

Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali ad uso umano o veterinario (EMEA/410/01 Rev. 2 — ottobre 2003) adottata dal Comitato per le specialità medicinali (CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products) e dal Comitato per i medicinali veterinari (CVMP, Committee for Veterinary Medicinal Products)

(2004/C 24/03)

I principi informativi oggetto della presente nota sono stati rivisti per tener conto, in particolare, della valutazione del rischio nel processo di accertamento della conformità alle norme, per precisare i diversi termini e classificazioni e per rispecchiare il progresso delle conoscenze scientifiche in campo legislativo e regolamentare comunitario riguardo all'autorizzazione dei medicinali ad uso umano o veterinario. Essa sostituisce la precedente nota esplicativa (EMEA/410/01 Rev. 1 pubblicata nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* C 286 del 12.10.2001, pag. 4). La data d'entrata in vigore della presente nota è il 1° luglio 2004.

1. INTRODUZIONE

1.1. CONTESTO SCIENTIFICO

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) sono malattie croniche neurodegenerative, caratterizzate dall'accumulo di un'isoforma anormale di una glicoproteina cellulare denominata PrP (o proteina prionica). L'isoforma anormale della PrP (PrP^{Sc}) si distingue dalla PrP normale (PrP^C) per la sua elevata resistenza alla proteasi e ai trattamenti di denaturazione termici. La PrP^{Sc} è considerata l'agente infettivo responsabile della trasmissione delle EST.

La famiglia delle EST negli animali include:

- l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) dei bovini;
- lo scrapie (tremolante) di ovini e caprini;
- la sindrome atrofica cronica (CWD) di odoceli e alci;
- l'encefalopatia trasmissibile del visone nei visoni d'allevamento;
- l'encefalopatia spongiforme felina nei felidi (in particolare nei gatti domestici e nei grandi felini in cattività); e
- l'encefalopatia spongiforme degli ungulati dei parchi zoologici.

Nell'uomo, le encefalopatie spongiformi trasmissibili si manifestano nelle diverse forme della malattia di Creutzfeld-Jakob (MCJ), nel Kuru, nella sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) e nell'Insonnia Fatale Familiare (IFF).

Sono riportati casi di trasmissione iatrogena di encefalopatie spongiformi. Negli ovini, lo scrapie è stato accidentalmente trasmesso con l'impiego di un vaccino contro il virus Louping III (meningoencefalomielite enzootica), preparato a partire da cervelli e milze di ovini raccolti e trattati con formaldeide nei quali era stato inavvertitamente incorporato materiale proveniente da pecore affette da scrapie. Per gli esseri umani sono riportati casi di trasmissione della MCJ attribuiti alla ripetuta amministrazione parenterale di ormone della crescita e gonadotropina ricavata da ghiandole pituitarie umane provenienti da cadaveri. Casi di MCJ sono anche stati attribuiti all'impiego di strumenti contaminati nella chirurgia cerebrale e nel trapianto di meningi e cornee umane.

Esistono barriere naturali che limitano la proliferazione dell'infettività tra le specie, ma che possono essere superate in circostanze favorevoli. Ciò dipende dalla specie d'origine, dal ceppo

del prione, dalla dose, dal tipo di esposizione e, in talune specie, dall'allele portatore del gene PrP.

L'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) è stata riconosciuta per la prima volta nel Regno Unito nel 1986 e ha colpito un numero elevato di capi e di mandrie. L'ESB è chiaramente una malattia di origine alimentare legata all'alimentazione, contenente farina di carne e d'ossa proveniente da animali colpiti da EST. In altri paesi si sono avuti casi di ESB che riguardavano capi di bestiame importati dal Regno Unito o di produzione nazionale. Vi sono prove convincenti della tesi che la variante della malattia di Creutzfeld-Jakob (VMCJ) sia causata dall'agente eziologico responsabile dell'ESB nei bovini. È quindi giustificato che si proceda con cautela quando si impiegano per la fabbricazione di medicinali materiali biologici di specie colpite per via naturale dalle EST. Ciò vale in particolare per materiali provenienti dalla specie bovina.

Lo scrapie è diffuso in tutto il mondo. La malattia si è manifestata nella maggior parte dei paesi europei con un'incidenza massima nel Regno Unito. Gli esseri umani sono naturalmente esposti all'agente eziologico che provoca lo scrapie negli ovini da almeno 200 anni, ma non esistono prove epidemiologiche di un legame diretto tra tale malattia e le encefalopatie spongiformi nell'uomo. Tuttavia, permane teoricamente un rischio, al momento non quantificabile, che integratori proteici contaminati da ESB siano stati utilizzati per l'alimentazione di ovini. Qualora simili mangimi siano la causa di un'infezione di ESB ricorrente nelle pecore, essa può essere diagnosticata come un caso di scrapie e, un quanto tale, comportare il rischio di EST per l'uomo. Inoltre, va ipotizzato che ogni agente eziologico responsabile dell'ESB introdotto nella popolazione di piccoli ruminanti tramite la somministrazione di alimenti contaminati possa essere riciclato e il suo effetto amplificato.

1.2. RISPETTO DELLA REGOLAMENTAZIONE

Valutazione dei rischi — Dal momento che è inevitabile l'utilizzo di materiali derivati da animali per la produzione di determinati prodotti farmaceutici e che è di rado possibile una completa eliminazione del rischio alla fonte, le misure adottate per gestire il rischio di trasmissione di EST animale tramite prodotti medicinali servono più a contenere al massimo il rischio che non ad eliminarlo. Va pertanto verificato il rispetto delle norme sulla base di una valutazione del rischio, alle luce di tutti i fattori pertinenti identificati nella presente nota esplicativa (vedasi in appresso).

Aspetti giuridici — In virtù dell'allegato I delle direttive 2001/82/CE e 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio [modificate dalla direttiva 2003/63/CE⁽¹⁾ della Commissione] in materia di prodotti medicinali per uso veterinario e umano i presenti principi hanno acquisito forza di legge. In base a tali direttive i richiedenti un'autorizzazione per la messa in commercio di sostanze medicinali per uso umano o veterinario devono dimostrare che tali sostanze sono prodotte compatibilmente con la versione più recente della presente nota pubblicata nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. Tale obbligo permane anche una volta ottenuta l'autorizzazione di immissione sul mercato.

Per definizione, il principio di materiale a rischio specifico, quale definito dal regolamento (CE) n. 999/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio⁽²⁾, non si applica ai prodotti medicinali. L'impiego di sostanze estratte da tessuti di elevata infettività dev'essere pienamente giustificato, in funzione di un'adeguata ponderazione di rischi/benefici (vedasi in appresso).

I presenti principi informativi vanno visti in relazione con i diversi atti giuridici comunitari, ivi comprese le decisioni della Commissione attuate progressivamente dal 1991. Laddove necessario, figurano nel testo riferimenti a tali decisioni. Le prese di posizione e le note esplicative del Comitato per le specialità (CPMP) e del Comitato per i medicinali veterinari (CVMP) restano valide agli effetti della conformità alle norme, salvo indicazione contraria della presente nota.

Nella farmacopea europea è inclusa una monografia generale dal titolo: «Prodotti a rischio di trasmissione di agenti di encefalopatie spongiformi animali». Detta monografia rimanda a un capitolo generale della farmacopea europea, che è identico alla presente nota esplicativa. Sulla base di tale monografia vengono rilasciati certificati di idoneità, che consentono di comprovare la conformità alle norme in materia di EST delle sostanze e dei materiali impiegati nella fabbricazione di prodotti medicinali per uso umano e veterinario.

Chiarimento della nota esplicativa — Dal momento che le conoscenze scientifiche in materia di EST e in particolare della patogenesi delle malattie, sono in continua evoluzione, è possibile che il CPMP e il suo gruppo di lavoro «Biotecnologia», in collaborazione con il CVMP e il suo gruppo di lavoro «Immunologia», debbano ulteriormente mettere a punto linee orientative supplementari sotto forma di pareri scritti o di note esplicative ai fini di un aggiornamento dei presenti principi. Tali orientamenti supplementari saranno pubblicati dalla Commissione e sul sito web dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (AEVM). Di essi si terrà conto nella certificazione della Direzione europea della qualità dei medicinali (DEQM).

