

REAL DECRETO 1372/2004, DE 7 DE JUNIO, MODIFICA EL REAL DECRETO 414/1996, DE 1 DE MARZO, QUE REGULA LOS PRODUCTOS SANITARIOS, E INTRODUCE ESPECIFICACIONES DETALLADAS PARA LOS PRODUCTOS SANITARIOS EN CUYA ELABORACIÓN SE UTILIZAN TEJIDOS DE ORIGEN ANIMAL (BOE núm. 138, de 8 junio [RCL 2004, 1340])

© Editorial Aranzadi S.A.

El Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo (RCL 1996, 1403), por el que se regulan los productos sanitarios, establece las condiciones que deben reunir los productos sanitarios y sus accesorios para su puesta en el mercado, puesta en servicio y utilización, así como los procedimientos de evaluación de la conformidad que les sean de aplicación.

En el anexo I del referido Real Decreto se establecen los requisitos esenciales que deben cumplir estos productos y, en su apartado 2.1 y 2, se establecen los requisitos específicos para eliminar o reducir en la medida de lo posible el riesgo de infección, para el paciente, para el usuario y para terceros, derivado del uso de tejidos de origen animal. En este mismo anexo se especifica que las soluciones adoptadas por el fabricante en el diseño y la construcción de los productos sanitarios deben ajustarse a los principios de integración de la seguridad, teniendo en cuenta el estado generalmente reconocido de la técnica.

A fin de mejorar el nivel de seguridad y protección de la salud, es necesario seguir reforzando las medidas de protección contra el riesgo global de transmisión de encefalopatías espongiiformes animales a través de los productos sanitarios; por ello, en los productos sanitarios en cuya elaboración se utilizan tejidos de origen animal, conviene adoptar especificaciones más detalladas en cuanto a los requisitos establecidos en el apartado 2.2 del anexo I, así como especificar determinados aspectos relativos al análisis y gestión del riesgo en el marco de los procedimientos de evaluación de la conformidad.

En el ámbito comunitario, se ha adoptado la Directiva 2003/32/CE de la Comisión, de 23 de abril de 2003 (LCEur 2003, 1106), por la que se introducen especificaciones detalladas, con arreglo a los requisitos establecidos en la Directiva 93/42/CEE del Consejo (LCEur 1993, 2128), para productos sanitarios en cuya elaboración se utilizan tejidos de origen animal. Por todo ello, resulta necesario incorporar tales especificaciones mediante este Real Decreto por el que se transpone a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2003/32/CE, modificando el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios.

Este Real Decreto, en cuya elaboración han sido oídos los sectores afectados, se dicta al amparo del artículo 149.1.16ª de la Constitución Española (RCL 1978, 2836; ApNDL 2875), que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de bases y coordinación general de la sanidad y de legislación de productos farmacéuticos, y de acuerdo con los artículos 1.3, 2.2, 8.12 y disposición adicional tercera de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre (RCL 1990, 2643), del Medicamento, y con los artículos 40.5 y 6, 95, 100 y 110 de la Ley 14/1986, de 25 de abril (RCL 1986, 1316), General de Sanidad.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 4 de junio de 2004, dispongo:

Artículo único. Modificación del Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo (RCL 1996, 1403), por el que se regulan los productos sanitarios.

El Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, se modifica en los siguientes términos:

Uno. En el artículo 3 se añaden las siguientes definiciones:

- ««l) Célula: la unidad organizada más pequeña de cualquier forma de vida, capaz de tener una existencia independiente y de reproducirse en un entorno idóneo.
- m) Tejido: una organización de células, de componentes extracelulares o de ambos.
- n) Derivado: un material obtenido a partir de un tejido de origen animal mediante un proceso de fabricación, como el colágeno, la gelatina o los anticuerpos monoclonales.
- ñ) Inviabile: todo lo que no tenga capacidad de metabolismo o multiplicación.
- o) Agentes transmisibles: las entidades patógenas no clasificadas, los priones y otras entidades como los agentes de la encefalopatía espongiforme bovina y de la tembladera.
- p) Reducción, eliminación o retirada: un proceso mediante el cual se reduce, elimina o retira el número de agentes transmisibles, con objeto de evitar una infección o una reacción patógena.
- q) Inactivación: un proceso mediante el cual se reduce la capacidad de los agentes transmisibles de causar una infección o una reacción patógena.
- r) País de origen: el país en el que el animal haya nacido, se haya criado o haya sido sacrificado.
- s) Materiales de partida: las materias primas o cualquier otro producto de origen animal a partir del cual, o con ayuda del cual, se elaboren los productos a los que hace referencia el apartado 9 del artículo 6»».

