

Svensk utgåva

Meddelanden och upplysningar

<u>Informationsnummer</u>	Innehållsförteckning	Sida
	<i>I Meddelanden</i>	
	Rådet	
2001/C 286/01	Förteckning över rådets utnämningar – Juli, augusti och september 2001 (sociala området)	1
	Kommissionen	
2001/C 286/02	Eurons växelkurs	2
2001/C 286/03	Beslut om att inte göra invändningar mot en anmäld koncentration (Ärende COMP/M.2513 – RWE/Kärntner Energie Holding) ⁽¹⁾	3
2001/C 286/04	Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur (EMEA/410/01 Rev. 1 – maj 2001) antagen av Kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP) och Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) – Juli 2001	4
2001/C 286/05	Ståndpunkter om riskbedömning av användningen av utgångsmaterial som härrör från idisslare i veterinärmedicinska läkemedel avsedda för idisslare (EMEA/CVMP/121/01 – februari 2001) antagna av Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) – Juli 2001	10
2001/C 286/06	Ståndpunkt om bedömning av risken för överföring av agens för spongiform encefalopati hos djur via "master seed"-material vid produktion av vacciner för djur (EMEA/CVMP/019/01 – februari 2001) antagna av Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) – Juli 2001	12

I

(Meddelanden)

RÅDET

Förteckning över rådets utnämningar

Juli, augusti och september 2001 (sociala området)

(2001/C 286/01)

Kommitté	Slut på mandatperioden	Offentliggörande i EGT	Ersatt person	Avgång	Ordinarie ledamot/suppleant	Kategori	Land	Utnämnd person	Tillhörighet	Datum för rådets beslut
Rådgivande kommittén för fri rörlighet för arbetskraft	16.12.2001	C 4, 7.1.2000	C. DIKOS	Avgång	Ledamot	Regering	Grekland	K. CHRYSSINIS	Direction de l'emploi du ministère du travail et de la sécurité sociale	27.9.2001
Rådgivande kommittén för arbetarskyddsfrågor	17.12.2003	C 1, 4.1.2001	W. HELLER	Avgång	Ledamot	Regering	Tyskland	U. BECKER	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung	27.9.2001
Styrelsen för Europeiska centrumet för utveckling av yrkesutbildning	16.12.2002	C 4, 7.1.2000	G. PURSGLOVE	Avgång	Ledamot	Regering	Förenade kungariket	F. ORD	Department for Work and Pensions European Union Division	27.9.2001
Styrelsen för Europeiska arbetsmiljöbyrån	21.3.2002	C 97, 9.4.1999	M. FISCH	Avgång	Suppleant	Regering	Luxemburg	N. WELTER	Ministère du travail et de l'emploi	27.9.2001

KOMMISSIONEN

Eurons växelkurs ⁽¹⁾

11 oktober 2001

(2001/C 286/02)

1 euro	=	7,4368	danska kronor
	=	9,5635	svenska kronor
	=	0,6252	pund sterling
	=	0,9062	US-dollar
	=	1,4196	kanadensiska dollar
	=	109,55	japanska yen
	=	1,4852	schweiziska franc
	=	7,972	norska kronor
	=	91,37	isländska kronor ⁽²⁾
	=	1,8133	australiska dollar
	=	2,1968	nyzeeländska dollar
	=	8,318	sydafrikanska rand ⁽²⁾

⁽¹⁾ Källa: Referensväxelkurs offentliggjord av Europeiska centralbanken.

⁽²⁾ Källa: Kommissionen.

Beslut om att inte göra invändningar mot en anmäld koncentration**(Ärende COMP/M.2513 – RWE/Kärntner Energie Holding)**

(2001/C 286/03)

(Text av betydelse för EES)

Kommissionen beslutade den 2 augusti 2001 att inte göra invändningar mot den anmälda koncentrationen ovan och att förklara den förenlig med den gemensamma marknaden. Detta beslut grundar sig på artikel 6.1 b i rådets förordning (EEG) nr 4064/89. Beslutet i sin helhet finns endast på tyska och kommer att offentliggöras efter det att alla eventuella affärshemligheter har avlägsnats. Det kommer att finnas tillgängligt

- i skriftlig form och kan fås från Byrån för Europeiska gemenskapernas officiella publikationer (se förteckningen på sista sidan),
- i elektronisk form i CDE-versionen i CELEX databas med CELEX-nummer 301M2513. CELEX är den databas som innehåller Europeiska gemenskapens lagstiftning.

För ytterligare information rörande abonnemang, kontakta:

EUR-OP
Information, marknadsföring och PR
2 rue Mercier
L-2985 Luxemburg
Tfn (352) 2929-42718
Fax (352) 2929-42709

Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur

(EMEA/410/01 Rev. 1 – maj 2001)

antagen av Kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP) och Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP)

Juli 2001

(2001/C 286/04)

Anm.: Denna vägledning har reviderats i enlighet med aktuell vetenskaplig kunskap om TSE, och utan avsikt att föregripa framtida åtgärder som EU:s institutioner kan vidta inom detta område.

Denna gemensamma vägledning från Kommittén för farmaceutiska specialiteter och Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel "Vägledning om minimering av risken för överföring via veterinärmedicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur" ersätter följande riktlinjer:

- Kommittén för farmaceutiska specialiteter: "Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur", reviderad i september 2000 (CPMP/BWP/1230/98/Rev. 1).
- Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel: "Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur", reviderad i juni 1999 (EMEA/CVMP/145/97/revision).

Bakgrundsinformation

Syftet med denna gemensamma vägledning är att lägga fram de vetenskapliga principer som gör det möjligt att minimera risken för överföring av spongiform encefalopati via medicinska produkter. Dessa principer innefattar ett antal kontrollåtgärder såsom källbestämning och kvalitetskontroll av utgångsmaterial samt utformning och kontroll av tillverkningsprocesser. Om dessa åtgärder kombineras kan produkternas säkerhet garanteras. Särskild uppmärksamhet har riktats på källbestämning av material och kategoriindelning av vävnader.

Vid uppdateringen av vägledningen har hänsyn tagits till kommentarer från medlemsstaterna och andra berörda parter.

Vägledningen skall tolkas och tillämpas tillsammans med EU:s lagstiftning när det gäller TSE ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ I kommissionens beslut 2000/418/EG definieras specificerat riskmaterial. Medicinska produkter, utgångsmaterial och mellanprodukter för dessa omfattas dock inte av detta beslut.

