, come indicato nella tabella sottostante. Benché sia ormai noto che la distribuzione dell'infettività nei bovini colpiti da ESB risulta molto più ristretta, ai fini della selezione dei materiali di partenza è opportuno continuare a prendere in considerazione la classifica dei tessuti e dei liquidi organici riportata nella tabella. Le categorie elencate nella tabella hanno valore puramente indicativo ed è importante prender nota di quanto segue:

- la classifica dei tessuti presentati nella tabella allegata si basa su una valutazione quantitativa dell'infettività nei topi per via intracerebrale. In modelli sperimentali che facciano uso di ceppi adattati agli animali da laboratorio possono manifestarsi concentrazioni più elevate, tali da determinare una classificazione dei tessuti leggermente differente,
- in determinate circostanze si può avere contaminazione crociata di tessuti appartenenti a differenti categorie d'infettività. Il rischio potenziale risulterà influenzato dalle circostanze in cui ha avuto luogo l'ablazione dei tessuti, ed in particolar modo da eventuali contatti tra materiali di un gruppo a basso rischio con altri appartenenti ad un gruppo a rischio elevato. La contaminazione crociata di alcuni tessuti potrà quindi risultare incrementata se gli animali contagiati vengono uccisi mediante penetrazione della scatola cranica ovvero se cervello e/o spina dorsale vengono segati, mentre il rischio di contaminazione crociata risulterà diminuito se i liquidi corporei sono raccolti in modo da recare un danno minimo ai tessuti e se si procede a rimuovere i componenti cellulari ed a raccogliere il sangue fetale senza che vi sia contaminazione d'altri tessuti materni o fetali, tra cui placenta e fluidi amniotici od allantoici,

<sup>(3)</sup> Sia l'Office International Des Epizooties (OIE) che il Comitato scientifico direttivo (CSD) della Commissione europea stanno sviluppando criteri per la classificazione dei paesi o delle regioni in base al loro stato ESB. È possibile reperire la versione più recente dell'International Animal Health Code Chapter sulla ESB dell'OIE nel sito web dell'OIE all'indirizzo: <http://www.oie.int>. I pareri del CSD sono disponibili sul sito web della Commissione europea: [http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/index\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/index_en.htm). All'occorrenza questi principi informativi verranno aggiornati una volta completata la classificazione OIE/SSC.

<sup>(4)</sup> Proteine a termini della decisione 94/381/CE della Commissione, modificata.

<sup>(5)</sup> Decisione 98/256/CE del Consiglio, del 16 marzo 1998, che stabilisce misure d'emergenza in materia di protezione contro l'encefalopatia spongiforme bovina.

- il rischio di contaminazione crociata dipenderà da diversi fattori supplementari, tra cui:
  - precauzioni prese per evitare la contaminazione nel corso della raccolta di tessuti (cfr. in precedenza),
  - livello di contaminazione (quantitativo di tessuto contaminante),
  - quantità di materiale da utilizzare,
  - procedimenti cui il materiale verrà sottoposto nel corso del processo produttivo.

I fabbricanti dovranno presentare una valutazione dei rischi.

#### Categorie di infettività relativa per la scrapie in tessuti e liquidi organici provenienti da ovini e caprini naturalmente <sup>(1)</sup>

CATEGORIA I Infettività elevata	Cervello, midollo spinale, (occhi)
CATEGORIA II Infettività media	Ilio, linfonodi, ilio prossimale, milza, tonsille, (dura madre, ghiandola pineale, placenta), fluido cerebrospinale, ipofisi, ghiandole surrenali
CATEGORIA III Infettività bassa	Ilio distale, mucose nasali, nervi periferici, midollo osseo, fegato, polmoni, pancreas, timo
CATEGORIA IV Nessuna infettività rilevabile <sup>(2)</sup>	Grumi di sangue, escrementi, cuore, rene, ghiandola mammaria, latte, ovaie, saliva, ghiandola salivare, vescicola seminale, siero, muscolo scheletrico, testicoli, tiroide, utero, tessuto fetale, (bile, ossa <sup>(3)</sup> ), tessuto cartilagineo, tessuto connettivo, peli, pelle, urina).

<sup>(1)</sup> I tessuti indicati fra parentesi non sono stati presi in considerazione negli studi originali, ma la loro contagiosità relativa risulta da altri dati sulle encefalopatie spongiformi. I materiali non elencati possono venir classificati per analogia con quelli menzionati in funzione della loro composizione.

<sup>(2)</sup> Non si è avuta trasmissione del contagio in prove in vivo che comportavano l'inoculazione di un massimo di 5 mg di tessuto nel cervello di roditori.