Dos. En el artículo 6 se añade el siguiente apartado 9:

««9. Los productos sanitarios en cuya elaboración se utilicen tejidos de origen animal transformados en inviables o productos inviables derivados de tejidos de origen animal procedentes de las especies bovina, ovina y caprina, así como los procedentes de ciervos, alces, visones y gatos, deberán cumplir las especificaciones detalladas relativas a los riesgos de transmisión de encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) en condiciones normales de utilización a pacientes u otras personas, recogidas en el anexo XIV de este Real Decreto.

No obstante lo establecido en el apartado (se refiere al párrafo anterior o al apartado 8) anterior, no se aplicará a los productos anteriores cuando éstos no estén destinados a entrar en contacto con el cuerpo humano o estén destinados a entrar en contacto únicamente con piel intacta.

El colágeno, la gelatina y el sebo de las especies citadas en el primer párrafo de este apartado utilizados en la elaboración de productos sanitarios deberán cumplir, como mínimo, los requisitos necesarios para el consumo humano»».

Tres. Se añade un nuevo párrafo al apartado 1 del artículo 7, con el siguiente texto:

««La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios adoptará todas las medidas necesarias para garantizar que los productos sanitarios recogidos en el apartado 9 del artículo 6 se comercialicen y se pongan en servicio únicamente si cumplen lo dispuesto en este Real Decreto, así como las especificaciones establecidas en el anexo XIV»».

Cuatro. En el artículo 8.1 se añade un segundo párrafo con el siguiente texto:

««El fabricante de los productos sanitarios señalados en el apartado 9 del artículo 6 deberá llevar a cabo el análisis del riesgo y la estrategia de gestión del riesgo previstos en el anexo XIV, antes de presentar la solicitud de evaluación de la conformidad»»

Cinco. Se añaden dos nuevos párrafos al apartado 1 del artículo 22:

««En relación con los productos sanitarios recogidos en el apartado 9 del artículo 6, el Ministerio de Sanidad y Consumo verificará que los organismos notificados disponen de conocimientos actualizados sobre dichos productos.

Si como resultado de dicha verificación se necesitase modificar las funciones de los organismos notificados, se remitirá la oportuna notificación a la Comisión Europea y a los demás Estados miembros»»

Seis. Se añade un nuevo artículo 23 bis, con la siguiente redacción:

««Artículo 23 bis. Actuación de los organismos notificados en relación con los productos sanitarios en cuya elaboración se utilizan tejidos de origen animal.

1. En el caso de los productos recogidos en el apartado 9 del artículo 6, los organismos notificados evaluarán el análisis de riesgo del fabricante y su estrategia de gestión de riesgo y, en particular:

a) La información facilitada por el fabricante.

b) La justificación del uso de tejidos o derivados de origen animal.

c) Los resultados de los estudios sobre la eliminación o la inactivación o los resultados de la investigación bibliográfica.

d) El control por parte del fabricante del origen de las materias primas, de los productos acabados y de los subcontratistas.

e) La necesidad de comprobar los aspectos relativos al origen de los materiales, incluidos los suministros de terceras partes.

2. Durante la evaluación del análisis del riesgo y la gestión del riesgo en el marco del procedimiento de evaluación de la conformidad, los organismos notificados deberán tener en cuenta el certificado de idoneidad EET expedido por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento (en lo sucesivo, "certificado EET") para los materiales de partida, cuando exista.

3. Antes de expedir un certificado de examen "CE" del diseño o un certificado de examen "CE" de tipo, los organismos notificados deberán prestar la debida atención a cualquier comentario que reciban de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en un plazo de 12 semanas a partir de la fecha en la que se haya solicitado su opinión.

4. Excepto en el caso de productos sanitarios para cuya elaboración se utilicen materiales de partida que dispongan del certificado EET al que se refiere el apartado 2, los organismos nacionales recabarán, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la opinión de las autoridades competentes de los demás Estados miembros sobre su evaluación y las conclusiones del análisis y gestión del riesgo de los tejidos o derivados que se pretendan incorporar al producto sanitario, con arreglo a lo establecido por el fabricante»»

Siete. El anexo de este Real Decreto se incorpora como anexo XIV al Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios.

Disposición transitoria única. Obtención de certificados complementarios y vigencia de

los certificados expedidos antes del 1 de abril de 2004.

Los productos sanitarios contemplados en el apartado 2 del artículo único provistos de un certificado de examen «CE» del diseño o un certificado de examen «CE» de tipo expedidos antes del 1 de abril de 2004 estarán sujetos a la obtención de un certificado de examen «CE» del diseño o un certificado de examen «CE» de tipo complementarios, a fin de cumplir las especificaciones recogidas en este Real Decreto.

