

Uitgave
in de Nederlandse taal

Mededelingen en bekendmakingen

<u>Nummer</u>	Inhoud	Bladzijde
	I <i>Mededelingen</i>	
	Raad	
2001/C 286/01	Overzicht van de benoemingen door de Raad — Juli, augustus en september 2001 (sociaal gebied)	1
	Commissie	
2001/C 286/02	Wisselkoersen van de euro	2
2001/C 286/03	Verklaring van geen bezwaar tegen een aangemelde concentratie (Zaak COMP/M.2513 — RWE/Kärntner Energie Holding) ⁽¹⁾	3
2001/C 286/04	Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken (EMEA/410/01 Rev. 1 — mei 2001) goedgekeurd door het Comité voor farmaceutische specialiteiten (CPMP) en het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) — Juli 2001	4
2001/C 286/05	Stellingname over de evaluatie van het risico bij het gebruik van uitgangsmateriaal van herkauwers in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, bestemd voor herkauwers (EMEA/CVMP/121/01 — februari 2001) goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) — Juli 2001	10
2001/C 286/06	Stellingname over de evaluatie van het risico op overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via „Master seed”-materiaal voor de productie van vaccins voor diergeneeskundig gebruik (EMEA/CVMP/019/01 — februari 2001) goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) — Juli 2001	12

I

(Mededelingen)

RAAD

Overzicht van de benoemingen door de Raad
Juli, augustus en september 2001 (sociaal gebied)
(2001/C 286/01)

Comité	Einde van het mandaat	Publicatie in PB	Ter vervanging van	Ontslag	Gewoon lid/ plaatsvervangend lid	Categorie	Land	Benoemd	Verbonden aan	Datum van het Raadsbesluit
Raadgevend comité voor het vrije verkeer van werknemers	16.12.2001	C 4 van 7.1.2000	De heer C. DIKOS	Ontslag	Gewoon lid	Regering	Griekenland	De heer K. CHRYSSINIS	Direction de l'emploi du ministère du travail et de la sécurité sociale	27.9.2001
Raadgevend Comité voor de veiligheid, de hygiëne en de gezondheidsbescherming op de arbeidsplaats	17.12.2003	C 1 van 4.1.2001	De heer W. HELLER	Ontslag	Gewoon lid	Regering	Duitsland	De heer U. BECKER	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung	27.9.2001
Raad van bestuur van het Europees Centrum voor de ontwikkeling van de beroepsopleiding	16.12.2002	C 4 van 7.1.2000	De heer G. PURSGLOVE	Ontslag	Gewoon lid	Regering	Verenigd Koninkrijk	Mevrouw F. ORD	Department for Work and Pensions European Union Division	27.9.2001
Raad van bestuur van het Europees Agentschap voor de veiligheid en de gezondheid op het werk	21.3.2002	C 97 van 9.4.1999	Mevrouw M. FISCH	Ontslag	Plaatsvervangend lid	Regering	Luxemburg	Mevrouw N. WELTER	Ministère du travail et de l'emploi	27.9.2001

COMMISSIE

Wisselkoersen van de euro ⁽¹⁾

11 oktober 2001

(2001/C 286/02)

1 euro	=	7,4368	Deense kroon
	=	9,5635	Zweedse kroon
	=	0,6252	Pond sterling
	=	0,9062	US-dollar
	=	1,4196	Canadese dollar
	=	109,55	Japanse yen
	=	1,4852	Zwitserse frank
	=	7,972	Noorse kroon
	=	91,37	IJslandse kroon ⁽²⁾
	=	1,8133	Australische dollar
	=	2,1968	Nieuw-Zeelandse dollar
	=	8,318	Zuid-Afrikaanse rand ⁽²⁾

⁽¹⁾ Bron: door de Europese Centrale Bank gepubliceerde referentiekosten.

⁽²⁾ Bron: Commissie.

Verklaring van geen bezwaar tegen een aangemelde concentratie**(Zaak COMP/M.2513 — RWE/Kärntner Energie Holding)**

(2001/C 286/03)

(Voor de EER relevante tekst)

Op 2 augustus 2001 heeft de Commissie besloten zich niet te verzetten tegen bovengenoemde aangemelde concentratie en ze verenigbaar met de gemeenschappelijke markt te verklaren. Deze beschikking is gebaseerd op artikel 6, lid 1, onder b), van Verordening (EEG) nr. 4064/89 van de Raad. De volledige tekst van de beschikking is enkel beschikbaar in het Duits en zal openbaar gemaakt worden na verwijdering van alle zakengeheimen. De tekst zal verkrijgbaar zijn

- op papier bij de verkooppunten van het Bureau voor Officiële Publicaties der Europese Gemeenschappen (zie lijst op de laatste omslagzijde);
- in elektronische vorm in de „CDE”-versie van de Celex-database, onder documentnummer 301M2513. Celex is het geautomatiseerd documentatiesysteem van het Europees gemeenschapsrecht.

Voor verdere informatie in verband met abonnementen, gelieve contact op te nemen met

EUR-OP
Information, Marketing and Public Relations
2, rue Mercier
L-2985 Luxembourg
Tel. (352) 2929 42718, fax (352) 2929 42709.

Richt snoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken

(EMEA/410/01 Rev. 1 — mei 2001)

goedgekeurd door het Comité voor farmaceutische specialiteiten (CPMP) en het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP)

Juli 2001

(2001/C 286/04)

NB: Deze richtsnoeren zijn herzien in het licht van de huidige wetenschappelijke kennis inzake TSE en worden aangeboden onverminderd toekomstige maatregelen die de communautaire instellingen op dit vlak kunnen treffen.

Deze gezamenlijke Richtsnoeren van het CPMP en het CVMP om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken vervangen de volgende richtsnoeren:

- Richtsnoeren van het CPMP om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken, herziening september 2000 (CPMP/BWP/1230/98/Rev. 1);
- Richtsnoeren van het CVMP om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken, herziening juni 1999 (EMEA/CVMP/145/97 herziening).

Achtergrondnota

Het doel van deze gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP is de wetenschappelijke principes vast te stellen aan de hand waarvan het mogelijke risico op overdracht van spongiforme encefalopathie via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot het uiterste beperkt wordt. Deze principes omvatten een aantal controlemaatregelen zoals de keuze van de bron van het uitgangsmateriaal en de kwaliteitscontrole daarop, en de opzet en controle van de productiemethode. Al deze maatregelen samen verzekeren een veilig product. Bijzondere aandacht is besteed aan de keuze van de bron van het materiaal en het categoriseren van weefsel.

Deze richtsnoeren werden bijgewerkt met inachtneming van de opmerkingen van de lidstaten en van andere betrokken partijen.

Zij moeten worden opgevat en toegepast samen met de EU-wetgeving inzake TSE ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ In Beschikking 2000/418/EG van de Commissie is een definitie van gespecificeerd risicomateriaal opgenomen, maar deze beschikking is niet van toepassing op geneesmiddelen en het uitgangsmateriaal en tussenproducten van geneesmiddelen.

Behoudens juridische beperkingen dient gespecificeerd risicomateriaal, zoals gedefinieerd in Beschikking 2000/418/EG of toekomstige bijwerkingen van deze beschikking, echter in de regel niet te worden gebruikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen, het uitgangsmateriaal en tussenproducten van geneesmiddelen (inclusief werkzame bestanddelen, hulpstoffen en reagentia), tenzij dat verantwoord is.

