

Vu la décision du Comité de l'assurance soins de santé du Service des soins de santé de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité du 11 septembre 2000;

Vu la proposition faite le 18 septembre 2000 par le Conseil général de l'assurance soins de santé du Service des soins de santé de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité;

Vu l'avis de l'Inspection des Finances, donné le 20 novembre 2000;

Vu l'accord du Ministre du Budget, donné le 7 décembre 2000;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973 notamment l'article 3, § 1^{er} modifié par les lois des 9 août 1980, 16 juin 1989 et 4 juillet 1989;

Vu l'urgence;

Considérant que dans l'intérêt des bénéficiaires il importe que les dispositions du présent arrêté soient prises et publiées au plus tôt;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de l'avis de Nos Ministres qui en ont délibéré en Conseil,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. Dans l'article 1^{er} de l'arrêté royal du 13 mars 2000 portant, pour 2000, exécution des dispositions de l'article 71 de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, le montant de "9.225,6 millions de BEF" est remplacé par "8.970,2 millions de BEF".

Art. 2. Le présent arrêté produit ses effets le 1^{er} janvier 2000.

Art. 3. Notre Ministre des Affaires sociales est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 15 janvier 2001.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales et des Pensions,
F. VANDENBROUCKE

Gelet op de beslissing van het Comité van de verzekering voor geneeskundige verzorging van de Dienst voor geneeskundige verzorging van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering van 11 september 2000;

Gelet op het voorstel gedaan op 18 september 2000 door de Algemene raad van de verzekering voor geneeskundige verzorging van de Dienst voor geneeskundige verzorging van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering;

Gelet op het advies van de Inspectie van Financiën, gegeven op 20 november 2000;

Gelet op de akkoordbevinding van de Minister van Begroting, gegeven op 7 december 2000;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd bij de wetten van 9 augustus 1980, 16 juni 1989 en 4 juli 1989;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat in het belang van de rechthebbenden de bepalingen van dit besluit binnen de kortst mogelijke tijd moeten genomen en bekendgemaakt worden;

Op voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en op het advies van Onze in Raad vergaderde Ministers,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. In artikel 1 van het koninklijk besluit van 13 maart 2000 tot uitvoering, voor 2000, van de bepalingen van artikel 71 van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994 wordt het bedrag van "9.225,6 miljoen BEF" vervangen door "8.970,2 miljoen BEF".

Art. 2. Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 januari 2000.

Art. 3. Onze Minister van Sociale Zaken is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 15 januari 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken en Pensioenen,
F. VANDENBROUCKE

F. 2001 — 1072

[C - 2001/22145]

5 FEVRIER 2001. — Arrêté royal approuvant le texte révisé du chapitre général 5.2.8. « Réduction du risque de transmission des agents infectieux responsables de l'encéphalopathie spongiforme animale par les produits médicaux. » de la troisième édition de la Pharmacopée européenne

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 4 juin 1969 portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 20 mai 1997 approuvant la Pharmacopée européenne, 3^{ème} édition;

Vu l'arrêté royal du 30 novembre 1998 approuvant le premier addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1998";

Vu l'arrêté royal du 25 janvier 2000 approuvant le deuxième addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1999";

Vu l'arrêté royal du 20 août 2000 approuvant le troisième addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2000";

Vu l'arrêté royal du 18 janvier 2001 approuvant le quatrième addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2001";

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1^{er}, remplacé par la loi du 9 août 1980 et modifié par les lois des 16 juin 1989, 4 juillet 1989 et 4 août 1996;

Vu l'urgence;

N. 2001 — 1072

[C - 2001/22145]

5 FEBRUARI 2001. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziene tekst van het algemene hoofdstuk 5.2.8. « Vermindering van het risico tot overdracht van infectieuze stoffen verantwoordelijk voor spongiforme encefalopathieën bij dieren, door medische producten. » van de derde uitgave van de Europese Farmacopée

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 4 juni 1969 houdende goedkeuring van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopée, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 20 mei 1997 tot goedkeuring van de Europese Farmacopée, 3de uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 november 1998 tot goedkeuring van het eerste addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopée, getiteld "ADDENDUM 1998";

Gelet op het koninklijk besluit van 25 januari 2000 tot goedkeuring van het tweede addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopée, getiteld "ADDENDUM 1999";

Gelet op het koninklijk besluit van 20 augustus 2000 tot goedkeuring van het derde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopée, getiteld "ADDENDUM 2000";

Gelet op het koninklijk besluit van 18 januari 2001 tot goedkeuring van het vierde addendum bij de 3^{de} uitgave van de Europese Farmacopée, getiteld "ADDENDUM 2001";

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, vervangen bij de wet van 9 augustus 1980 en gewijzigd bij de wetten van 16 juni 1989, 4 juli 1989 en 4 augustus 1996;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Considérant qu'il convient en vertu de l'alinéa (b) de l'article 1^{er} de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre au plus tôt en application les dispositions issues de la Résolution AP-CSP (00) 9 du Comité de Santé publique du Conseil de l'Europe (Accord partiel) afin de ne pas entraver la libre circulation des médicaments; que ces dispositions doivent être mises en application le 1^{er} janvier 2001;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. Le texte révisé du chapitre général 5.2.8. *Réduction du risque de transmission des agents infectieux responsables de l'encéphalopathie spongiforme animale par les produits médicaux*, de la troisième édition de la Pharmacopée européenne, arrêté par la Commission européenne de Pharmacopée et repris dans l'annexe I du présent arrêté, est approuvé et remplace le texte correspondant précédemment publié.

Art. 2. Le présent arrêté produit ses effets le 1^{er} janvier 2001.

Art. 3. Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'environnement est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 5 février 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,
Mme M. AELVOET

Overwegende dat krachtens alinea (b) van artikel 1 van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de beschikkingen die voortvloeien uit de Resolutie AP-CSP (00) 9 van het Volksgezondheidscomité van de Raad van Europa (Gedeeltelijk Akkoord) zo spoedig mogelijk toe te passen ten einde het vrije verkeer van geneesmiddelen niet te hinderen; dat deze beschikkingen van toepassing moeten gemaakt worden op 1 januari 2001;

Op de voordracht van Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De herziene tekst van het algemene hoofdstuk 5.2.8. *Vermindering van het risico tot overdracht van infectieuze stoffen verantwoordelijk voor spongiforme encefalopathieën bij dieren, door medische producten*, van de derde uitgave van de Europese Farmacopee, vastgelegd door de Europese Farmacopeecommissie en vermeld in bijlage I van dit besluit, is goedgekeurd en vervangt de overeenstemmende voordien gepubliceerde tekst.