Om inte annat följer av lagstiftningen bör dock specificerat riskmaterial som definieras i kommissionens beslut 2000/418/EG eller i eventuella framtida ändringar normalt inte användas vid framställning av medicinska produkter, utgångsmaterial och mellanprodukter för dessa (inklusive verksamma ämnen, hjälpämnen och reagenser), förutsatt att detta inte är motiverat.

I undantagsfall och under välmotiverade omständigheter skulle specificerat riskmaterial kunna användas för framställning av verksamma ämnen, när den som ansöker om godkännande för försäljning – efter det att riskbedömningen (som beskrivs i vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur) har gjorts och med hänsyn till avsedd klinisk användning – kan visa att ett positivt förhållande föreligger mellan risker och fördelar.

1. ALLMÄNNA ANMÄRKNINGAR

Transmissibla spongiforma encefalopatier (TSE) inbegriper skrapie hos får och getter, chronic wasting disease (CWD) hos svartsvanshjort och vapiti, bovin spongiform encefalopati (BSE) hos nötkreatur, såväl som kuru och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJS) hos människor. De agens som orsakar dessa sjukdomar förökar sig i allmänhet hos infekterade individer utan att infektionen kan upptäckas med någon av de tillgängliga diagnostiska metoder som tillämpas *in vivo*. Efter inkubationsperioder på upp till flera år orsakar agens sjukdom och leder slutligen till döden. Det finns ingen behandling mot sjukdomen.

Diagnosen baseras på kliniska symptom som bekräftas post mortem av karakteristiska förändringar i hjärnvävnaden, vilka upptäcks med hjälp av histopatologi eller genom spårning av de fibrillära proteiner som är specifika för de spongiforma encefalopatierna. Som bekräftelse på infektionen kan man också använda inympning av misstänkt vävnad hos berörda arter eller hos laboratoriedjur, men inkubationsperioden sträcker sig över månader eller år. Iatrogen överföring av spongiforma encefalopatier har rapporterats. Hos får har skrapie av misstag överförs genom användning av Louping Ill-vaccin framställt av en blandning av formaldehydbehandlad fårhjärna och mjälte, i vilken material från skrapieinfekterade får genom förbiseende införlivats. Hos människan har det förekommit fall av överföring av CJS vilka tillskrivs kontinuerligt parenteralt intag av tillväxthormon och gonadotropin härrörande från nekrohypofyser. Fall av CJS har också tillskrivits användning av kontaminerade instrument vid hjärnkirurgi och transplantationer av hjärn- och ryggmärgshinnor och hornhinnor hos människor.

Kunskapen är begränsad när det gäller vilka karakteristiska drag dessa ämnen besitter. De är extremt motståndskraftiga mot de flesta kemiska och fysiska processer som används för att inaktivera konventionella virus. De framkallar inte någon påvisbar immunförsvarsreaktion. Det finns naturliga hinder som begränsar spridningen av infektionen mellan djurarter, men dessa kan under vissa omständigheter överskridas. Vanligtvis är detta beroende av stam, dos och exponeringsväg samt av hur stort avståndet mellan djurarterna är. Studier på laboratoriedjur har visat att intracerebral inympning är den mest effektiva smittvägen.

Människor har varit naturligt utsatta för skrapieagens från får i åtminstone 200 år, men trots omfattande epidemiologiska studier har inte något tecken på att skrapie kan överföras till människor kunnat påvisas. Bovin spongiform encefalopati (BSE) identifierades först i Storbritannien 1986. Ett stort antal nötdjur och individuella besättningar har drabbats. Det står klart att BSE är en foderburen infektion. Andra länder har haft några enstaka fall av BSE, antingen hos djur som importerats från Storbritannien eller hos inhemska djur. I den mån som de biologiska egenskaperna hos BSE-agens skiljer sig från dem hos skrapie, är det tänkbart att artbarriären också kan se anorlunda ut. Det finns övertygande bevisning som visar att den nya varianten av CJS orsakas av det agens som är ansvarigt för BSE hos nötkreatur.

Då den nya varianten av mänsklig CJS dök upp väcktes ytterligare farhågor om att det agens som ger BSE också kan överföras till människor. Därför kommer det även i fortsättningen att krävas tillbörlig försiktighet vid användning av biologiskt material från arter som kan angripas av dessa sjukdomar i andra sammanhang än i rent experimentella sådana, särskilt nötkreatur, för framställning av medicinska produkter.

Nedanstående rekommendationer bör därför följas om risken för smitta skall kunna minimeras. Trots vad som sägs i denna vägledning bör det påpekas att de potentiella risker som är förbundna med en viss medicinsk produkt måste övervägas individuellt mot bakgrund av specifika omständigheter och aktuell kunskap.

2. VÄGLEDNINGENS OMFATTNING

I denna vägledning behandlas följandena av TSE när det gäller humanläkemedel och veterinärmedicinska produkter och vilka åtgärder som bör vidtas för en minimering av risken för överföring vid användning av dessa. Den skall därför tillämpas på olika material av animaliskt ursprung, särskilt om de kommer från idisslare, som används för framställning av:

- aktiva substanser
- konstituenser
- rå- eller källmaterial och reagenser som används i produktionen (t.ex. bovint serumalbumin, enzymer, odlingssubstrat inklusive sådana som används för att skapa cellkulturer eller nya primära cellkulturer).

Vägledningen kan också tillämpas på material som kommer i direkt kontakt med den utrustning som används i produktionen (och som därför potentiellt sett kan föra smitta vidare), t.ex. i testmateriel som används för validering av anläggningar och utrustning.

I vägledningen behandlas hur material från alla slags idisslare skall hanteras. De metoder som föreslås är dock särskilt tillämpliga på material från nötkreatur och kan behöva anpassas för åtgärder som gäller får, getter och andra arter som man vet är mottagliga för TSE även utanför experimentella sammanhang.

På grundval av aktuella vetenskapliga rön och oavsett geografiskt ursprung, får det anses som osannolikt att det finns någon risk att mjölk kan bära på TSE-smitta⁽²⁾. Därför tas mjölk och material som enbart härstammar från mjölk inte med i denna vägledning; detta gäller under förutsättning att mjölken kommer från djur vid god hälsa och att den utvinns under samma omständigheter som mjölk avsedd för människor. Derivat av mjölk från idisslare som under beredningen kommer i kontakt med annat material från idisslare (t.ex. pankreasenzymupplösningar av kasein) omfattas dock av vägledningen just eftersom annat material från idisslare kommer med i bilden.

Derivat av ull och hår från idisslare, såsom lanolin, ullalkoholer och aminosyror omfattas inte heller av vägledningen, under förutsättning att ullen och håren kommer från levande djur. Derivat av ull och hår från idisslare som bereds genom användning av annat material från idisslare (såsom pankreasenzym) omfattas däremot av vägledningen eftersom dessa andra material används.