In buitengewone omstandigheden en als daar gegronde redenen voor zijn, kan worden overwogen gespecificeerd risicomateriaal te gebruiken voor de vervaardiging van werkzame bestanddelen, wanneer na uitvoering van een risico-evaluatie (volgens de Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken) en gelet op de voorgenomen klinische toepassing, door de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van het product een positieve risicobatenverhouding kan worden aangetoond.

1. ALGEMENE OPMERKINGEN

Overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE) omvatten scrapie bij schapen en geiten, chronic wasting disease bij muil-dierherten en elanden, bovine spongiforme encefalopathie (BSE) bij rundvee, evenals kuru en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) bij de mens. Agentia die deze ziekten veroorzaken, planten zich voort bij besmette personen, doorgaans zonder dat middels de beschikbare *in vivo* toepasbare diagnostische tests een infectie kan worden aangetoond. Na een incubatieperiode van soms meerdere jaren veroorzaken de agentia ziekte, met uiteindelijk de dood tot gevolg. Er is geen behandeling bekend.

De diagnose berust op klinische tekenen met *post mortem* bevestiging van kenmerkende hersenletsels door histopathologisch onderzoek of aantonen van de voor spongiforme encefalopathieën kenmerkende fibrillaire eiwitten. Het aantonen van besmettelijkheid door inoculatie van verdacht weefsel bij doelsoorten of laboratoriumdieren kan ook ter bevestiging worden gebruikt, maar de incubatieperiode duurt maanden tot jaren. Iatrogene overdracht van spongiforme encefalopathieën is ook gemeld. Bij schapen is scrapie onbedoeld overgedragen door gebruik van het Louping Ill vaccin, bereid uit samengevoegde, met formaldehyde behandelde schapenhersenen en -milt, waarin per ongeluk materiaal van met scrapie besmette schapen terechtgekomen was. Bij de mens zijn gevallen van overdracht van CJD gemeld die toegeschreven werden aan herhaalde parenterale toediening van groeihormoon en gonadotropine afkomstig van de hypofyses van overledenen. Gevallen van CJD zijn ook toegeschreven aan het gebruik van besmette instrumenten bij hersenchirurgie en bij transplantatie van menselijke hersenvliezen en hoornvliezen.

De informatie over de kenmerken van deze agentia is beperkt. Ze zijn uiterst resistent tegen de meeste chemische en fysische bewerkingen die gangbare virussen inactiveren. Ze induceren geen aantoonbare immuunrespons. Er zijn natuurlijke barrières die de verspreiding van infecties tussen soorten onderling beperken, maar die kunnen in de juiste omstandigheden doorbroken worden. Dit hangt doorgaans af van de stam, de dosis, de blootstellingsweg en de speciesbarrière. Uit studies bij laboratoriumdieren blijkt dat intracerebrale inoculatie de meest efficiënte weg is.

De mens wordt sinds minstens 200 jaar op natuurlijke wijze blootgesteld aan het scrapie-agens van schapen, maar ondanks diepgaande epidemiologische studies is er geen enkel teken van overdracht van scrapie op de mens gevonden. Boviene spongiforme encefalopathie (BSE) is voor het eerst herkend in 1986 in het Verenigd Koninkrijk. Een grote hoeveelheid rundvee en beslagen werden getroffen. Het is duidelijk dat BSE een via de voeding overgedragen infectie is. Andere landen hebben een aantal gevallen van BSE gekend, hetzij bij uit het Verenigd Koninkrijk ingevoerde dieren, hetzij bij inheemse dieren. Daar de biologische eigenschappen van het BSE-agens verschillen van die van scrapie, is het denkbaar dat ook de speciesbarrières verschillend zijn. Er zijn overtuigende aanwijzingen dat de nieuwe variant van CJD veroorzaakt wordt door het agens dat verantwoordelijk is voor BSE bij rundvee.

Het opduiken van een nieuwe variant van CJD bij de mens heeft de ongerustheid over het feit dat het BSE-agens op de mens kan worden overgedragen, nog doen toenemen. Daarom blijft gepaste voorzichtigheid geboden wanneer biologisch materiaal van dieren die, anders dan door experimentele blootstelling, door deze ziekte zijn aangetast, en dan vooral runderen, voor de vervaardiging van geneesmiddelen gebruikt wordt.

Derhalve moeten onderstaande aanbevelingen in acht genomen worden om het risico op besmetting tot het uiterste te beperken. Niettegenstaande deze richtsnoeren moet benadrukt worden dat de potentiële risico's verbonden aan een bepaald geneesmiddel afzonderlijk zullen moeten worden overwogen in het licht van de specifieke omstandigheden en de huidige kennis.

2. DRAAGWIJDTE VAN DE RICHTSNOEREN

In deze richtsnoeren wordt ingegaan op de implicaties van TSE voor geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en worden maatregelen besproken om het risico op overdracht door het gebruik daarvan tot een minimum te beperken. De richtsnoeren zijn dus van toepassing op materiaal van dierlijke oorsprong, en vooral indien het afkomstig is van herkauwers, dat gebruikt wordt voor de bereiding van:

- werkzame bestanddelen,
- hulpstoffen,
- grondstoffen of uitgangsmateriaal en reagentia gebruikt voor de productie (bijv. boviene serumalbumine, enzymen, voedingsbodems met inbegrip van die om gebruikerscelbanken of nieuwe moedercelbanken te bereiden).

Deze richtsnoeren zijn ook van toepassing op materiaal dat rechtstreeks in aanraking komt met de voor de vervaardiging gebruikte apparatuur (en dus aanleiding kan geven tot besmetting), bijvoorbeeld in testmedia gebruikt voor de validering van installaties en apparatuur.

Deze richtsnoeren hebben betrekking op materiaal van alle herkauwers. De voorgestelde maatregelen zijn vooral van toepassing op bovien materiaal en moeten mogelijk aangepast worden voor maatregelen met betrekking tot materiaal van schapen, geiten en andere diersoorten waarvan bekend is dat ze vatbaar zijn voor TSE, anders dan door experimentele blootstelling.

In het licht van de huidige wetenschappelijke kennis en ongeacht de geografische oorsprong is het onwaarschijnlijk dat melk een risico op TSE-besmetting inhoudt ⁽²⁾. Daarom zijn de richtsnoeren niet van toepassing op melk en louter van melk afgeleid materiaal, op voorwaarde dat de melk afkomstig is van gezonde dieren en in dezelfde omstandigheden verwerkt wordt als melk bestemd voor menselijke consumptie. De richtsnoeren zijn wel van toepassing op van melk van herkauwers afgeleide producten die zijn bereid met ander materiaal van herkauwers (bijv. pancreasenzymplitsingsproducten van caseïne) wegens het gebruik van dit andere materiaal van herkauwers.

De richtsnoeren zijn evenmin van toepassing op van wol en haar van herkauwers afgeleide producten, zoals lanoline, wol-alcohol en aminozuren, op voorwaarde dat de wol en het haar afkomstig zijn van levende dieren. De richtsnoeren zijn wel van toepassing op van wol en haar van herkauwers afgeleide producten bereid met ander materiaal van herkauwers (zoals pancreasenzymen) wegens het gebruik van dit andere materiaal van herkauwers.

