

**Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMEA/410/01 Rev. 2 — octubre de 2003) adoptada por el Comité de especialidades farmacéuticas (CEF) y el Comité de medicamentos veterinarios (CMV)**

(2004/C 24/03)

La presente revisión de la nota explicativa sobre las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) se lleva a cabo para introducir, entre otras cosas, la evaluación del riesgo en el proceso de cumplimiento de la normativa, aportar claridad sobre diversos términos y clasificaciones, y para tener en consideración el progreso del conocimiento científico, en la legislación y normativa comunitarias que afectan a la autorización de medicamentos de uso humano o veterinario. Sustituye a la revisión anterior de la nota explicativa (EMEA/410/01 Rev. 1 publicada en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* C 286 de 12.10.2001, p. 4). La presente nota explicativa será de aplicación a partir del 1 de julio de 2004.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. CONTEXTO CIENTÍFICO

Las EET son neuropatías degenerativas crónicas caracterizadas por la acumulación de una isoforma anormal de una glucoproteína celular denominada PrP o proteína del prión). La isoforma anormal de la PrP (PrP<sup>Sc</sup>) difiere de la proteína normal PrP (PrP<sup>C</sup>) en su gran resistencia a la proteasa y a los tratamientos de desnaturalización térmica. La PrP<sup>Sc</sup> se considera el agente infeccioso responsable de la transmisión de las EET.

Entre las EET en animales figuran:

- la encefalopatía espongiforme bovina (EEB);
- la tembladera de ovinos y caprinos;
- la caquexia crónica de los cérvidos (ciervos y alces);
- la encefalopatía transmisible del visón de criadero;
- la encefalopatía espongiforme felina (específicamente de gatos domésticos y grandes felinos en cautividad); y
- la encefalopatía espongiforme de los ungulados exóticos de parques zoológicos.

En humanos, las encefalopatías espongiformes incluyen diferentes formas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), el kuru, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), y el insomnio familiar mortal (FFI).

Se ha registrado la transmisión yatrogénica de las encefalopatías espongiformes. En el caso de los ovinos, la tembladera se ha transmitido accidentalmente por el uso de la vacuna contra el mal de Louping preparada a partir de cerebros y bazo agrupados de ovinos, tratados con formaldehído, a los que, por descuido, se había incorporado material de ovinos infectados con tembladera. En el ser humano, existen casos documentados de transmisión de la CJD atribuidos a la administración parenteral de hormona del crecimiento y de gonadotropina procedentes de las glándulas pituitarias de cadáveres humanos. También se han atribuido casos de la CJD al uso de instrumental infectado durante intervenciones quirúrgicas cerebrales y en trasplantes de duramadre y de córnea humanas.

La transmisión de las EET entre especies se ve restringida por una serie de barreras naturales, pues la transmisibilidad se ve

afectada por la especie original, la cepa del prión, la dosis, la vía de entrada y, en algunas especies, el alelo hospedador del gen de la PrP. Las barreras entre especies se pueden atravesar en condiciones apropiadas.

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) se reconoció por primera vez en el Reino Unido en 1986 y se han visto afectados una gran cantidad de vacunos y rebaños. Está claro que la EEB es una enfermedad de transmisión alimentaria asociada con una alimentación a base de carne y huesos procedentes de animales infectados por EET. Otros países han tenido casos de EEB en animales importados del Reino Unido o en animales autóctonos. Existen pruebas convincentes de que la variante de la CJD (vCJD) está causada por el agente responsable de la EEB. Por consiguiente, conviene mantener un enfoque prudente si se utilizan materiales biológicos procedentes de especies infectadas naturalmente por EET (especialmente bovinos) para la fabricación de medicamentos.

Existen casos de tembladera en todo el mundo y está documentada en la mayoría de países europeos. El Reino Unido registra la mayor incidencia. Aunque el ser humano está expuesto a la aparición natural de la tembladera desde hace más de 200 años, no hay pruebas epidemiológicas que vinculen directamente la tembladera a las encefalopatías espongiformes en seres humanos. Sin embargo, sigue existiendo un riesgo teórico y actualmente incuantificable de que se pueda haber alimentado a ovinos con suplementos proteicos infectados con la EEB. Si ese tipo de alimentación causa una infección de EEB recurrente en ovinos, se puede diagnosticar como tembladera y plantear de ese modo un riesgo de EET humana. Además, debe aceptarse que cualquier agente de la EEB introducido en la población de los pequeños rumiantes a través de una alimentación contaminada puede reciclarse y amplificarse.

### 1.2. CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA

**Evaluación del riesgo** — Teniendo en cuenta que la utilización de materiales procedentes de animales es inevitable para la elaboración de determinados medicamentos y que la eliminación completa del riesgo en la fuente rara vez es posible, las medidas adoptadas para hacer frente al riesgo de transmisión de EET animales a través de medicamentos representan una minimización del riesgo, pero no su eliminación. En consecuencia, el fundamento para el cumplimiento de la normativa debería basarse en una evaluación del riesgo, tomando en consideración todos los factores pertinentes que se definen en la presente nota explicativa (véase más adelante).

**Aspectos jurídicos** — La presente nota explicativa adquirió fuerza de ley en virtud del anexo I de las Directivas 2001/82/CE y 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo [modificadas por la Directiva 2003/63/CE de la Comisión <sup>(1)</sup>], por las que se rigen los medicamentos para uso humano y veterinario, respectivamente. Estas Directivas exigen que los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos humanos y veterinarios deben demostrar que los medicamentos han sido fabricados de acuerdo con la última versión de la presente nota explicativa publicada en el *Diario Oficial de la Unión Europea*. Esta obligación persiste una vez se haya concedido la autorización de comercialización.

Por definición, el principio de los materiales especificados de riesgo, según la definición del Reglamento (CE) n° 999/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo <sup>(2)</sup>, no se aplica a los medicamentos. El uso de sustancias procedentes de tejidos de infecciosidad elevada deberá justificarse plenamente en función de una evaluación beneficio/riesgo adecuada (véase más adelante).

La presente nota explicativa debe entenderse conjuntamente con los distintos instrumentos jurídicos de la Comunidad Europea incluidas las Decisiones de la Comisión progresivamente aplicadas desde 1991. Llegado el caso, se facilitan en el texto las referencias a esas Decisiones. Las posiciones y notas explicativas del CEF y del CMV siguen siendo de aplicación a efectos del cumplimiento de la normativa a menos que la presente nota explicativa diga lo contrario.

Una monografía general titulada «Productos con riesgo de transmisión de agentes de encefalopatías espongiformes animales» se incluye en la Farmacopea Europea. Dicha monografía, hace referencia a un capítulo general de la Farmacopea Europea, que es idéntica a la presente nota explicativa. La monografía constituye la base para la expedición de certificados de idoneidad como procedimiento para demostrar la conformidad EET de las sustancias y los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos humanos y veterinarios.