No obstante, hasta el 30 de septiembre de 2004 se permitirá la comercialización y la puesta en servicio de los productos sanitarios a los que se refiere el apartado 2 del artículo único que dispongan de un certificado de examen «CE» del diseño o un certificado de examen «CE» de tipo expedido antes del 1 de abril de 2004.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en este Real Decreto.

Disposición final primera. Título competencial.

Este Real Decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16ª de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de bases y coordinación general de la sanidad y de legislación de productos farmacéuticos, y de acuerdo con los artículos 1.3, 2.2, 8.12 y disposición adicional tercera de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y con los artículos 40.5 y 6, 95, 100 y 110 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

Disposición final segunda. Facultad de desarrollo.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo de este Real Decreto, en el ámbito de sus competencias.

Disposición final tercera. Entrada en vigor.

El presente Real Decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

ANEXO

«ANEXO XIV

Análisis del riesgo y estrategia de gestión del riesgo de los productos sanitarios en cuya elaboración se utilizan tejidos de origen animal

1. Análisis y gestión del riesgo

1.1. Justificación del uso de tejidos o derivados de origen animal.

Basándose en su análisis del riesgo y en su estrategia de gestión del riesgo global para un producto sanitario determinado, el fabricante justificará la decisión de utilizar los tejidos o derivados de origen animal a los que se refiere el apartado 9 del artículo 6 (especificando las especies animales y los tejidos), teniendo en cuenta el beneficio clínico esperado, el riesgo residual potencial y las alternativas apropiadas.

1.2. Procedimiento de evaluación.

Con el objeto de garantizar un alto nivel de protección a los pacientes o usuarios, el fabricante de productos para cuya elaboración se utilicen tejidos o derivados de origen animal a los que se refiere el apartado 1.1 deberá llevar a cabo un análisis del riesgo y

una estrategia de gestión del riesgo adecuados y bien documentados, para abordar todos los aspectos pertinentes relativos a las EET. Asimismo, identificará los peligros asociados a dichos tejidos o derivados, elaborará la documentación sobre las medidas adoptadas para reducir al máximo el riesgo de transmisión y demostrará la aceptabilidad del riesgo residual asociado al producto para cuya elaboración se utilicen tales tejidos o derivados, teniendo en cuenta el uso al que está destinado el producto y las ventajas que aporta. La seguridad de un producto, en lo que se refiere a su potencial para propagar un agente transmisible, depende de todos los factores descritos en los apartados 1.2.1 a 1.2.7, que deberán ser analizados, evaluados y gestionados. La combinación de tales medidas determina la seguridad del producto.

Deberán tenerse en cuenta dos etapas clave, a saber:

- a) La selección de los materiales de partida (tejidos o derivados) considerados adecuados de acuerdo con su contaminación potencial con agentes transmisibles (véanse los apartados 1.2.1, 1.2.2 y 1.2.3), teniendo en cuenta los tratamientos posteriores.
- b) La aplicación de un procedimiento de producción para retirar o inactivar agentes transmisibles presentes en los tejidos o derivados controlados en origen (véase el apartado 1.2.4).

Además, se tendrán en cuenta las características del producto y el uso al que dicho producto esté destinado (véanse los apartados 1.2.5, 1.2.6 y 1.2.7).

A la hora de proceder al análisis del riesgo y a la aplicación de la estrategia de gestión del riesgo, deberá prestarse la debida atención a los dictámenes de los comités científicos pertinentes y, cuando proceda, a los dictámenes del Comité de especialidades farmacéuticas cuyas referencias se hayan publicado en el "Diario Oficial de la Unión Europea".

1.2.1. Los animales como fuente de material.

El riesgo de EET está relacionado con las especies y las cepas, así como con la naturaleza del tejido de partida. Habida cuenta de que la acumulación de la infecciosidad de EET se produce en un período de incubación de varios años, el abastecimiento a partir de animales jóvenes sanos se considera un factor de reducción del riesgo. Deberán excluirse los animales de riesgo, como los que están muertos, los que han sido sacrificados en situaciones de emergencia y los sospechosos de padecer EET.