Vägledningen bör läsas tillsammans med de olika kommissionsbeslut som successivt genomförts sedan 1991. Där så är lämpligt ges hänvisningar till dessa beslut i texten.

3. FRAMSTÄLLNING (INKLUSIVE FRÅN VILKA KÄLLOR MATERIALET TAS)

När en tillverkare kan välja om material från idisslare skall användas eller inte, är material från icke-idisslare att föredra. I normala fall skulle det inte vara acceptabelt att ersätta material från idisslare med sådant från andra arter som man vet kan angripas av TSE, eller som kan infekteras experimentellt på oral väg.

I sin ansökan om försäljningstillstånd skall den sökande noggrant ange vilken källa materialet hämtats från (med angivande även av djurets geografiska ursprung) och vilka andra åtgärder som vidtagits i syfte att minimera risken för överföring av TSE-agens. Läkemedelstillverkaren bör genom kontroller hos leverantören försäkra sig om att materialen hanteras i enlighet med denna vägledning och lämpliga kvalitetskontrollsystem, samt att dessa också används för att styra vilka källor råvarorna hämtas från.

Risken för överföring av infektiösa ämnen kan i hög grad minskas om ett antal parametrar kontrolleras. Följande parametrar kan nämnas:

- var djuren kommer ifrån
- vilken slags animalisk vävnad som används vid tillverkningen

⁽²⁾ Vid bedömning och minimering av risken i samband med användningen av veterinärmedicinska produkter för idisslare bör den som ansöker om försäljningstillstånd och de behöriga myndigheterna i fråga ta hänsyn till andra faktorer av särskild betydelse endast för denna djurart. Dessa faktorer anges utförligt i ett närbesläktat yttrande (EMEA/CVMP/121/01).

— vilken eller vilka slags tillverkningsprocess(er) som används.

Säkerheten hos en produkt kan inte fastställas enbart genom att hänsyn tas till en enda av dessa faktorer och därför kan det vara så att de tre ovan nämnda tillvägagångssätten måste få komplettera varandra om risken för kontaminering skall kunna begränsas till ett minimum.

3.1 Djur som materialkällor

Ett noggrant urval av materialkällorna är det viktigaste kriteriet när det gäller säkerheten hos medicinska produkter.

3.1.1 Det är mest tillfredsställande att välja material från länder som inte har rapporterat några fall av BSE⁽³⁾ och som har

- obligatorisk anmälningsplikt, och
- obligatorisk klinisk och laboriemässig kontroll av misstänkta fall.

Officiell certifiering bör vara tillgänglig. Dessutom bör man försäkra sig om att det inte uppstår någon risk för BSE-infektion på grund av följande faktorer:

- import av nötkreatur från länder där det har förekommit många fall av BSE
- import av avkomma från sjuka hondjur
- användning av kött- och benmjöl i foder till idisslare, vilket innehåller något slags protein från idisslare, från länder med hög eller låg förekomst av BSE, eller med okänd status⁽²⁾.

3.1.2 Material kan också användas om det kommer från länder där antalet inhemska fall är lågt, om utöver vad som anges i punkt 3.1.1 följande regler följs:

- Kadaver från alla infekterade djur skall destrueras.
- Avkomman till sjuka hondjur får inte användas.
- Däggdjursprotein⁽⁴⁾ får inte användas i utfodring av idisslare.

⁽³⁾ Både Office International Des Epizooties (OIE) och Scientific Steering Committee (SSC) på Europeiska kommissionen håller på att utveckla kriterier för att klassificera länder eller zoner i enlighet med deras BSE-status. Den senaste versionen av OIE International Animal Health Code Chapter om BSE hittas på OIE:s webbplats: <http://www.oie.int>. Yttranden från SSC finns tillgängliga på webbplatsen för Europeiska kommissionen: http://europe.eu.int/comm/food/fs/bse/index_en.html. Om det visar sig nödvändigt, kommer denna vägledning att uppdateras när klassificeringen från OIE/SSC har slutförts.

⁽⁴⁾ Protein som hänvisas till i kommissionens beslut 94/381/EG i dess ändrade version.

— De djur som materialet kommer från skall vara födda efter det att foderförbudet började gälla. Om djurens födelsedatum inte är känt, måste hänsyn tas både till förbudets genomförandedatum och till inkubationsperioden för TSE, för att källans säkerhet skall kunna garanteras.

— Utgångsmaterial får inte tas från besättningar med rapporterade fall av BSE.

3.1.3 Utgångsmaterial bör inte hämtas från länder där det inträffat ett stort antal BSE-fall⁽⁵⁾.

Förutom dessa åtgärder skall de som ansöker om försäljningstillstånd även kunna visa vilken strategi de använder sig av vid urval av källor i förhållande till materialkategori, mängden utgångsmaterial och den färdiga medicinska produktens tilltänkta användning för människor. I leverantörländer kan utgångsmaterial från väl övervakade besättningar utgöra en extra säkerhetsmarginal (se bilagan).

3.2 Delar av kroppar, kroppsvätskor och kroppssekret från djur som utgångsmaterial

Hos ett djur som infekterats med TSE företer olika organ och sekret olika nivåer av smittsamhet. På grundval av data om naturlig skrapie har organ, vävnader och vätskor klassificerats i fyra huvudgrupper med utgångspunkt i potentiell risk, som visas i nedanstående tabell. Trots att det nu är känt att smittsamheten hos nötkreatur med BSE verkar vara fördelad på ett mer begränsat sätt, bör man vid urvalet av utgångsmaterial fortsätta att ta hänsyn till den klassificering av vävnader och kroppsvätskor som finns i tabellen. Kategorierna i tabellen är bara vägledande och det är viktigt att vara uppmärksam på följande punkter:

- Den klassificering av vävnader som visas i den bifogade tabellen baseras på titrering av smittsamhet på intracerebral väg. I experimentella modeller som använder agensstammar som är anpassade till laboratoriedjur kan det förekomma högre titer och en något annorlunda klassificering av vävnaderna.
- I vissa situationer kan det ske korskontaminering av vävnader från olika smittsamhetskategorier. Hur stor den potentiella risken blir påverkas av de omständigheter under vilka vävnaderna avlägsnas, särskilt om material från en lågriskgrupp kommer i kontakt med sådant från en högriskgrupp. Således kan korskontaminering av vissa vävnader öka om infekterade djur slaktas med slaktmask och/eller om ryggraden genomsågas. Risken för korskontaminering minskar om kroppsvätskorna insamlas med så lite skador som möjligt på vävnaderna och om cellbeståndsdelar tas bort, samt om blod från foster uppsamlas utan kontaminering från andra moder- eller fostervävnader inklusive placenta, amnion- och allantoisvätska.