**Aclaración de la nota explicativa** — Como la comprensión científica de las EET, y especialmente de la patogenia de las enfermedades, está en fase de evolución, de vez en cuando se podrá solicitar al CEF y su grupo de trabajo sobre biotecnología, en colaboración con el CMV y su grupo de trabajo sobre inmunología, que elaboren nuevas orientaciones en forma de posiciones o notas explicativas con objeto de aclarar la presente nota explicativa. Las orientaciones suplementarias las publicará la Comisión; asimismo aparecerán en el sitio web de la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos (EMA) y se tomarán en consideración de acuerdo con el ámbito de aplicación de la certificación de la Dirección Europea de Calidad del Medicamento.

**Aplicación de la presente nota explicativa revisada** — Todos los medicamentos autorizados en la UE han mostrado su conformidad con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos

y veterinarios (EMA/410/01 — Rev.1) de acuerdo con la exigencia jurídica contemplada en el anexo I de las Directivas 2001/82/CE (medicamentos veterinarios) o 2001/83/CE, modificada por la Directiva 2003/63/CE (medicamentos de uso humano). La presente nota explicativa revisada debe aplicarse de manera prospectiva, es decir para todos los medicamentos que se autoricen o para aquellos cuya autorización de comercialización se renueve posteriormente a su entrada en vigor.

## 2. ÁMBITO DE APLICACIÓN DE LA NOTA EXPLICATIVA

**Especies animales afectadas por las EET** — Los vacunos, los ovinos, caprinos y animales susceptibles naturalmente de infección por los agentes de las encefalopatías espongiformes transmisibles o susceptibles de infección por vía oral distintos de los humanos <sup>(3)</sup> y los primates no humanos se definen como especies animales afectadas por las EET <sup>(4)</sup>.

**Materiales** — La presente nota explicativa hace referencia a los materiales procedentes de «especies animales afectadas por las EET» utilizados para la elaboración de:

- sustancias activas
- excipientes y adyuvantes
- materias primas y materiales de partida y reactivos que intervienen en la producción (por ejemplo: seroalbúmina bovina; enzimas; medios de cultivo, incluidos los que se utilizan para preparar bancos de células de trabajo o nuevos bancos de células primarios para medicamentos sujetos a nueva autorización de comercialización).

La presente nota explicativa también se aplica a los materiales que entran en contacto directo con el instrumental utilizado en la fabricación del medicamento o que entran en contacto con el medicamento y, por tanto, son potencialmente contaminantes.

Los materiales utilizados en la cualificación de instalaciones y equipos, como los medios de cultivo utilizados en experimentos de rellenado de medios para validar procesos de envasado aséptico, se considerarán conformes con la presente nota explicativa siempre que el constituyente o constituyentes procedan de tejidos que no tengan infecciosidad detectable (tejidos de la categoría C), cuyo riesgo de contaminación cruzada con tejidos potencialmente infecciosos se haya tenido en cuenta (véase la sección 3.3) y cuyos materiales procedan de un país de riesgo geográfico de EEB (REG) de nivel I o II (véase la sección 3.2). Dicha información se facilitará en el expediente de autorización de comercialización y se comprobará con ocasión de las inspecciones sistemáticas para su conformidad con las prácticas correctas de fabricación.

<sup>(3)</sup> El Comité de Especialidades Farmacéuticas y su grupo de trabajo sobre biotecnología han publicado documentos de orientación normativa y de posición sobre los medicamentos derivados de tejidos humanos en relación con la CJD y la vCJD. Dicha orientación se puede consultar en la siguiente dirección: <http://www.emea.eu.int>

<sup>(4)</sup> Los cerdos y las aves, que son especies animales de especial interés para la fabricación de medicamentos, no son sensibles de forma natural a la infección por vía oral. Por consiguiente, no son especies animales afectadas por las EET en el sentido de la presente nota explicativa. Asimismo, tampoco los perros, conejos y peces son especies animales afectadas por las EET en el sentido de la presente nota explicativa.

<sup>(1)</sup> DO L 159 de 27.06.2003, p. 46.

<sup>(2)</sup> DO L 147 de 31.05.2001, p. 1.

Otros materiales como los agentes de limpieza, suavizantes y lubricantes que entran en contacto con el medicamento durante su fabricación ordinaria, en la fase de acabado o de envasado primario se considerarán conformes con la presente nota explicativa si se derivan de sebo en las condiciones que se describen en la sección 6.

**Lotes de siembra, bancos de células y fermentación/producción corriente** <sup>(5)</sup> — A efectos del cumplimiento de la normativa, los inóculos primarios o los bancos de células primarios que figuran en las solicitudes de autorización de comercialización presentadas a partir del 1 de julio de 2000 (para los medicamentos humanos) o del 1 de octubre de 2000 (para los medicamentos veterinarios) están cubiertas por la presente nota explicativa.

Los inóculos primarios y bancos de células primarios,

- a) para antígenos de vacuna;
- b) para un medicamento derivado de un tratamiento biotecnológico en el sentido de la Parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo; y
- c) para otros medicamentos que utilicen lotes de siembra o sistemas de bancos de células en su fabricación,

que ya se hayan aprobado para la fabricación de un constituyente de un medicamento autorizado se considerarán conformes con la presente nota explicativa aunque se hayan incluido en las solicitudes de autorización de comercialización presentadas a partir del 1 de julio de 2000 (para los medicamentos humanos) o del 1 de octubre de 2000 (para los medicamentos veterinarios).

En el caso de los bancos de células primarios y los inóculos primarios elaborados antes del 1 de julio de 2000 para los medicamentos humanos) o del 1 de octubre de 2000 (para los medicamentos veterinarios) pero que no estén aún aprobados como constituyentes de un medicamento autorizado, deberá demostrarse que satisfacen los requisitos de la presente nota explicativa. Si no están disponibles (o han dejado de estarlo) las pruebas documentales completas relativas a materias primas, materiales de partida o reactivos utilizados para la elaboración de los mencionados bancos de células o inóculos, el solicitante presentará una evaluación del riesgo según la descripción de la sección 4 de la presente nota explicativa.

Se considerarán conformes los inóculos de trabajo o bancos de células elaborados que se utilicen en la fabricación de medicamentos autorizados antes del 1 de julio de 2000 (medicamentos de uso humano) o del 1 de octubre de 2000 (medicamentos veterinarios) y hayan sido objeto de una evaluación del riesgo, realizada adecuadamente por una autoridad competente de los Estados miembros o por la EMEA y declarada aceptable.

Sin embargo, se utilizan materiales procedentes de las «especies animales afectadas por las EET» en procesos de fermentación/producción corriente o en la elaboración de inóculos de trabajo

y bancos de células de trabajo, el solicitante deberá demostrar que satisfacen los requisitos de la presente nota explicativa.

### 3. CONSIDERACIONES GENERALES

#### 3.1. PRINCIPIOS CIENTÍFICOS PARA MINIMIZAR EL RIESGO

Cuando los fabricantes puedan elegir, se preferirá el uso de materiales procedentes de «especies animales no afectadas por las EET» o de origen no animal. Deberá justificarse el motivo para usar materiales procedentes de «especies animales afectadas por las EET» en lugar de materiales procedentes de «especies no afectadas por las EET» o de origen no animal. Si deben utilizarse materiales procedentes de «especies animales afectadas por las EET», deberán tomarse en consideración todas las medidas necesarias para minimizar el riesgo de transmisión de EET.

