



# MONITORUL OFICIAL

## AL

### ROMÂNIEI

Anul 174 (XVIII) — Nr. 835

PARTEA I  
LEGI, DECRETE, HOTĂRÂRI ȘI ALTE ACTE

Mărti, 10 octombrie 2006

#### SUMAR

<u>Nr.</u>	<u>Pagina</u>	<u>Nr.</u>	<u>Pagina</u>
HOTĂRÂRI ALE GUVERNULUI ROMÂNIEI		ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE	
1.374. — Hotărâre pentru modificarea art. 1 alin. (2) din Hotărârea Guvernului nr. 373/2002 privind organizarea și funcționarea Autorității Naționale de Reglementare pentru Serviciile Publice de Gospodărie Comunală — A.N.R.S.C. ....	1-2	1.201. — Ordin al ministrului sănătății publice pentru aprobarea Ghidului privind reducerea riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman .....	3-15
DECIZII ALE PRIMULUI-MINISTRU		ACTE ALE CAMEREI AUDITORILOR FINANCIARI DIN ROMÂNIA	
184. — Decizie privind constituirea Comisiei pregătitoare a ședinței comune a Guvernelor României și Republicii Ungare .....	2	72. — Hotărâre privind periodicitatea desfășurării congreselor profesiei de auditor financiar din România .....	15
185. — Decizie privind constatarea încetării mandatului vicepreședintelui Autorității Naționale de Reglementare în Domeniul Gazelor Naturale, domnul Mircea Lupu .....	2-3	ACTE ALE BĂNCII NAȚIONALE A ROMÂNIEI	
186. — Decizie privind constatarea încetării raporturilor de serviciu ale domnului George Diga, secretar general al Ministerului Sănătății Publice .....	3	19. — Circulară privind nivelul ratei dobânzii de referință a Băncii Naționale a României valabil în luna octombrie 2006 .....	16

## HOTĂRÂRI ALE GUVERNULUI ROMÂNIEI

### GUVERNUL ROMÂNIEI

#### HOTĂRÂRE

**pentru modificarea art. 1 alin. (2) din Hotărârea Guvernului nr. 373/2002 privind organizarea și funcționarea Autorității Naționale de Reglementare pentru Serviciile Publice de Gospodărie Comunală — A.N.R.S.C.**

În temeiul art. 108 din Constituția României, republicată,

**Guvernul României** adoptă prezenta hotărâre.

**Articol unic.** — Alineatul (2) al articolului 1 din Hotărârea Guvernului nr. 373/2002 privind organizarea și funcționarea Autorității Naționale de Reglementare pentru Serviciile Publice de Gospodărie Comunală — A.N.R.S.C., publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 272 din 23 aprilie 2002, cu modificările și

completările ulterioare, se modifică și va avea următorul cuprins:

„(2) A.N.R.S.C. are sediul central în municipiul București, str. Romulus nr. 6, sectorul 2.”

PRIM-MINISTRU  
**CĂLIN POPESCU-TĂRICEANU**

Contrasemnează:  
p. Șeful Cancelariei Primului-Ministru,  
**Ion-Mircea Plângu**  
Președintele Autorității Naționale de Reglementare  
pentru Serviciile Publice de Gospodărie Comunală,  
**Jeanina Preda**

București, 4 octombrie 2006.  
Nr. 1.374.

## DECIZII ALE PRIMULUI-MINISTRU

GUVERNUL ROMÂNIEI

PRIMUL-MINISTRU

### DECIZIE

#### privind constituirea Comisiei pregătitoare a ședinței comune a Guvernelor României și Republicii Ungare

În temeiul art. 19 din Legea nr. 90/2001 privind organizarea și funcționarea Guvernului României și a ministerelor, cu modificările și completările ulterioare,

**primul-ministru** emite prezenta decizie.

Art. 1. — (1) Se constituie Comisia pregătitoare a ședinței comune a Guvernelor României și Republicii Ungare, denumită în continuare *Comisia*, în următoarea componență:

- domnul Adrian Vierțiță — secretar de stat la Ministerul Afacerilor Externe;
- domnul Leonard Orban — secretar de stat la Ministerul Integrării Europene;
- domnul Attila-Zóltan Cseke — secretar de stat la Secretariatul General al Guvernului;
- domnul Constantin Dascălu — secretar de stat la Ministerul Transporturilor, Construcțiilor și Turismului;
- domnul Attila Szász — consilier de stat al ministrului de stat pentru coordonarea activităților din domeniile culturii, învățământului și integrării europene.

(2) Activitatea Comisiei este coordonată de reprezentantul Secretariatului General al Guvernului.

Art. 2. — Până la data de 20 octombrie 2006, Comisia va prezenta Guvernului:

- a) o informare privind stadiul realizării măsurilor convenite de Guvernele României și Republicii Ungare cu ocazia ședinței comune care a avut loc la București în data de 20 octombrie 2005;
- b) propunerea părții române privind Agenda de lucru a următoarei ședințe comune a Guvernelor României și Republicii Ungare.

Art. 3. — În vederea îndeplinirii sarcinilor care îi revin potrivit art. 2, Comisia colaborează cu ministerele și cu celelalte organe de specialitate ale administrației publice centrale, care au obligația de a-i furniza cu promptitudine datele și informațiile solicitate.

PRIM-MINISTRU  
**CĂLIN POPESCU-TĂRICEANU**

Contrasemnează:  
p. Șeful Cancelariei Primului-Ministru,  
**Ion-Mircea Plângu**

București, 5 octombrie 2006.  
Nr. 184.

GUVERNUL ROMÂNIEI

PRIMUL-MINISTRU

### DECIZIE

#### privind constatarea încetării mandatului vicepreședintelui Autorității Naționale de Reglementare în Domeniul Gazelor Naturale, domnul Mircea Lupu

Având în vedere Adresa nr. 4.380 din 2 octombrie 2006 prin care președintele Autorității Naționale de Reglementare în Domeniul Gazelor Naturale (ANRGN) aduce la cunoștință faptul că mandatul vicepreședintelui ANRGN, domnul Mircea Lupu, numit prin Decizia primului-ministru nr. 48/2006, încetează prin demisie, începând cu data de 1 octombrie 2006,

în temeiul art. 19 din Legea nr. 90/2001 privind organizarea și funcționarea Guvernului României și a ministerelor, cu modificările și completările ulterioare, precum și al art. 10 alin. (1) și alin. (3) lit. a) din Legea gazelor nr. 351/2004, cu modificările și completările ulterioare,

**primul-ministru** emite prezenta decizie.

Articol unic. — Se constată încetarea mandatului Domeniul Gazelor Naturale, domnul Mircea Lupu, începând cu data de 1 octombrie 2006.

PRIM-MINISTRU  
**CĂLIN POPESCU-TĂRICEANU**

Contrasemnează:  
p. Șeful Cămarilor Primului-Ministru,  
**Ion-Mircea Plângu**

București, 5 octombrie 2006.  
Nr. 185.

**GUVERNUL ROMÂNIEI**  
**PRIMUL-MINISTRU**

### **DECIZIE**

#### **privind constatarea încetării raporturilor de serviciu ale domnului George Diga, secretar general al Ministerului Sănătății Publice**

Având în vedere Solicitarea domnului George Diga, secretar general al Ministerului Sănătății Publice, înregistrată sub nr. E.N. 4.099 din 14 septembrie 2006, aprobată de ministrul sănătății publice, referitoare la încetarea raporturilor de serviciu, prin acordul părților, începând cu data de 15 septembrie 2006,

în temeiul art. 19 din Legea nr. 90/2001 privind organizarea și funcționarea Guvernului României și a ministerelor, cu modificările și completările ulterioare, precum și al art. 18 alin. (1) lit. b) și al art. 84 lit. b) din Legea nr. 188/1999 privind Statutul funcționarilor publici, republicată, cu modificările ulterioare,

**primul-ministru** emite prezenta decizie.

Articol unic. — Se constată încetarea raporturilor de al Ministerului Sănătății Publice, începând cu data de serviciu ale domnului George Diga, secretar general 15 septembrie 2006.

PRIM-MINISTRU  
**CĂLIN POPESCU-TĂRICEANU**

Contrasemnează:  
p. Șeful Cămarilor Primului-Ministru,  
**Ion-Mircea Plângu**

București, 5 octombrie 2006.  
Nr. 186.

## **ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE

### **ORDIN**

#### **pentru aprobarea Ghidului privind reducerea riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman**

Având în vedere:

- prevederile titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății;
- Ordonanța Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 862/2006 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Publice, văzând Referatul de aprobare al Direcției farmaceutice nr. E.N. 4.709/2006,

**ministrul sănătății publice** emite următorul ordin:

Art. 1. — Se aprobă Ghidul privind reducerea riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman, potrivit anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. — La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă orice dispoziție contrară.

Art. 3. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății publice,  
**Gheorghe Eugen Nicolăescu**

București, 2 octombrie 2006.  
Nr. 1.201.

*ANEXĂ*

## G H I D

### privind reducerea riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman

#### 1. Introducere

##### 1.1. Context științific

*Encefalopatiile spongiforme transmisibile (EST)* sunt maladii neurodegenerative cronice caracterizate prin acumularea unei izoforme anormale a unei glicoproteine celulare cunoscute ca PrP (sau proteina prion). Izoforma anormală a Prp (Prp<sup>Sc</sup>) se deosebește de Prp normală prin rezistența sa crescută la tratamentele denaturante prin protează sau căldură. Forma anormală Prp<sup>Sc</sup> este considerată de către mulți ca fiind agentul infecțios răspunzător de transmiterea EST.