Deze richtsnoeren moeten gelezen worden in samenhang met de verscheidene sinds 1991 geleidelijk ten uitvoer gelegde beschikkingen van de Commissie. In voorkomende gevallen wordt in de tekst naar deze beschikkingen verwezen.

3. VERVAARDIGING (MET INBEGRIJ VAN DE VERZAMELING VAN UITGANGSMATERIAAL)

Wanneer fabrikanten de keuze hebben materiaal van herkauwers of van niet-herkauwers te gebruiken, krijgt het gebruik van materiaal van niet-herkauwers de voorkeur. Vervanging van uitgangsmateriaal van herkauwers door materiaal van andere soorten waarvan bekend is dat ze aan TSE lijden of die langs orale weg experimenteel besmet kunnen worden, is normaal gesproken niet aanvaardbaar.

In de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen moet de aanvrager bijzonderheden verschaffen over de oorsprong van het materiaal (met inbegrip van de geografische oorsprong van het dier) en over de andere maatregelen die genomen werden om het risico op de overdracht van TSE-agentia tot het uiterste te beperken. De geneesmiddelenfabrikant moet controles uitvoeren bij de leverancier van dit materiaal om te verzekeren dat het afkomstig is en verwerkt wordt in overeenstemming met deze richtsnoeren en de toepasselijke kwaliteitscontrolesystemen.

Het risico op overdracht van besmettelijke agentia kan aanzienlijk verminderd worden door een aantal parameters te controleren. Deze parameters omvatten:

- de oorsprong van de dieren,
- de aard van bij de vervaardiging gebruikt dierlijk weefsel,

⁽²⁾ Bij het beoordelen en tot een minimum beperken van de risico's verbonden aan geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bestemd voor herkauwers moeten zowel de aanvrager als de relevante bevoegde autoriteit rekening houden met bijkomende factoren die enkel en specifiek betrekking hebben op deze diersoorten. Deze factoren worden in detail besproken in de betreffende stellingname (EMEA/CVMP/121/01).

— het/de productieproces(sen).

Er bestaat geen enkele benadering aan de hand waarvan de veiligheid van een product onomstotelijk bewezen wordt, zodat de drie bovenvermelde benaderingen elkaar mogelijk zullen moeten aanvullen om het risico op besmetting tot het uiterste te beperken.

3.1. Dieren als uitgangsmateriaal

Zorgvuldige selectie van uitgangsmateriaal is de belangrijkste maatstaf voor de veiligheid van geneesmiddelen.

3.1.1. Het meest bevredigende uitgangsmateriaal is afkomstig van landen waar geen BSE-gevallen werden gemeld ⁽³⁾ en die:

- een meldingsplicht hebben evenals
- een verplicht klinisch en laboratoriumonderzoek van verdachte gevallen.

Er moeten officiële certificaten beschikbaar zijn. Bovendien moet gewaarborgd worden dat er geen risico op BSE voortvloeit uit de volgende factoren:

- invoer van vee uit landen waar er een hoge incidentie van BSE is;
- invoer van nageslacht van aangetaste moederdieren;
- gebruik in veevoeder van vleesbeendermeel dat eiwit van herkauwers bevat dat afkomstig is van landen met een hoge of lage incidentie van BSE, of waar de BSE-status onbekend is ⁽²⁾.

3.1.2. Het materiaal kan ook afkomstig zijn van landen waar zich een gering aantal inheemse gevallen hebben voorgedaan, indien bovenop de in lid 3.1.1 vermelde factoren:

- de karkassen van alle besmette dieren worden vernietigd;
- het nageslacht van aangetaste moederdieren niet wordt gebruikt;
- het voederen van herkauwers met van zoogdieren afkomstig eiwit ⁽⁴⁾ verboden is;
- brondieren geboren zijn nadat het voederverbod opgelegd werd. Indien de geboortedatum van de dieren niet bekend is, moet voor de

veiligheid van de bron zowel rekening worden gehouden met de datum van tenuitvoerlegging van het verbod als met de incubatieperiode van TSE;

- beslagen met gemelde gevallen van BSE niet als bron worden gebruikt.

3.1.3. Uitgangsmateriaal van landen waar er een hoge incidentie van BSE ⁽⁵⁾ is, mag niet worden gebruikt.

Samen met deze maatregelen moeten de aanvragers van de vergunning voor het in de handel brengen hun strategie inzake bronnen rechtvaardigen met betrekking tot de categorie van het materiaal, de hoeveelheid uitgangsmateriaal en het voorgenomen gebruik van het geneesmiddel bij de mens. In de leverancierslanden kan uitgangsmateriaal van goed bewaakte beslagen een extra veiligheidsmarge verschaffen (zie bijlage).

3.2. Delen van lichamen, lichaamsvloeistoffen en secreties van dieren als uitgangsmateriaal

Bij een met TSE besmet dier verschilt de mate van besmettelijkheid van verschillende organen en secreties. Op basis van gegevens over natuurlijke scrapie zijn de organen, weefsels en vloeistoffen geïnclassificeerd in vier hoofdgroepen met verschillend potentieel risico, volgens onderstaande tabel. Ofschoon nu bekend is dat de besmettelijkheidsspreiding bij door BSE aangetast vee beperkter is, moet de classificatie van weefsels en lichaamsvloeistoffen in de tabel nog steeds in acht genomen worden voor de selectie van uitgangsmateriaal. De categorieën in de tabel zijn louter indicatief en het is belangrijk rekening te houden met de volgende punten:

- de classificatie van weefsel in de tabel berust op de titratie van besmettelijkheid bij muizen langs intracerebrale weg. In experimentele modellen met aan laboratoriumdieren aangepaste stammen kunnen hogere titers en een licht verschillende classificatie van weefsel voorkomen;
- in bepaalde situaties kan er kruisbesmetting zijn van weefsels van verschillende besmettelijkheids categorieën. Het potentiële risico wordt beïnvloed door de omstandigheden waarin het weefsel werd verwijderd, in het bijzonder door contact van materiaal van een laagrisicogroep met materiaal van een hoogrisicogroep. Bijgevolg kan de kruisbesmetting van bepaalde weefsels groter zijn indien besmette dieren worden geslacht door penetrerende hersenverdooving of indien de hersenen en/of het ruggenmerg doorgezaagd worden. Het risico op kruisbesmetting zal lager zijn indien de lichaamsvloeistoffen opgevangen worden met minimale weefselbeschadiging en de celbestanddelen verwijderd worden, en indien foetaal bloed opgevangen wordt zonder besmetting door ander weefsel van de moeder of de foetus, met inbegrip van placenta, vruchtwater en allantoïsvocht.

⁽³⁾ Zowel het Internationaal Bureau voor besmettelijke veeziekten (IOE) als de Wetenschappelijke stuurgroep (WS) van de Europese Commissie ontwikkelen momenteel criteria voor de classificatie van landen of gebieden volgens hun BSE-status. De meest recente versie van het hoofdstuk over BSE in de internationale jaarlijkse gezondheidscode van het IOE is te vinden op de website van het IOE: <http://www.oie.int>. Adviezen van de WS zijn beschikbaar op de website van de Commissie: http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/index_en.html. Indien nodig zullen deze richtsnoeren bijgewerkt worden wanneer de IOE/WS-classificatie opgesteld is.