No hay todavía pruebas de diagnóstico fácilmente aplicables disponibles para determinar la infecciosidad por EET *in vivo*. El diagnóstico se basa en la confirmación *post mortem* de lesiones cerebrales características mediante histopatología o detección de la PrP<sup>Sc</sup> por inmunotransferencia o inmunoensayo. La demostración de la infecciosidad mediante inoculación de tejido sospechoso en una especie objetivo o en animales de laboratorio también se utiliza para confirmación. No obstante, debido a los largos periodos de incubación de todas las EET, los resultados de las pruebas *in vivo* tardan en estar disponibles meses o años.

Se han aprobado diversas pruebas de diagnóstico *in vitro* capaces de detectar la PrP<sup>Sc</sup> en muestras de cerebros procedentes de animales infectados para su uso pero en la mayoría de los casos son menos sensibles que los ensayos de infecciosidad *in vivo*. A pesar de todo, la detección de animales fuente mediante ensayos *in vitro* puede evitar el uso de animales en fases avanzadas de incubación de la enfermedad y puede aportar información sobre la calificación epidemiológica de un país o región determinados.

La minimización de los riesgos de transmisión de las EET se basa en tres parámetros complementarios:

- los animales fuente y su origen geográfico;
- la naturaleza del material animal utilizado en la fabricación y todos los procedimientos instaurados para evitar la contaminación cruzada con materias de mayor riesgo;
- el proceso o procesos de fabricación, incluido el sistema de garantía de la calidad existente para garantizar la estabilidad y rastreabilidad del producto.

#### 3.2. ANIMALES FUENTE

Los materiales básicos utilizados para la producción de materiales destinados a la fabricación de medicamentos deberán derivarse de animales aptos para el consumo humano tras la inspección *ante* y *post mortem* de conformidad con las condiciones comunitarias o equivalentes (tercer país), excepto en el caso de los materiales procedentes de animales vivos, cuya buena salud se determinará mediante examen clínico.

<sup>(5)</sup> Véase asimismo: Documento de posición sobre la evaluación del riesgo de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a partir de inóculos primarios utilizados en la fabricación de vacunas veterinarias (EMEA/CVMP/019/01 — febrero de 2001) adoptado por el CMV en julio de 2001, *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* C 286 de 12 de octubre de 2001, p. 12.

### 3.2.1. ORIGEN GEOGRÁFICO

#### 3.2.1.1. *Materiales bovinos*

Actualmente hay dos organizaciones que participan en la evaluación de la calificación sanitaria respecto de la EEB de un país o zona específicos. En primer lugar, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) <sup>(6)</sup> establece los criterios para la evaluación de la calificación de los países en el capítulo del Código Zoonosario Internacional sobre la EEB. La OIE facilita asimismo una lista de casos de EEB notificados en todo el mundo. En segundo lugar, el Comité director científico de la Comisión Europea (CDC) <sup>(7)</sup> ha instaurado un sistema de clasificación de los países en función de su riesgo geográfico de EEB (REG).

El Reglamento (CE) n° 999/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen disposiciones para la prevención, el control y la erradicación de determinadas encefalopatías espongiformes transmisibles (Reglamento EET) <sup>(2)</sup> entró en vigor el 1 de julio de 2001. Aunque los medicamentos, los productos sanitarios y los cosméticos están excluidos del ámbito de actuación de dicho Reglamento, deberán tenerse en cuenta los principios para la determinación de la calificación sanitaria respecto de la EEB a la hora de la categorización de la calificación sanitaria respecto de la EEB de un país o región determinados.

A efectos de la presente nota explicativa, la clasificación REG del CDC deberá utilizarse como indicador de la calificación de un país determinado. Sin embargo, si los países están clasificados con arreglo al Reglamento (CE) n° 999/2001, deberá utilizarse esta clasificación.

#### Clasificación del CDC

La clasificación del CDC sobre riesgos geográficos de EEB (REG) proporciona una indicación del nivel de probabilidad de la presencia de uno o varios vacunos infectados clínica o preclínicamente por EEB en un país o región determinados. En el siguiente cuadro se facilita una definición de las cuatro categorías:

Nivel de REG	Presencia de uno o varios vacunos infectados clínica o preclínicamente por EEB en una región geográfica/un país
I	Probabilidad muy baja
II	Probabilidad muy baja pero no excluida
III	Probable pero no confirmada o confirmada a un nivel bajo
IV	Confirmada a un nivel elevado <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> ≥100 casos/1 millón de bovinos adultos por año.

Se pueden consultar los informes de evaluación del REG de los países en el sitio web del CDC <sup>(8)</sup>. Si el CDC no ha clasificado la calificación sanitaria respecto de la EEB de un país, se presentará una evaluación del riesgo teniendo en cuenta los criterios del CDC para la clasificación REG.

<sup>(6)</sup> <http://www.oie.int>

<sup>(7)</sup> El CDC, creado en virtud de la Decisión 97/404/CE de la Comisión, asistirá a la Comisión para obtener el mejor asesoramiento científico disponible sobre asuntos relacionados con la salud del consumidor. Desde mayo de 2003, sus tareas han sido asumidas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (AESA): <http://www.efsa.eu.int>

<sup>(8)</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)

Siempre que se pueda elegir, los animales deberán proceder de países con el menor nivel posible REG a menos que se justifique el uso de material procedente de países con un REG más elevado. Podrá realizarse el suministro de determinados materiales definidos en la sección 6, «Condiciones especiales» procedentes de países de la categoría REG III y, en ciertos casos, de la categoría REG IV, siempre que se apliquen los controles y requisitos especificados en las secciones correspondientes siguientes. Aparte de dichas excepciones, los animales no deberán proceder de los países de la categoría IV, y deberá justificarse el uso de animales procedentes de países de la categoría III.

#### 3.2.1.2. *Ovinos y caprinos (pequeños rumiantes)*

Se han señalado casos clínicos de tembladera natural en una serie de países en todo el mundo. Teniendo en cuenta que pueden producirse casos de diagnóstico erróneo de tembladera en ovinos con EEB, como medida cautelar, el suministro de materiales procedentes de pequeños rumiantes deberá tener en cuenta la prevalencia tanto de EEB como de tembladera en el país y los tejidos de los que se derivan los materiales.

Los principios relativos a los «rebaños de vacunos con bajo riesgo de EEB (cerrados)» (véase la sección 3.2.2) podrían aplicarse igualmente en el contexto de los pequeños rumiantes con objeto de crear un marco para la definición de la calificación EET de un rebaño de pequeños rumiantes. En el caso de los ovinos, a causa de la preocupación sobre la posible transmisión de la EEB a dichos animales, deberá considerarse el uso de uno o varios genotipos que hayan mostrado resistencia a una infección de EEB o tembladera al determinar rebaños libres de EET. No obstante, no se han estudiado suficientemente los caprinos con respecto a la sensibilidad específica de un genotipo.

El material derivado de pequeños rumiantes debería proceder preferentemente de países con una larga tradición de ausencia de tembladera, como Nueva Zelanda o Australia, o de rebaños cuya ausencia de EET se haya demostrado. Se requerirá una justificación si el material procede de otro origen.