Art. 2. Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 januari 2001.

Art. 3. Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 5 februari 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,
Mevr. M. AELVOET

Annexe I

5.2.8. REDUCTION DU RISQUE DE TRANSMISSION DES AGENTS INFECTIEUX RESPONSABLES DE L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME ANIMALE PAR LES PRODUITS MEDICAUX

1. REMARQUES D'ORDRE GENERAL
2. PORTEE DU CHAPITRE GENERAL
3. FABRICATION ET RECUEIL DES MATIERES PREMIERES

- 3.1. Animaux utilisés comme sources de matières premières
- 3.2. Parties d'animaux, liquides corporels et sécrétions utilisés comme matières premières
- 3.3. Validation du procédé
- 3.4. Age des animaux
- 3.5. Produits spécifiques

4. CONCLUSION

1. REMARQUES D'ORDRE GENERAL

La famille des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), inclut la tremblante du mouton et des chèvres, l'encéphalopathie spongiforme des cervidés, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ainsi que, chez l'homme, le kuru et la maladie de Creutzfeldt Jakob (MCJ). Les agents transmissibles responsables de ces maladies se répliquent chez les individus infectés, généralement sans signe d'infection détectable par les méthodes actuelles de diagnostic *in vivo*. Après des périodes d'incubation pouvant atteindre plusieurs années, les agents déclenchent la maladie qui entraîne la mort de l'individu. Aucune solution thérapeutique n'est connue.

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

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

Les humains ont été exposés naturellement à l'agent infectieux de la tremblante du mouton depuis au moins 200 ans, mais aucune des vastes études épidémiologiques réalisées n'a permis de déceler des signes de transmission de la tremblante aux humains. L'ESB a été pour la première fois notifiée au Royaume-Uni en 1986. Un grand nombre de bovins et de troupeaux individuels ont été affectés. Il est clair que l'ESB est une infection transmise par la nourriture. Des cas d'ESB sont apparus dans d'autres pays, soit chez des animaux importés du Royaume Uni, soit chez des animaux indigènes. Dans la mesure où les propriétés biologiques de l'agent causal de l'ESB diffèrent de celles de l'agent de la tremblante, il est concevable que les barrières entre espèces diffèrent également. Il existe des indices probants démontrant que la nouvelle variante de la MCJ est due à l'agent responsable de l'ESB chez les bovins.

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

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

2. PORTEE DU CHAPITRE GENERAL

Ce chapitre général considère les implications de l'EST vis-à-vis des médicaments et les mesures à prendre pour réduire autant que possible le risque de transmission lié à leur utilisation. Ce chapitre s'applique donc aux produits d'origine animale, particulièrement les produits obtenus à partir de ruminants, utilisés pour la préparation de :

- substances actives,
- excipients,
- matières premières utilisées dans la fabrication (par exemple : sérum-albumine bovine, enzymes, milieux de culture, y compris ceux qui servent à préparer des banques de cellules de travail ou de nouvelles banques de cellules mères).

Ce chapitre général s'applique également aux produits entrant en contact direct avec les équipements utilisés lors de la fabrication (et étant donc potentiellement contaminants), par exemple, dans les milieux d'essai utilisés lors de la validation de l'usine et des équipements.

Ce chapitre général se rapporte aux produits issus de tous les ruminants. Les mesures proposées sont surtout applicables aux produits issus de bovins et il peut être nécessaire de les adapter pour les produits issus de moutons, de chèvres et d'autres espèces dont la susceptibilité aux EST, autrement que par épreuve expérimentale, est établie.

Au vu des connaissances scientifiques actuelles, le lait ne présente probablement aucun risque de contamination EST, quelque soit son origine géographique. Par conséquent, le lait et les matières exclusivement dérivées du lait sont exclues du champ d'application du chapitre général, à condition que le lait provienne d'animaux sains et satisfasse aux mêmes conditions que le lait recueilli pour la consommation humaine. Les dérivés du lait de ruminants préparés à l'aide d'autres matières issues de ruminants (par exemple, hydrolysats pancréatiques de caséine) ne sont pas exclus du champ d'application du chapitre général du fait de l'utilisation de ces matières supplémentaires issues de ruminants.

Les dérivés de laine et de poils de ruminants, comme la lanoline, les alcools de laine, et les acides aminés sont également exclus du champ d'application du chapitre général, à condition que la laine et les poils soient prélevés sur des animaux vivants. Les dérivés de laine et de poils de ruminants préparés à l'aide d'autres matières issues de ruminants (enzymes pancréatiques, par exemple) ne sont pas exclus du champ d'application du chapitre général du fait de l'utilisation de ces matières supplémentaires issues de ruminants.

Ce chapitre général doit être lu en conjonction avec les différentes Décisions de la Commission des Communautés Européennes progressivement mises en application depuis 1991.

3. FABRICATION ET RECUEIL DES MATIERES PREMIERES.

Lorsque les fabricants de médicaments ont le choix entre l'utilisation de produits issus de ruminants ou non, l'utilisation de produits issus d'animaux non ruminants sera préférée. La substitution de matières premières issues de ruminants par des produits issus d'une autre espèce dont il est établi qu'elle souffre d'EST, ou peut être infectée expérimentalement par voie orale, n'est normalement pas acceptable.

Des détails doivent être fournis sur l'origine des produits (y compris l'origine géographique de l'animal) et sur les mesures prises pour réduire autant que possible le risque de transmission des agents transmissibles de l'EST. Le fabricant du médicament doit auditer le fournisseur de ces produits afin de garantir une origine et une manipulation conformes au présent chapitre général et aux systèmes appropriés de contrôle de la qualité.

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

- l'origine des animaux,
- la nature du tissu animal utilisé lors de la fabrication,
- le(s) procédé(s) de production.