⁽⁴⁾ Eiwit zoals omschreven in Beschikking 94/381/EG van de Commissie, zoals gewijzigd.

⁽⁵⁾ Beschikking 98/256/EG van de Raad van 16 maart 1998 inzake spoedmaatregelen ter bescherming tegen bovine spongiforme encefalopathie.

- het door kruisbesmetting veroorzaakte risico hangt af van verscheidene elkaar aanvullende factoren, waaronder:
 - de genomen voorzorgen om besmetting tijdens het verzamelen van weefsel te vermijden (zie hoger),
 - de mate van besmetting (hoeveelheid besmettelijk weefsel),
 - de hoeveelheid te gebruiken materiaal,
 - het proces waaraan het materiaal zal worden onderworpen tijdens het vervaardigingsproces.

De fabrikanten moeten een risico-evaluatie voorleggen.

Relatieve scrapiebesmettelijkheidstiteren in weefsels en lichaamsvloeistoffen van op natuurlijke wijze besmette schapen en geiten met klinische scrapie ⁽¹⁾

CATEGORIE I Hoge besmettelijkheid	Hersenen, ruggenmerg, (ogen)
CATEGORIE II Middelmatige besmettelijkheid	Ileum, lymfeklieren, proximale colon, milt, tonsillen, (dura mater, pijnappelklier, placenta), cerebrale vloeistof, hypofyse, bijnier
CATEGORIE III Lage besmettelijkheid	Distaal colon, neusslijmvlies, perifere zenuwen, beenmerg, lever, longen, pancreas, zwezerik
CATEGORIE IV Geen aantoonbare besmettelijkheid ⁽²⁾	Bloedklonters, feces, hart, nieren, borstklier, melk, eierstokken, speeksel, speekselklier, zaadblaasje, serum, skeletspieren, zaadbal, schildklier, baarmoeder, foetaal weefsel, (gal, beenderen ⁽³⁾), kraakbeenweefsel, bindweefsel, haar, huid, urine)

⁽¹⁾ De tussen haakjes vermelde weefsels werden in de oorspronkelijke studies niet getitreerd, maar de relatieve besmettelijkheid ervan blijkt uit andere gegevens over spongiforme encefalopathieën. Niet genoemd materiaal kan worden geclassificeerd naar analogie van het vermelde materiaal op basis van de samenstelling ervan.

⁽²⁾ Er werd geen besmettelijkheid overgedragen in biologische tests waarbij tot 5 mg weefsel geïnoculeerd werd in hersenen van knaagdieren.

⁽³⁾ Voor schedel en wervels, zie ook punt 3.2, tweede streepje met betrekking tot kruisbesmetting.

3.3. Validatie van het proces

Controle van de bron is de belangrijkste maatstaf voor het verkrijgen van een aanvaardbare veiligheid van het product gezien de aangetoonde resistentie van TSE-agentia tegen de meeste inactivatiebewerkingen.

Validatiestudies over verwijderings-/inactivatiebewerkingen zijn moeilijk te interpreteren aangezien hierbij rekening moet worden gehouden met de aard van het verrijkte materiaal en de relevantie ervan voor de natuurlijke toestand, met de opzet van de studie (met inbegrip van schaalverkleining van processen) en met de methode ter opsporing van het agens (*in vitro* of *in vivo* tests) na verrijking en behandeling. Nader onderzoek is vereist om

inzicht te verwerven omtrent de meest geschikte methodologie voor validatiestudies. Bijgevolg zijn validatiestudies momenteel niet algemeen vereist. Indien echter van bepaalde vervaardigingsprocessen wordt beweerd dat zij TSE-agentia kunnen verwijderen of inactiveren, moet dit door geschikte validatiestudies gestaafd worden. Voor elk proces moeten specifieke validatiestudies uitgevoerd worden.

Naast de bijzondere beperkingen die van toepassing zijn op validatiestudies met betrekking tot TSE en de interpretatie ervan, is het identificeren van de stappen waardoor TSE-agentia tijdens de vervaardiging van biologische geneesmiddelen doeltreffend worden verwijderd of geïnactiveerd de belangrijkste hindernis. De fabrikanten worden ertoe aangespoord hun onderzoek inzake verwijderings- en inactiveringsmethoden voort te zetten teneinde stappen/processen te identificeren die ertoe zouden kunnen bijdragen dat de TSE-agentia verwijderd of geïnactiveerd worden.

In elk geval moet bij de opzet van een productieproces waar mogelijk rekening worden gehouden met de beschikbare informatie over methoden waarvan gemeend wordt dat daarmee TSE-agentia geïnactiveerd of verwijderd worden.

Bepaalde productieprocedures kunnen aanzienlijk bijdragen tot het verminderen van het risico op TSE-besmetting, bijv. procedures gebruikt bij de vervaardiging van talg en van talg afgeleide producten (zie verder).

3.4. Leeftijd van de dieren

Aangezien de accumulatie van TSE-besmettelijkheid gaandeweg gebeurt tijdens een incubatieperiode van meerdere jaren, kunnen voorzichtigheidshalve beter jonge dieren als bron gebruikt worden.

3.5. Specifieke producten

Talg gebruikt als uitgangsmateriaal voor de vervaardiging van van talg afgeleide producten moet worden geproduceerd middels een methode die minstens even krachtig en doeltreffend is als de methoden van Beschikking 92/562/EEG van de Commissie. Van talg afgeleide producten, zoals glycerol en vetzuren die uit talg vervaardigd worden middels doeltreffende processen, werden specifiek in overweging genomen en het wordt weinig waarschijnlijk geacht dat ze besmettelijk zijn. Voorbeelden van doeltreffende processen zijn:

- omestering of hydrolyse bij ten minste 200 °C gedurende ten minste 20 minuten onder druk (vervaardiging van glycerol, vetzuren en vetzuuresters);
- verzeeping met NaOH 12 M (vervaardiging van glycerol en zeep);
 - batchprocédé: bij ten minste 95 °C gedurende ten minste drie uur;
 - continuprocédé: bij ten minste 140 °C, onder druk gedurende ten minste acht minuten, of het equivalent daarvan.

Gelatine

- Voor uit runderbeenderen vervaardigde gelatine ⁽⁶⁾ dragen alle volgende parameters bij tot de veiligheid van dit product:
 - de geografische oorsprong van de brondieren,
 - schedels en ruggenmerg moeten uit het uitgangsmateriaal worden verwijderd ⁽⁷⁾,
 - de uitsluiting van wervels wordt eveneens aanbevolen, vooral naar gelang van de geografische oorsprong,
 - de huidige verkozen vervaardigingsmethode is het „alkalisch procédé”,
 - systemen zoals ISO 9000 certificatie en HACCP moeten voorhanden zijn voor het controleren van het productieproces en voor batchafbakening (met name batchdefinitie, scheiding van batches, reiniging tussen batches, enz.),
 - er moeten procedures voorhanden zijn om de traceerbaarheid te verzekeren en voor het controleren van leveranciers van uitgangsmateriaal.
- Voor van runderhuid afkomstige gelatine:
 - kruisbesmetting met mogelijk besmet materiaal moet worden vermeden.