⁽⁵⁾ Rådets beslut 98/256/EG av den 16 mars 1998 om nödgärder vad beträffar skydd mot bovin spongiform encefalopati.

- Vilken risk det finns för korskontaminering beror på flera kompletterande faktorer, däribland:
 - vilka försiktighetsåtgärder som vidtas för att undvika smitta vid uppsamlade av vävnader (se ovan)
 - hur hög kontamineringsnivån är (mängden smittad vävnad)
 - hur mycket material som skall användas
 - vilken process som materialet kommer att utsättas för under framställningen.

Tillverkarna skall framlägga en utvärdering av risken.

Relativa värden när det gäller smittsamhetstiter för skrapie i vävnader och kroppsvätskor från naturligt infekterade får och getter med klinisk skrapie ⁽¹⁾

KATEGORI I Hög smittsamhet	hjärna, ryggmärg, (öga)
KATEGORI II Medelhög smittsamhet	ileum, lymfkörtlar, proximal kolon, mjälte, tonsill, (dura mater, tallkottkörtel, placenta), cerebrospinal vätska, hypofys, binjure
KATEGORI III Låg smittsamhet	distal kolon, näslemhinnor, perifera nerver, benmärg, lever, lunga, bukspottkörtel, bräss
KATEGORI IV Ingen påvisad smittsamhet ⁽²⁾	Blodkoagel, avföring, hjärta, njure, bröstkörtel, mjölk, äggstock, saliv, spottkörtel, sädesblåsa, serum, skelettmuskulatur, testikel, sköldkörtel, livmoder, fostervävnad, (galla, ben ⁽³⁾), broskvävnad, bindväv, hår, skinn, urin).

⁽¹⁾ Vävnader inom parentes titrerades inte i de ursprungliga studierna, men en antydning om deras relativa smittsamhet kan fås genom andra uppgifter om spongiforma encefalopati. Material som inte finns på listan kan klassificeras i analogi med de nämnda materialen på grundval av hur de är sammansatta.

⁽²⁾ Ingen smitta överfördes i bioanalyser med inympning av upp till 5 mg vävnad i gnagares hjärnor.

⁽³⁾ När det gäller huvudskål och ryggrad, se också punkt 3.2, punkt två om korskontaminering.

3.3 Processvalidering

Ett kontrollerat urval av källor är det viktigaste kriteriet när en godtagbar produktsäkerhet skall åstadkommas eftersom det är dokumenterat att TSE-agens motstår de flesta inaktiveringsmetoder.

Det är svårt att tolka valideringsstudier av metoder för avlägsnande eller inaktivering eftersom hänsyn måste tas till av vilken art det uttagna materialet är och hur relevant det är för den naturliga situationen, hur studien är utformad (däribland det faktum att processerna genomförs i

mindre skala) och vilken metod som används för att upptäcka agens (analys *in vitro* eller *in vivo*), efter uttagning och efter behandling. För att kunskap skall kunna utvecklas om vilken metod som är den mest lämpliga för valideringsstudier behövs ytterligare forskning. Därför behövs valideringsstudier i allmänhet inte för närvarande. Om krav reses på att det skall vara möjligt att inom tillverkningsprocesser avlägsna eller inaktivera TSE-agens, kommer dock dessa att behöva byggas på med lämpliga valideringsstudier. Valideringsstudier är processspecifika.

Förutom de särskilda begränsningar som gäller för TSE-valideringsstudier och tolkningen av dem, är det största hindret att finna sätt att effektivt avlägsna eller inaktivera TSE-agens vid tillverkningen av biologiska medicinska produkter. Tillverkarna uppmanas att fortsätta sina undersökningar när det gäller sådana metoder, för att finna åtgärder/processer som kan bidra till att TSE-agens avlägsnas eller inaktiveras.

Under alla omständigheter skall produktionsprocesserna i görligaste mån utformas med hänsyn till tillgänglig information om metoder som tros kunna inaktivera eller avlägsna TSE-agens.

Vissa produktionsprocedurer kan bidra väsentligt till att minska risken för TSE-kontaminering, t.ex. de procedurer som används i tillverkningen av talg och derivat från talg (se nedan).

3.4 Djurens ålder

Då TSE-smittan ackumuleras under en inkubationsperiod av flera år, kan det vara välbetänkt att använda material från unga djur.

3.5 Specifika produkter

Talg som används som utgångsmaterial för tillverkning av talgderivat bör framställas med en metod som uppfyller minst lika stränga krav som de som fastställs i kommissionens beslut 92/562/EG. Talgderivat, såsom glycerol och fettsyror som tillverkas av talg genom strängt reglerade processer, har varit föremål för särskild uppmärksamhet och det tros vara osannolikt att de kan vara bärare av infektionen. Som exempel på processer som uppfyller stränga krav kan nämnas:

- Transesterifiering eller hydrolys vid minst 200 °C i minst 20 minuter under tryck (tillverkning av glycerol, fettsyror och fettsyrestrar)
- Saponifikation med NaOH 12 M (glycerol- och tvåltillverkning)
- Satsvis process: vid minst 95 °C i minst 3 timmar.
- Kontinuerlig process: vid minst 140 °C, under tryck i minst 8 minuter eller motsvarande.

Gelatin

- När det gäller gelatin som tillverkas av ben från nötkreatur ⁽⁶⁾ bidrar samtliga nedanstående parametrar till produktens säkerhet:
 - Det geografiska ursprunget skall vara kontrollerat för de djur som utgångsmaterialet kommer ifrån.
 - Huvudskålar och ryggmärg skall tas bort från utgångsmaterialet ⁽⁷⁾.
 - Det rekommenderas också att ryggraden inte används, särskilt när hänsyn tas till det geografiska ursprunget.
 - Den tillverkningsmetod som föredras i det nuvarande läget är "alkalinprocessen".
 - System såsom ISO 9000-certifiering och HACCP bör användas för övervakning av tillverkningsprocessen och för reglering av de enskilda produktionsserierna (dvs. definiering av produktionsserierna, avskiljning mellan de olika produktionsserierna, rengöring mellan produktionsserierna osv.).
 - Procedurer bör användas som gör det möjligt att spåra materialet och kontrollera leverantörerna av utgångsmaterialet.
- När det gäller gelatin som framställs av hudar från nötkreatur:
 - Korskontaminering med material som kan vara smittsamt bör undvikas.