Aucune de ces approches ne pouvant nécessairement établir à elle seule la sécurité au regard du risque d'EST, il peut être nécessaire d'avoir recours aux trois approches complémentaires mentionnées ci-dessus pour réduire autant que possible le risque de contamination.

3.1. Animaux utilisés comme sources de matières premières

Une sélection minutieuse des matières premières constitue le critère le plus important vis-à-vis de la sécurité au regard du risque EST associé aux médicaments.

3.1.1. Les matières premières les plus satisfaisantes proviennent de pays dans lesquels aucun cas d'ESB n'a été rapporté et dans lesquels :

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

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

- l'importation de bovins originaires de pays présentant une incidence élevée d'ESB,
- l'importation de bovins nés de femelles atteintes,
- l'utilisation d'aliments à base de viande et d'os pour nourrir les ruminants et contenant des protéines de ruminants ayant pour origine un pays présentant une incidence faible ou élevée d'ESB ou dont le statut est inconnu.

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

- les carcasses de tous les animaux infectés sont détruites,
- la progéniture des femelles atteintes n'est pas utilisée,
- les protéines issues de mammifères sont interdites dans l'alimentation des ruminants.

Les animaux doivent être nés après l'entrée en vigueur de cette interdiction. Si la date de naissance des animaux est inconnue, la date de mise en application de cette interdiction et la période d'incubation de l'EST doivent être prises en considération pour évaluer la sécurité de la source d'approvisionnement.

Les troupeaux au sein desquels ont été déclarés des cas d'ESB ne sont pas utilisés pour l'approvisionnement.

3.1.3 Les matières premières provenant de pays à forte incidence d'ESB ne doivent pas être utilisées.

Parallèlement à ces mesures, les fabricants de médicaments doivent justifier leur stratégie d'approvisionnement vis-à-vis de la catégorie des matériaux, la quantité de produits de départ et l'utilisation prévue du médicament. Il est possible de bénéficier d'une marge de sûreté supplémentaire en se fournissant auprès de pays dans lesquels les matières premières sont issues de troupeaux bien surveillés.

3.2. Parties d'animaux, liquides corporels et sécrétions utilisés comme matières premières

Chez un animal infecté par une EST, les niveaux d'infectiosité varient selon les organes ou les sécrétions. En se basant sur les données relatives à la tremblante naturelle, les organes, tissus et sécrétions ont été classés en quatre groupes principaux présentant différents niveaux de risque potentiel, comme le montre le tableau 5.2.8.-1. Bien qu'il semble désormais établi que la répartition de l'infectiosité pour les bovins atteints d'ESB soit plus restreinte, la classification des tissus et liquides corporels dans le tableau doit toujours être utilisée pour la sélection des matières premières. Les catégories contenues dans le tableau n'ont qu'un caractère indicatif et il est important de noter les points suivants :

— la classification des tissus présentés dans le tableau 5.2.8.-1 est basée sur le titrage de l'infectiosité chez la souris par voie intracérébrale. Dans des modèles expérimentaux utilisant des souches adaptées aux animaux de laboratoire, des titres plus élevés et une classification des tissus légèrement différente peuvent être observés,

— dans certaines situations, il peut se produire une contamination croisée entre tissus appartenant à des catégories d'infectiosité différentes. Les risques potentiels dépendront des circonstances dans lesquelles les tissus sont prélevés, notamment du contact entre des produits d'un groupe à risque faible avec ceux d'un groupe à risque élevé. Ainsi, la contamination croisée entre certains tissus risque d'être accrue si les animaux infectés sont abattus à l'aide d'un matador ou si le cerveau et/ou la moelle épinière sont débités à la scie. Le risque de contamination croisée sera réduit si les liquides organiques sont recueillis avec un minimum de lésions tissulaires, si les éléments cellulaires en sont retirés et si le sang fœtal est recueilli en évitant toute contamination par des tissus de la mère ou du fœtus comme le placenta ou les liquides amniotique et allantoïdien,

— le risque dû à la contamination croisée dépendra de plusieurs facteurs complémentaires tels que :

- les précautions prises pour éviter toute contamination lors du recueil des tissus (voir ci-dessus),
- le niveau de contamination (quantité de tissu contaminant),
- la quantité de matière première à utiliser,
- le traitement auquel sera soumise la matière première au cours du procédé de fabrication.

Les fabricants de médicaments doivent présenter une estimation du risque.

Tableau 5.2.8.-1. — *Titres infectieux relatifs de la tremblante dans les tissus et les liquides organiques de moutons et de chèvres naturellement infectés et présentant une tremblante clinique* ⁽¹⁾.

Catégorie I	Infectiosité élevée Cerveau, moelle épinière, (œil)
Catégorie II	Infectiosité moyenne iléon, ganglions lymphatiques, côlon proximal, rate, amygdales, (dure mère, épiphyse cérébrale, placenta), liquide céphalo-rachidien, hypophyse, glandes surrénales
Catégorie III	Infectiosité faible Côlon distal, muqueuse nasale, nerfs périphériques, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas, thymus
Catégorie IV	Infectiosité indétectable ⁽²⁾ caillot sanguin, fèces, cœur, reins, glandes mammaires, lait, ovaires, salive, glandes salivaires, vésicules séminales, sérum, muscles squelettiques, testicules, thyroïde, utérus, tissu fœtal, (bile, os ⁽³⁾), tissu cartilagineux, tissu conjonctif, poils, peau, urine)

3.3. Validation de procédé

Le contrôle de l'approvisionnement est le critère le plus important pour parvenir à une innocuité acceptable du produit, étant donné la résistance établie des agents des EST à la plupart des procédures d'inactivation.

Des études de validation de procédures de suppression/inactivation sont difficiles à interpréter car il est nécessaire de prendre en considération la nature du produit contaminé intentionnellement et sa pertinence vis-à-vis de la situation réelle, le protocole de l'étude (y compris la réduction d'échelle des procédés) et la méthode de détection de l'agent (dosage *in vitro* ou *in vivo*), après la surcharge du matériel infectieux et après traitement. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir parvenir à un accord concernant la méthodologie la plus appropriée pour les études de validation. Actuellement, les études de validation ne sont donc généralement pas exigées. Cependant, s'il est revendiqué que le procédé permet d'éliminer ou d'inactiver les agents des EST, cette revendication devra être justifiée par des études de validation appropriées. Les études de validation sont spécifiques au procédé.