EST la animale includ:

- encefalopatia spongiformă bovină (ESB), la bovine;
- scrapie la oi și capre;
- boala cașectizantă cronică a cervideelor (cerbi și elani);
- encefalopatia transmisibilă a nurcilor de crescătorie;
- encefalopatia spongiformă felină (ESF) la pisicile domestice și la felinele mari ținute în captivitate;
- encefalopatia spongiformă la unguștele exotice în grădinile zoologice.

La om, encefalopatiile spongiforme includ diferitele forme ale maladiei Creutzfeldt-Jakob (*MCJ*), Kuru, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker (*GSS*) și Insomnia Fatală Familială (*IFF*).

Au fost semnalate cazuri de transmitere iatrogenă a encefalopatiilor spongiforme. La oaie, scrapia a fost transmisă accidental, ca urmare a utilizării unui vaccin împotriva virusului Louping I11, preparat dintr-un amestec de creier și splină ovină, tratate cu formaldehidă, în care fuseseră încorporate din neatenție materiale provenind de la oi infectate. La om au fost raportate cazuri de transmitere a MCJ care au fost atribuite administrării parenterale a hormonului de creștere și a gonadotropinei, obținute din hipofize provenite de la cadavre umane. Unele cazuri de MCJ au fost atribuite și utilizării instrumentelor contaminate în chirurgia cerebrală și în transplanturile de meninge și de cornee umane.

Câțiva factori acționează ca bariere naturale care limitează transmiterea EST între specii. Transmisibilitatea este afectată de specia de origine, de sușa și doza de prion, calea de expunere și, la anumite specii, de alela gazdă a genei PrP. Barierele între specii pot fi trecute în circumstanțe corespunzătoare.

ESB a fost recunoscută pentru prima dată în Marea Britanie în anul 1986. A fost afectat un număr mare de bovine și de turme individuale. Este clar faptul că ESB este o maladie transmisă prin hrană și că este asociată unei alimentații bazate pe carne și făină de oase provenind de la animale afectate de EST. Unele cazuri de ESB au apărut și în alte țări, fie la animale importate din Marea Britanie, fie la animale indigene. Există dovezi convingătoare că noua variantă a maladiei Creutzfeldt-Jakob (*vMCJ*) este cauzată de agentul responsabil de ESB la bovine. De aceea continuă să fie justificată o prudență permanentă în cazul în care materii biologice provenite de la specii afectate în mod natural de aceste maladii, cu deosebire specia bovină, sunt utilizate la fabricarea medicamentelor.

Scrapia este răspândită la nivel mondial și au apărut cazuri în cele mai multe țări europene. Scrapia are cea mai

mare incidență în Marea Britanie. Deși oamenii au fost expuși de peste 200 de ani la scrapie apărută în mod natural la oi, nicio dovadă epidemiologică nu permite stabilirea unei legături directe între scrapie și formele umane de encefalopatii spongiforme. Subzistă totuși riscul teoretic și în prezent necuantificabil ca oile să fi fost hrănite cu suplimente alimentare proteice contaminate cu ESB. Dacă o astfel de alimentație cauzează o infecție recidivantă la oi, aceasta poate fi diagnosticată ca scrapie la oi și poate constitui un risc de EST umane. În plus, trebuie admis că orice agent ESB introdus în populația rumegătoarelor mici prin intermediul unei alimentații contaminate este susceptibil de a fi reciclat și amplificat.

##### 1.2. Conformitatea cu reglementările

**Evaluarea riscului.** — Dat fiind că utilizarea materiilor prime și a materialelor de start derivate din animale este inevitabilă pentru fabricarea anumitor medicamente și că eliminarea completă a riscului la sursă este rareori posibilă, măsurile luate pentru a gestiona riscul de transmitere a EST animale pe calea medicamentelor vizează reducerea riscului la minimum mai curând decât eliminarea. În consecință, conformitatea cu reglementările se demonstrează printr-un rezultat favorabil al evaluării riscului, luându-se în considerare toți factorii relevanți identificați în prezentul ghid.

**Aspecte juridice.** — Prezentul ghid a căpătat putere de lege în baza anexei nr. I la Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului, modificată prin Directiva 2003/63/CE, referitoare la medicamentele de uz uman. Această directivă dispune ca solicitantii autorizației de punere pe piață a medicamentelor de uz uman să demonstreze că medicamentele sunt fabricate în conformitate cu versiunea cea mai recentă a prezentului ghid, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene. Această obligație continuă și după acordarea autorizației de punere pe piață.

Prin definiție, principiul materialelor cu risc specificat, definit în Regulamentul (CE) nr. 999/2001 al Parlamentului European și al Consiliului, nu se aplică medicamentelor. Utilizarea substanțelor derivate din țesuturile cu o infecțiozitate ridicată trebuie să fie deplin justificată după o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu.

Prezentul ghid trebuie citit în corelație cu diferite instrumente juridice comunitare, inclusiv cu deciziile Comisiei implementate în mod progresiv după anul 1991. După caz, referințele la aceste decizii sunt prezentate în text. Declarațiile de poziție și notele explicative ale Comitetului pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products = *CPMP*)<sup>1)</sup> și ale Comitetului pentru Medicamente Veterinare (Committee for Veterinary Medicinal Products = *CVMP*) sunt aplicabile în scopul demonstrării conformității cu reglementările, dacă nu se indică altfel în prezentul ghid.

O monografie generală intitulată „Produse cu risc de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale” figurează în Farmacopeea Europeană (*FE*). Această monografie face trimitere la un capitol general al FE care este identic cu prezentul ghid. Această monografie constituie baza care permite emiterea de certificate de conformitate, ca o procedură pentru demonstrarea conformității cu reglementările privind EST pentru substanțele și materialele

<sup>1)</sup> Într-un timp, acest comitet a fost înlocuit de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (*Committee for Human Medicinal Products* = CHMP).

utilizate în fabricarea medicamentelor de uz uman și veterinar.

**Clarificări aduse ghidului.** — Cum înțelegerea științifică a EST și, în special, a patogenzei bolii este în curs de dezvoltare, din când în când CHMP și Grupul său de lucru pentru biotehnologie, în colaborare cu CVMP și Grupul său de lucru pentru imunologie, pot fi solicitate în viitor să dezvolte îndrumări suplimentare sub forma unor declarații de poziție sau note explicative în scopul clarificării prezentului ghid. Aceste îndrumări suplimentare vor fi publicate de Comisie, vor fi postate pe web site-ul Agenției Europene pentru Evaluarea Medicamentelor (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products = EMEA\*) și vor fi luate în considerare în cadrul certificării de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentului (European Directorate for the Quality of Medicines = EDQM).

**Implementarea ghidului revizuit.** — În cazul tuturor medicamentelor autorizate în Uniunea Europeană a fost demonstrată conformitatea cu Ghidul privind reducerea riscului de transmitere a agenților infecțioși responsabili de encefalopatia spongiformă animală prin medicamentele de uz uman și veterinar (EMA/410/01-Rev.1), conform prevederilor juridice care figurează în anexa nr. I la Directiva 2001/82/CE (medicamente de uz veterinar) sau în Directiva 2001/83/CE, modificată prin Directiva 2003/63/CE (medicamente de uz uman). Ghidul revizuit trebuie aplicat prospectiv, adică pentru toate medicamentele care vor fi autorizate sau a căror autorizație de punere pe piață va fi reînnoită după data intrării în vigoare a prezentului ghid revizuit.

## 2. Domeniu de aplicare a ghidului

**Speciile de animale relevante pentru EST.** — Bovinele, oile, caprele și animalele care sunt în mod natural susceptibile la infecția cu agenții encefalopatiei spongiforme transmisibile sau susceptibile de a fi infectate pe cale orală, altele decât primatele umane<sup>2)</sup> sau neumane, sunt definite ca „specii de animale relevante pentru EST”<sup>3)</sup>.

**Materiale.** — Prezentul ghid se referă la materiale provenite de la „speciile animale relevante pentru EST”, utilizate la prepararea:

- substanțelor active;
- excipienților și adjuvanților;
- materiilor prime și de start, a reactivilor utilizați în procesul de fabricație (de exemplu: albumină serică bovină, enzime, medii de cultură, inclusiv cele pentru prepararea băncilor de celule „de lucru” sau a băncilor noi de celule „master” pentru medicamentele care fac obiectul unei noi autorizații de punere pe piață).

Prezentul ghid se aplică, de asemenea, materialelor care intră în contact direct cu echipamentele utilizate la fabricarea medicamentului sau care intră în contact cu medicamentul și care dispun de un potențial contaminant.

Materialele utilizate la calificarea unităților de producție și a echipamentelor, de exemplu mediile de cultură utilizate în testele de simulare a umplerii pentru validarea procesului de umplere aseptice, sunt considerate conforme cu prezentul ghid, cu condiția ca constituenții să provină din țesuturi cu infecțiozitate nedecelabilă (țesuturi de categoria C), pentru care a fost luat în considerare riscul de contaminare încrucișată cu țesuturile potențial infectate (vezi secțiunea 3.3) și care provin din țări din categoria GBR I/II (vezi secțiunea 3.2). Aceste informații trebuie să figureze în dosarul de autorizare de punere pe piață și să fie verificate în timpul inspecțiilor de rutină referitoare la buna practică de fabricație (BPF).

Alte materiale, de exemplu, agenții de curățare, de dedurizare și lubrifiantii care vin în contact cu medicamentul în procesul de fabricație, în faza finală sau la ambalarea primară sunt considerate conforme cu prezentul ghid dacă sunt derivate din sau în condițiile descrise la secțiunea a 6-a.