1.2.2. Origen geográfico.

A la espera de la clasificación de los países en función de su calificación sanitaria respecto de la EEB, prevista en el Reglamento (CE) núm. 999/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2001 (LCEur 2001, 1771), por el que se establecen disposiciones para la prevención, el control y la erradicación de determinadas encefalopatías espongiformes transmisibles, publicado en el "Diario Oficial de la Unión Europea" de 31 de mayo de 2001, a la hora de valorar el riesgo de un país de origen se utilizará el riesgo geográfico de EEB. El riesgo geográfico de EEB es un indicador cualitativo de la probabilidad de que existan uno o más bovinos infectados por la EEB, tanto en el nivel preclínico como clínico, en un momento dado, en un país determinado. Cuando se confirma dicha presencia, el riesgo geográfico de EEB aporta una indicación del nivel de infección con arreglo a lo especificado en el cuadro siguiente:

Nivel de riesgo geográfico de EEB	Presencia de uno o más bovinos infectados, clínica o preclínicamente, por el agente de la EEB en una región geográfica o país
I	Sumamente improbable.

II	Improbable, pero no se descarta.
III	Probable, pero sin confirmar o confirmado a un nivel inferior.
IV	Confirmado a un nivel superior.

Algunos factores influyen en el riesgo geográfico de infección de EEB relacionado con el uso de tejidos en estado bruto o derivados, procedentes de un país determinado.

Dichos factores se definen en el apartado 1 del artículo 2.3.13.2 del Código Zoosanitario Internacional de la OIE (Oficina Internacional de Epizootias), disponible en la página web www.oie.int/esp/normes/mcode/E_00067.htm.

El Comité director científico ha evaluado el riesgo geográfico de EEB de varios países terceros y Estados miembros, y seguirá haciéndolo con todos los países que solicitaron su calificación sanitaria respecto de la EEB, teniendo en cuenta los principales factores de la OIE.

1.2.3. Naturaleza del tejido de partida.

El fabricante deberá tener en cuenta la clasificación de los riesgos relacionados con los diferentes tipos de tejidos de partida. La identificación del origen del tejido animal se someterá al control y a la inspección individual por parte de un veterinario y la carcasa del animal deberá obtener la certificación de apta para el consumo humano.

El fabricante deberá garantizar que no existe ningún riesgo de contaminación cruzada en el momento del sacrificio.

El fabricante no utilizará tejidos o derivados de origen animal considerados de elevado potencial de infecciosidad de EET, a menos que su utilización sea necesaria en circunstancias excepcionales, es decir, que aporten un gran beneficio al paciente y que no existan tejidos de partida alternativos.

Además, se aplicará lo dispuesto en el Reglamento (CE) núm. 1774/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 3 de octubre de 2002 (LCEur 2002, 2628), por el que se establecen las normas sanitarias aplicables a los subproductos animales no destinados al consumo humano.

1.2.3.1. Ovinos y caprinos.

Se ha elaborado una clasificación de la infecciosidad para tejidos de ovinos y caprinos basándose en los conocimientos actuales, sobre los agentes transmisibles en tejidos y líquidos orgánicos de ovinos y caprinos infectados de manera natural por la tembladera clínica. El dictamen del Comité director científico adoptado en la reunión de 22 y 23 de julio de 1999 y titulado "The policy of breeding and genotyping of sheep" (Política de reproducción y genotipo de oveja) (disponible en el sitio web de la Comisión http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html) incluye, en su anexo, un cuadro que más tarde se actualizaría en el dictamen "TSE infectivity distribution in ruminant tissues (state of knowledge, December 2001)" (TSE distribución de la capacidad infectiva en los tejidos de rumiantes) adoptado en la reunión de 10 y 11 de enero de 2002 (disponible en el sitio web de la Comisión http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html).

La clasificación podrá revisarse a la luz de nuevas pruebas científicas (por ejemplo, utilizando dictámenes pertinentes de los comités científicos, del Comité de especialidades farmacéuticas, así como medidas de la Comisión Europea que regulen el uso de material con riesgo de EET). En el "Diario Oficial de la Unión Europea" se publicará un análisis de las referencias a los documentos o dictámenes pertinentes y se establecerá una lista, una vez que la Comisión Europea haya adoptado una decisión.

1.2.3.2. Bovinos.

La lista de material especificado de riesgo que figura en el Reglamento (CE) núm. 999/2001 se considerará de elevado potencial de infecciosidad de EET.

1.2.4. Inactivación o eliminación de agentes transmisibles.

1.2.4.1. En lo que se refiere a los productos que no puedan resistir un proceso de inactivación o eliminación sin sufrir una degradación inaceptable, el fabricante se apoyará principalmente en el control del origen.

1.2.4.2. En cuanto al resto de los productos, si el fabricante declara que los procesos de fabricación son capaces de eliminar o inactivar agentes transmisibles, deberá demostrarlo mediante la documentación adecuada.