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

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

Certaines procédures de production peuvent contribuer considérablement à la réduction du risque de contamination par EST, par exemple les procédures utilisées dans la fabrication de suif et de ses dérivés (voir ci-dessous).

3.4. Age des animaux

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

3.5. Produits spécifiques

— Le suif utilisé comme matière première dans la fabrication des dérivés du suif doit être produit selon une méthode au moins aussi robuste et rigoureuse que celles qui sont mentionnées dans les règlements internationaux. Les dérivés du suif, comme le glycérol et les acides gras qui sont fabriqués à partir de suif par des procédés rigoureux ont fait l'objet de considérations spécifiques et il est peu probable qu'ils soient infectieux. Des exemples de procédés rigoureux sont :

- la transestérification ou l'hydrolyse sous pression, à une température d'au moins 200 °C et pendant 20 min au moins (pour la production de glycérol, d'acides gras et d'esters d'acides gras).

- la saponification par NaOH 12 M (pour la fabrication de glycérol ou de savon) :
 - . production par lot : à une température d'au moins 95 °C et pendant au moins 3 h,
 - . production en continu : à une température d'au moins 140 °C, sous une pression de 2 bars (2000 hPa) et pendant au moins 8 minutes, ou l'équivalent.
- Gélatine :
 - Pour la gélatine produite à partir d'os de bovins ⁽⁴⁾, l'ensemble des paramètres suivants contribuera à l'innocuité du produit :
 - . l'origine géographique des animaux,
 - . les crânes et les moelles épinières présents dans la matière première ⁽⁵⁾ doivent être éliminés,
 - il est également recommandé d'exclure les vertèbres, en fonction de l'origine géographique des animaux,
 - la méthode de fabrication actuellement préférée est l'hydrolyse alcaline,
 - des systèmes tels que la certification ISO 9000 et l'HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) doivent être mis en application pour la surveillance du procédé de production et de la production par lot (définition du lot, séparation des lots, nettoyage entre les lots, etc...),
 - des procédures doivent être mises en place pour assurer la traçabilité et l'audit des fournisseurs des matières premières.
 - Pour la gélatine produite à partir de peau de bovins :
 - toute contamination croisée avec des substances potentiellement infectieuses doit être évitée.

Les fabricants de médicaments doivent présenter une estimation du risque.

4. CONCLUSION

L'estimation du risque associé à l'EST nécessite une prise en considération minutieuse de tous les paramètres cités, et l'option prioritaire doit être d'éviter d'utiliser des matières premières dérivées d'animaux dont la susceptibilité aux EST est établie (autrement que par épreuve expérimentale) dans les produits fabriqués par l'industrie pharmaceutique. L'acceptabilité d'un médicament contenant de telles matières premières ou pouvant, suite à sa fabrication, en contenir, dépendra d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels :

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

Les fabricants de médicaments d'origine animale sont responsables vis-à-vis de la sélection et de la justification de mesures adéquates. L'état de la science et des technologies doit être pris en considération.

En dépit de ce chapitre général, il est à souligner que les risques potentiels associés à un produit médical donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances du moment.

Ces indications doivent également être utilisées lors de l'évaluation du rapport risque/bénéfice de chaque produit.

Notes

(1) Les études de référence n'ont pas dosé les tissus entre parenthèses, mais l'infectiosité relative est indiquée par d'autres données sur les encéphalopathies spongiformes. Les matières premières non mentionnés peuvent être classées par analogie avec celles qui le sont, en se basant sur leur composition.

(2) Aucune infectiosité n'a été transmise chez des rongeurs suite à l'innoculation intracérébrale du matériel (jusqu'à 5 mg).

(3) Pour le crâne et les vertèbres, voir aussi le point 3.2. relatif à la contamination croisée.

(4) Sont ici considérés comme matière première les os avant dégraissage.

(5) La future distribution géographique des ESB/EST ne peut être prévue. Toute modification de la distribution géographique des ESB/EST pourrait entraîner, dans le pire des cas, le rappel des produits pharmaceutiques contenant de la gélatine. Etant donné le nombre important de produits médicaux contenant de la gélatine comme excipient et la durée de vie élevée de la gélatine à partir de sa production jusqu'à la date limite de conservation des produits pharmaceutiques, tout rappel aurait des conséquences dramatiques en termes d'approvisionnement en produits médicaux essentiels. Le crâne et la moelle épinière doivent donc être retirés des matières de la gélatine dérivée d'os de bovins quelle que soit l'origine géographique des animaux utilisés.

Bijlage

5.2.8. VERMINDERING VAN HET RISICO TOT OVERDRACHT VAN INFECTIEUZE STOFFEN VERANTWOORDELIJK VOOR SPONGIFORME ENCEFALOPATHIEËN BIJ DIEREN, DOOR MEDISCHE PRODUCTEN

1. ALGEMENE OPMERKINGEN
2. DRAAGWIJDTE VAN HET ALGEMENE HOOFDSTUK
3. PRODUCTIE EN VERZAMELEN VAN DE GRONDSTOFFEN
 - 3.1. Dieren gebruikt als bron van grondstoffen
 - 3.2. Delen van dieren, lichaamsvloeistoffen en secreties gebruikt als grondstof
 - 3.3. Validatie van het procédé
 - 3.4. Leeftijd van de dieren
 - 3.5. Specifieke producten

4. BESLUIT

1. ALGEMENE OPMERKINGEN.

Overdraagbare spongiforme encefalopathieën (OSE) omvatten scrapie bij schapen en geiten, spongiforme encefalopathie bij hertachtigen, spongiforme encefalopathieën bij runderen (BSE), evenals Kuru en de Ziekte van Creutzfeldt Jacob bij de mens (ZCJ). De overdraagbare agentia, verantwoordelijk voor deze ziekten, vermenigvuldigen zich bij de geïnfecteerde individuen in het algemeen zonder enig, met de huidige *in vivo* diagnostische methoden detecteerbaar, teken van infectie. Na een incubatieperiode die jaren kan beslaan, stellen de agentia de ziekte in werking die uiteindelijk leidt tot de dood van het individu. Geen enkele therapie is gekend.