**Loturi de sămânță, bănci de celule și fermentație/fabricație de rutină.** — În ceea ce privește demonstrarea conformității cu reglementările, semințele master sau băncile de celule master care figurează în cererile de autorizare de punere pe piață prezentate după 1 iulie 2000 (pentru medicamentele de uz uman) sunt acoperite de prezentul ghid.

Semințele master și băncile de celule master:

- pentru antigene de vaccin;
- pentru un medicament obținut prin biotehnologie în sensul părții A a anexei la Regulamentul Consiliului (CEE) nr. 2.309/93\*\*);

— pentru alte medicamente care utilizează loturi de semințe și sisteme de bănci de celule în fabricarea lor, care au făcut deja obiectul unei aprobări pentru fabricarea unui constituent al unui medicament autorizat, sunt considerate în conformitate cu prezentul ghid, chiar dacă sunt încorporate în cereri de autorizare de punere pe piață prezentate după 1 iulie 2000 (pentru medicamentele de uz uman).

Pentru băncile de celule master și de semințe master, stabilite înainte de 1 iulie 2000 (pentru medicamentele de uz uman), dar încă neautorizate drept constituent al unui medicament, trebuie să se demonstreze că îndeplinesc cerințele prezentului ghid. Dacă pentru unele materii prime sau de start ori pentru unii reactivi utilizați pentru stabilirea acestor semințe sau bănci de celule nu sunt disponibile dovezile documentate complete, solicitantul trebuie să prezinte o evaluare a riscului descrisă la secțiunea 4.

Semințele de lucru sau băncile de celule stabilite, utilizate pentru fabricarea medicamentelor autorizate înainte de 1 iulie 2000 (pentru medicamentele de uz uman), care au făcut obiectul unei evaluări a riscului, condusă în mod corespunzător de către autoritatea competentă a statelor membre sau de către EMEA și declarată acceptabilă, trebuie considerate, de asemenea, a fi conforme.

Totuși, dacă materialele provenite din „speciile de animale relevante pentru EST” sunt utilizate în procedee de fermentație/fabricație de rutină sau în stabilirea semințelor de lucru ori a băncilor de celule de lucru, solicitantul trebuie să demonstreze că acestea îndeplinesc cerințele prezentului ghid.

## 3. Considerații de ordin general

### 3.1. Principii științifice pentru reducerea riscului

Când producătorii au posibilitatea să aleagă, este preferată utilizarea materialelor care provin din „specii animale nerelevante pentru EST” sau a materialelor de origine neanimală. Justificarea utilizării de materiale derivate din „speciile de animale relevante pentru EST” mai curând decât de materiale care provin din „speciile de animale nerelevante pentru EST” sau de origine neanimală va trebui furnizată. Dacă materiile din „speciile de animale relevante pentru EST” vor trebui utilizate, atunci trebuie luate în considerare toate măsurile pentru a reduce riscul transmiterii EST.

Testele de diagnosticare ușor aplicabile pentru determinarea infecțiozității EST *in vivo* nu sunt încă disponibile. Diagnosticul se bazează pe confirmarea *post-mortem* a leziunilor cerebrale caracteristice, prin histopatologie și/sau prin detectarea PrP<sup>Sc</sup> prin tehnica Western Blot sau imunodozaj. Demonstrarea infecțiozității prin inocularea țesuturilor suspecte la unele specii-țintă sau la

\*) Între timp, această denumire a fost înlocuită cu Agenția Europeană a Medicamentelor (European Medicines Agency, cu păstrarea acronimului EMEA).

<sup>2)</sup> Ghiduri și declarații de poziție au fost publicate de Comitetul pentru Medicamente Brevetate și de Grupul său de lucru pentru biotehnologie pentru medicamentele derivate din țesuturi umane în privința MCJ și a vMCJ. Aceste explicații pot fi accesate pe web site-ul <http://www.emea.eu.int>.

<sup>3)</sup> Porcii și păsările, specii animale de un interes deosebit pentru fabricarea medicamentelor, nu sunt sensibile la infecția naturală pe cale orală. De aceea, acestea nu sunt specii relevante în înțelesul prezentului ghid. Tot așa, câinii, iepurii și peștii nu reprezintă nici ei animale relevante pentru EST în sensul prezentului ghid.

\*\*\*) Între timp, acest regulament a fost înlocuit cu Regulamentul Parlamentului European și al Consiliului (CE) nr. 726/2004.



animale de laborator poate fi, de asemenea, utilizată pentru confirmare. Totuși, datorită perioadelor lungi de incubație pentru toate EST, rezultatele testelor *in vivo* nu sunt disponibile decât după mai multe luni sau mai mulți ani.

Utilizarea mai multor teste de diagnosticare *in vivo* capabile să detecteze PrP<sup>Sc</sup> în probele de creier provenind de la animale infectate a fost aprobată, dar aceste teste sunt în cea mai mare măsură mai puțin sensibile decât dozarea infecțiozității *in vivo*. Totuși, depistarea animalelor-sursă prin determinări *in vitro* poate împiedica utilizarea animalelor în stadiile finale de incubație a maladiei și poate furniza informații asupra statutului epidemiologic al unei țări sau regiuni.

Reducerea riscului de transmitere a EST se bazează pe 3 parametri complementari:

- animalele-sursă și originea lor geografică;
- natura materiei animale utilizate la fabricare și toate procedeele adoptate pentru a evita contaminarea încrucișată cu materialele cu risc mai ridicat;
- procedeul/procedeele de fabricație, inclusiv sistemul de asigurare a calității adoptat pentru a garanta reproductibilitatea și trasabilitatea.

### 3.2. Animale utilizate ca surse de materii prime

Materialele-sursă utilizate pentru producerea materialelor destinate fabricării medicamentelor trebuie să fie derivate din animale apte consumului uman după inspectarea *ante-* și *post-mortem*, în conformitate cu condițiile Comunității sau cu condiții echivalente (țări terțe), cu excepția materialelor provenite de la animale vii care au fost găsite sănătoase după examinarea clinică.

#### 3.2.1. Originea geografică

##### 3.2.1.1. Materiale bovine

Două organizații sunt implicate în prezent în evaluarea statutului ESB al unei țări sau zone specifice. În primul rând,

Organizația Internațională a Epizootiilor (Organisation Internationale des Epizooties = OIE<sup>4</sup>) stabilește criteriile de evaluare a statutului țărilor, în capitolul codului sanitar internațional pentru animale, referitor la ESB. OIE furnizează, de asemenea, o listă a cazurilor de ESB semnalate în lume. În al doilea rând, Comitetul Științific Director al Comisiei Europene (European Commission Scientific Steering Committee = SCC<sup>5</sup>) a stabilit un sistem de clasificare a țărilor în funcție de riscul lor geografic la ESB (Geographical BSE-risk = GBR).

Regulamentul (CE) nr. 999/2001 al Parlamentului European și al Consiliului, stabilind regulile de prevenire, control și eradicare a anumitor encefalopatii spongiforme transmisibile (regulamentul EST), a intrat în vigoare la 1 iulie 2001. Deși medicamentele, dispozitivele medicale și cosmetice sunt excluse din domeniul de aplicare a acestui regulament, principiile referitoare la determinarea statutului ESB trebuie să fie luate în considerare la repartizarea statutului ESB al unei țări sau regiuni date în diferite categorii.

Pentru scopurile prezentului ghid, clasificarea GBR a SSC trebuie să fie utilizată ca indicator al statutului unei țări date. Totuși, dacă unele țări sunt clasate conform Regulamentului (CE) nr. 999/2001, trebuie să fie utilizată această clasificare.

### Clasificarea Comitetului Științific Director al Comisiei Europene

Clasificarea Comitetului Științific Director al Comisiei Europene pentru riscul geografic de ESB (GBR) oferă o indicație a nivelului de probabilitate a prezenței uneia sau a mai multor bovine afectate de o infecție clinică ori preclinică cu ESB într-o țară sau regiune dată. O definiție a 4 categorii este furnizată în tabelul următor.

Nivelul GBR	Prezența uneia sau a mai multor bovine clinic ori preclinic infectate cu ESB într-o regiune geografică/o țară
I	Foarte puțin probabil
II	Puțin probabil, dar nu exclus
III	Posibil, dar neconfirmat sau confirmat la un nivel scăzut
IV	Confirmat la un nivel ridicat <sup>1)</sup>
<sup>1)</sup> ≥ 100 cazuri/1 milion de bovine adulte pe an	

Raporturile de evaluare a GBR în țări sunt disponibile pe web site-ul SSC<sup>6</sup>.

Dacă statutul ESB al unei țări nu a fost clasificat de SSC, atunci va fi înaintată o evaluare a riscului care să țină cont de criteriile utilizate de SSC pentru clasificarea GBR.

Dacă există posibilitatea unei alegeri, animalele trebuie să provină din țări cu cel mai scăzut GBR posibil, cu excepția situațiilor în care este justificată utilizarea materialelor provenite din țări cu un risc GBR mai ridicat. Aprovizionarea cu unele dintre materialele identificate în secțiunea 6, „Considerații specifice” se poate face din țări cu GBR de nivel III sau, în anumite cazuri, de nivel IV, cu condiția ca controalele și cerințele specificate mai jos în secțiunile corespunzătoare să fie aplicate. Pe lângă această excepție, animalele nu trebuie să provină din țări cu GBR de nivel IV, iar în cazul utilizării animalelor din categoria III, justificările trebuie să fie furnizate întotdeauna.

##### 3.2.1.2. Oi și capre (rumegătoare mici)

Au fost semnalate cazuri clinice de scrapie apărută în mod natural într-un anumit număr de țări din întreaga lume. Întrucât ESB la oi ar putea fi cu ușurință diagnosticată greșit drept scrapie, ca o măsură de precauție, aprovizionarea cu

materiale derivate din rumegătoarele mici trebuie să țină cont de prevalența celor două maladii — ESB și scrapie — în țară și de țesuturile din care sunt obținute materialele.