<sup>(3)</sup> Per quanto riguarda cranio e vertebre si veda anche il punto 3.2, secondo paragrafo in merito alla contaminazione crociata.

### 3.3. Convalida del processo

Il ricorso a fonti di provenienza controllate costituisce il criterio di maggiore importanza per arrivare ad una sicurezza accettabile dei prodotti, vista la documentata resistenza degli agenti eziologici delle EST alla maggior parte dei procedimenti d'inattivazione.

Gli studi per convalidare i procedimenti di rimozione/inattivazione sono difficili da interpretare poiché occorre prendere in considerazione la natura del materiale prelevato e la sua importanza ai fini della situazione naturale, la struttura dello studio (inclusa la rappresentazione in scala ridotta dei processi) ed infine il metodo di rilevamento dell'agente eziologico (*in vitro* od *in vivo*), tanto dopo il prelievo quanto dopo il trattamento. Occorre proseguire le ricerche per arrivare a capire quale sia la metodologia più appropriata per gli studi di convalida. Per

tali motivi al momento attuale non sono in genere richiesti studi di convalida. Qualora tuttavia si sostenga che i processi di fabbricazione sono in grado di eliminare od inattivare gli agenti eziologici delle EST queste affermazioni andranno corroborate da adeguati studi di convalida. Ognuno di tali studi è applicabile unicamente ad un determinato processo.

Al di là delle particolari restrizioni applicabili agli studi di convalida riguardanti le EST ed alla loro interpretazione l'ostacolo principale consiste nell'individuare interventi atti ad eliminare od inattivare efficacemente gli agenti eziologici delle EST stesse nel corso della fabbricazione di medicinali biologici. Le case farmaceutiche sono incoraggiate a continuare le loro indagini sui metodi di eliminazione e d'inattivazione per individuare interventi o procedimenti che si dimostrino proficui nel garantire l'eliminazione o l'inattivazione di tali agenti.

Ogniquale volta ciò risulti possibile comunque il processo produttivo andrebbe progettato tenendo conto delle informazioni disponibili circa i metodi ritenuti idonei ad inattivare od eliminare gli agenti eziologici dell'EST.

Determinati procedimenti di produzione possono contribuire considerevolmente a ridurre il rischio di contaminazione con agenti eziologici dell'EST; è questo ad esempio il caso dei procedimenti utilizzati nella fabbricazione del sego e dei suoi derivati (cfr. oltre).

### 3.4. Età degli animali

Poiché nel caso delle EST l'accumulo dell'infettività si verifica lungo l'arco di un periodo d'incubazione di diversi anni può risultare prudente utilizzare capi di bestiame giovani come fonte di materiali biologici.

### 3.5. Prodotti specifici

Il **sego** utilizzato come materiale di partenza per la produzione di derivati del sego andrà prodotto avvalendosi di un metodo di provata validità e rigoroso almeno quanto quelli citati nella decisione 92/562/CE della Commissione. I derivati del sego, quali glicerolo e acidi grassi, fabbricati a partire dal sego mediante procedimenti rigorosi sono stati sottoposti ad esami specifici in seguito ai quali si ritiene improbabile che presentino un rischio di contagio. Esempi di procedimenti rigorosi sono:

- transesterificazione od idrolisi ad almeno 200 °C per almeno 20 minuti e sotto pressione (produzione di glicerolo, acidi grassi ed esteri degli acidi grassi),
- saponificazione con NaOH 12 M (produzione di glicerolo e di saponi):
  - per processi di produzione in lotti: temperature non inferiori a 95 °C per tempi non inferiori alle tre ore,
  - per processi continui: temperature non inferiori a 140 °C e sotto pressione per tempi non inferiori agli otto minuti, o valori equivalenti.



**Gelatina:**

- per la gelatina prodotta a partire da ossa di bovini <sup>(6)</sup> alla sicurezza del prodotto contribuiranno tutti i seguenti parametri:
    - origine geografica dei capi di bestiame da cui provengono i materiali di partenza,
    - eliminazione di crani e midolli spinali dai materiali di partenza <sup>(7)</sup>,
    - è parimenti raccomandata anche l'eliminazione delle vertebre, soprattutto in rapporto all'origine geografica del capo di bestiame,
    - il metodo di fabbricazione attualmente da preferire è il «processo alcalino»,
    - andranno messi in opera sistemi come la certificazione ISO 9000 e HACCP per controllare i procedimenti di produzione e distinguere le partite (vale a dire definizione e separazione delle partite, operazioni di pulizia tra una partita e l'altra . . .),
    - andranno istituiti procedimenti per garantire la rintracciabilità e verificare la rispondenza alle norme dei fornitori dei materiali di partenza.
  - Per la gelatina ricavata da pellami bovini:
    - andrà evitata la contaminazione crociata con possibili materiali infetti.
- I fabbricanti dovranno procedere ad una valutazione dei rischi e presentarne i risultati.