#### 3.2.2. REBAÑOS DE VACUNOS CON BAJO RIESGO DE EEB (CERRADOS)

El origen más seguro es el de los países donde la presencia de EEB tiene una probabilidad muy baja, es decir los países de la categoría REG I. Otros países pueden verse afectados (o haberlo sido) por casos de EEB en algún momento y el CDC ha elaborado el concepto práctico «rebaños de vacunos con bajo riesgo (cerrados)», que ha sido aprobado por el CEF y el CMV. Los criterios para determinar y mantener un «rebaño de vacunos con bajo riesgo de EEB (cerrados)» se encuentran en el dictamen del CDC de 22 y 23 de julio de 1999 <sup>(9)</sup>.

Por el momento no es posible cuantificar la reducción del riesgo geográfico de EEB para los vacunos procedentes de rebaños de vacunos con bajo riesgo de EEB (cerrados). Sin embargo, se espera que esa reducción del riesgo sea importante. Por lo tanto, el suministro de esos rebaños cerrados de vacunos se tendrá en cuenta en la evaluación del riesgo junto con la clasificación REG del país.

<sup>(9)</sup> Dictamen científico del CDC sobre las condiciones relativas a los «rebaños de vacunos con bajo riesgo de EEB» adoptado en la reunión de los días 22 y 23 de julio de 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)

### 3.3. PARTES DE ANIMALES, LÍQUIDOS CORPORALES Y SECRECIONES COMO MATERIALES DE PARTIDA

En un animal infectado de EET, diferentes órganos y secreciones tienen diferentes niveles de infecciosidad<sup>(10)</sup>. Los cuadros que aparecen en el anexo de la presente nota explicativa<sup>(11)</sup> resumen los datos actuales sobre la distribución de infecciosidad y la PrP<sup>Sc</sup> en vacunos con EEB, y en ovinos y caprinos con tembladera.

La información de los cuadros se basa exclusivamente en observaciones de enfermedades aparecidas de forma natural o por infección experimental primaria por vía oral (en vacunos) pero no incluye datos sobre modelos que utilicen cepas de EET que se hayan adaptado a animales experimentales, ya que los fenotipos de cepas que han sufrido varios pasajes pueden diferir de manera significativa e imprevisible de los fenotipos donde la enfermedad aparece de forma natural. Teniendo en cuenta que se ha demostrado que la detección inmunohistoquímica o por inmunotransferencia de la proteína hospedadora anormalmente configurada (PrP<sup>Sc</sup>) constituía un marcador alternativo de infecciosidad, los resultados de ensayos de la PrP<sup>Sc</sup> se han presentado en paralelo con los datos del ensayo biológico. Los tejidos se agrupan en tres categorías principales de infecciosidad, con independencia de la fase de la enfermedad:

**Categoría A:** Tejidos de infecciosidad elevada: los procedentes del sistema nervioso central (SNC) con un elevado nivel de infecciosidad en las fases avanzadas de todas las EET, y ciertos tejidos anatómicamente asociados con el SNC.

**Categoría B:** Tejidos de infecciosidad baja: tejidos periféricos con resultados positivos de infecciosidad o PrP<sup>Sc</sup> en al menos una de las formas de EET.

**Categoría C:** Tejidos sin infecciosidad detectable: aquellos en los que no se ha detectado infecciosidad, o la PrP<sup>Sc</sup> ha dado resultados negativos.

Los tejidos de la categoría A y las sustancias que de ellos se derivan no deberán usarse en la fabricación de medicamentos, a menos que esté justificado (véase la sección 5).

Aunque es casi seguro que entre los tejidos de la categoría de bajo riesgo (tejidos de la categoría B) hay algún tejido (por ejemplo: la sangre) con un riesgo menor que otros (por ejemplo: los tejidos linforreticulares), los datos sobre los niveles de infecciosidad en esos tejidos son demasiado limitados como para subdividir la categoría en diferentes niveles de riesgo. También está claro que clasificar un tejido determinado en una u otra categoría puede ser específico de la enfermedad y de la especie, y estar sujeto a revisión cuando surgen nuevos datos.

Para la evaluación del riesgo (véase la sección 4), los fabricantes o los titulares/solicitantes de una autorización de comercialización deberán tener en cuenta los cuadros de clasificación de los

tejidos que aparecen en el anexo de la presente nota explicativa<sup>(12)</sup>.

Las categorías de los cuadros sólo tienen un carácter indicativo y es importante señalar los siguientes extremos:

- En algunas situaciones puede haber contaminación cruzada de tejidos de diferentes categorías de infecciosidad. El riesgo potencial se verá influido por las circunstancias en las que se extraen los tejidos, especialmente en caso de contacto entre tejidos de infecciosidad baja o infecciosidad no detectable (tejidos de las categorías B y C) y tejidos de infecciosidad elevada (tejidos de la categoría A). De esa manera, la contaminación cruzada de algunos tejidos podría aumentar si para el sacrificio de los animales infectados se utilizan métodos de aturdimiento que penetran el cerebro o si se cortan el cerebro o la médula espinal. El riesgo de contaminación cruzada disminuirá si en la recogida de los líquidos corporales se produce un daño mínimo al tejido y se extraen los componentes celulares y si la sangre fetal se recoge sin que se contamine por otros tejidos maternos o fetales como la placenta y los líquidos amniótico y alantoi-deo. Para determinados tejidos, es muy difícil o imposible evitar la contaminación cruzada con los tejidos de la categoría A (por ejemplo: el cráneo). Todo ello debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar el riesgo.

- Para determinadas clases de sustancias, las técnicas de aturdimiento o sacrificio utilizadas pueden influir en la minimización del riesgo potencial<sup>(13)</sup> a causa de la probabilidad de diseminación de partículas cerebrales en los órganos periféricos, especialmente los pulmones. Las técnicas de aturdimiento o sacrificio deben describirse al igual que los procedimientos de eliminación de tejidos de infecciosidad elevada. También deberán describirse detalladamente los procedimientos de recogida de tejidos u órganos animales que se van a utilizar y las medidas adoptadas para evitar la contaminación cruzada con un material de riesgo elevado.

- El riesgo de contaminación de tejidos y órganos por material alojado en el sistema nervioso central, lugar potencial de infecciosidad por EEB, como consecuencia del método de aturdimiento utilizado para el sacrificio del ganado vacuno depende de los siguientes factores:

- el nivel de infecciosidad por EEB en el cerebro del animal sacrificado;
- el alcance de la lesión cerebral;
- la diseminación de partículas cerebrales en el cuerpo del animal.

Esos factores deben tenerse en cuenta junto con la clasificación REG de los animales fuente, la edad de los animales en el caso de los vacunos y los ensayos *post mortem* en los vacunos utilizando un método validado.

<sup>(10)</sup> Si se deben utilizar materiales procedentes «especies animales afectadas por las EET», se tendrá en consideración la utilización de materiales de la categoría de bajo riesgo.

<sup>(11)</sup> Los cuadros de clasificación de los tejidos se basan en las «Orientaciones de la OMS sobre encefalopatías espongiiformes transmisibles en relación con los productos biológicos y farmacéuticos» de la OMS de febrero de 2003) WHO/BCT/QSD/03.01.