Tillverkarna skall framlägga en utvärdering av risken.

4. AVSLUTANDE ANMÄRKNINGAR

Vid utvärderingen av riskerna med TSE måste en noggrann övervägning göras av de nämnda parametrarna, och det alter-

nativ som skall föredras bör vara att man undviker användning av material som kommer från djur som är kända för att kunna infekteras (annat än genom experimentell stimulans) med TSE vid tillverkning av produkter inom läkemedelsindustrin. Hur godtagbar en viss medicinsk produkt blir som innehåller dessa material, eller som genom tillverkningen skulle kunna innehålla dessa material, påverkas av ett antal faktorer, däribland:

- vilket dokumenterat och registrerat ursprung djuren har
- vilken slags animalisk vävnad som används vid tillverkningen
- vilken eller vilka slags tillverkningsprocess(er) som används
- hur läkemedlet intas
- hur mycket vävnad som används i de medicinska produkterna
- hur stor den maximala dosen av läkemedlet är (daglig dosering och behandlingstidens längd)
- hur produkten är tänkt att användas.

Läkemedelstillverkare och tillverkare av medicinska produkter av animaliskt ursprung är ansvariga för valet av åtgärder och för att dessa är adekvata för sitt syfte. Hänsyn måste tas till hur långt vetenskap och teknik kommit.

Trots vad som sägs i denna vägledning bör det påpekas att de potentiella risker som är förbundna med en viss medicinsk produkt måste övervägas individuellt mot bakgrund av specifika omständigheter och aktuell kunskap.

Denna vägledning bör också användas vid utvärdering av individuella produkter på grundval av en avvägning mellan risker och fördelar.

⁽⁶⁾ Utgångsmaterial betraktas som ben före avfettning.

⁽⁷⁾ Den framtida geografiska fördelningen av BSE/TSE kan inte förutses. Alla förändringar i den geografiska fördelningen av BSE/TSE skulle kunna leda till, med värsta möjliga scenario, att läkemedel innehållande gelatin återkallas. Eftersom ett stort antal medicinska produkter innehåller gelatin vilket fungerar som konstituens, och eftersom gelatinets väg från tillverkningen fram till det att det i läkemedlet befinner sig på hyllan är lång, skulle ett återkallande kunna få allvarliga konsekvenser när det gäller tillgången på oumbärliga medicinska produkter. Därför skall huvudskål och ryggmärg tas bort från utgångsmaterialet till gelatin som tillverkas av ben från nötkreatur oavsett var djuren har sitt geografiska ursprung.

BILAGA

Utkast till krav som bör uppfyllas vid användning av välkontrollerade besättningar som materialkälla för framställning av humanläkemedel och veterinärmedicinska produkter

Den vetenskapliga principen bakom begreppet välkontrollerade besättningar är god, men för att den skall kunna genomföras och kontrolleras måste ytterligare förutsättningar tas i betraktande.

Bland de kriterier som utmärker välkontrollerade besättningar kan nämnas

- att där inte har förekommit någon TSE
- att de aldrig har blivit utfodrade med däggdjursprotein (kommissionens beslut 94/381/EG i dess ändrade form)
- att alla djur har en fullständig stamtavla
- att nytt genetiskt material som införts endast kommer från besättningar med samma BSE-fria status
- att djuren lätt kan identifieras.

Den ytterligare säkerhet som erhålls genom välkontrollerade besättningar är beroende av

- att både den som ansöker om försäljningstillstånd och kontrollmyndigheterna har skapat etablerings- och kontrollsystem i de länder där de välkontrollerade besättningarna finns
- att lämpliga inspektioner och kontroller, som är beroende av besättningens storlek och mängden material som skall insamlas, kan genomföras och blir genomförda
- att de relevanta certifieringarna är riktiga.

Ovannämnda kriterier är kumulativa.

Ståndpunkter om riskbedömning av användningen av utgångsmaterial som härrör från idisslare i veterinärmedicinska läkemedel avsedda för idisslare

(EMEA/CVMP/121/01 – februari 2001)

antagna av Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP)

Juli 2001

(2001/C 286/05)

Inledning

Vid bedömningen av risk i samband med användningen av veterinärmedicinska produkter avsedda för idisslare måste man ta hänsyn till ett antal faktorer utöver de som anges i "Vägledningen om minimering av risken för överföring via veterinärmedicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur" (gemensam vägledning från Kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP) och Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP)). Idisslare är mottagliga för BSE på oral väg och risken för smittöverföring ökar om djur utsätts för infekterat material som härrör från samma djurslag. Om smittämne överförs till livsmedelsproducerande djurslag utgör detta en risk för ökad TSE-smitta i en form som lätt kan överföras till människa. Därför måste tillverkarna kunna påvisa att de har vidtagit de extra åtgärder som behövs när det gäller idisslare för analys och minimering av risken för överföring av TSE via veterinärmedicinska produkter avsedda för idisslare.

Även om man fäster särskild vikt vid mjölk och mjölkprodukter i dessa ståndpunkter, eftersom dessa inte tas upp i vägledningen, är det viktigt att notera att räckvidden för dessa ståndpunkter inte begränsas till mjölk utan även omfattar alla ämnen som härrör från idisslare när de används i produkter avsedda för idisslare.

Tillverkare av produkter avsedda för både livsmedelsproducerande och icke-livsmedelsproducerande icke-idisslare, dvs. svin, fjäderfå, hästar, hundar, fiskar, kaniner och katter, behöver iaktta endast de punkter som anges i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP⁽¹⁾.

Av ståndpunkterna framgår det under vilka omständigheter en extra riskbedömning skall göras och vilka faktorer som bör beaktas för minimering av risken för överföring av TSE till idisslare. Tillverkarna har möjlighet att skaffa ett certifikat från Europafarmakopékommisionen som styrker att utgångsmaterial av animaliskt ursprung som omfattas av den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP uppfyller de ställda kraven. Den riskbedömning som avses i detta dokument är ett separat krav utöver de krav som ingår i certifieringsförfarandet. Den extra riskbedömningen krävs för alla produkter avsedda för idisslare oavsett om ett certifikat är tillgängligt eller inte för ett eller flera utgångsmaterial som används vid tillverkningen.

⁽¹⁾ Katter och andra kattdjur har visat sig mottagliga för TSE när de utsätts för smitta på oral väg. Även om det inte finns ytterligare krav på produkter avsedda för dessa djurslag bör tillverkarna i tillämpliga fall ta hänsyn till alla särskilda frågor som kan utgöra en risk för TSE hos kattdjur.