Attuazione della presente nota esplicativa rivista — La conformità di tutti i prodotti medicinali, autorizzati nell'UE, alla presente nota relativa alla riduzione del rischio di trasmissione di agenti di encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali ad uso umano o veterinario (EMEA/410/01 — Rev.1) è stata stabilita in base al requisito giuridico che figura

all'allegato I delle direttive 2001/82/CE (medicinali ad uso veterinario) o 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2003/63/CE (medicinali ad uso umano). La presente nota riveduta va applicata in prospettiva, ossia per tutti i medicinali che saranno autorizzati o la cui autorizzazione di immissione sul mercato sarà rinnovata dopo la sua entrata in vigore.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE DELLA NOTA ESPLICATIVA

Specie animali interessate dalle EST — Bovini, ovini, caprini e animali che sono naturalmente esposti al rischio di contrarre l'infezione tramite agenti eziologici di encefalopatie spongiformi trasmissibili o potenzialmente contaminabili per via orale, diversi dai primati umani⁽³⁾ e non umani, sono definiti «specie animali interessate dalle EST»⁽⁴⁾.

Materiali — La presente nota riguarda i materiali ricavati da specie animali interessate dalle EST, utilizzati per preparare:

- sostanze attive,
- eccipienti e adiuvanti,
- materie prime o iniziali e reagenti utilizzati nel processo di fabbricazione (ad esempio, sieroalbumina bovina, enzimi e terreni di coltura, compresi quelli impiegati per preparare le banche di cellule a fini tanto di produzione quanto di costituzione di nuove banche di cellule madri per medicinali soggetti a una nuova autorizzazione di immissione in commercio).

I presenti principi si applicano inoltre all'utilizzo di materiali che entrano a contatto diretto con le attrezzature utilizzate nei processi di fabbricazione o con i prodotti medicinali stessi e che sono pertanto potenzialmente contaminanti.

I materiali utilizzati nella verifica dell'idoneità degli impianti e delle attrezzature, quali i terreni di coltura utilizzati nelle prove di riempimento di media per convalidare il processo di riempimento asettico, vanno considerati conformi ai presenti principi, purché il costituente o i costituenti siano ricavati da tessuti privi di infettività riscontrabile (tessuti di categoria C), laddove sia stato considerato il rischio di contaminazione crociata con tessuti potenzialmente infettivi (vedasi capitolo 3.3) e qualora i materiali siano originari di un paese a rischio geografico RGE I/II (vedasi capitolo 3.2). Tali informazioni saranno fornite nel fascicolo di autorizzazione di messa in commercio e verificate nel corso di ispezioni sistematiche della conformità alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice — GMP).

⁽³⁾ Documenti di orientamento normativo e pareri scritti sono stati pubblicati dal Comitato scientifico per le specialità medicinali e dal suo gruppo di lavoro «Biotecnologia» sui medicinali derivati da tessuti umani in relazione alla MCJ e alla vMCJ. Tali orientamenti figurano sul sito <http://www.emea.eu.int>

⁽⁴⁾ Suini e uccelli, che sono specie animali di interesse particolare per la produzione di prodotti medicinali, non sono naturalmente esposti al rischio di infezione per via orale. Pertanto, non rientrano tra le specie animali interessate dalle EST ai sensi della presente nota. Anche i cani, i conigli e i pesci non sono specie di animali interessate dalle EST ai sensi della presente nota.

⁽¹⁾ GU L 159 del 27.6.2003, pag. 46.

⁽²⁾ GU L 147 del 31.5.2001, pag. 1.

Altri materiali quali prodotti di pulizia, emollienti e lubrificanti che entrano in contatto con il medicinale nel corso della sua ordinaria fabbricazione, o nella fase di finissaggio o nel processo di imballaggio primario sono considerati conformi alla presente nota qualora derivati dal sego alle condizioni di cui al capitolo 6.

Lotti di semenze, banche di cellule e fermentazione/produzione corrente ⁽⁵⁾ — Ai fini della conformità alle norme, i ceppi madre o le banche di cellule di partenza che figurano nelle domande di autorizzazione di immissione sul mercato, inoltrate dopo il 1° luglio 2000 (per medicinali ad uso umano) o dopo il 1° ottobre 2000 (per medicinali ad uso veterinario), sono oggetto della presente nota esplicativa.

Ceppi madre e banche di cellule madri,

- a) per gli antigeni di vaccini;
- b) per un medicinale derivato da un procedimento biotecnologico ai sensi della parte A dell'allegato del regolamento 2309/93/CEE del Consiglio e
- c) per altri medicinali che utilizzano partite di semenze e sistemi di banche di cellule nella loro fabbricazione,

già approvati per la fabbricazione di un costituente di un medicinale autorizzato, saranno considerati conformi alla presente nota anche se incorporati nelle domande di autorizzazione di commercializzazione presentate dopo il 1° luglio 2000 (per medicinali ad uso umano) o il 1° ottobre 2000 (per medicinali ad uso veterinario).

Le banche di cellule madri e i ceppi madre creati prima del 1° luglio 2000 (per medicinali ad uso umano) o il 1° ottobre 2000 (per medicinali ad uso veterinario), ma non ancora approvati come costituenti di un prodotto medicinale autorizzato, dovranno dimostrare la loro conformità ai requisiti imposti dalla presente nota. Qualora, per alcune materie prime o iniziali o per reagenti utilizzati per la realizzazione di tali banche di cellule o semenze, non sia (più) disponibile una documentazione esauriente, il richiedente dovrà presentare una valutazione dei rischi secondo le specifiche di cui al capitolo 4 della presente nota.

Saranno inoltre considerati conformi ceppi operativi o banche di cellule depositate, utilizzate per la fabbricazione di medicinali, autorizzate prima del 1° luglio 2000 (medicinali ad uso umano) o il 1° ottobre 2000 (medicinali ad uso veterinario) e che sono stati approvati da un'autorità competente dello Stato membro interessato o dall'EMA, previa corretta valutazione dei rischi.

Tuttavia, qualora materiali ricavati da specie animali rilevanti ai fini delle EST siano impiegati nei processi di fermentazione/produzione sistematica o nella realizzazione di ceppi operativi o di banche di cellule da riproduzione, il richiedente deve dimostrare che tali materiali soddisfano le prescrizioni di cui alla presente nota.

⁽⁵⁾ Vedasi anche: Presa di posizione sulla valutazione del rischio di trasmissione, tramite ceppi madre utilizzati per la produzione di vaccini veterinari, di agenti di encefalopatia spongiforme animale (EMA/CVMP/019/01 — febbraio 2001) adottato dal Comitato scientifico per la valutazione dei medicinali veterinari (CVMP) — luglio 2001, *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* C 286/12, del 12 ottobre 2001.

3. CONSIDERAZIONI GENERALI

3.1. PRINCIPI SCIENTIFICI RELATIVI ALLA RIDUZIONE DEL RISCHIO

In caso di possibilità di scelta dei fabbricanti, è preferibile l'impiego di materiali derivati da specie animali non interessate dalle EST o di materiali di origine non animale. Qualora nella fabbricazione vengano utilizzati materiali derivanti da specie animali interessate dalle EST al posto di materiali derivanti da specie animali non interessate dalle EST o materiali di origine non animale, tale scelta va opportunamente motivata. Qualora sia inevitabile l'impiego di materiali derivanti da specie animali interessate dalle EST vanno prese in considerazione tutte le necessarie misure intese a minimizzare il rischio di trasmissione di tali malattie.

Non sono tuttora disponibili prove diagnostiche facilmente applicabili per accertare l'infettività di EST in vivo. La diagnosi si basa su segni clinici confermati da un esame istopatologico post mortem che evidenzia la presenza di caratteristiche lesioni dei tessuti cerebrali ovvero dal rilevamento della presenza di PrP^{Sc} tramite la tecnica del Western Blot (trasferimento di proteine secondo il metodo di Western) o l'immunodosaggio. Ai fini di conferma, si può anche impiegare la dimostrazione della trasmissibilità fatta inoculando tessuti sospetti nelle specie interessate o in animali da laboratorio. Tuttavia, dato il lungo periodo di incubazione delle EST, risultati di prove in vivo sono disponibili solo dopo mesi o addirittura anni.

Sono state approvate diverse prove diagnostiche in vitro in grado di individuare la PrP^{Sc} in campioni di tessuto cerebrale di animali che hanno contratto la malattia, ma la loro sensibilità risulta prevalentemente inferiore a quella dei dosaggi di infettività su soggetti vivi. Ciononostante, esami sistematici condotti su animali di partenza tramite prove in vitro possono prevenire l'utilizzo di materiali provenienti da animali all'ultimo stadio di incubazione della malattia. Tali ricerche possono inoltre fornire informazioni circa la situazione epidemiologica di un determinato paese o una determinata regione.

Il rischio di trasmissione di agenti patogeni di EST può venire ridotto tenendo conto dei seguenti tre parametri complementari:

- gli animali di partenza e la loro origine geografica;
- la natura dei tessuti animali utilizzati nel processo di fabbricazione e i metodi applicati per evitare la contaminazione crociata con materiali a rischio più elevato;
- i processi produttivi, ivi incluso il sistema di garanzia della qualità applicato per assicurare la riproducibilità e la tracciabilità del prodotto.