<sup>(12)</sup> La introducción de un sistema de clasificación de los tejidos en tres categorías no invalida las evaluaciones del riesgo basadas en la clasificación de los tejidos en cuatro categorías utilizada anteriormente para los medicamentos autorizados.

<sup>(13)</sup> Dictamen del CDC sobre métodos de aturdimiento y riesgo de EEB (el riesgo de diseminación de partículas cerebrales en la sangre y los canales al aplicar determinados métodos de aturdimiento), adoptado en la reunión de 10 y 11 de enero de 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)

Los principios subyacentes anteriormente indicados serán asimismo de aplicación a ovinos y caprinos.

El riesgo que plantea la contaminación cruzada dependerá de diversos factores complementarios, entre ellos:

- las medidas adoptadas para evitar la contaminación en el momento de la recogida de tejidos (véase más arriba);
- nivel de contaminación (cantidad de tejido contaminante);
- cantidad y tipo de materiales recogidos al mismo tiempo.

Los fabricantes, titulares o solicitantes de una autorización de comercialización deberán tener en cuenta el riesgo relativo a la contaminación cruzada.

#### 3.4. EDAD DE LOS ANIMALES

Como la infecciosidad por EET se acumula en los vacunos durante un periodo de incubación de varios años, es prudente utilizar materiales procedentes de animales jóvenes.

#### 3.5. PROCESO DE FABRICACIÓN

La evaluación de la reducción global del riesgo de EET de un medicamento deberá tener en cuenta las medidas de control adoptadas en relación con:

- el origen de las materias primas o los materiales de partida; y
- el proceso de fabricación.

El origen controlado es un criterio muy importante para lograr una seguridad aceptable del producto, debido a la resistencia documentada de los agentes de las EET a la mayor parte de los procedimientos de inactivación.

Se puede instaurar un sistema de garantía de la calidad, como la certificación ISO 9000, el HACCP<sup>(14)</sup> o las prácticas correctas de fabricación, para el seguimiento del proceso de fabricación y la delimitación por lotes (es decir la definición del lote, la separación de los lotes y la limpieza entre lotes). Deben instaurarse procedimientos para garantizar la rastreabilidad, así como la auto comprobación y la inspección de los proveedores de materias primas o materiales de partida.

Algunos procedimientos de fabricación pueden contribuir considerablemente a la reducción del riesgo de contaminación por EET, como por ejemplo los procedimientos empleados en la fabricación de derivados del sebo (véase la sección 6). Como unos procesos tan rigurosos no se pueden aplicar a muchos productos, los procesos en los que hay eliminación física, como la precipitación y el filtrado para eliminar materiales ricos en priones, son probablemente más apropiados que los tratamientos químicos. Se hará una descripción del proceso de fabricación, incluidos los controles aplicados durante la fabricación, y deberán analizarse las etapas que pueden contribuir a la reducción o eliminación de la contaminación por EET. Si hay diver-

sos lugares de fabricación involucrados, deberán identificarse claramente las etapas realizadas en cada lugar. Deberán indicarse las medidas adoptadas con objeto de garantizar la rastreabilidad de cada lote de fabricación hasta el material básico.

**Proceso de limpieza** — La limpieza del material de procesamiento puede ser difícil de validar en lo relativo a la eliminación de los agentes de las EET. Se ha señalado que tras la exposición a preparaciones con gran cantidad de agentes de las EET, la infecciosidad detectable puede permanecer vinculada a la superficie de acero inoxidable. Se considera un enfoque aceptable la eliminación de todas las proteínas absorbidas por el uso de desinfectantes que liberen hidróxido de sodio o cloro (por ejemplo: 20 000 ppm. de cloro en una hora) en el caso de un equipo que no se puede sustituir y se ha visto expuesto a material potencialmente contaminado. Si se utilizan materiales de la categoría A en la fabricación de un producto, deberá usarse equipo dedicado, a menos que haya razones para lo contrario.

Si se usan materias de riesgo en la fabricación de un producto, se pondrán en marcha procedimientos de limpieza, incluyendo medidas de control, con objeto de minimizar el riesgo de contaminación cruzada entre lotes de fabricación. Esto es especialmente importante si se manipulan materiales de diferentes categorías de riesgo en la misma planta y con el mismo equipo.

**Validación de la eliminación o inactivación** — Los estudios de validación de los procedimientos de eliminación o inactivación de las EET son difíciles de interpretar. Es necesario tener en consideración la naturaleza del material contaminado intencionadamente y su pertinencia ante la situación real, el protocolo del estudio (incluyendo la reducción de escala de los procesos) y el método de detección del agente (ensayo *in vitro* o *in vivo*). Hacen falta más investigaciones para desarrollar una comprensión del «preparado contaminado intencionadamente» más adecuada para los estudios de validación. Por consiguiente, actualmente no se requieren por lo general estudios de validación. Sin embargo, si se afirma la seguridad del producto en relación con las EET en base a la capacidad de los procesos de fabricación para eliminar o inactivar los agentes de las EET, hay que fundamentar tal afirmación mediante los estudios de validación adecuados.

Además de un origen apropiado, los fabricantes deberían continuar sus investigaciones sobre los métodos de eliminación e inactivación para definir las etapas/procesos que pudieran beneficiar la eliminación o inactivación de los agentes de las EET. En todo caso, un proceso de fabricación debe diseñarse siempre que sea posible teniendo en cuenta la información disponible sobre los métodos que se consideran eficaces para inactivar o eliminar los agentes de las EET.

#### 4. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LOS MATERIALES O SUSTANCIAS UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN Y PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO EN EL CONTEXTO DEL CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA

La evaluación del riesgo asociado con las EET necesita una minuciosa consideración de todos los parámetros que aparecen en la sección 3.1 (Principios científicos para minimizar el riesgo).

<sup>(14)</sup> Hazard Analysis Critical Control Point (Sistema de análisis de riesgos y control de puntos críticos).

Como se indica en la introducción a la presente nota explicativa, el cumplimiento de la normativa se basa en un resultado favorable de la evaluación del riesgo. Las evaluaciones del riesgo, llevadas a cabo por los fabricantes o los titulares o solicitantes de una autorización de comercialización para los distintos materiales o sustancias procedentes de «especies animales afectadas por las EET» que se utilizan en la fabricación de un medicamento deben mostrar que se han tenido en cuenta todos los factores de riesgo relativos a las EET y, si es posible, que se ha minimizado el riesgo mediante la aplicación de los principios que se indican en la presente nota explicativa. Los titulares o solicitantes de una autorización de comercialización pueden utilizar los certificados de idoneidad EET expedidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento como base de las evaluaciones del riesgo.

Una evaluación global del riesgo del medicamento, realizada por los titulares o solicitantes de una autorización de comercialización, deberá tener en cuenta las evaluaciones del riesgo de todos los distintos materiales procedentes de «especies animales afectadas por las EET» y, en su caso, la reducción o inactivación de las EET por fases de fabricación de la sustancia activa o el producto acabado.

La determinación definitiva del cumplimiento de la normativa corresponde a la autoridad competente.

Los fabricantes, titulares o solicitantes de una autorización de comercialización para medicamentos humanos y veterinarios son responsables de seleccionar y justificar las medidas de control destinadas a un derivado concreto de «especies animales afectadas por las EET», teniendo en cuenta el estado de la ciencia y la técnica.