De fabrikanten moeten een risico-evaluatie voorleggen.

4. SLOTBESCHOUWINGEN

De evaluatie van het met TSE gepaard gaande risico vereist een zorgvuldige overweging van alle vermelde parameters, en bij

voorkeur moet worden vermeden materiaal te gebruiken afkomstig van dieren waarvan bekend is dat ze vatbaar zijn (anders dan door experimentele blootstelling) voor TSE in de door de farmaceutische industrie geproduceerde producten. De aanvaardbaarheid van een bepaald geneesmiddel dat dit materiaal bevat, of dat als gevolg van de vervaardiging dit materiaal mogelijk bevat, hangt af van een aantal factoren, waaronder:

- gedocumenteerde en geregistreerde oorsprong van dieren,
- de aard van het bij de vervaardiging gebruikte dierlijk weefsel,
- het/de productieproces(sen),
- de toedieningsweg,
- de hoeveelheid in de geneesmiddelen gebruikt weefsel,
- de maximale therapeutische dosis (dagelijkse dosis en behandelingsduur),
- het beoogde gebruik van het product.

De geneesmiddelenfabrikanten en producenten van geneesmiddelen van dierlijke oorsprong zijn verantwoordelijk voor de selectie en rechtvaardiging van adequate maatregelen. Er moet rekening worden gehouden met de stand van de wetenschap en technologie.

Niettegenstaande deze richtsnoeren moet benadrukt worden dat de potentiële risico's verbonden aan een bepaald geneesmiddel afzonderlijk zullen moeten worden overwogen in het licht van de specifieke omstandigheden en de huidige kennis.

Deze richtsnoeren moeten ook worden gebruikt bij de beoordeling van afzonderlijke producten op basis van een beoordeling van de verhouding tussen baten en risico's.

⁽⁶⁾ Uitgangsmateriaal wordt beschouwd als beenderen vóór ontvetting.

⁽⁷⁾ De toekomstige geografische spreiding van BSE/TSE kan niet worden voorspeld. Wijzigingen in de geografische spreiding van BSE/TSE kunnen, in het slechtste geval, de terugroeping van farmaceutische producten die gelatine bevatten, tot gevolg hebben. Gezien het grote aantal geneesmiddelen dat gelatine als hulpstof bevat en de „lange levensduur” van gelatine vanaf de productie ervan tot het verstrijken van de houdbaarheidsdatum van de farmaceutische producten, kan elke terugroeping dramatische gevolgen hebben voor de levering van essentiële geneesmiddelen. Daarom moeten schedel en ruggenmerg verwijderd worden uit het uitgangsmateriaal van uit runderbeenderen afgeleide gelatine, ongeacht de geografische oorsprong van de brondieren.

BIJLAGE

Ontwerp-vereisten voor van goed bewaakte beslagen afkomstig materiaal bestemd om gebruikt te worden voor de vervaardiging van geneesmiddelen

Het wetenschappelijke principe waarop het concept van goed bewaakte beslagen berust, is aantrekkelijk; de praktische uitvoering en het toezicht erop verdienen echter nadere beschouwing.

De criteria voor goed bewaakte beslagen zijn:

- zij mogen geen TSE-gevallen gehad hebben;
- zij mogen nooit voeder met van zoogdieren afkomstig eiwit gekregen hebben (Beschikking 94/381/EG van de Commissie, zoals gewijzigd);
- zij moeten een volledig gedocumenteerde fokgeschiedenis hebben;
- in het beslag mag enkel nieuw genetisch materiaal van beslagen met dezelfde BSE-vrije status geïntroduceerd zijn;
- de dieren moeten gemakkelijk identificeerbaar zijn.

De eventuele verdere waarborgen die goed bewaakte beslagen kunnen bieden, zijn afhankelijk van:

- het systeem voor de instelling van en controle op goed bewaakte beslagen bij zowel de aanvrager als de controleautoriteiten van het (de) betrokken land(en);
- de haalbaarheid en uitvoering van adequate inspecties en controles, afhankelijk van de omvang van het beslag en de hoeveelheid te verzamelen materiaal;
- de accuraatheid van de relevante certificaten.

Bovenvermelde criteria zijn cumulatief.

Stellingname over de evaluatie van het risico bij het gebruik van uitgangsmateriaal van herkauwers in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, bestemd voor herkauwers

(EMEA/CVMP/121/01 — februari 2001)

goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP)

Juli 2001

(2001/C 286/05)

Inleiding

Bij de evaluatie van het risico bij het gebruik van voor herkauwers bestemde geneesmiddelen moet rekening worden gehouden met een aantal factoren, naast de factoren die reeds zijn besproken in de Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken (gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP). Herkauwers kunnen langs orale weg met BSE worden besmet en het risico op overdracht is het grootst wanneer de dieren blootgesteld worden aan besmet materiaal afkomstig van dezelfde diersoort. De overdracht van besmettelijkheid op voedselproducerende diersoorten kan leiden tot een sterkere TSE-besmettelijkheid in een vorm die gemakkelijk overdraagbaar is op de mens. Daarom moeten de fabrikanten aantonen dat ze de bijkomende overwegingen met betrekking tot herkauwers in aanmerking genomen hebben bij het analyseren en tot een minimum beperken van het risico op de overdracht van TSE's via geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bestemd voor herkauwers.

Ofschoon in deze stellingname bijzondere aandacht wordt besteed aan melk en melkproducten aangezien die niet binnen het toepassingsgebied van de richtsnoeren vallen, dient te worden opgemerkt dat deze stellingname niet enkel op melk van toepassing is, maar op al het van herkauwers afkomstige materiaal wanneer het wordt gebruikt in producten bestemd voor herkauwers.

De fabrikanten van producten bestemd voor niet-herkauwers, ongeacht of zij voor de voedselproductie worden gebruikt, d.w.z. varkens, pluimvee, paarden, honden, vissen, konijnen en katten, hoeven alleen rekening te houden met de factoren die zijn uiteengezet in de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP⁽¹⁾.

Deze stellingname beschrijft in welke omstandigheden een nadere risico-evaluatie vereist is en met welke factoren rekening moet worden gehouden om het risico op de overdracht van TSE's op herkauwers tot een minimum te beperken. De fabrikanten kunnen bij het European Directare for the Quality of Medicines (EDQM) een certificaat van overeenstemming aanvragen om aan te tonen dat het uitgangsmateriaal van dierlijke oorsprong dat onder de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP valt, aan de eisen voldoet. De in dit document beschreven risico-evaluatie is een afzonderlijke vereiste naast de certificatieprocedure. Deze nadere risico-evaluatie is vereist voor alle producten die voor herkauwers bestemd zijn, onge-

acht of er al dan niet een certificaat beschikbaar is voor het voor de productie ervan gebruikte uitgangsmateriaal, en moet uitgevoerd worden door de houder of de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen.

Zoals vermeld in de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP moeten de aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen bij het uitvoeren van een risico-evaluatie rekening houden met de meest recente wetenschappelijke informatie. Ingeval zich in de stand van de kennis of de ziektesituatie veranderingen voordoen, moet het risico opnieuw worden geëvalueerd. Deze stellingname zal eveneens worden aangepast aan toekomstige wijzigingen van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP.