Principiile referitoare la „cirezile de bovine cu risc neglijabil de ESB (închise)” (vezi secțiunea 3.2.2) pot fi, de asemenea, aplicate în contextul rumegătoarelor mici, pentru a dezvolta un cadru care să permită definirea statutului ESB al unei turme de rumegătoare mici. În ceea ce privește oile, datorită îngrijorării referitoare la posibilitatea apariției de ESB la oaie, utilizarea unuia sau mai multor genotipuri, a căror rezistență la infectarea cu ESB/scrapie a fost stabilită, va trebui luată în considerare la stabilirea turmelor fără EST. Totuși, sensibilitatea specifică a unui genotip nu a fost suficient studiată la capre.

Materialele derivate de la rumegătoare mici trebuie să provină de preferință din țări care au antecedente lungi de absență a scrapiei, precum Noua Zeelandă sau Australia, ori din turme dovedite că sunt fără EST. Dacă materialul este de altă origine se va cere o justificare.

### 3.2.2. Cirezile de bovine cu risc de ESB neglijabil (închise)

Cea mai sigură aprovizionare se face din țări în care prezența ESB este foarte puțin probabilă, adică țări cu GBR

<sup>4</sup> <http://www.oie.int>

<sup>5</sup> Comitetul Științific Director înființat prin Decizia Comisiei 97/404/CE trebuie să asiste Comisia pentru a obține cea mai bună consiliere științifică posibilă cu privire la chestiunile referitoare la sănătatea consumatorilor. Din mai 2003, funcțiile sale au fost preluate de Agenția Europeană pentru Siguranța Alimentelor (European Food Safety Agency = EFSA): <http://www.efsa.eu.int>.

<sup>6</sup> [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html)

de nivel I. Alte țări pot avea sau au avut cazuri de ESB la un moment dat, iar conceptul practic de „cirezi de bovine cu risc neglijabil de ESB (închise)” a fost dezvoltat de SSC și aprobat de CPMP și CVMP. Criteriile referitoare la stabilirea și menținerea unei „cirezi de bovine cu risc neglijabil de ESB (închise)” sunt specificate în opinia SSC din 22—23 iulie 1999<sup>7)</sup>.

Pentru moment nu este posibilă cuantificarea reducerii riscului geografic al ESB la bovinele provenite din cirezi cu risc de ESB neglijabil (închise). Această reducere a riscului este totuși presupusă importantă. De aceea, aprovizionarea din asemenea cirezi închise de bovine va trebui luată în considerare la evaluarea riscului, împreună cu clasificarea GBR a țării.

### 3.3. Părți de animale, lichide biologice și secreții utilizate ca materii de start

La un animal infectat cu EST, diferitele organe și secreții au un nivel de infecțiozitate variat<sup>8)</sup>. Tabelele din anexa la prezentul ghid<sup>9)</sup> rezumă datele actuale referitoare la repartiția infecțiozității și a PrP<sup>Sc</sup> la bovinele afectate de ESB și la oile sau caprele afectate de scrapie.

Informațiile care figurează în tabele se bazează exclusiv pe observațiile asupra maladiilor survenite natural sau prin infecție experimentală primară pe cale orală (la bovine), dar nu includ date legate de modelele care utilizează sușe de EST adaptate la animalele experimentale, deoarece fenotipurile de sușe care au suportat mai multe pasaje pot diferi într-un mod semnificativ și imprevizibil de fenotipurile maladiei naturale. Deoarece detectarea imunohistochimică și/sau prin western blot a proteinelor gazde prost repliate (PrP<sup>Sc</sup>) s-a dovedit a fi un marker surrogat al infecțiozității, rezultatele determinării PrP<sup>Sc</sup> au fost prezentate în paralel cu datele biotestelor. Țesuturile sunt grupate în 3 categorii majore de infecțiozitate, indiferent de stadiul bolii:

categoria A: țesuturi cu infecțiozitate ridicată: țesuturi ale sistemului nervos central (SNC), care ating un titru ridicat de infecțiozitate în ultimele stadii pentru toate EST, și anumite țesuturi anatomic asociate cu SNC;

categoria B: țesuturi cu infecțiozitate scăzută: țesuturi periferice care s-au dovedit pozitive pentru infecțiozitate și/sau PrP<sup>Sc</sup> în cel puțin o formă de EST;

categoria C: țesuturi fără infecțiozitate detectabilă: țesuturi care au fost examinate pentru infecțiozitate, fără a se fi detectat vreă infecțiozitate, și/sau pentru PrP<sup>Sc</sup>, cu rezultate negative.

Țesuturile din categoria A și substanțele derivate din ele nu trebuie utilizate pentru fabricarea medicamentelor, decât atunci când se justifică (vezi secțiunea 5).

Deși categoria de țesuturi cu risc scăzut (țesuturi din categoria B) include aproape sigur unele țesuturi (de exemplu sânge) care prezintă un risc mai scăzut decât altele (de exemplu țesuturi limforeticulare), datele referitoare la nivelurile de infecțiozitate ale acestor țesuturi sunt prea limitate pentru a subîmpărți categoria în diferite niveluri de risc. Este evident, de asemenea, că plasarea unui țesut dat într-o categorie sau în alta poate fi specifică bolii sau speciei și supusă revizuirii pe măsura apariției de noi date.

În ceea ce privește evaluarea riscului (vezi secțiunea 4), fabricanții și/sau deținătorii/solicitanții autorizației de punere pe piață trebuie să țină cont de tabelele de clasificare a țesuturilor prevăzute în anexa la prezentul ghid<sup>10)</sup>.

Categoriile prezentate în tabel au doar caracter orientativ și este important să fie luate în considerare următoarele aspecte:

— În anumite situații se poate produce o contaminare încrucișată între țesuturi aparținând unor categorii diferite de infecțiozitate. Riscul potențial va fi influențat de circumstanțele în care au fost prelevate țesuturile, în special prin contactul dintre unele țesuturi cu infecțiozitate scăzută sau nedetectabilă (țesuturi din categoriile B și C) cu unele țesuturi cu infecțiozitate crescută (țesuturi din categoria A). Astfel, contaminarea încrucișată între anumite țesuturi poate crește, de asemenea, dacă animalele infectate sunt sacrificate cu ajutorul unui pistol cu tijă perforantă sau dacă creierul și/sau măduva spinării sunt secționare cu fierăstrăul. Riscul de contaminare încrucișată va fi redus dacă fluidele biologice sunt recoltate cu lezarea minimă a țesuturilor, dacă elementele celulare sunt îndepărtate și dacă sângele fetal este colectat evitându-se orice contaminare cu țesuturi materne sau fetale, cum ar fi placenta ori lichidele amniotice și alantoidian. Pentru anumite țesuturi este foarte dificil sau chiar imposibil de evitat o contaminare încrucișată cu țesuturi din categoria A (de exemplu craniul). Acest aspect trebuie să fie luat în considerare în evaluarea riscului.

— Pentru anumite clase de substanțe, tehnicile utilizate la asomare/sacrificarea animalului pot fi importante pentru reducerea riscului potențial<sup>11)</sup>, datorită probabilității de răspândire a particulelor cerebrale în organele periferice, mai ales în plămâni. Trebuie descrise tehnicile de asomare/sacrificare, precum și procedurile de eliminare a țesuturilor cu infecțiozitate crescută. Procedurile de prelevare a țesuturilor/organelor animale utilizate și măsurile instaurate pentru a se evita contaminarea încrucișată cu un material cu risc ridicat trebuie să facă, de asemenea, obiectul unei descrieri detaliate.

— Riscul de contaminare a țesuturilor sau organelor de materiale din sistemul nervos central, sedii potențiale ale unei infecțiozități ESB, datorat metodelor utilizate pentru asomarea animalului cu ocazia sacrificării, depinde de următorii factori:

— gradul de infecțiozitate relativă cu ESB în creierul animalelor sacrificate;

— întinderea leziunilor cerebrale;

— diseminarea particulelor cerebrale în corpul animalului.

Acești factori trebuie luați în considerare împreună cu clasificarea GBR a animalelor-sursă, cu vârsta animalelor în cazul bovinelor și cu determinările *post-mortem* pe bovine printr-o metodă validată.

Principiile fundamentale indicate mai sus pot fi, de asemenea, aplicate oilor și caprelor.

Riscul datorat contaminării încrucișate va depinde de mai mulți factori complementari incluzând:

— măsurile adoptate pentru a se evita contaminarea în timpul prelevării țesuturilor (vezi mai sus);

— nivelul de contaminare (cantitatea de țesut contaminant);

— cantitatea și tipul de materiale prelevate în același timp.

Producătorii sau solicitanții/deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să țină cont de riscul asociat contaminării încrucișate.

### 3.4. Vârsta animalelor

Avându-se în vedere faptul că infecțiozitatea EST se acumulează în timpul unei perioade de incubație de mai

<sup>7)</sup> Opinia științifică a SSC privind condițiile legate de „cirezile de bovine cu risc neglijabil de ESB (închise), adoptată la ședința din 22—23 iulie 1999, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html).

<sup>8)</sup> Dacă trebuie să fie utilizate materiale din „specii animale relevante pentru TSE”, trebuie luată în considerare utilizarea de materiale cu cea mai scăzută categorie de risc.

<sup>9)</sup> Tabelele de clasificare a țesuturilor se bazează pe cele mai recente „Ghiduri OMS privind encefalopatiile spongiforme transmisibile în legătură cu produsele farmaceutice și biologice” (februarie 2003), WHO/BCT/QSD/03.01.