3.2. ANIMALI DI PARTENZA

Le materie prime utilizzate per la riproduzione di materiali impiegati nella fabbricazione di medicinali dovranno essere ricavati da animali idonei al consumo umano in esito a ispezioni effettuate prima e dopo la macellazione conformemente ai requisiti imposti dalla legislazione comunitaria o da legislazioni equiparate (paesi terzi). Fanno eccezione i materiali derivati da animali vivi, di cui è stato accertato lo stato di salute con esami clinici.

3.2.1. ORIGINE GEOGRAFICA

3.2.1.1. *Materiali di origine bovina*

Sono due attualmente le organizzazioni che si occupano della valutazione della situazione dell'ESB in un determinato paese o in una determinata zona, ossia l'Organisation Internationale des Epizooties (OIE) ⁽⁶⁾ che fissa criteri per la classificazione dei paesi o delle regioni nel capitolo dedicato all'encefalopatia spongiforme bovina dell'International Animal Health Code, in cui l'OIE fornisce anche un elenco dei casi dichiarati di ESB in tutto il mondo, e il Comitato scientifico direttivo della Commissione europea (CSD) ⁽⁷⁾ che ha sviluppato un sistema di classificazione dei paesi in base al rischio geografico di ESB (RGE).

Il regolamento (CE) n. 999/2001, del Parlamento europeo e del Consiglio, recante disposizioni per la prevenzione, il controllo e l'eradicazione di alcune encefalopatie spongiformi trasmissibili (regolamento EST) ⁽²⁾ è entrato in vigore il 1° luglio 2001. Sono esclusi dal campo di applicazione di tale regolamento medicinali, ausili e supporti medici e cosmetici, ma i criteri per determinare la situazione dell'ESB vanno tenuti in debito conto per classificare un paese o una regione in base alla loro qualifica sanitaria riguardo alla malattia.

Ai fini della presente nota, va applicata la classificazione per ripartizione geografica come indicatore della situazione di un determinato paese. Tali criteri vanno applicati tuttavia quando i paesi sono classificati conformemente al regolamento (CE) n. 999/2001.

Classificazione del Comitato scientifico direttivo della Commissione europea

La classificazione del Comitato scientifico direttivo in base al rischio geografico di ESB (RGE) dà un'indicazione del livello di probabilità della presenza di uno o più capi clinicamente o preclinicamente affetti da ESB in un determinato paese o in una determinata regione. La tabella che segue fornisce un quadro delle quattro categorie di rischio:

Livello RGE	Presenza di uno o più bovini clinicamente o preclinicamente affetti da ESB in un paese/in una regione
I	Altamente improbabile
II	Improbabile ma da non escludere
III	Probabile ma non confermato o confermato, a basso livello
IV	Confermato, a livello più elevato ⁽¹⁾

⁽¹⁾ ≥ 100 casi/1 milione di bovini adulti per anno.

Relazioni di valutazione RGE dei paesi sono disponibili sul sito web del CSD ⁽⁸⁾. Qualora un paese non sia stato classificato dal CSD in base alla sua qualifica sanitaria riguardo all'ESB, sarà presentata una valutazione del rischio sulla base dei criteri

⁽⁶⁾ <http://www.oie.int>

⁽⁷⁾ Il Comitato scientifico direttivo istituito dalla decisione 97/404/CE della Commissione deve assistere quest'ultima al fine di ottenere le migliori consulenze scientifiche disponibili in materia di salute dei consumatori. Dal maggio 2003 è stato sostituito in tale compito dall'Agenzia europea per la sicurezza alimentare (AESA): <http://www.efsa.eu.int>

⁽⁸⁾ http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

stabiliti da tale Comitato per la classificazione per incidenza geografica del rischio.

In caso di possibilità di scelta, gli animali dovranno provenire da paesi che presentano l'indice più basso possibile di RGE, salvo nel caso in cui l'impiego di materiali da paesi a RGE più elevato sia giustificato. Alcuni dei materiali identificati nel capitolo 6, «Condizioni specifiche» possono derivare da paesi a RGE di categoria III e, in alcuni casi, di categoria IV, purché sottoposti ai controlli e conformi ai requisiti specificati in appresso nei capitoli corrispondenti. Eccezioni a parte, i capi di bestiame non devono provenire da paesi appartenenti alla categoria IV ed è necessario produrre sempre la documentazione giustificativa dell'impiego di animali provenienti da paesi appartenenti alla categoria III.

3.2.1.2. *Ovini e caprini (piccoli ruminanti)*

In numerose zone del mondo sono stati rilevati casi di scrapie clinico di origine naturale. Dal momento che l'ESB nelle pecore può essere facilmente confuso con lo scrapie, a titolo di precauzione, l'approvvigionamento di materiali ricavati da piccoli ruminanti dovrà tener conto della prevalenza nel paese delle due malattie — l'ESB e lo scrapie — e dei tessuti da cui tali materiali sono stati ricavati.

I criteri correlati con «mandrie bovine (chiuse) a rischio di ESB trascurabile» (vedasi capitolo 3.2.2) valgono anche per i piccoli ruminanti ai fini della messa a punto di parametri per definire la situazione delle EST di un gregge di piccoli ruminanti. Per quanto riguarda le pecore, data la presumibile presenza negli ovini dell'ESB, sarà esaminato l'impiego di uno o più genotipi resistenti alle infezioni da ESB/scrapie nell'accertamento delle greggi esenti da EST. Nelle capre, invece, non è stata studiata sufficientemente a fondo la sensibilità specifica di un dato genotipo.

Come fonti per l'approvvigionamento di materiali di piccoli ruminanti sono preferibili paesi che presentano una lunga storia di assenza di scrapie, quali la Nuova Zelanda o l'Australia, o greggi di cui è documentata l'assenza di EST. La scelta eventuale di materiali di origine diversa va opportunamente giustificata.

3.2.2. MANDRIE DI BOVINI (CHIUSE) A RISCHIO TRASCURABILE DI ESB

La fonte più sicura sono paesi in cui la presenza di ESB è assai improbabile, ossia paesi a rischio geografico della categoria I. Altri paesi possono presentare o possono aver presentato in un dato momento casi di ESB, per i quali il CSD ha messo a punto il concetto pratico di «mandrie di bovini (chiuse) a rischio trascurabile di ESB», approvato dal CPMP e dal CVMP. I criteri in base ai quali si costituisce e si mantiene una «mandria di bovini a rischio trascurabile di ESB (chiusa)» figurano nel parere formulato dal CSD il 22-23 luglio 1999 ⁽⁹⁾.

Per il momento non è possibile quantificare la riduzione del rischio geografico dell'ESB nei bovini provenienti da mandrie a rischio di ESB trascurabile (chiuse). Tale riduzione del rischio è tuttavia presumibilmente importante. La provenienza di materiali da tali mandrie di bovini chiuse va pertanto presa in considerazione ai fini della valutazione del rischio associata alla classificazione RGE del paese.

⁽⁹⁾ Parere scientifico dell'SDC sulle condizioni relative alle «mandrie di bovini a rischio di ESB trascurabile (chiuse)» adottato nella riunione dei giorni 22-23 luglio 1999. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

3.3. MATERIALI DI PARTENZA COSTITUITI DA PARTI ANATOMICHE DI ANIMALI O LIQUIDI SECRETI CORPOREI

In un animale affetto da EST, i vari organi e le varie secrezioni presentano livelli differenti di infettività⁽¹⁰⁾. Le tabelle presentate in allegato alla presente nota esplicativa⁽¹¹⁾ riassumono i dati attuali relativi alla ripartizione dell'infettività e della PrP^{Sc} nei bovini affetti da ESB e negli ovini e caprini affetti da scrapie.

Le informazioni che figurano nelle tabelle si basano esclusivamente sulle osservazioni di malattie contratte in maniera naturale o per infezione sperimentale primaria per via orale (nei bovini), ma non includono dati relativi a modelli che utilizzano ceppi di EST adattati agli animali da laboratorio, in quanto i fenotipi di ceppi che hanno subito diversi passaggi possono differire in maniera significativa e imprevedibile dai fenotipi della malattia contratta naturalmente. Dal momento che è stato provato che il rilevamento immunoistochimico e/o per immunotrasferimento della proteina ospite mal configurata (PrP^{Sc}) costituiva un criterio di sostituzione dell'infettività, i risultati di prove della PrP^{Sc} sono stati presentati in contemporanea con i dati del biodosaggio. I tessuti sono raggruppati in tre categorie principali di infettività, a prescindere dallo stato di avanzamento della malattia:

Categoria A: Tessuti ad elevata infettività: tessuti del sistema nervoso centrale (SNC) che raggiungono un elevato tasso di infettività negli ultimi stadi di tutte le EST, e taluni tessuti anatomicamente associati all'SNC.