Draagwijdte

Dit document heeft betrekking op het gebruik van:

- i) materiaal van dierlijke oorsprong dat onder de gezamenlijke richtsnoeren (punt 2) van het CPMP/CVMP valt, wanneer het wordt gebruikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, bestemd voor toediening aan herkauwers, d.w.z. rundvee, schapen, geiten en herten;
- ii) melk en van melk afgeleide producten in de volgende welbepaalde omstandigheden.

Ofschoon de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP niet van toepassing zijn op melk en van melk afgeleide producten, op voorwaarde dat de melk afkomstig is van gezonde koeien en geschikt is voor menselijke consumptie, vallen deze materialen wel binnen het toepassingsgebied van deze stellingname wanneer ze gebruikt worden in de volgende omstandigheden, die beide van toepassing moeten zijn:

— het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd voor parenterale toediening aan herkauwers,

EN

— de melk of het van melk afgeleide product wordt gebruikt als bron van het werkzame bestanddeel, als hulpstof, stabilisator of bestanddeel van het eindproduct (m.a.w. niet wanneer het als bestanddeel van een medium of oplossing gebruikt wordt bij de productie van een van de eindbestanddelen).

Risico-evaluatie

Bij gebruik van materiaal dat binnen het toepassingsgebied van dit document valt, moeten de fabrikanten een risico-evaluatie uitvoeren en het gebruik rechtvaardigen met inachtneming van de hierna beschreven factoren.

⁽¹⁾ Aangetoond is dat katten en andere katachtigen vatbaar zijn voor TSE's wanneer ze langs orale weg aan besmet materiaal blootgesteld worden. Ofschoon er geen verdere vereisten zijn voor producten bestemd voor gebruik bij deze species, moeten de fabrikanten waar nodig rekening houden met eventuele specifieke aspecten betreffende het risico op TSE voor katachtigen.

Indien mogelijk moeten fabrikanten materiaal van niet-herkauwers gebruiken voor producten bestemd voor herkauwers. Als dat niet mogelijk is, moet het gebruik van materiaal afkomstig van herkauwers gerechtvaardigd worden.

Wanneer dit document van toepassing is op melk en van melk afgeleide producten (zie hoofding „Draagwijdte” hierboven) moet aangetoond worden dat de gezamenlijke richtlijnen van het CPMP/CVMP wat betreft de oorsprong van de melk en in voorkomend geval de toegepaste behandeling (zoals verwijdering van cellen) strikt nageleefd werden.

Het gebruik van gespecificeerd risicomateriaal (SRM) als uitgangsmateriaal in enig stadium van het productieproces zal voor de bevoegde autoriteit onaanvaardbaar zijn, behalve in zeer uitzonderlijke gevallen. Enkel wanneer uit een analyse van de risico/batenverhouding duidelijk blijkt dat de beschikbaarstelling van een bepaald geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in het belang is van de volksgezondheid en de gezondheid van dieren, kan het gebruik van SRM worden toegestaan. In dat geval moeten de fabrikanten aantonen dat het gebruik van alle andere mogelijke bronnen van uitgangsmateriaal onderzocht en uitgesloten werd en dat alle mogelijke maatregelen genomen zijn om het risico tot een minimum te beperken. Deze maatregelen zijn onder meer het gebruik van uitgangsmateriaal afkomstig van landen die officieel geïnclassificeerd zijn als vrij van dierlijke TSE's, het gebruik van dieren jonger dan een jaar, pre-mortem onderzoek en in voorkomend geval het testen op de aanwezigheid van besmettelijkheid.

De aanwezigheid van SRM als verontreiniging in ander uitgangsmateriaal van dierlijke oorsprong is bij producten voor herkauwers van bijzonder belang. Met name moet ervoor worden gezorgd dat er maatregelen en kwaliteitssystemen zijn — en die moeten ook worden beschreven — om te garanderen dat er geen verontreiniging met SRM plaatsheeft.

Het risico op overdracht hangt zowel af van de toedieningsweg als van de hoeveelheid risicomateriaal in het eindproduct.

Er moet op toegezien worden dat het mogelijke risico op de overdracht van scrapie tot een minimum beperkt wordt door van kleine herkauwers afkomstig materiaal te gebruiken dat binnen het toepassingsgebied van deze stellingname valt en dat afkomstig is van een land waar geen scrapie heerst, of door het nemen van andere maatregelen om te verzekeren dat de beslagen van oorsprong vanwaar de brondieren afkom-

stig zijn zorgvuldig bewaakt worden en getest worden op de afwezigheid van TSE's. Deze vereisten zijn derhalve niet van toepassing op producten als lanoline, waarop de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP en deze stellingname niet van toepassing zijn.

Met alle bovenvermelde factoren moet in het bijzonder rekening worden gehouden bij het uitvoeren van een risico-evaluatie van seed-materiaal voor gebruik in een vaccin bestemd voor herkauwers, zoals beschreven in de stellingname EMEA/CVMP/019/01 van het CVMP.

Praktische resultaten

De overeenstemming van **uitgangsmateriaal** voor de productie van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet indien mogelijk worden gestaafd door een certificaat van overeenstemming dat is verstrekt door het EDQM na beoordeling van een door de fabrikant van de grondstof ingediend dossier om aan te tonen dat aan de vereisten van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP is voldaan.

Wanneer een houder van een vergunning voor het in de handel brengen de overeenstemming wenst aan te tonen van een **geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bestemd voor herkauwers**, waarvoor EDQM-certificaten voor alle betrokken grondstoffen beschikbaar zijn, moeten deze certificaten voorgelegd worden, samen met een risico-evaluatie van de bijkomende risicofactoren zoals vermeld in deze stellingname.

Wanneer een houder van een vergunning voor het in de handel brengen de overeenstemming wenst aan te tonen van een **geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bestemd voor herkauwers**, waarvoor niet voor alle betrokken grondstoffen EDQM-certificaten beschikbaar zijn, kunnen certificaten voorgelegd worden voor de grondstoffen waarvoor ze beschikbaar zijn. Voor de grondstoffen (in voorkomend geval met inbegrip van van melk afgeleide producten) waarvoor geen certificaten beschikbaar zijn, moet de aanvrager gegevens voorleggen waarin aangetoond wordt dat de grondstoffen in overeenstemming zijn met de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP, samen met een risico-evaluatie met betrekking tot de bijkomende risicofactoren zoals beschreven in deze stellingname voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik als geheel.

Stellingname over de evaluatie van het risico op overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via „Master seed”-materiaal voor de productie van vaccins voor diergeneeskundig gebruik

(EMEA/CVMP/019/01 — februari 2001)

goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP)

Juli 2001

(2001/C 286/06)

ACHTERGROND

Sinds 1993 moeten fabrikanten van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (IVMP's) voldoen aan de vereisten van de „Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken”, zoals goedgekeurd en regelmatig bijgewerkt door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP). Bij Richtlijn 1999/104/EG van de Commissie werden deze richtsnoeren rechtsgeldig. Met het oog op de consistentie van de aan de fabrikanten opgelegde vereisten moeten de lidstaten een geharmoniseerd standpunt innemen ten aanzien van de evaluatie van het TSE-risico voor uitgangsmateriaal dat wordt gebruikt voor de vervaardiging van IVMP's.