**4. OSSERVAZIONI CONCLUSIVE**

La valutazione dei rischi associati alle EST esige un'attenta considerazione di tutti i parametri menzionati e l'alternativa da

preferire sarebbe che nel preparare i prodotti dell'industria farmaceutica si evitasse d'impiegare materiali ricavati da animali notoriamente esposti all'EST, a meno di non farlo con finalità sperimentali. L'accettabilità di un particolare medicinale che contenga tali materiali o che a causa dei processi di fabbricazione possa contenerli risulterà influenzata da diversi fattori, tra cui:

- provenienza documentata e registrata dei capi di bestiame,
- natura del tessuto animale utilizzato nel processo produttivo,
- processi produttivi,
- via di somministrazione,
- quantità di tessuto impiegata nei medicinali,
- dosaggio terapeutico massimo (dosi giornaliere e durata del trattamento),
- impiego cui è destinato il prodotto.

Alle case farmaceutiche ed ai fabbricanti di medicinali d'origine animale spetta la responsabilità di selezionare e giustificare provvedimenti adeguati. A tal fine va preso in considerazione lo stadio delle conoscenze scientifiche e tecnologiche.

Nonostante questa nota sui principi informativi va dato risalto al fatto che il rischio potenziale associato ad un determinato medicinale andrà preso in considerazione caso per caso, alla luce delle circostanze specifiche e delle conoscenze disponibili al momento.

Questi principi informativi dovrebbero dover venire utilizzati anche per valutare prodotti individuali in base ad un giudizio rischi/vantaggi.

<sup>(6)</sup> Per materiale di partenza s'intendono le ossa prima della sgrassatura.

<sup>(7)</sup> La futura distribuzione geografica di ESB ed EST è imprevedibile. Nella peggiore delle ipotesi, qualsiasi variazione nella distribuzione geografica di ESB ed EST potrebbe comportare il ritiro dei prodotti farmaceutici contenenti gelatina. A causa dell'elevato numero di prodotti medicinali contenenti gelatina come eccipiente e della «lunga vita» della gelatina dalla produzione fino al termine della durata di conservazione dei prodotti farmaceutici, qualsiasi ritiro potrebbe avere conseguenze drammatiche in termini di disponibilità di prodotti medicinali essenziali. Per tale motivo il cranio ed il midollo spinale andrebbero eliminati dai materiali di partenza destinati alla produzione di gelatina derivata da ossa bovine, a prescindere dall'origine geografica delle ossa stesse.

## ALLEGATO

**Progetto di prescrizioni circa il prelievo da mandrie sottoposte a controlli rigorosi di materiali da impiegare per la fabbricazione di prodotti medicinali**

Il principio scientifico alla base del concetto di mandrie soggette a controlli rigorosi è estremamente interessante e va approfondito per poterlo mettere in pratica e verificarne l'applicazione.

Per mandrie soggette a controlli rigorosi s'intendono mandrie che:

- non hanno presentato casi di ESB,
- non sono mai state alimentate con proteine ricavate da mammiferi (decisione 94/381/CE della Commissione, modificata),
- hanno un'ascendenza pienamente documentata,
- hanno subito unicamente l'apporto di nuovo materiale genetico proveniente da mandrie altrettanto esenti da ESB,
- sono costituite da capi facilmente identificabili.

Le salvaguardie aggiuntive fornite da mandrie sottoposte a controlli rigorosi dipenderanno da:

- applicazione di sistemi di costituzione e controllo, da parte tanto dal richiedente quanto dalle autorità di controllo dei paesi in questione, per le mandrie sottoposte a controlli rigorosi,
- fattibilità ed esecuzione d'ispezioni e controlli probanti, in rapporto alle dimensioni della mandria ed al quantitativo di materiale da raccogliere,
- accuratezza dei pertinenti certificati.

I criteri sopra esposti sono cumulativi.