La información pertinente procedente de una investigación y un análisis de la literatura científica adecuados podrá utilizarse para justificar los factores de inactivación o eliminación cuando los procesos específicos mencionados en la bibliografía sean comparables a los utilizados para el producto. La investigación y el análisis también deberán tener en cuenta los posibles dictámenes científicos disponibles elaborados por un Comité científico de la UE. Dichos dictámenes servirán de referencia en caso de que existan posturas divergentes.

Cuando la investigación bibliográfica no sirva para demostrar lo declarado, el fabricante realizará un estudio específico con base científica sobre la inactivación o la eliminación, teniendo en cuenta lo siguiente:

- a) El riesgo identificado relativo al tejido.
- b) La identificación de los agentes modelo pertinentes.
- c) La justificación de la elección de combinaciones concretas de agentes modelo.
- d) La identificación de la fase elegida para eliminar o inactivar los agentes transmisibles.
- e) El cálculo de los factores de reducción.

Un informe final identificará los parámetros de fabricación y los límites que son críticos para la eficacia del proceso de inactivación o eliminación.

Se aplicarán procedimientos documentados adecuados para garantizar el respeto de los parámetros validados durante la fabricación de rutina.

1.2.5. Cantidades de tejidos de partida o derivados de origen animal necesarios para fabricar una unidad del producto sanitario.

El fabricante deberá evaluar la cantidad de tejido en estado bruto o derivados de origen animal necesarios para fabricar una sola unidad del producto sanitario. En caso de proceso de purificación, el fabricante evaluará si éste pudiera concentrar los niveles de agentes transmisibles presentes en los tejidos de partida o derivados de origen animal.

1.2.6. Tejidos o derivados de origen animal que entran en contacto con los pacientes y usuarios.

El fabricante deberá tener en cuenta:

- a) La cantidad de tejido o derivado de origen animal.
- b) La zona de contacto: su superficie, tipo (piel, mucosas, cerebro, etc.), y estado (sano o dañado, por ejemplo).
- c) El tipo de tejido o derivado que entra en contacto con el paciente o el usuario.
- d) El tiempo que el producto está destinado a permanecer en contacto con el cuerpo (incluido el efecto de reabsorción).

Se tendrá en cuenta la cantidad del producto sanitario que puede utilizarse en un procedimiento determinado.

1.2.7. Vía de administración.

El fabricante tendrá en cuenta la vía de administración recomendada en la información relativa al producto, desde el riesgo más elevado hasta el más bajo.

1.3. Revisión de la evaluación.

El fabricante establecerá y mantendrá un procedimiento sistemático para revisar la información obtenida sobre su producto sanitario u otros productos similares en la fase posterior a la fabricación. Se evaluará la información para determinar su posible pertinencia en materia de seguridad, concretamente:

- a) Si se detectan riesgos no reconocidos anteriormente.
- b) Si el riesgo estimado derivado de un peligro determinado ya no es aceptable.
- c) Si la evaluación original se ha invalidado por otras razones.

En caso de que se produzca una de las situaciones anteriores, deberán tenerse en cuenta los resultados de la evaluación en el proceso de gestión del riesgo.

A la vista de esta nueva información, se preverá un análisis de las medidas de gestión del riesgo para el producto (incluida la justificación de la elección de un tejido o derivado de origen animal). Si existe la posibilidad de que haya cambiado el riesgo residual o su aceptabilidad, habrá que volver a evaluar y justificar su impacto en las medidas de control del riesgo aplicadas anteriormente.

Los resultados de esta evaluación deberán documentarse.

2. Evaluación de los productos sanitarios de la clase III por parte de los organismos notificados

En lo que se refiere a los productos pertenecientes a la clase III con arreglo a la regla 17 (todos los productos sanitarios para cuya elaboración se utilicen tejidos o derivados de origen animal transformados en invariables, excepto los productos destinados a entrar en contacto únicamente con piel intacta) del anexo IX de este Real Decreto, los fabricantes deberán facilitar a los organismos notificados toda la información pertinente que permita la evaluación de la estrategia de análisis y gestión de riesgos que estén aplicando. Cualquier información nueva sobre el riesgo de EET recogida por el fabricante y que tenga interés para sus productos deberá enviarse al organismo notificado para su información.

Cualquier cambio en relación con los procesos de abastecimiento, recogida, tratamiento e inactivación o eliminación que pueda modificar los resultados contenidos en el expediente de gestión del riesgo del fabricante deberá transmitirse al organismo notificado a efectos de una aprobación adicional antes de su aplicación».