## 5. EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

Además de los parámetros mencionados en las secciones 3 y 4, la aceptabilidad de un medicamento específico que contenga materiales procedentes de una «especie animal afectada por las EET», o que pueda contener dichos materiales como resultado de su fabricación, tendrá en cuenta los siguientes factores:

- Vía de administración del medicamento;
- Cantidad de material animal utilizado en el medicamento;
- Dosis terapéutica máxima (dosis diaria y duración del tratamiento);
- Utilización prevista del medicamento y sus beneficios clínicos.

Los tejidos de infecciosidad elevada (tejidos de la categoría A) y las sustancias procedentes de los mismos no deberán utilizarse en la fabricación de medicamentos, de sus materiales de partida y de los productos intermedios (incluyendo las sustancias activas, los excipientes y los reactivos), a menos que esté justificado. Deberá justificarse la razón por la que no se pueden utilizar otros materiales. En esas circunstancias excepcionales y justificadas, podría considerarse el uso de tejidos de infecciosidad elevada para la fabricación de sustancias activas, cuando, tras la evaluación del riesgo según la descripción de la sección

4 de la presente nota explicativa, y teniendo en cuenta el uso clínico previsto, el solicitante de la autorización de comercialización puede presentar un análisis positivo de la relación beneficio/riesgo. Las sustancias de los materiales de la categoría A, si su uso se justifica, podrán fabricarse a partir de animales de los países de la categoría REG I.

## 6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Los siguientes materiales elaborados a partir de «especies animales afectadas por las EET» se considerarán conformes con la presente nota explicativa siempre que cumplan por lo menos las condiciones contempladas a continuación. El titular o solicitante de una autorización de comercialización deberá presentar la información correspondiente o un certificado de idoneidad expedido por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento.

### 6.1. COLÁGENO

El colágeno es un componente proteico fibroso del tejido conjuntivo de los mamíferos.

En el caso del colágeno, la documentación para demostrar su conformidad con la presente nota explicativa deberá presentarse teniendo en cuenta las disposiciones enumeradas en las secciones 3 a 5. Por otra parte, deberá tenerse presente lo siguiente:

- En el caso del colágeno elaborado a partir de huesos, serán de aplicación las condiciones especificadas para la gelatina (véase más adelante).
- El colágeno elaborado a partir de tejidos tales como piel y cueros no suelen presentar un riesgo medible de EET siempre que se evite durante su obtención la contaminación con materiales potencialmente infectados, por ejemplo el vertido de sangre o de tejidos del sistema nervioso central.

### 6.2. GELATINA

La gelatina es una proteína natural, soluble, gelificante o no, obtenida por la hidrólisis parcial del colágeno producido partir de huesos, piel y cueros, tendones y nervios de animales.

En el caso de la gelatina, la documentación para demostrar su conformidad con la presente nota explicativa deberá presentarse teniendo en cuenta las disposiciones enumeradas en las secciones 3 a 5. Por otra parte, deberá tenerse presente lo siguiente:

#### i) El material básico utilizado

La gelatina utilizada en medicamentos puede elaborarse a partir de huesos o cueros.

- Cueros como material de partida — En base al conocimiento actual, los cueros utilizados para la fabricación de gelatina representan un material básico mucho más seguro que los huesos. No obstante, se recomienda ampliamente la adopción de medidas para evitar la contaminación cruzada con materiales potencialmente infectados durante la obtención.

- Huesos como material de partida — Cuando se utilizan huesos para la fabricación de gelatina, deberá observarse unas condiciones de producción más estrictas (véase más adelante). En todo caso, la eliminación de los cráneos y las médulas espinales del material de partida se considera una primera medida cautelar, que afecta ampliamente a la seguridad del producto. Siempre que sea posible, los huesos deben proceder de países clasificados en los niveles REG I y II. Los huesos procedentes de los países de la categoría REG III se pueden usar si la gelatina se fabrica según las condiciones definidas a continuación y si las vértebras de los vacunos mayores de 12 meses se eliminan de las materias primas o materiales de partida <sup>(15)</sup>.

## (ii) Métodos de fabricación

No se requieren medidas específicas en relación con las condiciones de procesado para la gelatina fabricada a partir de cueros siempre que se adopten medidas de control para evitar la contaminación cruzada tanto durante la obtención de los cueros como durante el proceso de fabricación.

Sin embargo, la modalidad de fabricación deberá tenerse en cuenta cuando se utilicen huesos como material de partida.

- Los huesos (incluidas las vértebras) para la fabricación de gelatina mediante tratamiento ácido deberán proceder únicamente de países de las categorías REG I o II. Un tratamiento alcalino adicional (pH 13, 1 hora) de los huesos/la oseína puede incrementar aún más la seguridad relativa a las EET de la gelatina de los huesos obtenida mediante tratamiento ácido.

En el caso de los huesos procedentes de un país de la categoría REG III, se aplicará el proceso alcalino. No obstante, este método de fabricación es optativo para los huesos procedentes de países de las categorías REG I y II.

- En un proceso típico de fabricación alcalina, los huesos se trituran finamente, se desgrasan con agua caliente y se desmineralizan con ácido clorhídrico diluido (con una concentración mínima del 4 % y un pH < 1,5) durante un periodo de dos días al menos para fabricar la oseína. A continuación, se produce un tratamiento alcalino con una solución de cal saturada (pH de 12,5 por lo menos) durante un periodo de 20 días al menos. La gelatina se extrae, se lava, se filtra y se concentra. Se aplica una fase de calentamiento instantáneo (esterilización) a 138-140 °C durante 4 segundos. La gelatina de cuero de vacunos también se puede fabricar mediante el proceso alcalino. Los huesos de vacunos se pueden tratar asimismo mediante un proceso ácido. La fase de tratamiento con cal se sustituye entonces por un pretratamiento ácido durante el cual la oseína se pone a remojo durante toda una noche a un pH < 4.

<sup>(15)</sup> El Reglamento (CE) n° 1774/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen las normas sanitarias aplicables a los subproductos animales no destinados al consumo humano será de aplicación a menos que haya razones para lo contrario. En cuanto a la fabricación de gelatina y colágeno o a la importación de materias primas para la fabricación de medicamentos, sólo se utilizará material procedente de animales aptos para el consumo humano. El uso de vértebras de dichos animales que procedan de países de la categoría II, que es segura de acuerdo con la evaluación del riesgo, seguirá estando autorizado.

## 6.3. DERIVADOS DE SANGRE DE VACUNO

El suero fetal de vacuno se usa comúnmente en cultivos de células. El suero fetal de vacuno debe obtenerse a partir de fetos extraídos en mataderos a partir de vacas sanas aptas para el consumo humano, el útero se eliminará completamente y la sangre fetal se recogerá en un espacio o zona específica mediante punción cardiaca hacia un sistema de extracción cerrado mediante técnicas de asepsia.