<sup>10)</sup> Introducerea acestui sistem de clasificare a țesuturilor în 3 categorii nu invalidează evaluările riscului bazate pe clasificarea în 4 categorii utilizată anterior, realizată pentru medicamentele autorizate.

<sup>11)</sup> Opinia SSC privind metodele de asomare și riscul de ESB (Riscul de diseminare a anumitor particule din creier în sânge și carcasă la aplicarea anumitor metode de asomare), adoptat la ședința din 10—11 ianuarie 2002, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf)

mulți ani, este mai prudent ca sursa de aprovizionare să fie reprezentată de animale tinere.

### 3.5. Procedeele de fabricație

Evaluarea reducerii globale a riscului EST al unui medicament trebuie să țină cont de măsurile de control instituite privind:

- sursa de aprovizionare cu materii prime/de start; și
- procesul de fabricație.

Controlul surselor de aprovizionare este un criteriu foarte important pentru a ajunge la o siguranță acceptabilă a medicamentului, avându-se în vedere rezistența dovedită cu documente a agenților EST față de cele mai multe proceduri de inactivare.

Sistemele de asigurare a calității, cum ar fi certificarea ISO 9000, HACCP<sup>12)</sup> sau BPF, trebuie puse în aplicare pentru a monitoriza procesul de producție și producția pe serie (definirea seriei, separarea seriilor, curățenia între serii). Trebuie puse în aplicare proceduri care să asigure trasabilitatea, precum și autoverificarea și auditul furnizorilor de materii prime/de start.

Anumite proceduri de producție pot contribui considerabil la reducerea riscului de contaminare prin agenții EST, de exemplu procedurile utilizate la fabricarea derivaților din seu (vezi secțiunea 6). Cum procedeele la fel de riguroase nu pot fi aplicate la un număr mare de produse, procedeele care implică o acțiune fizică, cum ar fi precipitarea sau filtrarea pentru a elimina materiile bogate în prioni, sunt probabil mai adecvate decât tratamentele chimice. Va trebui să fie prezentată o descriere a procesului de fabricație, care cuprinde controalele efectuate în cursul procesului de fabricație, iar etapele care ar putea contribui la reducerea sau eliminarea contaminării prin agenții EST vor trebui să fie discutate. Oricând sunt implicate locații diferite de fabricație, etapele efectuate în fiecare locație trebuie să fie clar identificate. Măsurile puse în aplicare pentru a garanta trasabilitatea fiecărui lot de producție de la materia-sursă trebuie să fie descrise.

**Procesul de curățenie.** — Curățarea echipamentului de procesare poate fi dificil de validat în ceea ce privește eliminarea agenților EST. A fost semnalat faptul că după expunerea la preparate cu titru ridicat în agenți EST, poate rămâne o infecțiozitate decelabilă legată la suprafața oțelului inoxidabil. Se estimează că eliminarea tuturor proteinelor adsorbite prin utilizarea de dezinfectanți care eliberează hidroxid de sodiu sau clor (de exemplu, clor 20.000 ppm timp de o oră) constituie o abordare acceptabilă în cazul aparatelor care nu pot fi înlocuite și au fost expuse la materiale potențial contaminate. Dacă sunt utilizate materiale din categoria A la fabricarea unui produs, trebuie să fie folosite aparate dedicate, dacă nu se justifică altfel.

Dacă sunt utilizate materiale cu risc la fabricarea unui medicament, procedurile de curățare, inclusiv măsurile de control, trebuie puse în aplicare pentru a reduce riscul de contaminare încrucișată între seriile de producție. Asemenea proceduri sunt cu atât mai importante dacă materiale care aparțin unor categorii diferite de risc sunt manipulate în aceeași fabrică și cu același echipament.

**Validarea eliminării/inactivării.** — Studiile de validare a procedurilor de eliminare/inactivare pentru EST sunt dificil de interpretat, pentru că este necesar să se ia în considerare natura materialului contaminat intenționat și relevanța lui pentru situația reală, protocolul studiului (care include reducerea de scală a procedeelelor) și metoda de detectare a agentului (dozare *in vitro* sau *in vivo*). Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a se ajunge la un acord privind „preparatul contaminat intenționat” cel mai adecvat pentru studiile de validare. De aceea, studiile de validare nu sunt în general solicitate în prezent. Totuși, dacă se pretinde că medicamentul este sigur în privința EST pe baza capacității

proceselor de fabricație de a elimina sau inactiva agenții EST, asemenea afirmații vor trebui justificate prin studii de validare adecvate.

Pe lângă o aprovizionare corespunzătoare, fabricanții sunt încurajați să-și continue investigațiile privind metodele de eliminare și inactivare pentru a identifica etapele/procesele care ar fi utile în asigurarea eliminării sau inactivării agenților infecțioși ai EST. În orice caz, un proces de producție trebuie elaborat, ori de câte ori este posibil, ținându-se cont de informațiile disponibile privind metodele presupuse a fi eficiente în inactivarea sau eliminarea agenților infecțioși ai EST.

### 4. Evaluarea riscului asociat materialelor sau substanțelor utilizate în fabricarea și prepararea unui medicament, în contextul conformității cu reglementările

Evaluarea riscului asociat EST trebuie să ia în considerare cu atenție toți parametrii prezentați în secțiunea 3.1 (Principii științifice pentru reducerea riscului).

După cum se indică în introducerea la prezentul ghid, conformitatea cu reglementările se demonstrează printr-un rezultat favorabil al evaluării riscului. Evaluările riscului, conduse de către fabricanții și/sau deținătorii sau solicitanții autorizației de punere pe piață, pentru diferite materiale sau substanțe provenite din „speciile animale relevante pentru EST”, utilizate la fabricarea unui medicament, trebuie să arate că țin cont de toți factorii de risc asociați cu EST și, dacă este posibil, că riscul a fost redus la minimum prin aplicarea principiilor descrise în prezentul ghid. Certificatele de conformitate EST, eliberate de EDQM, pot fi utilizate de către deținătorii sau solicitanții de autorizație de punere pe piață ca bază a evaluărilor riscului.

O evaluare globală a riscului pentru un medicament, condusă de către deținătorii sau solicitanții de autorizație de punere pe piață, trebuie să țină cont de evaluările riscului pentru fiecare dintre diferitele materiale care provin din „speciile de animale relevante pentru EST” și, după caz, de reducerea sau eliminarea agenților EST, prin etapele de fabricație a substanței active și/sau a medicamentului finit.

Determinarea finală a conformității cu reglementările rămâne la latitudinea autorității competente.

Revine fabricanților și/sau deținătorilor ori solicitanților autorizației de punere pe piață a medicamentelor de uz uman de a selecta și justifica măsurile de control utilizate pentru un anumit derivat din „specii de animale relevante pentru EST”, ținând cont de stadiul științei și tehnologiei.

### 5. Evaluarea raportului risc/beneficiu

Pe lângă parametrii menționați în secțiunile 3 și 4, pentru acceptarea unui medicament particular care conține materiale derivate din „speciile de animale relevante pentru EST” sau care ar putea să le conțină ca rezultat al procedurii de fabricație, se va ține cont de următorii factori:

- calea de administrare a medicamentului;
- cantitatea de material de origine animală utilizată în medicament;
- doza terapeutică maximă (doza zilnică și durata tratamentului);
- utilizarea prevăzută a medicamentului și beneficiul său clinic.

Dacă nu se justifică altfel, țesuturile cu infecțiozitate ridicată (țesuturi din categoria A) și substanțele care derivă din ele nu trebuie să fie utilizate la fabricarea medicamentelor, a materialelor de start sau a produselor intermediare (inclusiv substanțele active, excipienții și reactivii). Va trebui să fie furnizată o justificare că niciun alt material nu poate fi utilizat. În aceste circumstanțe excepționale și justificate, utilizarea de țesuturi cu infecțiozitate ridicată va putea fi luată în considerare pentru fabricarea substanțelor active, dacă după efectuarea unei evaluări a riscului, așa cum se descrie în secțiunea 4, și ținând cont de utilizarea clinică prevăzută,

<sup>12)</sup> Hazard Analysis Critical Control Point (Analiza riscurilor și controlul punctelor critice).



poate fi prezentată o analiză pozitivă a raportului risc/beneficiu de către solicitanții autorizației de punere pe piață. Substanțele provenite din materiale din categoria A, dacă utilizarea lor este justificată, trebuie să fie produse din animale care provin din țări GBR I.

#### 6. Considerații specifice

Următoarele materiale preparate din „speciile de animale relevante pentru EST” sunt considerate în conformitate cu prezentul ghid, cu condiția să corespundă cel puțin condițiilor specificate mai jos. Informațiile relevante sau un certificat de conformitate acordat de EDQM trebuie să fie furnizate de către solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață.

##### 6.1. Colagen

*Colagenul* este un component proteic fibros al țesutului conjunctiv al mamiferelor.

În ceea ce privește colagenul, documentele care demonstrează conformitatea cu prezentul ghid trebuie să fie furnizate ținându-se cont de dispozițiile indicate în secțiunile 3–5. În plus, trebuie să fie luate în considerare următoarele aspecte:

— pentru colagenul produs din oase, sunt aplicabile condițiile specificate pentru gelatină (vezi mai jos);

— colagenul produs din țesuturi de tipul pieilor nu prezintă, în general, risc măsurabil de EST, cu condiția ca contaminarea prin materii potențial infectate, de exemplu scurgerea sângelui și/sau a țesuturilor sistemului nervos central, să fie evitată în timpul prelevării.

##### 6.2. Gelatina

*Gelatina* este o proteină naturală, solubilă, gelifiantă sau nu, obținută prin hidrolizarea parțială a colagenului produs din oase, piele, tendoane ori mușchi de animale.