De diagnose is gebaseerd op klinische tekens met *post mortem* bevestiging van typische cerebrale laesies, via histopathologie of detectie van, voor spongiforme encefalopathieën, specifieke fibrillaire eiwitten. Het aantonen van de besmettelijkheid via inoculatie van verdacht weefsel bij dieren van de doelgroep of in laboratoriumdieren kan ook worden gebruikt voor de bevestiging, maar de incubatieperiode bedraagt meerdere maanden of jaren. Iatrogene overdrachten van spongiforme encefalopathieën (te wijten aan een medische behandeling) werden gemeld. Bij het schaaap werd scrapie per ongeluk overgedragen als gevolg van het gebruik van een vaccin tegen het Louping III-virus dat bereid werd uit een mengsel van hersenen en milten van schapen, behandeld met formol, waarin per vergissing weefsel werd geïncorporeerd afkomstig van een met scrapie besmet schaap. Bij de mens zijn er gevallen van overdracht van de ZCJ gemeld. Deze laatste werden toegeschreven aan de herhaaldelijke parenterale toediening van groeihormoon en gonadotropine, afkomstig van de hypofyse van lijken. Er werden eveneens gevallen van ZCJ toegeschreven aan het gebruik van besmette instrumenten bij cerebrale chirurgie en de transplantatie van hersenvlies en van menselijk hoornvlies.

Er bestaat weinig informatie over de kenmerken van deze besmettelijke agentia. Ze zijn buitengewoon resistent tegen het merendeel van de chemische of fysische behandelingen, die in staat zijn de conventionele virussen te inactiveren. Zij brengen geen detecteerbare immuunresponsen aan het licht. Er bestaan natuurlijke barrières die de proliferatie van de infectie tussen de soorten beperken, maar deze kunnen worden overschreden in aangepaste omstandigheden, die in het algemeen afhangen van de soort, van de ontvangen dosis, van de weg van blootstelling en van het belang van de barrière tussen de soorten. Studies op laboratoriumdieren hebben aangetoond dat intracerebrale inoculatie de meest efficiënte weg is.

Mensen werden van nature blootgesteld aan de besmettelijke agentia van scrapie bij het schaap sedert minstens 200 jaar, maar niettegenstaande uitgebreide epidemiologische studies is er geen teken van overdracht van scrapie naar mensen vastgesteld. BSE was voor het eerst erkend in het Verenigd Koninkrijk in 1986. Een groot aantal runderen en individuele kuddeën zijn getroffen geworden. Het is duidelijk dat BSE een infectie is die wordt overgedragen via de voeding. In andere landen zijn BSE-gevallen aan het licht gekomen, zowel bij dieren geïmporteerd uit het Verenigd Koninkrijk als bij inheemse dieren. Voorzover de biologische eigenschappen van het BSE-agens verschillen van deze van scrapie, is het denkbaar dat de barrières tussen de soorten eveneens verschillen. Er bestaan overtuigende aanwijzingen die aantonen dat de nieuwe variant van de ZCJ te wijten is aan het agens, verantwoordelijk voor BSE bij runderen.

Het verschijnen van een nieuwe variant van de ZCJ bij de mens heeft de ongerustheid versterkt dat het infecterend agens van BSE kan worden overgedragen op de mens. Daarom is voorzichtigheid altijd geboden wanneer biologisch materiaal, afkomstig van soorten die op andere wijze dan door experimenteel onderzoek, getroffen zijn door deze ziekten, meer bepaald de runderen, wordt gebruikt voor de bereiding van medische producten.

Om deze reden moeten onderstaande aanbevelingen worden gevolgd om het risico op tot een minimum contaminatie te beperken. In weerwil van dit algemeen hoofdstuk, moet er worden onderlijnd dat de potentiële risico's verbonden aan een bepaald geneesmiddel, afzonderlijk in acht moeten worden genomen in het licht van de specifieke omstandigheden en de kennis van het ogenblik.

2. DRAAGWIJDTE VAN HET ALGEMENE HOOFDSTUK.

Dit algemene hoofdstuk beschouwt de gevolgen van de OSE ten opzichte van de geneesmiddelen, evenals de te nemen maatregelen om het risico tot overdracht verbonden aan hun gebruik, voor zover mogelijk, te minimaliseren. Dit hoofdstuk is dus van toepassing op producten van dierlijke oorsprong, meer bepaald producten afkomstig van herkauwers, gebruikt voor de bereiding van :

- actieve bestanddelen,
- hulpstoffen,
- grondstoffen gebruikt bij de productie (vb. serumalbumine afkomstig van runderen, enzymen, voedingsbodems, met inbegrip van deze die dienen om de uiteindelijke cellenwerkbank of de nieuwe moedercellenbanken te bereiden).

Dit algemene hoofdstuk is ook van toepassing op producten die in direct contact komen met de uitrusting die gebruikt wordt tijdens de productie (en dus potentieel contaminerend kunnen zijn), bijvoorbeeld de testmedia die worden gebruikt voor de validatie van de fabriek en de uitrusting.

Dit algemene hoofdstuk heeft betrekking op materialen afkomstig van alle herkauwers. De voorgestelde maatregelen zijn vooral van toepassing op materialen afkomstig van runderen en het kan nodig zijn deze aan te passen voor producten voortkomende van schapen, geiten en andere soorten, waarvoor de vatbaarheid voor OSE die op andere wijze dan door experimenteel onderzoek is.

In het licht van de huidige wetenschappelijke kennis en onafhankelijk van de geografische oorsprong is het onwaarschijnlijk dat melk enig risico vormt op BSE-besmetting. Om deze reden worden melk en uitsluitend van melk afgeleide producten niet beoogd door dit algemene hoofdstuk, op voorwaarde dat deze afkomstig is van gezonde dieren en voldoet aan dezelfde voorwaarden als melk voor menselijke consumptie. Producten, afgeleid van de melk van herkauwers, die worden bereid met behulp van andere stoffen, afkomstig van herkauwers (bijvoorbeeld pancreatinehydrolysaten van caseïne) worden niet uitgesloten van het toepassingsgebied van het algemene hoofdstuk gezien het gebruik van bijkomende stoffen die afkomstig zijn van herkauwers.