Categoria B: Tessuti a bassa infettività: tessuti periferici a infettività positiva e/o PrP^{Sc} positive in almeno una delle forme delle EST.

Categoria C: Tessuti senza infettività rilevabile: tessuti il cui esame non ha rilevato alcuna infettività e/o in cui la ricerca di PrP^{Sc} ha dato risultati negativi.

I tessuti della categoria A e le sostanze da essi derivate non devono essere utilizzati per la fabbricazione di medicinali, salvo giustificazioni contrarie (vedasi capitolo 5).

Benché sia pressoché certo che la categoria di tessuti a basso rischio (tessuti della categoria B) includa dei tessuti (ad esempio, il sangue) che presentano un rischio minore di altri (ad esempio, i tessuti linfocitari), i dati relativi ai livelli di infettività di tali tessuti sono troppo limitati per suddividere la categoria in diversi livelli di rischio. È inoltre evidente che l'attribuzione di un determinato tessuto a una categoria o a un'altra può essere specifica della malattia o della specie e soggetta a revisione con l'emergere di nuovi dati.

Per quanto riguarda la valutazione del rischio (vedasi capitolo 4), i fabbricanti e/o i richiedenti/titolari di un'autorizzazione di immissione in commercio (AIC) dovranno tener conto delle

tabelle di classificazione dei tessuti che figurano nell'allegato alla presente nota⁽¹²⁾.

Le categorie elencate nelle tabelle hanno valore puramente indicativo ed è importante prender nota di quanto segue:

- In determinate circostanze si può avere contaminazione crociata tra tessuti appartenenti a differenti categorie di infettività. Il rischio potenziale risulterà influenzato dalle circostanze in cui ha avuto luogo l'ablazione dei tessuti, in particolare modo in caso di contatto tra tessuti a bassa infettività o a infettività non rilevabile (tessuti delle categorie B e C) e tessuti ad elevato rischio (tessuti della categoria A). La contaminazione crociata di taluni tessuti può quindi essere incrementata se gli animali contagiati vengono abbattuti mediante penetrazione nella scatola cranica ovvero se cervello e/o spina dorsale vengono segati, mentre il rischio di contaminazione crociata sarà ridotto se i liquidi corporei sono raccolti danneggiando al minimo i tessuti e se si procede a rimuovere i componenti cellulari e a raccogliere il sangue fetale senza che vi sia contaminazione di altri tessuti materni o fetali, quali la placenta e liquidi amniotici o allantoici. Per alcuni tessuti è oltremodo difficile o addirittura impossibile evitare una contaminazione crociata con tessuti della categoria A (ad esempio, il cranio). Di ciò va tenuto conto nella valutazione del rischio.

- Per alcune classi di sostanze, le tecniche utilizzate per stordire/abbattere l'animale possono rivestire un ruolo importante nella riduzione del rischio potenziale⁽¹³⁾ in funzione della probabilità di disseminazione di particelle cerebrali negli organi periferici, in particolare nei polmoni. Occorre illustrare le tecniche di stordimento/abbattimento degli animali analogamente alle procedure di rimozione dei tessuti fortemente contaminanti. Vanno inoltre descritte in maniera dettagliata le procedure di prelievo dei tessuti/organi animali occorrenti e le misure applicate per evitare una contaminazione crociata con materiali ad alto rischio.

- Il rischio di contaminazione di tessuti od organi con materie del sistema nervoso centrale, sede potenziale di contaminanti dell'ESB, risultante dal metodo utilizzato per stordire l'animale prima della macellazione, dipende dai seguenti fattori:

- il livello di infettività all'ESB del tessuto cerebrale dell'animale abbattuto;
- l'estensione del danno cerebrale;
- la disseminazione di particelle cerebrali nel corpo dell'animale.

Occorre tener conto di tali fattori in relazione alla classificazione RGE degli animali di partenza, all'età degli animali nel caso dei bovini e alle prove post-mortem sui bovini tramite un metodo convalidato.

⁽¹⁰⁾ In caso di utilizzo di materie provenienti da «specie animali rilevanti ai fini dell'EST», è da preferirsi l'impiego di materiali appartenenti alla categoria di rischio più basso.

⁽¹¹⁾ Le tabelle di classificazione dei tessuti si basano sulla direttiva più recente dell'OMS «WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products» (febbraio 2003) WHO/BCT/QSD/03.01.

⁽¹²⁾ L'introduzione della classificazione dei tessuti in 3 categorie non invalida le stime del rischio effettuate per medicinali autorizzati e basate sulla classificazione dei tessuti utilizzata precedentemente in 4 categorie.

⁽¹³⁾ Parere del CSD sui metodi di stordimento e il rischio associato all'ESB (il rischio di disseminazione di particelle cerebrali nel sangue e nella carcassa nell'applicare determinati metodi di stordimento), adottato nella riunione dei giorni 10-11 gennaio 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

I criteri corrispondenti indicati dianzi saranno applicati similmente anche a ovini e caprini.

Il rischio di contaminazione crociata dipenderà da diversi fattori complementari tra cui:

- precauzioni prese per evitare la contaminazione nel corso del prelievo dei tessuti (cfr. sopra);
- livello di contaminazione (quantitativo di tessuto contaminante);
- quantità e tipo di materiale raccolto contemporaneamente.

I fabbricanti e i possessori/richiedenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dovranno tener conto del rischio connesso con la contaminazione crociata.

3.4. ETÀ DEGLI ANIMALI

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

3.5. PROCESSI DI FABBRICAZIONE

La valutazione della riduzione globale del rischio associato alle EST di un medicinale dovrà tener conto di misure di controllo introdotte nei confronti:

- della fonte di approvvigionamento delle materie prime e
- del processo di fabbricazione.

Il controllo della provenienza dei materiali è un criterio di importanza fondamentale per garantire l'innocuità accettabile del prodotto, data la resistenza accertata degli agenti patogeni delle EST alla maggior parte delle procedure di disattivazione.

Occorre mettere in opera sistemi di garanzia della qualità, come la certificazione ISO 9 000, l'HACCP⁽¹⁴⁾ o la BPF (buona pratica di fabbricazione) per controllare i procedimenti di produzione e delimitare le partite (definizione e separazione delle partite, operazioni di pulizia tra una partita e l'altra). Vanno inoltre introdotte procedure per garantire la tracciabilità, nonché l'autoverifica e l'audit dei fornitori dei materiali di partenza.

Determinati processi di produzione possono contribuire considerevolmente a ridurre il rischio di contaminazione con agenti eziologici dell'EST; è questo, ad esempio, il caso dei procedimenti utilizzati nella fabbricazione del sego e dei suoi derivati (vedasi capitolo 6). Dei procedimenti così rigorosi non possono essere applicati a un gran numero di prodotti, mentre altri che implicano un'azione fisica, quali la precipitazione o l'infiltrazione, per eliminare i materiali ad alto contenuto di prioni, sono probabilmente più adatti dei trattamenti chimici. Si dovrà procedere ad una descrizione dei processi di fabbricazione, ivi compresi i controlli applicati nel corso della fabbricazione ed esaminare diversi interventi che consentano la riduzione o l'eliminazione della contaminazione tramite agenti patogeni dell'EST. Laddove si tratti di più impianti di produzione, vanno identificati chiaramente i diversi interventi effettuati in cia-

scuno di essi. Sarà necessaria una descrizione dei provvedimenti messi in atto per garantire la tracciabilità di ciascuna partita di produzione fino al materiale di partenza.

Operazioni di pulizia — La pulizia degli impianti di lavorazione può risultare difficile da convalidare per quanto riguarda l'eliminazione degli agenti eziologici delle EST. Si è segnalato che dopo l'esposizione a preparati a tenore elevato di agenti delle EST, elementi contaminanti in quantità rilevabile possono restare attaccati alla superficie dell'acciaio inossidabile. Si ritiene che l'eliminazione di tutte le proteine assorbite tramite l'utilizzo di disinfettanti che rilasciano dell'idrossido di sodio o del cloro (ad esempio, cloro a 20 000 ppm. nell'arco di un'ora) costituisca un metodo accettabile nel caso di apparecchi che non possono essere sostituiti e che sono stati esposti a sostanze potenzialmente contaminate. In caso di utilizzo di materiali appartenenti al gruppo A nella fabbricazione di un prodotto, andranno utilizzati apparecchi destinati a tale uso, salvo giustificazioni contrarie.