În ceea ce privește gelatina, documentele care demonstrează conformitatea cu acest capitol trebuie să fie furnizate ținându-se cont de dispozițiile indicate în secțiunile 3–5. În plus, trebuie să fie luate în considerare următoarele aspecte:

##### (i) Materialul-sursă utilizat

Gelatina utilizată în medicamente poate fi fabricată din oase sau piele.

— *Pielea ca material de start.* — Pe baza cunoștințelor actuale, pielea utilizată pentru producerea de gelatină reprezintă un material-sursă mai sigur decât osul. Totuși este foarte recomandabil să fie puse în aplicare măsuri care să permită evitarea contaminării încrucișate cu materiale potențial infectate cu ocazia prelevării.

— *Oasele ca material de start.* — Dacă sunt utilizate oasele la fabricarea gelatinei, trebuie aplicate condiții de producție mai stricte (vezi mai jos). În orice caz, eliminarea craniului și a măduvei spinării din materialul de start este considerată ca o primă măsură de precauție care afectează în mare măsură siguranța produsului. Pe cât posibil, oasele trebuie să provină din țări cu nivel GBR I sau II. Oasele provenite din țări din categoria GBR III pot fi utilizate dacă gelatina este fabricată în condițiile definite mai jos și dacă vertebrele bovinelor cu vârsta peste 12 luni sunt eliminate din materialele prime/de start<sup>13</sup>.

##### (ii) Metode de fabricație

În ceea ce privește gelatina obținută din piele, nu este prevăzută nicio măsură specifică referitoare la condițiile de procesare, cu condiția să fie puse în aplicare măsuri de control pentru a evita o contaminare încrucișată, atât în timpul prelevării pielii, cât și în timpul procesului de fabricație.

Totuși, va trebui să se țină cont de modul de fabricare când sunt utilizate oasele ca material de start.

— Oasele (inclusiv vertebrele) destinate producției de gelatină, care utilizează tratament acid, trebuie să provină numai din țări care aparțin categoriei GBR I sau II. Un tratament alcalin suplimentar (pH 13,1 oră) al oaselor/oseinei poate crește suplimentar siguranța relativă la EST a gelatinei de os obținute prin tratament acid.

Pentru oasele care provin dintr-o țară de categorie GBR III se va aplica procedeul alcalin. Totuși, această metodă de fabricație este opțională pentru oasele provenite din țări de categorie GBR I și II.

— Pentru un procedeu tipic de fabricație alcalină, oasele sunt fin măcinate, degresate cu apă fierbinte și demineralizate cu acid clorhidric diluat (la o concentrație minimă de 4% și pH < 1,5), cel puțin două zile, pentru a produce oseină. Urmează apoi un tratament alcalin cu o soluție saturată de var (hidroxid de calciu) (pH minim 12,5) pentru o perioadă de cel puțin 20 de zile. Gelatina este extrasă, spălată, filtrată și concentrată. O etapă de încălzire instantanee (sterilizare) se aplică la 138–140°C, timp de 4 secunde. Gelatina din piele de bovine poate fi și ea produsă prin procedeul alcalin. Oasele de bovine pot fi tratate și printr-un procedeu acid. Etapa tratamentului cu hidroxid de calciu este în acest caz înlocuită cu un pretratament acid, timp în care oseina este îmbibată peste noapte la pH < 4.

##### 6.3. Derivați din sânge bovin

Serul fetal bovin este în mod curent utilizat pentru culturile de celule. Serul fetal bovin va trebui să fie obținut din fetuși prelevați în abatoare de la vaci sănătoase și apte pentru consum uman; va fi prelevată totalitatea uterului și sângele fetal se va recolta într-un spațiu sau o zonă dedicată, prin puncție cardiacă, într-un sistem de colectare închis, utilizându-se tehnici aseptice.

Serul de vițel nou-născut este obținut din viței cu vârsta de până la 20 de zile, iar serul de vițel, din animale cu vârsta de până la 12 luni. În cazul serului bovin provenit dintr-un donator, cu condiția ca acesta să provină de la animale cu vârsta mai mică de 36 de luni, statutul EST al cirezii donatoare va trebui să fie bine definit și dovedit prin documente. În toate cazurile, serul va fi prelevat, potrivit protocoalelor specificate, de către personal calificat în aceste proceduri, pentru a preveni contaminarea încrucișată cu țesuturi cu risc ridicat.

În ceea ce privește derivatele din sânge bovin, documentele care demonstrează conformitatea cu prezentul ghid trebuie să fie furnizate ținându-se cont de dispozițiile specificate în secțiunile 3–5. În plus, următoarele aspecte trebuie luate în considerare:

##### (i) Trasabilitatea

Trasabilitatea până la abatorul de origine trebuie să fie asigurată pentru fiecare serie de ser sau plasmă. Abatoarele trebuie să dețină liste disponibile de ferme din care provin animalele. Dacă serul este produs din animale vii, documentele de trasabilitate care garantează determinarea fermelor de origine trebuie să fie disponibile pentru fiecare serie de ser.

##### (ii) Originea geografică

Deși infecțiozitatea țesuturilor asociată cu ESB la bovine este mai limitată față de scrapie la oi și capre, ca o măsură de precauție, sângele bovin trebuie să provină din țări clasificate GBR I sau II, dacă nu se justifică altfel.

##### (iii) Metode de asomare

Dacă materialul este prelevat de la animale sacrificate în abator, metoda de sacrificare este importantă pentru a garanta siguranța materialului. S-a demonstrat că asomarea cu un pistol cu bolț captiv, cu sau fără spinalizare, ori cu ajutorul unui pistol pneumatic, mai ales dacă injectează aer,

<sup>13</sup> Regulamentul CE nr. 1774/2002 al Parlamentului European și al Consiliului stabilind norme sanitare privind subprodusele animale nedestinate consumului uman se va aplica, dacă nu se justifică altfel. În ceea ce privește fabricarea gelatinei și a colagenului sau importul materiei prime pentru o asemenea fabricare pentru utilizarea în produsele farmaceutice, se vor utiliza numai materii din animale apte pentru consumul uman. Utilizarea vertebrelor provenite de la asemenea animale din țările de categoria II, care, conform evaluării riscului, este sigură, va continua să fie permisă.

poate distruge creierul și disemina materie cerebrală în fluxul sanguin. Riscul poate fi considerat neglijabil în cazul utilizării unui pistol nepenetrabil sau în cazul asomării prin electronarcoză<sup>14</sup>). De aceea, metodele de asomare trebuie să fie descrise pentru procedeul de prelevare a sângelui bovin.

Dacă este autorizată sursa de aprovizionare din țări unde au fost detectate cazuri de ESB (GBR III), va trebui utilizat pentru asomare un asomator nepenetrabil.

#### 6.4. Derivați din seu

Seul este grăsimea obținută din țesuturi, inclusiv zonele subcutanate, abdominale și intermusculare și oasele. Seul utilizat ca material de start pentru fabricarea derivaților din seu trebuie să provină din materiale de categoria 3 sau echivalent, așa cum este definit în Regulamentul (CE) nr. 1.774/2002<sup>15</sup>) al Parlamentului European și al Consiliului la 3 octombrie 2002, care stabilește regulile aplicabile subproduselor animale nedestinate consumului uman.

Derivații din seu, precum glicerolul și acizii grași, fabricați din seu prin procedee riguroase, au făcut obiectul unor considerații specifice ale CPMP și CVMP și este puțin probabil să fie infecțioși. Din acest motiv, asemenea materiale fabricate în condiții cel puțin la fel de riguroase ca acelea menționate mai jos vor fi considerate ca fiind în conformitate cu prezentul ghid, oricare ar fi originea lor geografică sau natura țesuturilor din care provin derivații de seu. Exemple de proceduri riguroase sunt:

- transesterificarea sau hidroliza sub presiune, la o temperatură de cel puțin 200°C, timp de cel puțin 20 de minute (pentru producția glicerolului, a acizilor grași și a esterilor acizilor grași);

- saponificarea cu o soluție de NaOH 12 M (pentru producția glicerolului și a săpunului):

- producția pe serii: la o temperatură de cel puțin 95°C, timp de cel puțin 3 ore;

- producția continuă: la o temperatură de cel puțin 140°C, sub presiune timp de cel puțin 8 minute sau echivalent;

- distilare la o temperatură de 200°C.

Este puțin probabil ca derivații din seu fabricați în aceste condiții să prezinte vreun risc EST și vor fi de aceea considerați ca fiind în conformitate cu prezentul ghid.

În cazul derivaților din seu produși în alte condiții, trebuie demonstrată conformitatea cu prezentul ghid.

#### 6.5. Cărbune animal

Cărbunele animal este preparat prin carbonizarea țesuturilor animale, precum oasele, la temperaturi mai mari de 800°C. Dacă nu se justifică altfel, materialul de start pentru fabricarea cărbunelui animal trebuie să fie din categoria 3 sau echivalentă, în conformitate cu definiția din Regulamentul (CE) nr. 1.774/2002 al Parlamentului European și al Consiliului din 3 octombrie 2002, care stabilește regulile aplicabile subproduselor animale nedestinate consumului uman. Oricare ar fi originea lor geografică sau natura țesuturilor din care provin, în scopul conformității cu reglementările, cărbunele animal va trebui considerat în conformitate cu prezentul ghid.

Este puțin probabil ca, fiind fabricat în aceste condiții, cărbunele animal să prezinte un oarecare risc EST și va fi de aceea considerat ca fiind în conformitate cu prezentul

ghid. Pentru cărbunele animal produs în alte condiții, trebuie demonstrată conformitatea cu prezentul ghid.