De producten, afgeleid van wol en haar van herkauwers, zoals lanoline, wolvetalcoholen en aminozuren worden evenmin beoogd door dit algemene hoofdstuk, op voorwaarde dat de wol en de haren afkomstig zijn van levende dieren. De producten, afgeleid van wol en haren van herkauwers die worden bereid met behulp van andere stoffen, afkomstig van herkauwers (bijv. enzymen afkomstig van de pancreas) zijn niet uitgesloten van het toepassingsgebied van het algemene hoofdstuk gezien het gebruik van bijkomende stoffen, die afkomstig zijn van herkauwers.

Dit algemene hoofdstuk moet worden gelezen samen met de verschillende beslissingen van de Commissie van de Europese Gemeenschap, die progressief in voege getreden zijn sinds 1991.

3. PRODUCTIE EN VERZAMELEN VAN DE GRONDSTOFFEN.

Waar de geneesmiddelenfabrikanten de keuze hebben tussen het gebruik van materiaal afkomstig van herkauwers of niet, zal het gebruik van materiaal afkomstig van niet-herkauwende dieren worden verkozen. Het vervangen van grondstoffen van herkauwers door producten, afkomstig van een andere soort waarvan is vastgesteld dat zij lijdt aan OSE, of experimenteel kan worden geïnfecteerd via orale weg, is normaal gezien niet aanvaardbaar.

Details moeten geleverd worden betreffende de oorsprong van de materialen (met inbegrip van de geografische afkomst van het dier) en de maatregelen die genomen zijn om het risico op overdracht van overdraagbare agentia van OSE zoveel mogelijk te beperken. De fabrikant van het geneesmiddel moet de leverancier van deze materialen controleren teneinde oorsprong en manipulatie van de grondstoffen te garanderen, in overeenstemming met het huidige algemene hoofdstuk en gepaste kwaliteitscontrolesystemen.

Het risico op overdracht van infecterende agentia kan significant worden verminderd door middel van een bepaald aantal enkele parameters, waaronder :

- de oorsprong van de dieren,
- de aard van het weefsel gebruikt bij de fabricatie,
- de productieprocedures.

Aangezien geen enkele van deze benaderingswijzen op zich de veiligheid kan bewerkstelligen wat betreft het BSE-risico kan het nodig zijn, beroep te doen op elk van de drie hierboven vermelde complementaire benaderingswijzen om het risico op contaminatie zoveel mogelijk te verminderen.

3.1. Dieren gebruikt als bron van grondstoffen.

Een zorgvuldige selectie van de grondstoffen is het belangrijkste veiligheids criterium voor de veiligheid ten opzichte van het BSE-risico dat de geneesmiddelen met zich meebrengen.

3.1.1. De meest geschikte grondstoffen zijn afkomstig uit landen waar geen enkel geval van BSE werd gerapporteerd en waarin :

- de notificatie verplicht is, en
- het klinische en biologische nazicht van verdachte gevallen verplicht is.

Een officiële certificatie van de oorsprong moet beschikbaar zijn. Bovendien is het noodzakelijk zich ervan te vergewissen dat elk risico tot infectie van BSE te wijten aan de volgende factoren, afwezig is :

- import van runderen afkomstig van landen die een verhoogde incidentie vertonen van BSE,
- import van runderen geboren uit aangetaste wijfjes,
- het gebruik van voedingsmiddelen op basis van vlees en beenderen voor het voederen van herkauwers die eiwitten bevatten van herkauwers, die afkomstig zijn uit een land dat een lage of hoge incidentie vertoont van BSE of waarvan het statuut onbekend is.

3.1.2. De producten mogen eveneens afkomstig zijn van landen waarin de incidentie van inheemse gevallen van BSE laag is en, wanneer bovenop rekening houdend met de factoren die beschreven zijn in paragraaf 3.1.1. :

- de karkassen van alle geïnfecteerde dieren vernietigd worden,
- de nakomelingen van getroffen wijfjes niet gebruikt worden,
- de eiwitten afkomstig van zoogdieren worden geweerd uit de voeding van herkauwers.

De dieren moeten geboren zijn na het in voege treden van dit verbod. Indien de geboortedatum van de dieren onbekend is moet de datum van het in voege treden van dit verbod en de incubatieperiode van de OSE in overweging worden genomen om de veiligheid van de bevoorradingsbron te evalueren.

De kudden waarin gevallen van BSE werden gerapporteerd worden niet gebruikt voor de bevoorrading.

3.1.3. Grondstoffen afkomstig van landen met een hoge incidentie van BSE mogen niet worden gebruikt.

Samen met deze maatregelen moeten de geneesmiddelenfabrikanten hun bevoorradingsstrategie rechtvaardigen ten opzichte van de categorie van materialen, de hoeveelheid uitgangsstoffen en het voorziene gebruik van het geneesmiddel. Men beschikt over een bijkomende veiligheidsmarge wanneer men zich bevoorraadt in landen, waar de grondstoffen afkomstig zijn van goed gecontroleerde kudden.

3.2. Delen van dieren, lichaamsvloeistoffen en secreties gebruikt als grondstof.

Bij een dier besmet met een OSE hebben de verschillende organen en secreties een verschillende graad van besmettelijkheid. Op basis van de gegevens over natuurlijke scrapie werden de organen, weefsels en secreties geklasseerd in vier hoofdgroepen die verschillende potentiële risiconiveaus tonen, zoals beschreven in tabel 5.2.8.-1. Hoewel het nu bekend is dat de verbreiding van de besmettelijkheid voor met BSE besmet vee beperkter blijkt te zijn, moet steeds de classificatie van de weefsels en lichaamsvloeistoffen in de tabel worden gebruikt voor de selectie van de grondstoffen. De categorieën in de tabel zijn enkel indicatief en het is belangrijk de volgende punten op te merken :

— De classificatie van de weefsels weergegeven in tabel 5.2.8.-1 is gesteund op de bepaling van de besmettelijkheid bij de muis via intracerebrale weg. In experimentele modellen die gebruik maken van stammen aangepast aan de laboratoriumdieren, kunnen hogere titers en een licht verschillende classificatie van de weefsels worden vastgesteld.