---

**Documento di sintesi sulla valutazione dei rischi connessi all'impiego di materiali di partenza ricavati da ruminanti nei medicinali veterinari destinati ai ruminanti**

(EMEA/CVMP/121/01 — febbraio 2001)

adottato dal Comitato scientifico per la valutazione dei medicinali veterinari (CVMP)

Luglio 2001

(2001/C 286/05)

### Introduzione

All'atto di valutare i rischi connessi all'impiego di medicinali per uso veterinario destinati ai ruminanti va presa in considerazione una serie di fattori non contenuti nel documento «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali» (principi informativi congiunti CPMP/CVMP). I ruminanti sono soggetti ad infezione ESB per via orale e il rischio di trasmissione è maggiore quando gli animali vengono esposti a materiali infettivi derivati dalla stessa specie. La trasmissione dell'infezione alle specie da produzione alimentare rischia di aggravare l'infettività EST, rendendo la malattia facilmente trasmissibile agli essere umani. È pertanto necessario che i produttori dimostrino d'aver tenuto conto dei fattori specifici relativi ai ruminanti nell'analizzare (e nel minimizzare) il rischio di trasmissione di EST tramite medicinali veterinari destinati ai ruminanti.

Giacché il latte ed i prodotti latteo-caseari non sono inclusi nei principi informativi il presente documento presta particolare attenzione a questi prodotti. È importante notare che il campo coperto dal presente documento non si limita al latte e include tutte le sostanze ricavate da ruminanti e impiegate in prodotti destinati a ruminanti.

I produttori di prodotti destinati alle specie non ruminanti, destinate o no alla produzione alimentare (ad esempio suini, volatili, cavalli, cani, pesci, conigli e gatti), devono tenere conto solo dei fattori elencati nei principi informativi congiunti CPMP/CVMP<sup>(1)</sup>.

Il presente documento illustra in quali circostanze si debba procedere ad una valutazione più approfondita del rischio ed i fattori da prendere in considerazione per minimizzare il rischio di trasmettere EST ai ruminanti. I produttori hanno la possibilità di ottenere un certificato di conformità dall'EDQM per dimostrare la conformità dei materiali di partenza di origine animale che rientrano nel documento congiunto CPMP/CVMP. La valutazione del rischio a cui si riferisce il presente documento è una prescrizione separata da quella della procedura di certificazione. L'ulteriore valutazione dei rischi è richiesta per tutti i prodotti destinati ai ruminanti, indipendentemente dalla disponibilità di un certificato per uno o più materiali di partenza impiegati nella loro produzione, e va effettuata da chi detiene o richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio.

<sup>(1)</sup> È stato dimostrato che è possibile trasmettere l'EST anche a gatti e altri felini per via orale. Sebbene non esistano requisiti supplementari per i prodotti destinati a queste specie, i produttori dovrebbero tenere conto, se del caso, dei fattori particolari relativi al rischio EST per i felini.

Come indicato nei principi informativi congiunti CPMP/CVMP, chi richiede un'autorizzazione all'immissione in commercio deve tenere conto delle più recenti informazioni scientifiche disponibili per elaborare una valutazione dei rischi. Se si verifica un cambiamento dello stato delle conoscenze o della situazione della malattia, si deve procedere ad una nuova valutazione del rischio. Allo stesso modo questo documento sarà aggiornato conformemente alle future modifiche dei principi informativi congiunti CPMP/CVMP.

### Campo di applicazione

Il presente documento riguarda l'impiego di:

- i) sostanze di origine animale che rientrano nel campo d'applicazione dei principi informativi congiunti CPMP/CVMP (sezione 2) se utilizzate per la produzione di medicinali veterinari destinati ai ruminanti, quali ad esempio bovini, ovini, caprini e cervidi;
- ii) latte e prodotti derivati dal latte nelle seguenti circostanze specifiche:

Sebbene il latte ed i prodotti derivati dal latte siano espressamente esclusi dai principi informativi congiunti CPMP/CVMP, a condizione che il latte sia ottenuto da mucche sane ed è adatto al consumo umano, i materiali suddetti rientrano nel campo d'applicazione del presente documento se utilizzati nelle seguenti condizioni e nel caso in cui entrambe siano valide:

— il medicinale veterinario è destinato alla somministrazione parenterale a ruminanti,

E

— il latte o il derivato viene utilizzato come fonte della sostanza attiva, dell'eccipiente, dello stabilizzatore o del componente della formula finale (più specificamente, non quando viene utilizzato come componente di un mezzo o di una soluzione utilizzata nella produzione di uno degli ingredienti finali).

### Valutazione dei rischi

I produttori devono procedere ad una valutazione dei rischi e giustificare l'uso delle sostanze che rientrano nel campo di applicazione del presente documento prendendo in considerazione i seguenti fattori.