Innehavaren av försäljningstillståndet eller den sökande skall göra bedömningen.

Enligt den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP skall den som söker försäljningstillstånd ta hänsyn till senaste vetenskapliga rön när riskbedömningen görs. Om ny information om sjukdomen upptäcks eller om sjukdomsläget förändras bör risken omvärderas. Även denna ståndpunkt skall uppdateras i enlighet med framtida ändringar i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP.

Räckvidd

Detta dokument hänför sig till

- i) material av animalt ursprung som omfattas av (avsnitt 2) den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP om det används vid tillverkning av veterinärmedicinska produkter avsedda för idisslare, dvs. nötkreatur, får, getter och hjortar, och
- ii) mjölk och mjölkprodukter om följande omständigheter föreligger:

Mjölk och mjölkprodukter berörs uttryckligen inte av den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP under förutsättning att mjölken kommer från friska kor och är lämplig för humankonsumtion. Dessa material omfattas av denna ståndpunkt om följande två villkor uppfylls:

— Den veterinärmedicinska produkten är avsedd för parenteral administration till idisslare,

OCH

— mjölken eller mjölkprodukten används som en källa för den aktiva substansen, som hjälpämne, stabiliserare eller komponent i den slutliga läkemedelsformen (dvs. inte om den används som en komponent i ett medium eller en lösning som används vid tillverkningen av ett av de slutliga ingredienserna).

Riskbedömning

Tillverkarna skall göra en riskbedömning och motivera varför substanser som omfattas av detta dokument används med hänsyn till följande faktorer:

Om möjligt skall tillverkare använda substanser som inte härrör från idisslare om de är avsedda att användas i produkter för idisslare. Om detta inte är möjligt skall en motivering ges varför material som härrör från idisslare används.

Om mjölk och mjölkprodukter omfattas av detta dokument (se avsnittet "Räckvidd" ovan) skall man kunna styrka att mjölkens ursprung och all eventuell behandling (såsom avlägsnande av celler) till alla delar följer villkoren i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP.

De behöriga myndigheterna godkänner inte användningen av specificerat riskmaterial (SRM) som utgångsmaterial i något skede av tillverkningen. Det kan godkännas endast i yttersta undantag. Endast om en risk/nytta-analys tydligt visar på att det är särskilt viktigt för folkhälsan och djurhälsan att en viss veterinärmedicinsk produkt är tillgänglig kan användningen av specificerat riskmaterial tillåtas. I sådana fall skall tillverkarna kunna påvisa att man undersökt och uteslutit alla andra möjligheter till användning av andra källor som utgångsmaterial och att alla möjligheter till minimering av risken har utnyttjats. Till sådana åtgärder skulle man räkna möjligheten att hämta utgångsmaterial från ett land som officiellt har klassats som fritt från TSE, användningen av djur yngre än ett år, pre-morteminspektioner och eventuell testning av om smitta förekommer.

Det är särskilt oroande att specificerat riskmaterial eventuellt kan förorena andra utgångsmaterial av animaliskt ursprung i produkter avsedda för idisslare. Det är mycket viktigt att man fastställer och ser till att det finns åtgärder och kvalitetssystem som garanterar att specificerat riskmaterial inte kan förorena annat material.

Smittorisken har samband både med administrationssättet och den mängd riskmaterial som kan finnas i slutprodukten.

Man bör fästa vikt vid att minimera den potentiella risken för överföring av scrapie via utgångsmaterial som härrör från små idisslare som omfattas av denna ståndpunkt från ett land fritt från scrapie eller att vidta andra åtgärder för att se till att man

på ett vederbörligt sätt övervakar och kontrollerar att de ursprungsbesättningar från vilka källdjuren härrör är fria från TSE. Dessa krav gäller följaktligen inte sådana ämnen som lanolin som inte berörs av den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP eller dessa ståndpunkter.

Alla dessa faktorer bör särskilt beaktas då man gör en riskbedömning av såkulturer ("seed materials") för användning i vacciner för idisslare enligt CVMP:s ståndpunkt EMEA/CVMP/019/01.

Slutsatser

Att de **utgångsmaterial** som används i tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel uppfyller de ställda kraven skall om möjligt i första hand påvisas genom att certifikat som utfärdas av Europafarmakopékommissionen (EDQM) efter bedömning av de underlag som råvarutillverkaren lämnat för att påvisa att kraven i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP uppfylls.

När en innehavare av försäljningstillstånd vill påvisa att en **veterinärmedicinsk produkt avsedd för idisslare** för vilken EDQM har utfärdat certifikat för alla berörda råmaterial skall dessa certifikat läggas fram tillsammans med en riskbedömning som tar upp de ytterligare risker som anges i denna ståndpunkt.

När en innehavare av försäljningstillstånd vill påvisa förenlighet med en **veterinärmedicinsk produkt avsedd för idisslare** för vilken EDQM inte har utfärdat ett certifikat för alla berörda ämnen, skall certifikat inlämnas för de ämnen för vilka ett certifikat har utfärdats. För de råmaterial (däribland mjölkprodukter i tillämpliga fall) för vilka certifikat saknas skall den sökande lämna in de uppgifter som behövs för att påvisa att råmaterialen uppfyller kraven i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP tillsammans med en riskbedömning som tar upp de ytterligare risker som anges i dessa ståndpunkter för den veterinärmedicinska produkten som helhet.

Ståndpunkt om bedömning av risken för överföring av agens för spongiform encefalopati hos djur via "master seed"-material vid produktion av vacciner för djur

(EMEA/CVMP/019/01 – februari 2001)

antagna av Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP)

Juli 2001

(2001/C 286/06)

BAKGRUND

Sedan 1993 har man krävt att tillverkare av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel skall följa "Vägledningen om minimering av risken för överföring via veterinärmedicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur" i dess ändrade form enligt uppdateringarna från Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel. Genom kommissionens direktiv 1999/104/EG blev vägledningen en del av gemenskapsrätten. För att kraven på tillverkare skall vara enhetliga skall medlemsstaterna avge en harmoniserad ståndpunkt om bedömning av risk för TSE i utgångsmaterial som används vid tillverkningen av immunologiska veterinärmedicinska produkter.