In caso di impiego di materiali a rischio nella fabbricazione di un prodotto, andranno messi in atto procedimenti di pulizia, nonché misure di controllo, allo scopo di minimizzare il rischio di contaminazione crociata tra le partite di prodotti. Tali procedimenti sono tanto più importanti quando si tratta di manipolare materiali appartenenti a diversi gruppi di rischio nello stesso impianto e con gli stessi apparecchi.

Verifica dell'efficacia dei metodi di rimozione/disattivazione — Gli studi per convalidare i procedimenti di rimozione/disattivazione degli agenti patogeni delle EST sono difficili da interpretare poiché occorre prendere in considerazione la natura del materiale contaminato intenzionalmente e la sua pertinenza nei confronti della situazione reale, il protocollo dello studio (inclusa la rappresentazione in scala ridotta dei processi) e infine il metodo di rilevamento dell'agente eziologico (dosaggio in vitro o in vivo). Occorre proseguire le ricerche per arrivare a capire quale sia «la preparazione contaminata intenzionalmente» più appropriata per gli studi di convalida. Per tali motivi, al momento attuale non sono in genere richiesti studi di convalida. Tuttavia, nell'affermare che i processi di fabbricazione sono in grado di eliminare o disattivare gli agenti eziologici delle EST e che il prodotto è quindi innocuo, occorre avvalorare una simile affermazione tramite studi di convalida pertinenti.

Oltre a garantire un appropriato approvvigionamento, le case farmaceutiche sono incitate a continuare le loro indagini sui metodi di eliminazione e di disattivazione per individuare interventi o procedimenti che si dimostrino proficui nel garantire l'eliminazione o la disattivazione degli agenti patogeni delle EST. In ogni caso, un processo produttivo va progettato, qualora possibile, tenendo conto delle informazioni disponibili circa i metodi ritenuti idonei a eliminare o disattivare gli agenti eziologici delle EST.

4. VALUTAZIONE DEL RISCHIO INERENTE A MATERIALI O SOSTANZE UTILIZZATE NELLA FABBRICAZIONE E NELLA PREPARAZIONE DI UN MEDICINALE NELL'OTTICA DEL RISPETTO DELLE NORME

La valutazione dei rischi associati alle EST esige un'attenta considerazione di tutti i parametri menzionati nel capitolo 3.1 (Principi scientifici relativi alla riduzione del rischio).

⁽¹⁴⁾ Hazard Analysis Critical Control Point (Analisi dei rischi e controllo dei punti critici).

Come indicato nell'introduzione alla presente nota, la conformità regolamentare dipende da risultati positivi della stima del rischio. La valutazione del rischio ad opera dei fabbricanti e/o dei titolari o richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio, per i diversi materiali o le diverse sostanze derivanti da «specie animali interessate dalle EST» e utilizzate nella fabbricazione di un medicinale, deve dimostrare di aver tenuto conto di tutti i fattori di rischio associati alle EST e, qualora possibile, che il rischio è stato minimizzato tramite l'applicazione dei principi descritti nella presente nota. I certificati di conformità rilasciati dall'EDQM possono essere utilizzati dai titolari o dai richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio come base delle stime del rischio.

Una valutazione globale del rischio riguardo a un medicinale, realizzata da titolari o richiedenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio, dovrà tener conto delle stime del rischio per ciascuno dei materiali provenienti da una «specie animale interessata dalle EST» e, se del caso, della riduzione o della disattivazione degli agenti eziologici delle EST attraverso le fasi di fabbricazione della sostanza attiva e/o del prodotto finito.

La determinazione finale della conformità regolamentare spetta all'autorità competente.

Spetta ai fabbricanti e/o ai detentori o richiedenti l'AIC di medicinali ad uso umano o veterinario scegliere e giustificare le misure di controllo utilizzate per un dato derivato di una specie animale interessata dalle EST, tenendo conto dello stato della scienza e delle tecnologie.

5. VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

Oltre ai parametri citati nei capitoli 3 e 4, l'accettabilità di un particolare medicinale che contenga materiali derivati da una «specie animale interessata dalle EST» o che a causa dei processi di fabbricazione possa contenerli, risulterà influenzata da diversi fattori, tra cui:

- la via di somministrazione dei medicinali;
- la quantità del tessuto animale impiegata nei medicinali;
- la posologia terapeutica massima (dosi giornaliere e durata del trattamento);
- l'impiego cui è destinato il prodotto e il suo beneficio clinico.

Salvo nel caso in cui tale impiego sia debitamente giustificato, i tessuti altamente contaminanti (appartenenti alla categoria A) e le sostanze da essi derivate non vanno impiegati nella fabbricazione di medicinali né dei relativi materiali di base e dei prodotti intermedi (incluse sostanze attive, eccipienti e reagenti). Se del caso, si dovrà giustificare il perché del mancato utilizzo di altri materiali. In tali circostanze eccezionali e con le necessarie giustificazioni si può prospettare l'impiego di materiali a rischio elevato per la fabbricazione di sostanze attive, quando, dopo aver proceduto alla valutazione dei rischi (secondo le modalità descritte nel capitolo 4 dei presenti principi),

e tenuto conto dell'impiego cui il prodotto è destinato, chi richiede l'autorizzazione alla commercializzazione è in grado di documentare l'esistenza di un rapporto rischi/benefici positivo. Le sostanze ricavate da materiali appartenenti alla categoria A, qualora ne sia giustificato l'uso, devono essere ricavate da animali provenienti da paesi di RGE I.

6. CONDIZIONI SPECIFICHE

I materiali elencati in appresso ricavati da «specie animali interessate dalle EST» sono considerati conformi ai presenti principi informativi purché essi soddisfino quantomeno alle condizioni specificate nel seguito del capitolo. Il richiedente/titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà fornire informazioni pertinenti o un certificato di conformità rilasciato dall'EDQM.

6.1. COLLAGENE

Il collagene è un costituente proteico fibroso del tessuto connettivo dei mammiferi.

Per quanto riguarda il collagene, vanno forniti documenti comprovanti la conformità alla presente nota, tenendo conto delle disposizioni indicate nei capitoli 3-5. Inoltre, vanno presi in considerazione i seguenti punti:

- per il collagene prodotto da ossa, sono applicabili le condizioni indicate per la gelatina (vedasi in appresso);
- il collagene prodotto da tessuti quali pelli e pellami non presenta in genere rischi misurabili di EST a condizione che la contaminazione con materiali potenzialmente infetti, ad esempio, fuoriuscita accidentale di sangue e/o tessuti neurocerebrali, sia evitata nel corso del prelievo.

6.2. GELATINA

La gelatina è una proteina naturale, solubile, gelificante o meno, ottenuta dall'idrolisi parziale del collagene prodotto a partire dall'osso, dalle pelli, dai tendini o dai muscoli di animali.

Per quanto riguarda la gelatina, vanno fornite prove comprovanti la conformità ai presenti principi informativi, tenendo conto delle disposizioni indicate ai capitoli 3-5. Inoltre, va prestata attenzione ai seguenti elementi:

i) Il materiale di partenza utilizzato

La gelatina impiegata nei medicinali può essere prodotta a partire da ossa o da pellami.

- Pellami come materia prima — In base alle conoscenze attuali, i pellami utilizzati per la produzione di gelatina rappresentano una materia di partenza molto più sicura dell'osso. Tuttavia, si raccomanda di procedere a misure che consentano di evitare la contaminazione crociata con materiali potenzialmente infetti nel corso del prelievo.

— Ossa come materiali di partenza — Per la produzione di gelatina a partire da ossa, vanno applicati criteri di produzione più rigorosi (vedasi sotto). In ogni caso, la rimozione di crani e midolli spinali dai materiali di partenza è ritenuta una prima misura precauzionale che riguarda ampiamente la sicurezza del prodotto. Per quanto possibile, le ossa dovranno provenire da paesi di livelli RGE I e II. Ossa provenienti da paesi di livello RGE III possono essere impiegate quando la gelatina è fabbricata a determinate condizioni come indicato in appresso e quando le vertebre dei bovini di età superiore a 12 mesi sono eliminate dalle materia prime ⁽¹⁵⁾.

ii) Metodi di fabbricazione

Per quanto riguarda la gelatina ricavata dai pellami non sono richieste misure specifiche per quanto riguarda le condizioni di manipolazione, purché siano attuati i necessari controlli per evitare la contaminazione crociata durante le operazioni di prelievo delle pelli o il processo di fabbricazione.

Tuttavia occorre tener conto delle modalità di fabbricazione quando vengono utilizzate ossa come materia prima.

— Le ossa (vertebre incluse) destinate alla produzione di gelatina tramite acidificazione dovranno provenire unicamente da paesi appartenenti alla categoria RGE o II. Un trattamento alcalino supplementare (pH 13, 1 ora) delle ossa o dell'osseinina consentirà di incrementare ulteriormente l'innocuità riguardo alle EST della gelatina prodotta a partire da ossa ottenuta tramite trattamento acido.