— In bepaalde omstandigheden kan zich een kruisbesmetting voordoen tussen weefsels die behoren tot categorieën met een verschillende besmettelijkheidsgraad. Het potentiële risico zal afhangen van de omstandigheden waarin de weefsels werden weggenomen, meer bepaald van het contact van producten uit een groep met laag risico met deze uit een groep met hoog risico. Dus de kruisbesmetting tussen sommige weefsels loopt het risico te worden verhoogd wanneer de geïnfecteerde dieren worden geslacht door middel van penetratieve hersenverlamming of indien de hersenen en/of het ruggenmerg doorgezaagd worden. Het risico op kruisbesmetting zal worden verminderd als de organische vloeistoffen worden verzameld met minimale weefselschade, als de cellulaire elementen eruit worden verwijderd en als het foetaal bloed wordt verzameld zonder besmetting met weefsel afkomstig van de moeder of de foetus, zoals de placenta of amnion- of allantoïdaal vocht.

- Het risico te wijten aan de kruisbesmetting zal afhangen van verschillende bijkomende factoren zoals :
 - de maatregelen genomen om elke besmetting te voorkomen bij het inzamelen van de weefsels (zie hierboven),
 - de besmettingsgraad (hoeveelheid contaminerend weefsel),
 - de hoeveelheid te gebruiken grondstof,
 - de behandeling waaraan de grondstof zal worden blootgesteld tijdens het productieproces.

De geneesmiddelenfabrikanten moeten een inschatting van het risico voorleggen.

Tabel 5.2.8.-1. — *Relatieve besmettelijkheidstijters van scrapie in weefsels en organische vloeistoffen van natuurlijk geïnfecteerde schapen en geiten met klinische scrapie* ⁽¹⁾.

Categorie I	Hoge besmettelijkheid Hersenen, ruggemerg, (oog)
Categorie II	Middelmatige besmettelijkheid Dunne darm, lymfeklieren, proximaal colon, milt, amandelen, (dura mater, cerebrale epifyse, placenta), cerebrospinaal vocht, hypofyse, bijnieren
Categorie III	Lage besmettelijkheid Distaal colon, neusslijmvliezen, perifere zenuwen, beenmerg, lever, longen, pancreas, thymus
Categorie IV	Niet-detecteerbare besmettelijkheid ⁽²⁾ Bloedklonters, faeces, hart, nieren, uiers, melk, eierstokken, speeksel, speekselklieren, zaadblaasjes, teelballen, serum, skeletspieren, testes, schildklier, baarmoeder, foetaal weefsel, (gal, beenderen ⁽³⁾ , kraakbeen, bindweefsel, haar, huid, urine)

3.3. Validatie van het procédé

De controle van de bevoorrading is het belangrijkste criterium voor het verkrijgen van een aanvaardbare onschadelijkheid van het product gezien de bewezen resistentie van de OSE-agentia aan het merendeel van de inactiveringsprocedures.

Validatie-onderzoeken van verwijderings- of inactiveringsprocedures zijn moeilijk te interpreteren aangezien het noodzakelijk is de aard van het materiaal, dat opzettelijk gecontamineerd werd, in aanmerking te nemen en zijn relevantie ten opzichte van de reële situatie, het protocol van het onderzoek (met inbegrip van de downscaling van de procédés) en de detectiemethode van het agens (*in vitro*- of *in vivo* gehaltebepaling) na opzettelijke contaminatie en na behandeling. Verder onderzoek is nodig om tot een akkoord te kunnen komen betreffende de meest geschikte methode voor de validatie-onderzoeken. Om die reden zijn momenteel validatie-onderzoeken dus niet algemeen vereist. Indien er echter wordt gesteld dat het procédé toelaat om OSE-agentia te verwijderen of te inactiveren, zal deze bewering moeten gestaafd worden met gepaste validatie-onderzoeken. De validatie-onderzoeken zijn specifiek voor een procédé.

Behalve de specifieke beperkingen die van toepassing zijn op de validatie-onderzoeken betreffende OSE en hun interpretatie, is de voornaamste hindernis de identificatie van de tussenstappen die de agentia van OSE doeltreffend zullen inactiveren of verwijderen tijdens de fabricatie van medische producten van biologische oorsprong. Geneesmiddelenfabrikanten worden aangezet om hun onderzoek naar de methodes voor verwijdering of inactivering verder te zetten, om de stappen/procédés te identificeren die inactivering of verwijdering van OSE-agentia zouden bevorderen.

In elk geval moet waar mogelijk een productieprocédé worden uitgewerkt, rekening houdend met de beschikbare informatie over de methodes die vermoedelijk efficiënt zijn voor de verwijdering of inactivering van de OSE-agentia.

Sommige productieprocédés kunnen aanzienlijk bijdragen tot het verlagen van het risico op OSE-besmetting, bijv. de procédés gebruikt bij de productie van talg en zijn derivaten (zie lager).

3.4. Leefijd van de dieren.

Gezien de besmettelijkheid van de OSE zich opstapelt gedurende een incubatieperiode van verschillende jaren, kan het voorzichtiger zijn zich te bevoorraden met jonge dieren.

3.5. Specifieke producten.

— Talg dat gebruikt wordt als grondstof voor de fabricatie van talgderivaten moet worden geproduceerd volgens een methode die minstens even robuust en streng is als deze die worden vermeld in de internationale reglementen. Talgderivaten zoals glycerol en vetzuren die worden bereid uit talg aan de hand van strenge procédés, werden onderworpen aan specifieke beschouwingen en het is weinig waarschijnlijk dat zij besmettelijk zijn. Voorbeelden van strenge procédés zijn :

- de transesterificatie of hydrolyse onder druk bij een temperatuur van tenminste 200 °C en gedurende minimum 20 min (voor de productie van glycerol, vetzuren en vetzuuresters),

- verzeeping met 12 M NaOH (voor de fabricatie van glycerol of zeep) :

. productie per partij : bij een temperatuur van tenminste 95 °C en gedurende minimum 3 uur,

. continue productie : bij een druk van 2 bar (2000 hPa) en een temperatuur van tenminste 140 °C gedurende minimum 8 min. of equivalent.