El suero de terneros recién nacidos se obtiene a partir de terneros menores de 20 días y el suero de terneros a partir de animales menores de 12 meses. En el caso del suero de un vacuno donante, dado que puede proceder de animales menores de 36 meses, deberá estar bien definida y documentada la calificación EET del rebaño donante. En todos los casos, el suero se recogerá de acuerdo con protocolos especificados por parte de personal con la debida formación en esos procedimientos para evitar la contaminación cruzada con tejidos de riesgo elevado.

En el caso de los derivados de sangre de vacuno, la documentación para demostrar su conformidad con la presente nota explicativa deberá presentarse teniendo en cuenta las disposiciones enumeradas en las secciones 3 a 5. Por otra parte, deberá tenerse presente lo siguiente:

### (i) Rastreabilidad

La rastreabilidad desde el matadero deberá garantizarse para cada lote de suero o plasma. Los mataderos deberán disponer de listas de explotaciones de las que proceden los animales. Si el suero se produce a partir de animales vivos, deberán estar disponibles los documentos que certifiquen para cada lote de suero la rastreabilidad desde las explotaciones.

### (ii) Origen geográfico

Aunque la infecciosidad de los tejidos en relación con la EEB en vacunos está menos difundida que en el caso de la tembladera, como medida cautelar la sangre de vacuno deberá proceder de países clasificados en los niveles REG I y II, a menos que haya razones para lo contrario.

### (iii) Métodos de aturdimiento

Si el material procede de animales sacrificados, el método de sacrificio es importante para garantizar la seguridad del material. Se ha demostrado que el aturdimiento mediante pistola (de matarife) de bala cautiva con o sin descabello (sección de la médula) y mediante pistola neumática, especialmente si inyecta aire, puede destruir el cerebro y diseminar material cerebral en la corriente sanguínea. El riesgo puede considerarse bajo si se usa un aturdidor no penetrante o se recurre a la electronarcosis <sup>(16)</sup>. Por consiguiente, deben describirse los métodos de aturdimiento para el proceso de recogida de sangre de vacuno.

<sup>(16)</sup> Dictamen del CDC sobre métodos de aturdimiento y riesgo de EEB (el riesgo de diseminación de partículas cerebrales en la sangre y los canales al aplicar determinados métodos de aturdimiento), adoptado en la reunión de 10 y 11 de enero de 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)

Si se autoriza el origen de países en los que se han detectado casos de EEB (REG III) se podrá utilizar un aturdidor no penetrante para el sacrificio.

#### 6.4. DERIVADOS DEL SEBO

El sebo es grasa obtenida a partir de tejidos como los de las zonas subcutáneas, abdominales e intermusculares y de los huesos. El sebo usado como material de partida para la fabricación de derivados del sebo será material de la categoría 3 o equivalente, según la definición del Reglamento (CE) n° 1774/2002<sup>(17)</sup> del Parlamento Europeo y del Consejo de 3 de octubre de 2002 por el que se establecen las normas sanitarias aplicables a los subproductos animales no destinados al consumo humano.

Los derivados del sebo, como el glicerol y los ácidos grasos, fabricados a partir de sebo mediante procesos rigurosos se consideran de infecciosidad improbable y han sido objeto de consideraciones específicas por parte del CEF y el CMV. Por esa razón, dichos materiales fabricados en condiciones al menos tan rigurosas como mencionadas a continuación deberán considerarse conformes con la presente nota explicativa, independientemente del origen geográfico y la naturaleza de los tejidos de los que proceden los derivados del sebo. Ejemplos de procesos rigurosos son los siguientes:

- Transesterificación o hidrólisis a una temperatura no inferior a 200 °C durante no menos de 20 minutos a presión (para la fabricación de glicerol, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos)
- Saponificación con NaOH 12 M (fabricación de glicerol y de jabón)
  - Proceso discontinuo: a una temperatura no inferior a 95 °C durante no menos de 3 horas;
  - Proceso continuo: a una temperatura no inferior a 140 °C, a presión, durante no menos de 8 minutos, o equivalente.
- Destilación a 200 °C.

Los derivados del sebo fabricados de acuerdo con esas condiciones no parecen presentar ningún riesgo de EET y, por lo tanto, se considerarán conformes con la presente nota explicativa.

Los derivados del sebo fabricados en otras condiciones deberán demostrar su conformidad con la presente nota explicativa.

#### 6.5. CARBÓN DE HUESOS

El carbón de huesos se prepara por carbonización de tejidos animales, como huesos, a altas temperaturas superiores a 800 °C. A menos que haya razones para lo contrario, el material de partida para la fabricación de carbón de huesos será material de la categoría 3 o equivalente, según la definición del

Reglamento (CE) n° 1774/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo de 3 de octubre de 2002 por el que se establecen las normas sanitarias aplicables a los subproductos animales no destinados al consumo humano. Independientemente del origen geográfico y la naturaleza del tejido, a efectos del cumplimiento de la normativa, el carbón de huesos se considerará conforme con la presente nota explicativa.

El carbón de huesos fabricado de acuerdo con esas condiciones no parece presentar ningún riesgo EET y, por lo tanto, se considerará conforme con la presente nota explicativa. El carbón de huesos fabricado en otras condiciones deberá demostrar su conformidad con la presente nota explicativa.

#### 6.6. LECHE Y DERIVADOS LÁCTEOS

A la luz del conocimiento científico actual e independientemente del origen geográfico, la leche no parece presentar ningún riesgo de contaminación por EET.

Determinados materiales, incluida la lactosa, se extraen del suero lácteo, que es el líquido procedente de la coagulación como resultado de la producción de queso. La coagulación puede comportar el uso de cuajo de ternero, un extracto de abomaso, o cuajo derivado de otros rumiantes. El CEF y el CMV han evaluado el riesgo relativo a la lactosa y otros derivados del suero lácteo fabricados utilizando cuajo de ternero y su conclusión ha sido que el riesgo de EET es insignificante si el cuajo de ternero se produce de conformidad con el proceso que se indica en el informe de evaluación del riesgo<sup>(18)</sup>. El CDC ha ratificado la conclusión<sup>(19)</sup>, y ha evaluado también el riesgo de EET derivado del cuajo en general<sup>(20)</sup>.

Los derivados lácteos fabricados de acuerdo con las condiciones indicadas a continuación no parecen presentar ningún riesgo EET y, por lo tanto, se considerarán conformes con la presente nota explicativa.

- La leche procede de animales sanos en idénticas condiciones que la leche destinada al consumo humano; y
- No se utilizan otros materiales derivados rumiantes, con excepción del cuajo de ternero, en la elaboración de esos derivados (por ejemplo: tratamiento de la caseína con enzimas pancreáticas).

<sup>(18)</sup> El Comité de Especialidades Farmacéuticas y su grupo de trabajo sobre biotecnología han llevado a cabo una evaluación del riesgo y normativa sobre la lactosa preparada utilizando cuajo de ternero. La evaluación del riesgo incluyó la procedencia de los animales, la excisión de los abomasos y la disponibilidad de procedimientos bien definidos de garantía de calidad. La calidad de cualquier sustituto de la leche utilizado en la alimentación de los animales a partir de los cuales se obtienen los abomasos es especialmente importante. El informe se puede consultar en la siguiente dirección: <http://www.emea.eu.int>

<sup>(19)</sup> Declaración provisional sobre la seguridad del cuajo derivado del ternero para la fabricación de lactosa. Adoptada por el CDC en su reunión de 4 y 5 de abril de 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>(20)</sup> El CDC formuló un dictamen sobre la seguridad del cuajo animal en relación con los riesgos de EET animal y de EEB en particular, adoptado en su reunión de 16 de mayo de 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)).