Le ossa provenienti da un paese appartenente alla categoria RGE III saranno sottoposte al procedimento alcalino. Tuttavia, tale metodo di fabbricazione è facoltativo per ossa provenienti da paesi appartenenti alle categorie RGE I e II.

— Un processo tipico di fabbricazione alcalina consiste nel frantumare finemente le ossa, sgrassarle con acqua calda e demineralizzarle con l'acido cloridrico diluito (a una concentrazione minima del 4 % e un pH < 1,5) per un periodo minimo di due giorni alla fine di produrre osseinina. Tale procedimento è seguito da un trattamento alcalino con soluzione satura di calce (pH almeno 12,5) per un periodo minimo di 20 giorni. La gelatina viene estratta, pulita, filtrata e concentrata. Subentra quindi una fase di riscaldamento istantaneo (sterilizzazione) a 138-140 °C per 4 secondi. Anche la gelatina ricavata da pellame di bovini può essere prodotta con il procedimento alcalino. È possibile trattare con un procedimento acido anche le ossa dei bovini. La fase del trattamento con la calce viene in quel caso sostituita da un pretrattamento acido nel corso del quale l'osseinina è imbevuta a pH < 4 per una notte intera.

⁽¹⁵⁾ Sarà applicato il regolamento (CE) n. 1774/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio recante norme sanitarie relative ai sottoprodotti di origine animale non destinati al consumo umano, salvo giustificazione contraria. Per quanto riguarda la fabbricazione di gelatina o di collagene destinati alla produzione di medicinali, o l'importazione di materie prime utilizzate in tale fabbricazione, saranno utilizzati solo materiali provenienti da animali idonei al consumo umano. Qualora tali animali provengano dai paesi appartenenti alla categoria II, continuerà ad essere autorizzato l'impiego di vertebre che risulti sicuro dopo la valutazione del rischio.

6.3. DERIVATI DEL SANGUE BOVINO

Il siero fetale bovino è utilizzato comunemente per le colture cellulari. Il siero fetale bovino andrà ricavato a partire da feti prelevati in impianti di macellazione da vacche sane e idonee al consumo umano; dovrà essere prelevato l'intero utero e il sangue fetale raccolto in uno spazio o in una zona ad hoc tramite puntura cardiaca in un sistema di prelievo chiuso, in ambiente asettico.

Il siero di vitelli neonati è ottenuto a partire da vitelli di meno di 20 giorni e il siero di vitelli a partire da animali di età inferiore a 12 mesi. Nel caso di siero bovino di un donatore, a condizione che esso provenga da animali di età inferiore a 36 mesi, dovrà essere definito chiaramente e documentato la qualifica sanitaria EST della mandria donatrice. In ogni caso il siero sarà prelevato secondo protocolli specifici da personale formato a tali procedure, al fine di evitare la contaminazione crociata con tessuti ad elevato rischio.

Per quanto riguarda i derivati del sangue bovino, vanno fornite prove della conformità con i requisiti della presente nota, tenendo conto delle disposizioni di cui ai capitoli 3-5. Vanno inoltre presi in considerazione i seguenti elementi:

i) Tracciabilità

L'impianto di macellazione dovrà essere rintracciabile per ciascuna partita di siero o plasma. I mattatoi dovranno disporre di elenchi disponibili di aziende da cui provengono gli animali. Qualora il siero sia ricavato da animali vivi, dovranno essere disponibili per ciascuna partita di siero dati che assicurino la tracciabilità del prodotto per risalire agli allevamenti di origine.

ii) Origine geografica

Benché l'infettività dei tessuti associata all'ESB nei bovini sia meno diffusa che per quanto riguarda lo scrapie degli ovini e dei caprini, come misura cautelativa, il sangue bovino dovrà provenire da paesi delle classi RGE I o II, a meno che non sia giustificato il contrario.

iii) Metodi di stordimento

Quando i tessuti sono prelevati da animali abbattuti, il metodo di macellazione è importante per garantire la sicurezza del materiale. È stato dimostrato che lo stordimento tramite pistola a proiettile captivo, con o senza erva-azione, o tramite pistola pneumatica, in particolare tramite iniezione di aria, può distruggere il cervello e disseminare materia cerebrale nella corrente sanguigna. Il rischio può essere considerato trascurabile in caso di utilizzo di storditore non penetrante o in caso di stordimento per galvanonarcosi ⁽¹⁶⁾. I metodi di stordimento dovranno pertanto essere specificati per il processo di raccolta del sangue bovino.

⁽¹⁶⁾ Parere del CSD sui metodi di stordimento e rischio di ESB (rischio di disseminazione di particelle cerebrali verso il sangue e la carcassa quando vengono utilizzati determinati metodi di stordimento), adottato nel corso della riunione dei giorni 10 e 11 gennaio 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Qualora sia autorizzato l'approvvigionamento di materiali da paesi in cui l'ESB è conclamata (RGE III), dovrà essere utilizzato per la macellazione uno storditore non penetrante.

6.4. DERIVATI DEL SEGO

Il sego è il grasso ottenuto a partire da tessuti, incluse le zone sottocutanee, addominali e intramuscolari e ossa. Il sego utilizzato come materia prima nella fabbricazione dei suoi derivati deve essere ricavato da materiali della categoria 3 o equivalente, come è definito nel regolamento (CE) n. 1774/2002⁽¹⁷⁾ del Parlamento europeo e del Consiglio, del 3 ottobre 2002, recante norme sanitarie relative ai sottoprodotti di origine animale non destinati al consumo umano.

I derivati del sego, quali glicerolo e acidi grassi, fabbricati a partire dal sego mediante procedimenti rigorosi sono stati sottoposti a esami specifici dal CSP e dal CMV in base ai quali si ritiene fortemente improbabile che si presenti un rischio di contagio. Ne consegue che i materiali prodotti in condizioni rigorose almeno quanto quelle citate in appresso, vanno considerati conformi alla presente nota esplicativa, qualsivoglia sia la loro origine geografica o la natura dei tessuti da cui siano stati ricavati i derivati del sego. Esempi di procedimenti rigorosi sono:

- la transesterificazione o idrolisi sotto pressione, a una temperatura di almeno 200 °C per almeno 20 minuti (per la produzione di glicerolo, acidi grassi ed esteri degli acidi grassi);
- la saponificazione con NaOH 12 M (per la produzione di glicerolo e saponi):
 - per processi discontinui: temperature non inferiori a 95 °C per periodi non inferiori alle 3 ore;
 - per processi continui: temperature non inferiori a 140 °C sotto pressione, in tempi non inferiori agli 8 minuti o valori equivalenti;
- distillazione a 200 °C.

È improbabile che i derivati del sego fabbricati in tali condizioni presentino un qualsivoglia rischio di contagio di EST. Vanno pertanto considerati conformi alla presente nota esplicativa.

Nel caso dei derivati del sego prodotti in condizioni diverse, occorre dimostrare la loro conformità alla presente nota.

6.5. CARBONE ANIMALE

Il nero animale è ottenuto per carbonizzazione dei tessuti animali, tra cui le ossa, a temperature elevate superiori. Salvo ragioni che giustifichino il contrario, la materia prima nella fabbricazione del nero animale dovrà essere materiale di categoria 3 o equivalente, come è precisato dal regolamento (CE) n. 1774/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 3 ot-

tobre 2002, recante norme sanitarie relative ai sottoprodotti di origine animale non destinati al consumo umano. A prescindere dall'origine geografica o dalla natura del tessuto, ai fini della conformità regolamentare, il nero animale dovrà essere considerato conforme alla presente nota esplicativa.

È improbabile che il nero d'ossa, fabbricato a tali condizioni, presenti un qualsivoglia rischio di EST. Va pertanto considerato conforme ai presenti principi. Nel caso di nero animale prodotto in condizioni diverse, occorre dimostrarne la conformità alla presente nota.

6.6. LATTE E DERIVATI DEL LATTE

Alla luce delle conoscenze scientifiche attuali, il latte non presenta presumibilmente alcun rischio di contaminazione da agenti eziologici dell'EST, qualsivoglia sia la sua provenienza geografica.

Alcuni materiali, lattosio incluso, sono estratti dal siero di latte, parte liquida restante dalla coagulazione del latte nella produzione del formaggio. La coagulazione può comportare l'impiego di presame di vitello, un estratto di caglio, o presame ricavato da altri ruminanti. Il CPMP e il CMVP hanno effettuato una stima del rischio associato al lattosio e altri derivati del siero di latte prodotti utilizzando presame di vitello e hanno concluso che il rischio di EST è trascurabile, quando il presame di vitello è prodotto conformemente ai processi descritti nel rapporto di valutazione del rischio⁽¹⁸⁾. La conclusione è stata confermata dal CSD⁽¹⁹⁾, che ha inoltre effettuato una stima del rischio di contaminazione da EST rappresentato dal presame in genere⁽²⁰⁾.