In januari 2001 hebben het CPMP en het CVMP besloten om de afzonderlijke richtsnoeren te verenigen in gezamenlijke richtsnoeren voor geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. Aangezien het CVMP van oordeel was dat de uitsluiting van melk en van melk afgeleide producten niet zou moeten gelden voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die worden toegediend aan herkauwers, heeft het de voorwaarde toegevoegd dat de aanvrager en de betrokken bevoegde autoriteiten bij het evalueren en tot een minimum beperken van de risico's van geneesmiddelen voor herkauwers rekening moeten houden met een aantal bijkomende factoren die enkel voor deze diersoorten van specifiek belang zijn.

In deze stellingname wordt derhalve verwezen naar de Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken („de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP”).

Seed-materiaal dat wordt gebruikt voor de productie van vaccins waarvoor na 1 oktober 2000 een vergunningsaanvraag ingediend werd, moet volledig voldoen aan de vereisten van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP, overeenkomstig Richtlijn 1999/104/EG („nieuwe seeds”). Derhalve wordt in deze stellingname alleen materiaal besproken dat gebruikt wordt voor de productie van vaccins waarvoor vóór deze datum een vergunning voor het in de handel brengen verleend werd („bestaande seeds”).

In dit document wordt ervan uitgegaan dat, wanneer voldaan is aan de vereisten van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP, het risico dat TSE-besmettelijkheid tijdens het vervaardigingsproces in een IVMP terechtkomt uit materiaal van biologische oorsprong dat bij routineproductie gebruikt wordt (bijv. serum en bloedproducten, weefsel of weefselextracten) voorzover mogelijk geëlimineerd is. Indien deze veronderstelling correct is, moet enkel nog het risico verbonden aan

seed-materiaal, d.w.z. „master seeds” en „working seeds”, geëlimineerd worden.

DRAAGWIJDTE VAN HET DOCUMENT

In dit document worden de factoren besproken waarmee rekening dient gehouden te worden bij de evaluatie van het risico van bestaande seeds, zodat een systematische en uniforme risico-evaluatie kan gebeuren. Seed-materiaal wordt gedefinieerd als master seeds en working seeds voor virussen, micro-organismen, parasieten en cellen. De verschillende risicofactoren worden geïdentificeerd en de kans dat zij zich bij verschillende soorten vaccins kunnen voordoen, wordt besproken. Waar relevant worden de mogelijke gevolgen van het risico beoordeeld.

1. RISICO DAT SEED-MATERIAAL BESMET IS MET TSE

MOGELIJKHEID VAN BESMETTING

Seed-materiaal kan besmet worden door de oorspronkelijke bron van het agens of de cellijn, of door het materiaal dat gebruikt wordt bij de productie en/of de opslag van het seed-materiaal.

Het risico op TSE-besmetting aan de bron of tijdens de productie van het seed-materiaal kan worden beoordeeld aan de hand van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP, waarbij gekeken wordt naar de bron van het dier van oorsprong, de aard van het materiaal en het proces dat is toegepast om het seed-materiaal zelf of ander bij de productie gebruikt materiaal te bereiden of te behandelen. Bijzondere aandacht moet besteed worden aan de diersoort van oorsprong, zowel in verband met het TSE-risico aan de bron als in verband met de diersoort waarvoor het gebruik bedoeld is. Er moet zo veel mogelijk informatie verzameld worden over de aard en de bron van het materiaal van dierlijke oorsprong dat gebruikt wordt voor de isolatie, de passage en de opslag van het seed-materiaal.

Met betrekking tot seed-materiaal moeten in het bijzonder de volgende factoren in beschouwing genomen worden:

- het tijdstip waarop het seed-materiaal geïsoleerd/vervaardigd werd in relatie tot het BSE-verleden van het land van oorsprong van het betrokken materiaal. Dit is vooral van belang voor seed-materiaal dat vervaardigd werd vóór het verschijnen van BSE. Het FDA beschouwt 1980 als de grens waarna er een risico-evaluatie moet plaatsvinden voor materiaal van dierlijke oorsprong afkomstig van Europese landen;
- in het geval van andere TSE's, zoals scrapie, moet de voor geschiedenis van het materiaal bekeken worden in het licht van het desbetreffende TSE-verleden, de oorsprong van het materiaal en de vatbaarheid van de doelspecies;

- de verschillende passages die het materiaal ondergaan heeft en de vraag of er al dan niet besmettelijkheid zou kunnen zijn ingevoerd na de oorspronkelijke isolatie/vervaardiging van het seed-materiaal. Dit is bijzonder relevant voor working seeds die mogelijk na de master seeds vervaardigd werden, op een ogenblik dat het risico op besmettelijkheid in het uitgangsmateriaal voor de productie van media enz. groter was;
- celkweken kunnen hetzij als substraat voor master of working seed-virussen, hetzij als master of working seeds voor cellen zelf worden gebruikt. In beide gevallen is het risico op besmetting doorgaans groter indien primaire celkweken gebruikt worden en moeten de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP worden aangehouden wat betreft de bron van oorsprong van de celkweek;
- waarschijnlijk zal voor oude master seeds niet altijd alle benodigde informatie beschikbaar zijn, omdat die informatie nooit is vastgelegd of inmiddels verloren gegaan is. In dat geval moet de mogelijke betekenis van deze ontbrekende gegevens voor het totale risico op TSE-besmettelijkheid worden ingeschat. Daarbij moet worden gekeken naar factoren als het land waar het materiaal bewerkt werd en de werkelijke of vermoedelijke bronnen van alle gebruikte materiaal van dierlijke oorsprong, in combinatie met het TSE-verleden van de betrokken landen of species.

GEVOLGEN

In veel gevallen zal het besmettingsrisico als gering of uiterst gering beoordeeld worden, hetzij op basis van het tijdstip waarop het seed-materiaal vervaardigd werd, hetzij op basis van de species van oorsprong van het materiaal dat voor de productie ervan is gebruikt. Tenzij echter bewezen kan worden dat ten volle aan de vereisten van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP voldaan is, moet het totale risico op overdracht dat het materiaal vertegenwoordigt beoordeeld worden, rekening houdend met de volgende factoren.

2. RISICO DAT TSE-BESMETTELIJKHEID WORDT VERSPREID TIJDENS HET VERVAARDIGINGSPROCES

Volgens de huidige wetenschappelijke gegevens is het moeilijk TSE-besmettelijkheid *in-vitro* teweeg te brengen en in stand te houden. In het algemeen waren hoge titers besmettelijk materiaal vereist om de *in-vitro* veranderingen aan te brengen die met besmettelijkheid gecorreleerd zijn en zijn gespecialiseerde cellijnen en *in-vitro*-omstandigheden nodig om deze veronderstelde besmettelijkheidsrelaties in stand te houden. Er zijn tot dusver geen publicaties verschenen waarin de overdracht van ziekte via het gebruik van *in-vitro* geproduceerd „besmet” materiaal aangetoond wordt.