Nei limiti del possibile, per i prodotti destinati ai ruminanti i produttori devono utilizzare sostanze non ricavate da ruminanti. Se ciò risulta impossibile, l'uso del materiale ricavato da ruminanti va giustificato.

Nei casi in cui il latte ed i derivati del latte rientrano nel campo di applicazione del presente documento (cfr. la sezione «campo d'applicazione») va dimostrata la piena conformità del latte per quanto ne riguarda l'origine e, all'occorrenza, del trattamento impiegato (ad esempio rimozione di cellule) ai principi informativi congiunti CPMP/CVMP.

L'uso di materiali specifici a rischio (MSR) come materiale di partenza in qualsiasi fase del processo di produzione sarà consentito dalle autorità competenti soltanto in casi eccezionali. L'impiego di MSR sarà consentito soltanto se un'analisi rischi/benefici dimostra chiaramente che è nell'interesse della salute pubblica e animale mettere a disposizione un medicinale veterinario particolare. In queste circostanze i produttori dovranno dimostrare che sono state esaminate ed eliminate tutte le altre possibili fonti di materiali di partenza e che ogni provvedimento possibile è stato preso per minimizzare i rischi. In questo ambito rientrano l'approvvigionamento di materiali di partenza da un paese ufficialmente dichiarato esente da EST, l'impiego di animali in età inferiore all'anno, l'ispezione ante mortem e, all'occorrenza, esami per verificare la presenza dell'infezione.

La presenza di MSR come contaminanti di altri materiali di partenza di origine animale rappresenta una preoccupazione particolare per i prodotti destinati ai ruminanti. Va prestata particolare attenzione per garantire (e descrivere) il ricorso a provvedimenti e sistemi di controllo della qualità appropriati ad evitare la contaminazione da MSR.

Il rischio di trasmissione riguarderà sia la via di somministrazione che la quantità di materiale a rischio che potrebbe essere presente nel prodotto finale.

Per minimizzare il rischio potenziale di trasmissione di scrapie va prestata particolare attenzione a selezionare la fonte (sourcing) dei materiali ricavati da piccoli ruminanti (che rientrano nel campo di applicazione del presente documento) provenienti da un paese che non ha riportato alcun caso di scrapie. Inoltre

vanno presi altri provvedimenti per garantire che le mandrie da cui provengono gli animali selezionati siano monitorate e controllate adeguatamente per garantire l'assenza di EST. Queste prescrizioni non si applicano alle sostanze che, come la lanolina, esulano dal campo di applicazione dei principi informativi congiunti CPMP/CVMP e del presente documento.

Tutti i fattori elencati sopra devono essere esaminati specificamente nella valutazione del rischio associato all'impiego di materiale seminale in vaccini destinati ai ruminanti, come descritto nel documento del CVMP EMEA/CVMP/019/01.

### Conseguenze pratiche

La dimostrazione della conformità dei **materiali di partenza** utilizzati nella produzione di medicinali veterinari deve basarsi per quanto possibile sul rilascio di un certificato di conformità da parte dell'European Department for the Quality of Medicines, in seguito alla valutazione dei dati presentati dal produttore della materia prima per dimostrare che i requisiti dei principi informativi congiunti CPMP/CVMP siano stati rispettati.

Nei casi in cui il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio desidera dimostrare la conformità di un **medicinale veterinario destinato ai ruminanti** per cui sono disponibili certificati EDQM per tutte le pertinenti materie prime, detti certificati vanno presentati insieme ad una valutazione dei rischi che tenga conto dei fattori di rischio aggiuntivi elencati nel presente documento.

Nei casi in cui il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio desidera dimostrare la conformità di un **medicinale veterinario destinato ai ruminanti** per cui non sono disponibili certificati EDQM per tutte le materie prime pertinenti, vanno presentati i certificati disponibili. Per le materie prime (inclusi all'occorrenza i derivati del latte) che non dispongono di certificazione il richiedente deve presentare i dati necessari a dimostrare la conformità delle materie prime ai principi informativi congiunti CPMP/CVMP insieme ad una valutazione dei rischi che tenga conto degli ulteriori fattori di rischio elencati nel presente documento e che riguardi il medicinale veterinario nel suo insieme.