È improbabile che i derivati del latte prodotti alle condizioni specificate in appresso presentino un qualsivoglia rischio di contaminazione da EST. Essi vanno pertanto considerati conformi ai presenti principi.

- Il latte è raccolto da animali sani in condizioni identiche a quelle applicate al latte raccolto per il consumo umano; e
- nella preparazione di tali derivati non vengono impiegati altri materiali ricavati da ruminanti, ad eccezione del presame di vitello (ad esempio, trattamento della caseina con enzimi pancreatici).

⁽¹⁸⁾ Il Comitato per le specialità medicinali e il suo Gruppo di lavoro «Biotecnologia» hanno effettuato una stima del rischio e una valutazione regolamentare riguardante il lattosio preparato con l'impiego di presame di vitello. La stima del rischio ha tenuto conto della provenienza degli animali, dell'ablazione dell'abomaso e della disponibilità di procedure ben definite di garanzia della qualità. La qualità dei sostituti del latte impiegati per alimentare gli animali da cui è stato ricavato l'abomaso è di importanza fondamentale. Il rapporto è disponibile all'indirizzo <http://www.emea.eu.int>

⁽¹⁹⁾ Dichiarazione provvisoria sull'innocuità del presame ricavato da vitelli per la fabbricazione del lattosio. Adottata dal CSD nella sua riunione dei giorni 4 e 5 aprile 2002 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf).

⁽²⁰⁾ Il CSD ha emesso un parere sull'innocuità del presame animale nei confronti dei rischi di EST animale e di ESB in particolare, adottato nella riunione del 16 maggio 2002 (http://Europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf).

⁽¹⁷⁾ GU L 273 del 10.10.2002, pag. 1.

Occorre comprovare la conformità alla presente nota esplicativa dei derivati del latte ottenuti tramite altri procedimenti o tramite l'impiego del presame ricavato da altre specie di ruminanti.

6.7. DERIVATI DELLA LANA

I presenti principi si applicano ai prodotti derivati dalla lana e dai peli dei ruminanti, quali la lanolina e gli alcoli di lana derivati dai peli, a patto che la lana e i peli provengano da animali vivi.

È improbabile che i derivati della lana prodotti a partire dalla lana prelevata da animali dichiarati idonei al consumo umano, il cui processo di fabbricazione (pH, temperatura e durata del trattamento) soddisfi almeno a una delle condizioni di trattamento definite in appresso, presentino un qualsivoglia rischio di contaminazione da EST. Essi vanno pertanto considerati conformi alla presente nota esplicativa.

- Trattamento a $\text{pH} \geq 13$ (iniziale; corrispondente a una concentrazione di NaOH di almeno 0,1 M), a una temperatura ≥ 60 °C per almeno un'ora, effettuato normalmente durante la fase di reflusso del trattamento alcalino-organico;
- distillazione molecolare a una temperatura ≥ 220 °C sotto pressione ridotta.

Occorre dimostrare la conformità alla presente nota esplicativa dei derivati della lana prodotti in condizioni diverse.

6.8. AMMINOACIDI

Gli amminoacidi possono essere ottenuti tramite idrolisi dei materiali provenienti da fonti diverse.

Salvo giustificazione contraria, la materia prima nella fabbricazione di amminoacidi dovrà essere materiale della categoria 3 o equivalente, quale definito dal regolamento (CE) n. 1774/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 3 ottobre 2002, recante norme sanitarie relative ai sottoprodotti animali non destinati al consumo umano.

È improbabile che gli amminoacidi preparati alle condizioni di trattamento che figurano nel seguito del documento, conformemente alla decisione 98/256/CE del Consiglio ⁽²¹⁾ e alla decisione 2001/376/CE della Commissione ⁽²²⁾, presentino rischi di contaminazione da EST. Essi vanno pertanto considerati conformi alla presente nota.

- Amminoacidi prodotti da pelli e pellami sono ottenuti tramite un processo che prevede l'esposizione del materiale a un pH di 1-2, quindi a un pH superiore a 11, seguito da un trattamento termico a 140 °C per 30 minuti a una pressione di 3 bar;
- gli amminoacidi o peptidi risultanti devono essere filtrati dopo la produzione; e
- è effettuata un'analisi impiegando un metodo sensibile e convalidato per controllare l'assenza di macromolecole intatte residue, con un limite appropriato fissato.

Occorre dimostrare la conformità alla presente nota esplicativa degli amminoacidi preparati in condizioni diverse.

⁽²¹⁾ GU L 113 del 15.4.1998, pag. 32.

⁽²²⁾ GU L 132 del 15.5.2001, pag. 17.

ALLEGATO

CATEGORIE PRINCIPALI DI INFETTIVITÀ

Le tabelle in appresso sono state adattate a partire dalla direttiva dell'OMS sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili in relazione ai prodotti biologici e farmaceutici (WHO Guideline on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products) (febbraio 2003).

I dati sono registrati come segue:

- + Presenza di infettività o di PrP^{EST} (1)
- Assenza di infettività o di PrP^{EST} rilevabili
- NT Non provato
- ? Risultati discutibili o incerti

Categoria A: Tessuti ad elevata infettività

Tessuti	Bovini		Ovini e caprini	
	ESB		Scrapie	
	Infettività (1)	PrP ^{EST}	Infettività (1)	PrP ^{EST}
Cervello	+	+	+	+
Midollo spinale	+	+	+	+
Retina, nervo ottico	+	NT	NT	+
Gangli spinali	+	NT	NT	+
Gangli trigemini	+	NT	NT	+
Ipofisi (2)	-	NT	+	NT
Dura mater (2)	NT	NT	NT	NT

(1) Biosaggi dell'infettività dei tessuti bovini sono stati effettuati sia su bovini che su topi (o su entrambi); la maggior parte dei biosaggi dell'infettività dei tessuti degli ovini e/o dei caprini sono stati effettuati solo sui topi. Per quanto riguarda ovini e caprini non tutti i risultati sono compatibili per le due specie.

(2) Non è stato registrato nessun dato sperimentale riguardante l'infettività dell'ipofisi o della duramadre umana, ma la duramadre di cadavere liofilizzato e ormoni della crescita ricavati dall'ipofisi di cadaveri hanno trasmesso la malattia a un gran numero di persone; l'ipofisi e la duramadre vanno pertanto incluse nella categoria dei tessuti a rischio elevato.

Categoria B: Tessuti a bassa infettività

Tessuti	Bovini		Ovini e caprini	
	ESB		Scrapie	
	Infettività	PrP ^{EST}	Infettività	PrP ^{EST}
Sistema nervoso periferico				
Nervi periferici	-	NT	+	NT
Plesso enterico (1)	NT	+	NT	+
Tessuti linforeticolari				
Milza	-	-	+	+
Linfonodi	-	-	+	+
Tonsille	+	NT	+	+

(1) Nel corpo principale del testo della presente nota, l'isoforma anormale della proteina del prione è chiamata PrP^{Sc}. Tuttavia, dal momento che tali tabelle sono direttamente trascritte dalla direttiva dell'OMS citata dianzi, è stata mantenuta la nomenclatura dell'OMS per la proteina del prione anormale (PrP^{TSE}).

Tessuti	Bovini		Ovini e caprini	
	ESB		Scrapie	
	Infettività	PrP ^{EST}	Infettività	PrP ^{EST}
Membrana nictitante	NT	–	NT	+
Timo	–	NT	+	NT
Tubo digestivo				
Esofago	–	NT	NT	+
Pre-stomaco ⁽²⁾ (solo ruminanti)	–	NT	NT	+
Stomaco/abomaso ⁽²⁾	–	NT	NT	+
Duodeno	–	NT	NT	+
Intestino digiuno	–	NT	NT	+
Ileo ⁽³⁾	+	+	+	+
Intestino crasso	–	NT	+	+
Tessuti riproduttivi				
Placenta	–	NT	+	+
Altri tessuti				
Polmone (*)	–	NT	–	NT
Fegato	–	NT	+	NT
Rene (*)	–	–	–	–
Ghiandola surrenale	NT	NT	+	NT
Pancreas	–	NT	+	NT
Midollo osseo	+	NT	+	NT
Vasi sanguigni	–	NT	NT	+
Mucosa olfattiva	–	NT	+	NT
Tessuto gengivale (*)	NT	NT	NT	NT
Ghiandola salivare	–	NT	+	NT
Cornea ⁽⁴⁾ (*)	NT	NT	NT	NT
Liquidi organici				
Liquido cefalo-rachidiano	–	NT	+	NT
Sangue ⁽⁵⁾	–	NT	+	–

⁽¹⁾ Nei bovini limitato all'ileo distale.