#### 6.6. Lapte și derivate din lapte

În baza cunoștințelor științifice actuale și oricare ar fi originea lui geografică, este puțin probabil ca laptele să prezinte vreun risc de contaminare prin agenții EST.

Anumite materiale, printre care lactoza, sunt extrase din zer, lichidul provenit din coagularea laptelui în producția de brânză. Coagularea poate implica utilizarea cheagului de vițel, un extract din abomasum sau cheag obținut de la alte rumegătoare. CPMP și CVMP au efectuat o evaluare a riscului asociat lactozei și altor derivați ai zerului produși utilizând cheagul de vițel și au concluzionat că riscul de EST este neglijabil dacă cheagul de vițel este produs în conformitate cu procedura descrisă în raportul de evaluare a riscului<sup>16</sup>). Concluzia a fost girată de SSC<sup>17</sup>), care a efectuat, de asemenea, o evaluare a riscului de EST asociat cheagului în general<sup>18</sup>).

Este puțin probabil ca derivatele din lapte, fabricate în condițiile de mai jos, să prezinte un oarecare risc EST și vor fi de aceea considerate ca fiind în conformitate cu prezentul ghid:

- laptele provine de la animale sănătoase, în aceleași condiții ca și laptele colectat pentru consumul uman; și

- niciun alt produs provenit de la rumegătoare, cu excepția cheagului de vițel, nu este utilizat în prepararea acestor derivate (de exemplu, caseină hidrolizată de enzime pancreatice).

În cazul derivatelor din lapte obținute prin alte procedee sau utilizându-se cheaguri provenind de la alte specii de rumegătoare, trebuie demonstrată conformitatea cu prezentul ghid.

#### 6.7. Derivate din lână

Derivatele din lână și din păr de rumegătoare, cum ar fi lanolina și alcoolii de lână derivați din păr, trebuie să fie considerate ca fiind în conformitate cu prezentul ghid, cu condiția ca lâna și părul să fie prelevate de la animale vii.

Este puțin probabil ca derivatele din lână obținute din lâna prelevată de la animale sacrificate, declarate apte pentru consumul uman, și al căror proces de fabricație (pH, temperatură și durata tratamentului) satisface cel puțin una dintre condițiile de tratament stipulate mai jos să prezinte vreun risc EST și vor fi de aceea considerate ca fiind în conformitate cu prezentul ghid:

- tratament la pH  $\geq$  13 (inițial; corespunzător unei concentrații a NaOH de cel puțin 0,1 M), la o temperatură  $\geq$  60°C, timp de cel puțin o oră, efectuat în mod normal în timpul fazei de reflux a tratamentului alcalin organic;

- distilare moleculară la o temperatură  $\geq$  220°C, sub presiune scăzută.

În cazul derivatelor din lână produse în alte condiții, trebuie demonstrată conformitatea cu prezentul ghid.

#### 6.8. Aminoacizi

Aminoacizii pot fi obținuți prin hidroliza materialelor provenite din diverse surse.

<sup>14</sup>) Opinia SSC privind metodele de asomare și riscul ESB (Riscul de diseminare de particule cerebrale în sânge și carcasă la aplicarea anumitor metode de asomare), adoptat la ședința din 10–11 ianuarie 2002, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf).

<sup>15</sup>) OJ L 273, 10.10.2002, p. 1.

<sup>16</sup>) Comitetul pentru Medicamente Brevetate și Grupul său de lucru pentru biotehnologie au realizat o evaluare a riscului lactozei preparate utilizând cheag de vițel. Evaluarea riscului a inclus sursa de animale, excizia abomasumurilor și existența unor proceduri bine definite de asigurare a calității. Calitatea oricăror substituenți de lapte utilizați ca furaj pentru animalele de la care sunt obținute abomasumurile este deosebit de importantă. Raportul poate fi accesat la <http://www.emea.eu.int>.

<sup>17</sup>) Declarație provizorie privind siguranța cheagului de vițel pentru fabricarea lactozei, adoptată de SSC la ședința sa din 4–5 aprilie 2002 ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf)).

<sup>18</sup>) SSC a emis o opinie privind siguranța cheagului animal în privința riscurilor de EST animale, și în special ESB, adoptată la ședința sa din 16 mai 2002 ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf)).

Dacă nu se justifică altfel, materialul de start pentru fabricarea aminoacizilor trebuie să fie din categoria 3 sau echivalentă, în conformitate cu definiția Regulamentului (CE) nr. 1.774/2002 al Parlamentului European și al Consiliului din 3 octombrie 2002, care stabilește regulile aplicabile subproduselor animale nedestinate consumului uman.

Este puțin probabil ca aminoacizii preparați în condițiile de tratament următoare, în conformitate cu Decizia Comisiei 98/256/CE<sup>19)</sup> și cu Decizia Comisiei 2001/376/CE<sup>20)</sup>, să prezinte un oarecare risc EST și vor fi de aceea considerați ca fiind în conformitate cu prezentul ghid:

— aminoacizii produși din piele sunt obținuți printr-un procedeu care implică o expunere a materialului la un pH de 1-2,

apoi la un pH mai mare de 11, urmată de un tratament termic la o temperatură de 140°C timp de 30 de minute, la o presiune de 3 bari;

— aminoacizii sau peptidele rezultate trebuie să fie filtrați după producere; și

— este efectuată o analiză utilizându-se o metodă sensibilă și validată pentru a controla absența oricărei macromolecule intacte reziduale, cu o limită fixată corespunzătoare.

Conformitatea cu prezentul ghid a aminoacizilor preparați în alte condiții trebuie să fie demonstrată.

<sup>19)</sup> OJ L 113, 15.4.1998, p. 32.

<sup>20)</sup> OJ L 132, 15.5.2001, p. 17.

ANEXĂ\*)  
la ghid

## CATEGORII MAJORE DE INFECȚIOZITATE

Tabelele de mai jos sunt adaptate după "Ghidul OMS referitor la encefalopatiile spongiforme transmisibile în legătură cu produsele farmaceutice și biologice" (februarie 2003).

Legendă:

+ = prezența infecțiozității sau a PrP<sup>EST</sup>(1),

- = absența infecțiozității sau a PrP<sup>EST</sup>,

NT= netestat,

? = rezultate discutabile sau incerte.

### Categoria A : Țesuturi cu infecțiozitate ridicată

Țesuturi	Bovine		Oi și capre	
	ESB		Scrapie	
	Infecțiozitate <sup>1</sup>	PrP <sup>EST</sup>	Infecțiozitate <sup>1</sup>	PrP <sup>EST</sup>
Creier	+	+	+	+
Măduva spinării	+	+	+	+
Retina, nerv optic	+	NT	NT	+
Ganglioni rahidieni	+	NT	NT	+
Ganglioni trigeminali	+	NT	NT	+
Hipofiza <sup>1</sup>	-	NT	+	NT
Dura mater <sup>2</sup>	NT	NT	NT	NT
<p>1. Dozările biologice de infecțiozitate a țesuturilor bovine au fost efectuate fie pe bovine, fie pe șoareci (sau pe amândouă); și majoritatea dozărilor biologice de infecțiozitate a țesuturilor de oaie și/sau capră au fost efectuate numai pe șoareci. În ceea ce privește oile și caprele, nu toate rezultatele sunt concordante la amândouă speciile.</p> <p>2. Nu s-au raportat date experimentale privind infecțiozitatea la hipofiză sau dura-mater umane, dar resturi de dura-mater de cadavru și hormoni</p>				

(1) În textul principal al acestui ghid, izoformele anormale ale proteinelor prion sunt denumite PrP<sup>Sc</sup>. Totuși, aceste tabele fiind transcrise direct din ghidul OMS menționat mai sus, s-a păstrat nomenclatura OMS pentru proteinele prion anormale PrP<sup>EST</sup>.

\*) Anexa la ghid este reproducă în facsimil.

de creștere derivați de la hipofize de cadavru au transmis maladia la zeci de persoane, de aceea hipofiza și dura-mater trebuie să fie incluse în categoria țesuturilor cu risc ridicat.

**Categoria B: Țesuturi cu infecțiozitate scăzută**

Țesuturi	Bovine		Oi și capre	
	ESB		Scrapie	
	Infecțiozitate <sup>1</sup>	PrP <sup>EST</sup>	Infecțiozitate <sup>1</sup>	PrP <sup>EST</sup>
<b>Sistemul nervos periferic</b>				
Nervi periferici	-	NT	+	NT
Plexuri enterice	NT	+	NT	+
<b>Țesuturi limforeticulare</b>				
Splină	-	-	+	+
Ganglioni limfatici	-	-	+	+
Amigdale	+	NT	+	+
Membrana nictitantă	NT	-	NT	+
Timus	-	NT	+	NT
<b>Tub digestiv</b>				
Esofag	-	NT	NT	+
Pre-stomac <sup>2</sup> (numai pentru rumeșătoare)	-	NT	NT	+
Stomac/ abomasum <sup>2</sup>	-	NT	NT	+
Duoden	-	NT	NT	+
Jejun	-	NT	NT	+
Ileon <sup>3</sup>	+	+	+	+
Intestin gros	-	NT	+	+
<b>Țesuturi reproducătoare</b>				
Placentă	-	NT	+	+
<b>Alte țesuturi</b>				
Plămân*	-	NT	-	NT
Ficat	-	NT	+	NT
Rinichi*	-	-	-	-
Glandă suprarenală	NT	NT	+	NT
Pancreas	-	NT	+	NT
Măduva osoasă	+	NT	+	NT
Vase sanguine	-	NT	NT	+
Mucoasa olfactivă	-	NT	+	NT
Țesut gingival*	NT	NT	NT	NT
Glandă salivară	-	NT	+	NT
Corneea <sup>4*</sup>	NT	NT	NT	NT