**Presa di posizione sulla valutazione del rischio di trasmissione, tramite ceppi madre utilizzati per la produzione di vaccini veterinari, di agenti di encefalopatia spongiforme animale**

(EMEA/CVMP/019/01 — febbraio 2001)

adottato del Comitato scientifico per la valutazione dei medicinali veterinari (CVMP)

Luglio 2001

(2001/C 286/06)

ANTECEDENTI

Dal 1993, i produttori di medicinali veterinari ad azione immunologica (IVMP) devono ottemperare al «Documento contenente direttrici per la minimizzazione del rischio di trasmissione, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale», adottato e periodicamente aggiornato dal Comitato per i medicinali veterinari (CVMP). La direttiva 1999/104/CE della Commissione ha attribuito a tali direttrici il valore di legge comunitaria. Per garantire la coerenza in materia di obblighi imposti ai produttori, gli Stati membri devono armonizzare le proprie posizioni relative alla valutazione del rischio di encefalopatia spongiforme trasmissibile (EST) per le materie prime utilizzate nella produzione di IVMP.

Nel gennaio 2001, il Comitato per le specialità medicinali (CPMP) e il CVMP si sono accordati per armonizzare le diverse direttrici in un unico documento contenente direttrici per i medicinali di uso umano e veterinario. Considerato che non sarebbe opportuna l'esclusione del latte e derivati per i medicinali veterinari somministrati a ruminanti, il CVMP ha aggiunto una disposizione secondo la quale, nel valutare e minimizzare i rischi connessi ai medicinali veterinari destinati ai ruminanti, il richiedente e le autorità competenti interessate devono tener conto di fattori aggiuntivi di rilevanza specifica solo per tali specie.

La presente presa di posizione fa quindi riferimento al documento contenente direttrici per la minimizzazione del rischio di trasmissione, tramite medicinali per uso umano e veterinario, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale («il documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici»).

Le semenze utilizzate per produrre vaccini, la cui registrazione è stata richiesta dopo il 1° ottobre 2000, devono ottemperare pienamente alle disposizioni del documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici, conformemente alla direttiva 1999/104/CE (nuove semenze). Questa presa di posizione si limita quindi a considerare le semenze utilizzate per produrre vaccini, la cui autorizzazione è stata richiesta prima di tale data (semenze stabilite).

Nel presente documento si ipotizza che l'ottemperanza al documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici elimini per quanto possibile il rischio di introdurre infettività EST in IVMP durante il processo di produzione con impiego di materiali di origine biologica normalmente utilizzati nella fabbricazione (ad esempio siero e prodotti sanguigni, tessuti o estratti di tessuti). Se questa ipotesi viene confermata, l'unico rischio che resta da affrontare sono le semenze, cioè i ceppi madre e i ceppi operativi.

CAMPO D'AZIONE DEL DOCUMENTO

Il presente documento prende in esame i fattori da considerare in sede di analisi del rischio inerente alle semenze stabilite, al fine di rendere possibile una valutazione del rischio coerente e sistematica. Le semenze (SM = Seed materials) sono definite come ceppi madre (Master Seeds) e ceppi operativi (Working Seeds) per virus, microrganismi, parassiti e cellule. Vengono individuati i singoli fattori di rischio e si discute la probabilità del loro verificarsi in rapporto ai diversi tipi di vaccini. Se occorre, vengono anche discusse le conseguenze potenziali del rischio.

**1. RISCHIO CHE LE SEMENZE SIANO CONTAMINATE DA INFETTIVITÀ EST**

PROBABILITÀ DELL'EVENTO

La semenza può essere contaminata all'origine dall'agente/linea cellulare oppure dai materiali utilizzati per la sua produzione e/o conservazione.

Il rischio di contaminazione con infettività EST alla fonte o durante la produzione della semenza può essere valutato ai sensi del documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici in rapporto alla provenienza dell'animale di origine, alla natura del materiale e al processo usato per ottenere o trattare la semenza o qualsiasi altro materiale utilizzato nella produzione. Occorre prestare particolare attenzione alla specie di origine, in riferimento sia al rischio di EST alla fonte che alla specie destinata all'utilizzazione. Vanno raccolte tutte le possibili informazioni relative alla natura e alla fonte delle sostanze di origine animale utilizzate nell'isolamento, nel passaggio e nella conservazione della semenza.