I januari 2001 enades Kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP) och Kommittén för veterinärmedicinska specialiteter (CVMP) om att sammanföra respektive kommittéers vägledningar till en enda vägledning för läkemedel för människor och för djur. Kommittén för veterinärmedicinska produkter ansåg att det inte är lämpligt att utelämna mjölk och mjölkprodukter när det gäller veterinärmedicinska läkemedel för idisslare, och har därför lagt till en bestämmelse, enligt vilken den sökande och de berörda behöriga myndigheterna måste ta hänsyn till ytterligare punkter som är av särskild betydelse endast för dessa djurslag vid bedömning och minimering av risken i samband med användningen av veterinärmedicinska läkemedel för idisslare.

Därför hänvisar man i denna ståndpunkt till "Vägledningen om minimering av risk för överföring av agens för spongiform encefalopati hos djur via humanläkemedel eller veterinärmedicinska produkter" (den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP).

Såkultur ("seed materials") som används vid tillverkningen av vacciner för vilka man ansökt om registrering efter den 1 oktober 2000 skall uppfylla alla krav i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP i enlighet med direktiv 1999/104/EG (ny såkultur, "new seeds"). Denna ståndpunkt gäller därför endast såkulturer som används för tillverkning av vaccin med försäljningstillstånd som beviljats/ansökts före detta datum (etablerade såkulturer, "established seeds").

I denna ståndpunkt utgår man från att om kraven i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP uppfylls, kan man så långt det är möjligt eliminera risken för att smittämnet för TSE överförs till immunologiska veterinärmedicinska produkter under tillverkningsprocessen om man använder material av biologiskt ursprung som används i den ordinära tillverkningen (t.ex. serum och blodprodukter, vävnader eller delar av vävnader). Om detta antagande stämmer är den enda kvarstående smittorisken den risk som utgörs av såkultur ("seed materials"), dvs. "master" och arbetsutsatt material ("working seeds").

DOKUMENTETS OMFATTNING

För att man skall kunna göra en systematisk och konsekvent riskbedömning tar man i detta dokument upp de punkter som bör beaktas när man bedömer vilken risk etablerade såkulturer kan utgöra. "Seed materials" definieras som "Master Seeds" och "Working Seeds" för virus, mikroorganismer, parasiter och celler. De enskilda riskfaktorerna identifieras och sannolikheten för att de skall förekomma diskuteras i förhållande till olika vaccintyper. I förekommande fall bedöms de potentiella följderna av en risk.

1. RISK FÖR ATT "SEED"-MATERIAL KONTAMINERATS AV TSE-SMITTÄMNE

SANNOLIKHETEN FÖR SMITTRISK

"Seed"-material kan kontamineras antingen av den ursprungliga källan till ett agens/en cellinje eller från material som använts i tillverkning och/eller vid lagring av såkulturen.

Risken för att en såkultur kontamineras av TSE-smittämne antingen vid källan eller under tillverkningen kan bedömas med hänvisning till den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP i förhållande till källmaterialets djurslag, materialtyp och den process genom vilken man har utvunnit eller behandlat såkulturen eller övrigt material i processen. Man bör särskilt uppmärksamma ursprungsarten i förhållande både till TSE-risken vid källan och i förhållande till för vilket djurslag ämnet är avsett. Man bör samla in så mycket information som möjligt om typ och källa för substanser av animaliskt ursprung som används vid isolering, passage och förvaring av såkulturen ("seed material").

Angående "seed"-material bör man ta hänsyn särskilt till följande punkter:

- Tidpunkten för när såkulturen ("seed") isolerades i förhållande till förekomsten av BSE-fall i ursprungslandet för det berörda materialet. Detta är särskilt viktigt för "seed"-material som påbörjats före de första BSE-utbrotten. Det amerikanska läkemedelsverket FDA räknar 1980 som en brytpunkt efter vilken riskbedömningar skall göras för material av animaliskt ursprung som härrör från ett land i Europa.
- När det gäller andra TSE, såsom scrapie, skall man ta hänsyn till materialets historia och granska detta i förhållande till den berörda TSE-sjukdomens historia, materialets ursprung och mottagligheten hos det djurslag för vilket vaccinet är avsett.

- Materialets passagehistoria och frågan om smittämnet kan ha överförts efter det att såkulturen ursprungligen isolerades/påbörjades. Det är särskilt viktigt när det gäller "Working Seeds" som kan ha påbörjats senare än "Master Seed" vid en tidpunkt då smittrisen var högre i utgångsmaterial som användes i mellanproduktionen osv.
- Cellodlingar kan användas antingen som substrat för "Master" eller "Working Seed"-virus eller som "Master" eller "Working Cell Seeds" i sig själva. I båda fallen ökar vanligtvis risken för kontaminering om primära cellkulturer används och här gäller den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP i förhållande till cellkulturens ursprungsskälla.
- Sannolikt kan man inte längre få tag på en del av de uppgifter som krävs om gammalt "Master Seed"-material, antingen för att de aldrig har införts någonstans eller för att de gått förlorade. I sådana fall skall man göra en bedömning av den potentiella betydelsen av de uppgifter som saknas med tanke på den övergripande risken för TSE-smitta. Hänsyn skall tas till faktorer såsom landet där materialet behandlades vid den berörda tidpunkten och de verkliga eller sannolika källorna för alla substanser av animalt ursprung som använts samt all relevant TSE-historia i de berörda länderna eller hos de berörda djurslagen.

FÖLJDER

I många fall kommer man att bedöma att risken för kontaminering är låg eller synnerligen låg, antingen på grund av tidpunkten när såkulturen påbörjades eller på grund av ursprunget för djurslaget som användes som material vid tillverkningen. Men om man inte kan intyga och motivera att alla villkor i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP uppfylls, skall man bedöma vilken övergripande smittrisk såkulturen utgör med hänsyn till följande punkter.

2. RISK FÖR ATT ETT TSE-SMITTÄMNE SKALL KUNNA FÖRÖKA SIG UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

Enligt dagens vetenskap är det svårt att åstadkomma och bibehålla TSE-smitta *in vitro*. I allmänhet brukar det behövas höga koncentrationer av titer för att åstadkomma förändringar *in vitro* som korrelerar med smittsamhet och specialiserade cellinjer, och det krävs förhållanden *in vitro* för att bibehålla de antagna korrelatet till smittsamhet. Hittills har inga rapporter publicerats som skulle påvisa överföring av sjukdom genom användningen av "infekterat" material som alstrats *in vitro*.