<b>Lichide organice</b>				
Lichid cefalo-rahidian	-	NT	+	NT
Sânge <sup>5</sup>	-	NT	+	-
1. Limitat la ileonul distal la bovine.				
2. Stomacul rumegătoarelor (reticulum, rumen și omasum) este de consum curent ca și stomacul veritabil (abomasum). Abomasumul bovinelor (și uneori al oilor) este și o sursă de cheag.				
3. La bovine și la oi, numai ileonul distal face obiectul dozărilor biologice de infecțiozitate.				
4. Deoarece numai unul sau două cazuri de MCJ au fost în mod plauzibil atribuite transplantului de cornee dintre sutele de mii de primitori, cornea se clasează în categoria țesuturilor cu risc scăzut; determinările efectuate pe alte țesuturi ale camerei anterioare (cristalinul, umoarea apoasă, irisul, conjunctiva) au dat rezultate negative atât pentru vMCJ cât și pentru alte EST, nicio dovadă epidemiologică nu a permis asocierea acestora cu transmiterea iatrogenă a maladiei.				
5. Primele raportări asupra transmiterii maladiei la rozătoare prin sângele pacienților afectați cu sMCJ nu au fost confirmate, iar evaluarea ansamblului de date experimentale și epidemiologice referitoare la transmiterea de EST prin sânge, compuși din sânge sau produse plasmatică terapeutice nu sugerează transmiterea prin sângele pacienților afectați de o formă "clasică" de EST. Datele acumulate nu sunt suficiente pentru a se putea face aceeași afirmație referitoare la sângele pacienților afectați de vMCJ. Sângele fetal al vitelului nu conține nicio infecțiozitate detectată, dar la oile genotipic susceptibile la scrapia naturală sau ESB indusă experimental, transfuzia de mari cantități de sânge a permis transmiterea maladiei la oile sănătoase. Infecțiozitatea a fost de asemenea demonstrată în studii pe tulpini de EST adaptate la rozătoare.				
* Aceste țesuturi au fost clasate în categoria B: țesuturi cu infecțiozitate scăzută, deoarece infecțiozitatea și/sau PrP <sup>EST</sup> a fost decelată în MCJ umană (vMCJ sau alta).				

**Categoria C : Țesuturi fără infecțiozitate detectabilă**

Țesuturi	Bovine		Oi și capre	
	ESB		Scrapie	
	Infecțiozitate <sup>1</sup>	PrP <sup>EST</sup>	Infecțiozitate <sup>1</sup>	PrP <sup>EST</sup>
<b>Țesuturi reproducătoare</b>				
Testicule	-	NT	-	NT
Prostată/ Epididim/ Vezică seminală	-	NT	-	NT
Spermă	-	NT	NT	NT
Ovar	-	NT	-	NT
Uter (ne gravid)	-	NT	-	NT
Lichide placentare	-	NT	NT	NT
Fetus <sup>1</sup>	-	NT	-	NT
Embrion <sup>1</sup>	-	NT	?	NT

<b>Țesuturi musculo-scheletice</b>				
Os	-	NT	NT	NT
Mușchi scheletic <sup>2</sup>	-	NT	-	NT
Limbă	-	NT	NT	NT
Inimă/ pericard	-	NT	-	NT
Tendon	-	NT	NT	NT
<b>Alte țesuturi</b>				
Trahee	-	NT	NT	NT
Piele	-	NT	-	NT
Țesut adipos	-	NT	NT	NT
Glanda tiroidă	NT	NT	-	NT
Glandă mamară/ uger	-	NT	-	NT
<b>Lichide organice, secreții și excreții</b>				
Lapte <sup>3</sup>	-	NT	-	NT
Colostru <sup>4</sup>	NT	NT	-	-
Sânge cordonal	-	NT	NT	NT
Salivă	NT	NT	-	NT
Transpirație	NT	NT	NT	NT
Lacrimi	NT	NT	NT	NT
Mucus nazal	NT	NT	NT	NT
Urină <sup>4,5</sup>	-	NT	NT	NT
Fecale	-	NT	-	NT
<p>1. Embrionii proveniți de la bovinele afectate de ESB nu au transmis maladia la șoareci, dar pe țesuturile fetale ale vițelilor nu s-a efectuat nicio altă determinare de infecțiozitate decât cele de sânge (dozare biologică negativă la șoarece). Vițelii născuți din vaci care au primit embrioni proveniți de la bovine afectate de ESB au supraviețuit pe perioade de observare de până la șapte ani, iar examinarea creierelor atât ale vacilor neafectate, cât și ale vițelilor acestora, nu a evidențiat encefalopatia spongiformă nici PrP<sup>EST</sup>.</p>				
<p>2. Inocularea pe calea intracerebrală a omogenatelor de mușchi nu a transmis maladia la: 1) primate, de la oameni afectați de sMCJ; 2) șoareci sau bovine, de la bovine afectate cu ESB; 3) șoareci, de la oi și capre cu scrapie naturală sau indusă experimental. Totuși, rapoarte mai vechi descriu cazuri izolate de transmitere din țesut muscular de capră și hamster, iar un studiu mai recent descrie o transmitere din mușchi de șoareci de tip sălbatic și de tip transgenic, dar deoarece fiecare dintre aceste studii au fost conduse cu tulpini EST care au suferit mai multe pasaje, relevanța lor referitoare la maladia naturală rămâne nedeterminată. Un raport recent referitor la un caz uman descrie un pacient afectat de MCJ și care prezintă o miozită de includere cu</p>				

prezența din abundență a PrP<sup>EST</sup> în mușchiul afectat. După numeroase deliberări, comitetul a decis totuși să mențină mușchiul în categoria de țesuturi "fără infecțiozitate detectată", până când vor deveni disponibile mai multe informații despre infecțiile naturale necomplicate.

3. Dovada că infecțiozitatea nu este prezentă în lapte figurează în: observațiile epidemiologice tempo-spațiale, care nu au permis detectarea transmiterii materne; observațiile clinice efectuate pe mai mult de o sută de viței alăptați de vaci infectate și care nu au dezvoltat ESB; și observațiile experimentale care arată că administrarea intracerebrală sau orală la șoareci a laptelui de la vacile infectate nu a dus la transmiterea maladiei. În prezent se efectuează experimentele care constau din concentrarea unui volum mare de lapte provenit de la vaci infectate experimental și testarea acestuia pentru a se determina prezența PrP<sup>EST</sup>.

4. Cazurile izolate de transmitere a infecțiozității MCJ prin sânge cordonal, colostru și urină umană nu au fost niciodată confirmate și sunt considerate improbabile.

5. Un tip de PrP care nu a fost niciodată semnalat anterior, intitulat PrP<sup>U</sup>, a fost identificat în urina pacienților afectați de MCJ sporadică și familială, dar semnificația acestuia referitoare la riscul de transmitere urmează de a fi determinată.

## ACTE ALE CAMEREI AUDITORILOR FINANCIARI DIN ROMÂNIA

CAMERA AUDITORILOR FINANCIARI DIN ROMÂNIA

### HOTĂRÂRE

#### privind periodicitatea desfășurării congreselor profesiei de auditor financiar din România

În temeiul prevederilor art. 26 alin. (1) lit. c) și d) și alin. (2), precum și ale art. 29 alin. (1) lit. c) din Regulamentul de organizare și funcționare a Camerei Auditorilor Financiari din România, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 983/2004, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 634 din 13 iulie 2004, cu modificările și completările ulterioare,

**Consiliul Camerei Auditorilor Financiari din România**, întrunit în ședința din 20 septembrie 2006, hotărâște:

Art. 1. — Se organizează Congresul profesiei de auditor financiar din România, la un interval de 2 ani și jumătate.

Art. 2. — Primul Congres al profesiei de auditor financiar din România va avea loc în perioada 26—27 octombrie 2006, cu ocazia Zilei Naționale a Auditorului Financiar din România.

Art. 3. — Prezenta hotărâre se va publica în Monitorul Oficial al României, Partea I, potrivit prevederilor art. 6 alin. (5) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 75/1999 privind activitatea de audit financiar, republicată, cu modificările ulterioare.

Președintele Camerei Auditorilor Financiari din România,

**Ion Mihăilescu**

București, 20 septembrie 2006.

Nr. 72.

# ACTE ALE BĂNCII NAȚIONALE A ROMÂNIEI

BANCA NAȚIONALĂ A ROMÂNIEI

## CIRCULARĂ privind nivelul ratei dobânzii de referință a Băncii Naționale a României valabil în luna octombrie 2006

Având în vedere prevederile Legii nr. 312/2004 privind Statutul Băncii Naționale a României și ținând seama de evoluțiile macroeconomice și monetare recente,

**Banca Națională a României hotărăște:**

Articol unic. — Pentru luna octombrie 2006, nivelul ratei dobânzii de referință a Băncii Naționale a României este de 8,75% pe an.

p. Președintele Consiliului de administrație al Băncii Naționale a României,  
**Florin Georgescu**

București, 2 octombrie 2006.  
Nr. 19.

---

**EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR**

---

„Monitorul Oficial“ R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.U.I. 427282; Atribut fiscal R,  
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea“ București  
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București  
(alocat numai persoanelor juridice bugetare)

Tel. 318.51.29/150, fax 318.51.15, E-mail: [marketing@ramo.ro](mailto:marketing@ramo.ro), Internet: [www.monitoruloficial.ro](http://www.monitoruloficial.ro)  
Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,  
bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 411.58.33 și 410.47.30, fax 410.77.36 și 410.47.23  
Tiparul: „Monitorul Oficial“ R.A.



5 948368 120112