In rapporto alle semenze occorre in particolare tener conto dei seguenti fattori:

- il periodo in cui la semenza è stata isolata/depositata in rapporto alla storia dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) nel paese d'origine del materiale interessato. Si tratta di un aspetto particolarmente rilevante per le semenze depositate prima del manifestarsi della BSE. La FDA ritiene che il 1980 sia la data di scadenza dopo la quale occorre valutare il rischio per i materiali di origine animale provenienti dai paesi europei,
- nel caso di altre EST, come lo scrapie, la storia del materiale dovrebbe essere analizzata in rapporto alla storia dell'EST interessata, all'origine del materiale e alla sensibilità della specie bersaglio,

- la storia del passaggio del materiale e l'eventuale possibilità dell'introduzione dell'infettività successivamente all'isolamento/deposito originario della semenza. Si tratta di un aspetto particolarmente importante per i ceppi operativi, che possono essere stati depositati dopo i ceppi madre, in un periodo in cui il rischio di infettività nelle materie prime utilizzate per le produzioni di mezzi era più elevato,
- le colture cellulari possono essere utilizzate tanto come substrato dei ceppi di virus sia madre che operativi, quanto esse stesse come ceppi madre o operativi. In entrambi i casi aumenta il rischio di contaminazione se si utilizzano colture cellulari primarie. Occorre riferirsi al documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici in rapporto alla provenienza d'origine della coltura cellulare,
- per le semenze meno recenti è probabile che manchino alcune delle informazioni richieste, perché non erano mai state registrate o perché sono andate perse. In tali casi va valutato il potenziale significato dei dati mancanti in termini di rischio complessivo di infettività EST. Occorre tener conto di fattori quali il paese in cui il materiale era stato trattato in quel periodo, e l'effettiva o probabile provenienza delle sostanze di origine animale utilizzate, nonché qualsiasi storia rilevante della EST per i paesi o le specie interessate.

#### CONSEGUENZE

In molti casi si riterrà che il rischio di contaminazione sia basso o estremamente basso, a causa del periodo in cui le semenze sono state depositate, oppure della specie di origine dei materiali utilizzati per produrle. Tuttavia, se la piena ottemperanza al documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici non può essere certificata e giustificata, il rischio complessivo di trasmissione costituito dalle semenze va valutato tenendo conto dei fattori che seguono.

#### 2. RISCHIO DI PROPAGAZIONE DELL'INFETTIVITÀ EST DURANTE IL PROCESSO DI PRODUZIONE

A tutt'oggi i risultati scientifici mostrano che è difficile stabilire e mantenere l'infettività EST *in vitro*. In generale sono occorsi titoli elevati di materiale infettivo per avviare i mutamenti *in vitro* che sono correlati all'infettività, e sono necessarie condizioni *in vitro* e linee cellulari specializzate per mantenere tali supposti correlati di infettività. Attualmente non vi sono pubblicazioni che dimostrino la trasmissione della malattia tramite l'uso di materiale «infettivo» prodotto *in vitro*.

Tenendo conto di tali fattori, il rischio di propagazione *in vitro* dell'infettività EST durante la produzione di vaccino nella maggioranza dei casi sembra basso. Tuttavia, l'infettività EST può essere trasferita tra le specie tramite inoculazione sperimentale, indipendentemente dalla sensibilità o meno della specie ricevente alla specifica EST. Occorre quindi procedere ad una valutazione del rischio che tenga conto di questa incertezza, qualora il processo di produzione stesso comporti l'inoculazione di animali e la raccolta di materiale da essi proveniente. Inoltre occorre eseguire una valutazione del rischio nei casi

eccezionali in cui un tipo particolare di cellula, capace di propagare *in vitro* l'infettività EST (ad esempio una linea cellulare neuronale), viene utilizzata come semenza oppure per propagare altre semenze. In tali circostanze occorre fare riferimento al documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici ed in casi eccezionali può essere necessario richiedere dati aggiuntivi per valutare direttamente se esista o meno un rischio di propagazione dell'infettività EST.

#### 3. RISCHIO CHE L'INFETTIVITÀ PRESENTE NEL CEPPO MADRE POSSA MANTENERSI NEL PRODOTTO FINALE E TRASMETTERE INFEZIONI

Questo rischio si può valutare abbastanza semplicemente e varia a seconda del metodo di produzione. Per i vaccini batterici di norma si può fare una stima della diluizione per calcolare quanta semenza possa essere presente nella raccolta finale. Per i vaccini virali la quantità di materiale originario residuo dipende dal metodo utilizzato per il passaggio (ad esempio diluizione o al contrario adsorbimento seguito da eliminazione del materiale originario tramite lavaggio). Si dovrebbe poter stimare quanto resta approssimativamente del volume originario dell'inoculazione nella raccolta finale. La stima dovrebbe tener conto dell'effetto che ciascuna fase successiva di purificazione può avere sulla quantità residua di infettività, ad esempio lavaggio delle raccolte batteriche, centrifugazione, purificazione, fasi di concentrazione e diluizione dell'antigene concentrato per la formula finale. Per i vaccini miscelati di provenienza diversa, la quantità di infettività residua potenziale può variare da partita a partita.