⁽²⁾ Il pre-stomaco dei ruminanti (reticolo, rumen e omasum) è normalmente consumato, come il vero e proprio stomaco (abomaso). Il presame si ricava anche dall'abomaso dei bovini (e talvolta degli ovini).

⁽³⁾ Nei bovini e negli ovini, solo l'ileo distale è stato sottoposto a biosaggi dell'infettività.

⁽⁴⁾ Dal momento che si sono potuti attribuire plausibilmente solo uno o due casi di MCJ a trapianti di cornee tra centinaia di migliaia di beneficiari, la cornea è classificata nella categoria dei tessuti a basso rischio; le prove effettuate sugli altri tessuti della camera anteriore (cristallino, umore acqueo, iride, congiuntiva) hanno dato risultati negativi sia per quanto riguarda la vMCJ che per quanto riguarda le altre EST nell'uomo e nessun dato epidemiologico ha consentito di associarli a una trasmissione iatrogena della malattia.

⁽⁵⁾ I primi casi segnalati di trasmissione della malattia a roditori dal sangue dei pazienti affetti da MCJ non sono stati confermati e la valutazione dell'insieme dei dati sperimentali ed epidemiologici connessi con la trasmissione delle EST dal sangue, i componenti del sangue o i prodotti terapeutici del plasma non inducono a pensare l'esistenza della trasmissione dal sangue dei pazienti malati di una forma «classica» di EST. I dati raccolti non sono sufficienti per avere la stessa conferma per quanto riguarda il sangue dei pazienti malati di vMCJ. Il sangue fetale dei vitelli non presenta alcuna infettività rilevabile, ma nelle pecore genotipicamente sensibili allo scrapie naturale o all'ESB indotta sperimentalmente, la trasfusione di grandi quantità di sangue ha consentito di trasmettere la malattia a pecore sane. L'infettività è stata inoltre dimostrata con studi su ceppi di EST adattati ai roditori.

(*) Tali tessuti sono stati classificati nella categoria B – tessuti a bassa infettività, in quanto l'infettività e/o la PrP^{EST} sono stati scoperti nell'MCJ umana (vMCJ o altra).

Categoria C: Tessuti senza infettività rilevata

Tessuti	Bovini		Ovini e caprini	
	ESB		Scrapie	
	Infettività	PrP ^{EST}	Infettività	PrP ^{EST}
Tessuti riproduttivi				
Testicolo	–	NT	–	NT
Prostata/epididimo/ vescicolo seminale	–	NT	–	NT
Sperma	–	NT	NT	NT
Ovaio	–	NT	–	NT
Utero (non gravida)	–	NT	–	NT
Liquidi placentari	–	NT	NT	NT
Feto ⁽¹⁾	–	NT	–	NT
Embrione ⁽¹⁾	–	NT	?	NT
Tessuti muscolo- scheletrici				
Osso	–	NT	NT	NT
Muscolo interosseo ⁽²⁾	–	NT	–	NT
Lingua	–	NT	NT	NT
Cuore/pericardio	–	NT	–	NT
Tendine	–	NT	NT	NT
Altri tessuti				
Trachea	–	NT	NT	NT
Pelle	–	NT	–	NT
Tessuto adiposo	–	NT	NT	NT
Ghiandola tiroidea	NT	NT	–	NT
Ghiandola mammaria/ mammella	–	NT	–	NT
Liquidi organici, secrezioni ed escrezioni				
Latte ⁽³⁾	–	NT	–	NT
Colostro ⁽⁴⁾	NT	NT	–	NT
Sangue del cordone ombelicale ⁽⁴⁾	–	NT	NT	NT
Saliva	NT	NT	–	NT
Sudore	NT	NT	NT	NT

Tessuti	Bovini		Ovini e caprini	
	ESB		Scrapie	
	Infettività	PrP ^{EST}	Infettività	PrP ^{EST}
Lacrime	NT	NT	NT	NT
Mucosa nasale	NT	NT	NT	NT
Urina ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾	–	NT	NT	NT
Feci	–	NT	–	NT

⁽¹⁾ Embrioni ricavati da bovini affetti da ESB non hanno trasmesso la malattia ai topi, ma non è stata effettuata alcuna misurazione dell'infettività sui tessuti fetali dei vitelli diversi dal sangue (biodossaggio su topi negativo). I vitelli nati da vacche cui sono stati inoculati embrioni provenienti da bovini affetti da ESB sono sopravvissuti per periodi di osservazione della durata massima di sette anni, e l'esame dei cervelli di madri non affette e dei loro vitelli non ha rivelato l'encefalopatia spongiforme né PrP^{EST}.

⁽²⁾ L'inoculazione per via intracerebrale di omogenati del muscolo non ha trasmesso la malattia 1) né a primati a partire da muscoli di umani affetti da MCJ; 2) né a topi o bovini a partire da muscoli di bovini colpiti da ESB; 3) né a topi a partire da muscoli di ovini e caprini colpiti da scrapie naturale o trasmesso sperimentalmente. Tuttavia, da alcuni rapporti precedenti risultano casi isolati di trasmissione da tessuto muscolare di capre e criceti e uno studio più recente riporta una trasmissione a partire dal muscolo di topi di tipo transgenico; tuttavia, dal momento che ciascuno di questi studi è stato realizzato con ceppi di EST che hanno subito diversi passaggi, resta da confermare la loro pertinenza nei confronti della malattia naturale. Un recente studio su un caso umano parla di un paziente colpito da MCJ che presenta una miosite da inclusione con presenza abbondante di PrP^{EST} nel muscolo malato. Dopo una serie di consultazioni, il Comitato ha tuttavia deciso di mantenere il muscolo nella categoria dei tessuti «senza infettività rilevata» fino a quando non saranno disponibili informazioni supplementari riguardo alle infezioni naturali senza complicazioni.

⁽³⁾ Tra gli elementi che stabiliscono l'assenza di infettività nel latte figurano le osservazioni epidemiologiche temporo-spaziali che non hanno consentito di rilevare la trasmissione materna; le osservazioni cliniche su oltre 100 vitelli allattati da vacche infettate e che non hanno sviluppato l'ESB; e le osservazioni sperimentali indicano che la somministrazione intracerebrale od orale del latte di vacche infettate a topi non ha portato a una trasmissione della malattia. Esperimenti in corso ricercano la presenza di PrP^{EST} nelle preparazioni concentrate di latte provenienti da vacche infettate in via sperimentale.

⁽⁴⁾ Non sono stati tuttora confermati e sono quindi ritenuti improbabili casi isolati di trasmissione dell'infettività MCJ a partire dal sangue del cordone ombelicale, dal colostro e dall'urina umana.

⁽⁵⁾ Nell'urina di pazienti della MCJ sporadica e familiare è stato identificato un tipo di PrP mai segnalato precedentemente, denominato PrP^U, ma la sua significatività riguardo al rischio di trasmissione è tuttora da determinare.

Avviso di scadenza di misure antidumping

(2004/C 24/04)

Poiché in seguito alla pubblicazione dell'avviso d'imminente scadenza ⁽¹⁾ non è pervenuta alcuna domanda di riesame, la Commissione informa che le misure antidumping indicate in appresso giungeranno prossimamente a scadenza.

Il presente avviso è pubblicato in conformità dell'articolo 11, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 384/96 del Consiglio ⁽²⁾ del 22 dicembre 1995 relativo alla difesa contro le importazioni oggetto di dumping da parte dei paesi non membri della Comunità europea.

Prodotto	Paese(i) d'origine o d'esportazione	Misure	Riferimento	Data della scadenza
Pannelli duri (hardboard)	Bulgaria Estonia Lettonia Lituania Polonia Russia	Dazio	Regolamento (CE) n. 194/1999 (GU L 22 del 29.1.1999, pag. 16) modificato da ultimo dal regolamento (CE) n. 1899/2001 (GU L 261 del 29.9.2001, pag. 1)	29.1.2004
	Bulgaria Estonia Lituania Polonia	Impegno	Decisione 1999/71/CE (GU L 22 del 29.1.1999, pag. 71) modificato da ultimo dalla decisione 2001/707/CE (GU L 261 del 29.9.2001, pag. 65)	

⁽¹⁾ GU C 100 del 26.4.2003, pag. 11.

⁽²⁾ GU L 56 del 6.3.1996, pag. 1, modificato da ultimo dal regolamento (CE) n. 1972/2002 del Consiglio (GU L 305 del 7.11.2002, pag. 1).