— Gelatine :

- Voor gelatine die wordt geproduceerd uit beenderen ⁽⁴⁾ van runderen zal het geheel van de volgende parameters bijdragen tot de onschadelijkheid van het product :

. de geografische oorsprong van de dieren,

. de schedels en het ruggenmerg aanwezig in de grondstof ⁽⁵⁾ moeten worden moeten verwijderd,

. het is eveneens aanbevolen om de wervels uit te sluiten in functie van de geografische oorsprong van de dieren,

. momenteel wordt de voorkeur gegeven aan de fabricatie via alkalische hydrolyse,

. systemen zoals ISO-9000-certificatie en HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) moeten in praktijk worden gebracht voor het toezicht op het productieprocédé en de partijafbakening (definitie van partij, scheiding van de partijen, reiniging tussen de partijen, enz.),

. procedures moeten worden opgesteld om de traceerbaarheid te garanderen en om de leveranciers van de grondstoffen te controleren.

— Voor gelatine geproduceerd uit runderhuid :

- elke kruisbesmetting met mogelijk besmettelijk materiaal moet worden vermeden.

De geneesmiddelenfabrikanten moeten een inschatting van het risico voorleggen.

4. BESLUIT

Het inschatten van het risico, verbonden aan de OSE vereist dat alle aangehaalde parameters zorgvuldig in acht worden genomen. Voor producten geproduceerd door de farmaceutische industrie moet de prioritaire optie erin bestaan, het gebruik te vermijden van grondstoffen die afkomstig zijn van dieren waarvan bewezen is dat zij vatbaar zijn voor OSE (anders dan bij experimenteel onderzoek). De aanvaardbaarheid van een geneesmiddel dat dergelijke grondstoffen bevat of kan bevatten, te wijten aan de fabricatie, zal afhangen van een aantal factoren, waaronder :

- gedocumenteerde en vastgestelde oorsprong van de dieren,
- de aard van het dierlijk weefsel gebruikt bij de fabricatie,
- de productieprocedures,
- de toedieningsweg,
- de hoeveelheid weefsel gebruikt in de medische producten,
- de maximale therapeutische dosis (dagelijkse dosis en duur van de behandeling),
- het voorziene gebruik van het product.

De fabrikanten van geneesmiddelen van dierlijke oorsprong zijn verantwoordelijk voor de selectie en de rechtvaardiging van gepaste maatregelen. De stand van de wetenschap en technologie moet in aanmerking genomen worden.

Niettegenstaande dit algemene hoofdstuk valt het te onderlijnen dat de potentiële risico's verbonden aan een gegeven medisch product individueel in aanmerking moeten worden genomen in het licht van specifieke omstandigheden en de huidige kennis.

Deze richtlijnen moeten ook worden gebruikt bij de evaluatie van de risico/voordeel verhouding van elk product.

Nota's

(1) De weefsels tussen haakjes werden niet gedoseerd in de referentiestudies, maar hun relatieve besmettelijkheid is aangegeven door andere gegevens over spongiforme encefalopathieën. De niet vermelde grondstoffen kunnen worden geclassificeerd naar analogie met deze die vermeld zijn op basis van hun samenstelling.

(2) Geen enkele besmettelijkheid werd overgedragen bij knaagdieren na intracerebrale inoculatie van het materiaal (tot 5 mg).

(3) Voor schedel en wervels zie ook punt 3.2, betreffende kruisbesmetting.

(4) Als grondstof worden hier de beenderen voor het ontvetten beschouwd.

(5) De toekomstige geografische verspreiding van BSE/OSE kan niet worden voorspeld. Elke wijziging in geografische verdeling van BSE/OSE kan in het slechtste geval leiden tot het terugroepen van de farmaceutische producten die gelatine bevatten. Gezien het grote aantal medische producten dat gelatine als vulmiddel bevat en de aanzienlijke tijd tussen de productie en het einde van de houdbaarheidsstermijn van de farmaceutische producten, zou elke terugroeping dramatische gevolgen hebben voor de bevoorrading van essentiële medische producten. Daarom moeten de schedel en het ruggenmerg worden verwijderd uit de grondstoffen voor de bereiding van gelatine uit runderbeenderen, welke ook de geografische oorsprong van de gebruikte dieren moge zijn.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 5 février 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,
Mme M. AELVOET

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 5 februari 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,
Mevr. M. AELVOET

F. 2001 — 1073

[C - 2001/22260]

19 FEVRIER 2001. — Arrêté royal fixant la valeur de X pour l'année 1993, en application de l'article 61 de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, notamment l'article 61, § 12, alinéa 3, modifié par la loi du 22 février 1998;

Vu la loi du 26 juin 1992 portant des dispositions sociales et diverses, notamment l'article 22, § 2;

Vu l'avis du Conseil général de l'assurance soins de santé, émis le 27 mars 2000;

Vu l'avis du Comité de l'assurance soins de santé, émis le 28 février 2000;

Vu l'avis du Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et des Pensions,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. La valeur de X, visée à l'article 61 de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, est pour l'année 1993 fixée à 0.

N. 2001 — 1073

[C - 2001/22260]

19 FEBRUARI 2001. — Koninklijk besluit tot vaststelling van de waarde X voor het jaar 1993, ter uitvoering van artikel 61 van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, inzonderheid op artikel 61, § 12, derde lid, gewijzigd bij de wet van 22 februari 1998;

Gelet op de wet van 26 juni 1992 houdende sociale en diverse bepalingen, inzonderheid op artikel 22, § 2;

Gelet op het advies van de Algemene Raad van de verzekering voor geneeskundige verzorging, uitgebracht op 27 maart 2000;

Gelet op het advies van het Comité van de verzekering voor geneeskundige verzorging, uitgebracht op 28 februari 2000;

Gelet op het advies van de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en Pensioenen,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De waarde van X, bedoeld in artikel 61 van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, wordt voor het jaar 1993 vastgesteld op 0.