Per la maggioranza dei vaccini i fattori di diluizione sembrano essere elevati e la quantità eventuale di infettività presente nella semenza bassa. Ne derivano spesso quantità incalcolabilmente piccole di infettività potenziale che residuano nel prodotto finale. Tuttavia, finché non verranno stabilite le dosi infettive per le varie EST, il rischio inerente all'infettività residua non può essere totalmente ignorato. Per i vaccini inoltre sussiste quanto meno un rischio teorico d'infettività cumulativa, dato che vengono spesso somministrati in più di un'occasione allo stesso animale.

Il rischio di trasmissione di EST a causa di residui di semenze contaminate presenti nel prodotto finale dipende soprattutto dalla specie cui il prodotto viene somministrato e dalla via di somministrazione. La specie di origine di ciascuna infettività potenziale va valutata in rapporto alla specie che riceve il vaccino e alla conseguente presenza o assenza di «barriere di specie» all'infettività. La sensibilità alla EST sperimentale varia in funzione della via di somministrazione del materiale infettivo. Le vie di trasmissione per ordine decrescente di efficienza sono l'intracerebrale, l'endovenosa, l'intraperitoneale, la sottocutanea/intradermica e l'orale/intragastrica. Si ritiene che la via intramuscolare abbia la stessa efficienza di quella intraperitoneale. Il rischio di trasmissione è anche connesso alla dose somministrata, ma, rispetto agli altri, questo non sembra essere un fattore primario nella valutazione complessiva del rischio.

## VALUTAZIONE COMPLESSIVA DEL RISCHIO

Combinando le valutazioni dei fattori individuali dovrebbe essere possibile pervenire ad una valutazione complessiva del rischio inerente alle semenze contenute in un vaccino.

## CONSEGUENZE PRATICHE

La presente presa di posizione non tratta i requisiti delle semenze utilizzate per la produzione di vaccini, la cui autorizzazione è stata richiesta dopo il 1° ottobre 2000. Tutti i materiali utilizzati per la conservazione e il passaggio di tali semenze devono ottemperare pienamente alle prescrizioni del documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici. Qualora venga stabilito un nuovo ceppo madre, occorre riferirsi al documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici per minimizzare il rischio di contaminazione alla fonte. Piena attenzione va riservata a fattori quali la storia EST dell'animale, dell'allevamento e del paese d'origine, il tipo di materiale dal quale è stato isolato il ceppo e tutte le possibili misure adottabili per minimizzare il rischio conseguente alle successive trasformazioni.

Per i ceppi madre stabiliti, i titolari dell'autorizzazione d'immissione in commercio (MAH) devono dimostrare di aver valutato il rischio inerente a tali materiali facendo riferimento alla presente presa di posizione. Per contro le autorità competenti devono riferirsi alla presa di posizione nel valutare l'accettabilità o meno dei rischi nel contesto dell'analisi complessiva dei rischi/benefici del prodotto.

In considerazione i) dei fattori descritti nella presente presa di posizione, ii) delle misure di controllo indicate successivamente, che possono essere adottate per minimizzare i rischi inerenti ai ceppi operativi, e iii) della storia prevedibile di uso sicuro del prodotto per vari anni, solo in circostanze eccezionali può accadere che l'autorità competente ritenga inaccettabile il rischio inerente all'uso di ceppi madre. In questi casi eccezionali i MAH devono discutere con l'autorità competente la possibilità di ridurre il rischio ad un livello accettabile, eventualmente mediante manipolazione con sostituzione di ceppo equivalente ma conforme al ceppo madre, oppure, se non esistono altre alternative, mediante ritiro del prodotto dal mercato.

Le autorità competenti devono accettare l'uso di ceppi operativi solo se la piena ottemperanza al documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici può essere certificata e giustificata. In situazioni in cui la piena conformità dei ceppi operativi non può essere certificata, i titolari dell'autorizzazione d'immissione in commercio devono impegnarsi a presentare una variazione della propria autorizzazione con sostituzione — al più presto possibile ed entro scadenze specifiche concordate con l'autorità competente — dei materiali precedenti con ceppi operativi prodotti utilizzando materie prime pienamente conformi al documento comune CPMP/CVMP contenente direttrici. Se non intervengono informazioni od eventi che comportino una sostanziale revisione della valutazione del rischio per i ceppi operativi stabiliti, le autorità competenti devono di norma consentire la vendita di vaccini prodotti utilizzando tali ceppi fino al termine della loro conservabilità.