Gezien deze factoren zal het risico dat TSE-besmettelijkheid *in vitro* wordt verspreid tijdens de vervaardiging van vaccins doorgaans zeer klein zijn. TSE-besmettelijkheid kan echter door experimentele inoculatie van de ene species naar de andere overgedragen worden, ongeacht of de ontvangende species al dan niet vatbaar is voor de TSE in kwestie. Derhalve moet een risico-evaluatie, rekening houdend met deze onzekerheid, uitgevoerd worden wanneer in het productieproces zelf dieren worden geïnoculeerd en materiaal van deze dieren wordt ge-

oogst. Daarenboven moet een risico-evaluatie uitgevoerd worden in de uitzonderlijke gevallen waarin een bepaald celtype dat in staat is TSE-besmettelijkheid *in vitro* door te geven (bijv. een neuronale cellijn), gebruikt wordt als seed-materiaal of om ander seed-materiaal te vermeerderen. In dat geval moeten de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP worden aangehouden en in zeer uitzonderlijke gevallen kan het nodig zijn nadere gegevens te verlangen om rechtstreeks te beoordelen of er al dan niet een risico op verspreiding van TSE-besmettelijkheid is.

3. RISICO DAT IN HET MASTER SEED-MATERIAAL AANWEZIGE BESMETTELIJKHEID NOG AANWEZIG IS IN HET EINDPRODUCT EN ZO EEN INFECTIE OVERDRAAGT

Dit risico is tamelijk eenvoudig te bepalen en wisselt naar gelang van de productiemethode. Voor bacteriële vaccins kan doorgaans op basis van een schatting van de verdunning bepaald worden hoeveel seed-materiaal het eindproduct zal bevatten. Voor virale vaccins hangt de hoeveelheid oorspronkelijk materiaal die overblijft af van de voor de passage gebruikte methode (bijvoorbeeld verdunning vs. adsorptie gevolgd door afspoelen van het oorspronkelijke materiaal). Het moet mogelijk zijn ongeveer te bepalen hoeveel van het oorspronkelijke volume inoculum in het eindproduct overgebleven kan zijn. Bij deze schatting moet rekening worden gehouden met het effect van eventuele daaropvolgende zuiveringsstappen op de resterende hoeveelheid besmettelijkheid, bijvoorbeeld wassen van bacteriekweken, centrifugeren, zuivering, concentratiestappen en verdunning van het antigeenconcentraat voor het eindproduct. Voor vaccins die door menging van verschillende bulks zijn verkregen, kan de hoeveelheid mogelijke restbesmettelijkheid van batch tot batch variëren.

Voor de meeste vaccins zijn de verdunningsfactoren doorgaans hoog en is de hoeveelheid mogelijke besmettelijkheid in het seed-materiaal gering. Als gevolg hiervan zal de mogelijke resterende besmettelijkheid in het eindproduct vaak onnoemelijk klein zijn. Zolang echter de besmettelijke dosissen voor de verschillende TSE's nog niet bepaald zijn, kan het risico van restbesmettelijkheid niet volledig uitgesloten worden. Daarenboven bestaat er voor vaccins althans een theoretisch risico van geaccumuleerde besmettelijkheid aangezien ze vaak meerdere malen aan hetzelfde dier toegediend worden.

Het risico op overdracht van een TSE door resten besmet seed-materiaal in het eindvaccin zal grotendeels afhangen van de diersoort waaraan het product toegediend wordt en van de toedieningsweg. Al naar de species van oorsprong van mogelijke besmettelijkheid en de species waaraan het vaccin wordt toegediend, moet nagegaan worden of er eventuele „speciesbarrières” zijn. De vatbaarheid voor experimentele TSE's varieert al naar gelang de toedieningsweg van het besmette materiaal. De relatieve effectiviteit van overdracht, in dalende volgorde gerangschikt, is intracerebraal, intraveneus, intraperitoneaal, subcutaan/intradermaal en oraal/intragastraal. De effectiviteit via intramusculaire weg is vermoedelijk vergelijkbaar met die via intraperitoneale weg. Het risico op overdracht hangt ook af van de toegediende dosis, maar in vergelijking met de andere betrokken factoren is het onwaarschijnlijk dat dit een belangrijke factor is voor de beoordeling van het totale risico.

BEOORDELING VAN HET TOTALE RISICO

Door het combineren van de beoordelingen van de afzonderlijke factoren moet het mogelijk zijn een beoordeling van het totale risico te maken voor het seed-materiaal dat een vaccin bevat.

PRAKTISCHE RESULTATEN

In deze stellingname worden de vereisten voor seed-materiaal voor de productie van vaccins waarvoor de vergunningsaanvragen ingediend werden na 1 oktober 2000, niet besproken. Alle materiaal dat gebruikt wordt bij de opslag en de passage van dergelijk seed-materiaal moet volledig beantwoorden aan de vereisten van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP. Wanneer een nieuwe master seed geproduceerd wordt, moeten de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP gevolgd worden om het risico op besmetting aan de bron tot een minimum te beperken. Daarbij moet alle nodige aandacht besteed worden aan factoren als het TSE-verleden van het dier, het beslag en het land van oorsprong, het soort materiaal waaruit de stam geïsoleerd werd en eventuele maatregelen die kunnen worden genomen om het risico na verdere verwerking tot een minimum te beperken.

Voor bestaande master seeds moeten de houders van de vergunning voor het in de handel brengen aantonen dat ze het aan dit materiaal verbonden risico geëvalueerd hebben aan de hand van deze stellingname. Omgekeerd moeten de bevoegde autoriteiten deze stellingname volgen bij hun beoordeling of deze risico's in de algehele analyse van de risico/batenverhouding van het product al dan niet aanvaardbaar worden geacht.

Gezien i) de in deze stellingname beschreven factoren, ii) de hierna beschreven maatregelen die kunnen worden getroffen

om het aan working seeds verbonden risico tot een minimum te beperken en iii) de omstandigheid dat het product waarschijnlijk al gedurende een aantal jaren veilig gebruikt wordt, zal de bevoegde autoriteit waarschijnlijk slechts in uitzonderlijke omstandigheden het aan het gebruik van master seeds verbonden risico als onaanvaardbaar beschouwen. In deze uitzonderlijke gevallen moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de bevoegde autoriteit bespreken hoe dit risico tot een aanvaardbaar niveau kan worden beperkt, mogelijk via een reeks manipulaties waarbij de master seeds worden vervangen door gelijkwaardige master seeds die wel aan de vereisten voldoen, of, indien er uiteindelijk geen ander alternatief is, door het uit de handel nemen van het product.

Het gebruik van working seeds mag door de bevoegde autoriteiten alleen worden aanvaard indien bewezen kan worden dat aan de vereisten van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP volledig voldaan is. Ingeval niet volstrekt verzekerd kan worden dat de working seeds aan deze vereisten voldoen, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zich ertoe verbinden een wijziging van de vergunning in te dienen om dergelijk materiaal zo snel mogelijk te vervangen door working seeds die zijn geproduceerd op basis van uitgangsmateriaal dat volledig beantwoordt aan de vereisten van de gezamenlijke richtsnoeren van het CPMP/CVMP, binnen een in overleg met de bevoegde autoriteit bepaalde tijdsspanne. Tenzij nieuwe informatie of gebeurtenissen aanleiding geven tot een ingrijpende herziening van de risico-evaluatie voor de bestaande working seeds, moeten de bevoegde autoriteiten over het algemeen de verkoop van vaccins die met behulp van deze working seeds zijn geproduceerd, toestaan tot de houdbaarheidsdatum verstreken is.