Med beaktande av dessa faktorer är risken för förökning av TSE-smitta *in vitro* under tillverkning av vaccin sannolikt liten i de flesta fall. TSE-smitta kan emellertid överföras genom experimentell inokulation från ett djurslag till ett annat, oavsett om det djurslag till vilket smittan överförs är mottagligt för TSE-smittan i fråga eller inte. Därför skall en riskbedömning göras som tar hänsyn till denna osäkerhet när själva produktionsprocessen omfattar inokulation av djur och skörd av material från dessa djur. En riskbedömning skall dessutom göras i

de sällsynta fall när man använder en särskild celltyp som möjliggör förökning av TSE-smitta *in vitro* (t.ex. neuronal celllinje) antingen som "seed"-material eller för att få andra "seed"-material att föröka sig. I dessa fall skall man följa den allmänna vägledningen från CPMP/CVMP och i mycket sällsynta fall kan det vara nödvändigt att ta fram ytterligare uppgifter för att man direkt skall kunna bedöma om risk för förökning av TSE-smitta föreligger eller inte.

3. RISK FÖR ATT SMITTSAMHET I "MASTER SEED"-MATERIAL FORTFARANDE KAN FÖREKOMMA I SLUTPRODUKTEN OCH ATT SMITTA PÅ SÅ SÄTT KAN ÖVERFÖRAS

Det är relativt enkelt att uppskatta denna risk, och resultatet varierar beroende på tillverkningsmetoden. När det gäller bakterievacciner kan man vanligtvis göra en uppskattning av utspädningen av hur mycket "seed"-material som kan förekomma i slutprodukten. När det gäller virala vacciner beror mängden ursprungligt material som kvarstår på vilken passagemetod som har använts (t.ex. utspädning eller adsorption åtföljt av tvättning av det ursprungliga materialet). Det bör vara möjligt att uppskatta hur stor del av den ursprungliga inokulatvolymen som finns kvar i slutskörden. I denna uppskattning bör man ta hänsyn till effekterna av eventuella påföljande reningsåtgärder på den återstående smittsamhetshalten, t.ex. tvätt av bakterieskördar, centrifugering, rening, koncentrerings och utspädning av antigenkoncentrationen för läkemedelsformen. När det gäller vacciner som blandas från sammansättningar av olika satser kan mängden potentiell resterande smittämne variera från sats till sats.

För de flesta vaccinerna kommer utspädningsfaktorn sannolikt att vara hög och den eventuella mängden smittämne i "seed"-materialet liten. Detta kommer ofta att leda till eventuell förekomst av omätbart små mängder av smittämne i slutprodukten. Men tills man med säkerhet kan fastställa de infektionsalstrande doserna för olika TSE kan man inte helt bortse från den risk som resterande riskämnen kan utgöra. När det gäller risker finns det dessutom en teoretisk risk för ackumulerad smittsamhet eftersom vacciner ofta administreras upprepade gånger till samma djur.

Risken för överföring av TSE genom resterande, kontaminerat "seed"-material i slutvaccin beror främst på till vilket djurslag produkten administreras och på administreringsväg. Man skall bedöma potentiell smittsamhet från det ursprungliga djurslaget i förhållande till det djurslag till vilket vaccinet ges, och huruvida detta innebär att det finns en "naturlig barriär" mellan djurarterna mot smittöverföring. Mottaglighet för experimentella TSE-sjukdomar varierar beroende på administreringsväg av det infektionsalstrande materialet. Smittöverföringens relativa effektivitet i avtagande ordning: intracerebral, intravenös, intraperitoneal, subkutan/intradermal och oral/intragastrisk. Effektiviteten av intramuskulär administration antas motsvara effektiviteten av intraperitoneal administration. Risken för smittöverföring står även i förhållande till den administrerade dosen, men i förhållande till övriga berörda faktorer är det osannolikt att detta skulle utgöra en betydande faktor i den övergripande riskbedömningen.

ÖVERGRIPANDE RISKBEDÖMNING

Genom att kombinera bedömningarna av de enskilda faktorerna borde det vara möjligt att kunna göra en övergripande riskbedömning för "seed"-material som ingår i vacciner.

SLUTSATSER

I denna ståndpunkt tar man inte upp frågan om krav på "seed"-material som används vid tillverkning av vacciner för vilket tillstånd ansöks efter den 1 oktober 2000. Alla material som används vid lagring och passage av sådana "seed"-material skall helt uppfylla kraven i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP. Om det gäller att ansöka om ett nytt "master seed" skall man följa den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP för att minimera risken för kontamination vid källan. Man skall mycket noggrant ta hänsyn till sådana faktorer som TSE-historien för djurslaget, besättningen och ursprungslandet, materialtyp från vilken stammen har isolerats och eventuella åtgärder som kan vidtas för att minimera den risk som kan orsakas av den påföljande förädlingsprocessen.

För etablerade "master seed"-material för vilket försäljningstillstånd har lämnats in, skall innehavaren av försäljningstillstånd påvisa att han har bedömt den risk som detta material kan utgöra utgående från denna ståndpunkt. Omvänt skall de behöriga myndigheterna följa denna ståndpunkt i sin bedömning av om riskerna i fråga kan anses vara acceptabla eller inte i myndigheternas övergripande risk/nytta-analys av produkten.

Mot bakgrund av i) de punkter som anges i denna ståndpunkt, ii) de kontrollåtgärder som anges nedan som kan vidtas för att minimera risker i samband med "working seeds" och iii) sannolikheten för att användning av produkten varit säker under många år, är det sannolikt att den behöriga myndigheten endast i undantagsfall skulle anse att den risk som utgörs av användningen av "master seed"-material är oacceptabel. I sådana undantagsfall skall innehavaren av försäljningstillstånd diskutera med den behöriga myndigheten hur risken kan minskas till en acceptabel nivå, eventuellt genom ett förfarande av manipulation för att ersätta "master seed" med ett motsvarande men för detta ändamål lämpligt "master seed", eller om slutligen inga andra möjligheter finns, att dra tillbaka produkten från marknaden.

De behöriga myndigheterna får godkänna användningen av "working seeds" endast om det går att intyga och motivera att materialet uppfyller alla krav i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP. I de fall där det inte går att intyga att "working seeds" uppfyller alla krav skall innehavaren av försäljningstillståndet åta sig att lämna in en ändrad version av tillståndet enligt vilken dessa material snarast möjligt, senast inom en utsatt tid enligt överenskommelse med den behöriga myndigheten, ersätts av "working seeds" som produceras med hjälp av utgångsmaterial som uppfyller alla krav i den gemensamma vägledningen från CPMP/CVMP. Om inte nya rön i väsentlig grad gör att riskbedömningen ändras för "working seeds" för vilka en ansökan om tillstånd har lämnats in, skall de behöriga myndigheterna i allmänhet tillåta försäljning av vacciner som redan producerats med hjälp av dessa såkulturer fram till utgången av deras angivna hållbarhetstid.