<sup>(17)</sup> DO L 273 de 10.10.2002, p. 1.

Los derivados lácteos fabricados mediante otros procesos o utilizando cuajo procedente de otras especies de rumiantes deberán demostrar su conformidad con la presente nota explicativa.

#### 6.7. DERIVADOS DE LA LANA

Los derivados de la lana y el pelo de rumiantes, como la lanolina y los alcoholes de lana derivados del pelo se considerarán conformes con la presente nota explicativa, siempre que la lana y el pelo procedan de animales vivos.

Los derivados de la lana fabricados a partir de lanas procedentes de animales sacrificados declarados «aptos para el consumo humano» y cuyo proceso de fabricación en relación con el pH, la temperatura y la duración de tratamiento cumple al menos una de las condiciones de tratamiento estipuladas enumeradas a continuación no parecen presentar ningún EET riesgo y, por lo tanto, se considerarán conformes con la presente nota explicativa.

— Tratamiento a  $\text{pH} \geq 13$  (inicial; correspondiente a una concentración de NaOH de al menos 0,1 M) a  $\geq 60$  °C durante al menos 1 hora, realizado normalmente durante la fase de reflujo del tratamiento orgánico alcalino;

— Destilación molecular a  $\geq 220$  °C bajo presión reducida.

Los derivados de la lana fabricados en otras condiciones deberán demostrar su conformidad con la presente nota explicativa.

#### 6.8. AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos se pueden obtener mediante hidrólisis de materiales procedentes de distintas fuentes.

A menos que haya razones para lo contrario, el material de partida para la fabricación de aminoácidos será material de la categoría 3 o equivalente, según la definición del Reglamento (CE) n° 1774/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo de 3 de octubre de 2002 por el que se establecen las normas sanitarias aplicables a los subproductos animales no destinados al consumo humano.

Los aminoácidos fabricados mediante las siguientes condiciones de tratamiento, de conformidad con la Decisión 98/256/CE de la Comisión <sup>(21)</sup> y la Decisión 2001/376/CE de la Comisión <sup>(22)</sup>, no parecen presentar ningún riesgo de EET y, por lo tanto, se considerarán conformes con la presente nota explicativa.

— los aminoácidos se fabrican a partir de piel y cueros mediante un proceso que comporta una exposición del material a un pH de 1 a 2, a continuación a un pH de  $>11$ , y por último un tratamiento térmico a 140 °C durante 30 minutos a 3 bares;

— los aminoácidos o péptidos resultantes deberán filtrarse después de la fabricación; y

— se lleva a cabo un análisis utilizando un método validado y sensible para controlar cualquier macromolécula intacta residual, con un límite apropiado fijado.

Los aminoácidos fabricados en otras condiciones deberán demostrar su conformidad con la presente nota explicativa.

<sup>(21)</sup> DO L 113 de 15.4.1998, p. 32

<sup>(22)</sup> DO L 132 de 15.5.2001, p. 17

## ANEXO

## PRINCIPALES CATEGORÍAS DE INFECCIOSIDAD

Los siguientes cuadros se han adaptado a partir de las «Orientaciones de la OMS sobre encefalopatías espongiformes transmisibles en relación con los productos biológicos y farmacéuticos» de febrero de 2003.

Leyenda:

- + Presencia de infecciosidad o PrP<sup>EET</sup> (1)
- Ausencia de infecciosidad o PrP<sup>EET</sup> detectables
- NT No probado
- ? Resultados discutibles o dudosos

## Categoría A: Tejidos de infecciosidad elevada

Tejidos	Vacunos		Ovinos y caprinos	
	EEB		Tembladera	
	Infecciosidad (1)	PrP <sup>EET</sup>	Infecciosidad (1)	PrP <sup>EET</sup>
Cerebro	+	+	+	+
Médula espinal	+	+	+	+
Retina, Nervio óptico	+	NT	NT	+
Ganglio espinal	+	NT	NT	+
Ganglios del trigémino	+	NT	NT	+
Hipófisis (2)	-	NT	+	NT
Duramadre (2)	NT	NT	NT	NT

(1) Se han efectuado ensayos biológicos de la infecciosidad de tejidos de vacunos en vacunos o en ratones (o en ambos); y la mayor parte de ensayos biológicos de tejidos ovinos o caprinos sólo se han realizado en ratones. Por lo que respecta a ovinos y caprinos, no todos los resultados son compatibles para ambas especies.

(2) No se han señalado datos experimentales sobre la infecciosidad de la hipófisis o la duramadre humana, pero fragmentos de duramadre de cadáveres, y hormonas del crecimiento procedentes de la hipófisis de cadáveres han transmitido la enfermedad a numerosas personas, por lo que deben incluirse en la categoría de tejidos de alto riesgo.

## Categoría B: Tejidos de infecciosidad baja

Tejidos	Vacunos		Ovinos y caprinos	
	EEB		Tembladera	
	Infecciosidad	PrP <sup>EET</sup>	Infecciosidad	PrP <sup>EET</sup>
<b>Sistema Nervioso Periférico</b>				
Nervios periféricos	-	NT	+	NT
Plexos entéricos (1)	NT	+	NT	+
<b>Tejidos linforreticulares</b>				
Bazo	-	-	+	+
Ganglios linfáticos	-	-	+	+
Amígdalas	+	NT	+	+

(1) En el cuerpo principal del texto de la presente nota explicativa la isoforma anormal de la proteína de príon se denomina PrP<sup>Sc</sup>. No obstante, como estos cuadros se transcriben directamente a partir de las mencionadas orientaciones de la OMS, se ha mantenido la nomenclatura de la OMS para la proteína de príon anormal (PrP<sup>EET</sup>).

Tejidos	Vacunos		Ovinos y caprinos	
	EEB		Tembladera	
	Infeciosidad	PrP <sup>EET</sup>	Infeciosidad	PrP <sup>EET</sup>
Membrana nictitante	NT	–	NT	+
Timo	–	NT	+	NT
<b>Aparato digestivo</b>				
Esófago	–	NT	NT	+
Preestómago <sup>(2)</sup> (sólo rumiantes)	–	NT	NT	+
Estómago/abomaso <sup>(2)</sup>	–	NT	NT	+
Duodeno	–	NT	NT	+
Yeyuno	–	NT	NT	+
Íleon <sup>(3)</sup>	+	+	+	+
Intestino grueso	–	NT	+	+
<b>Tejidos reproductivos</b>				
Placenta	–	NT	+	+
<b>Otros tejidos</b>				
Pulmón (*)	–	NT	–	NT
Hígado	–	NT	+	NT
Riñones (*)	–	–	–	–
Glándula suprarrenal	NT	NT	+	NT
Páncreas	–	NT	+	NT
Médula ósea	+	NT	+	NT
Vasos sanguíneos	–	NT	NT	+
Mucosa olfativa	–	NT	+	NT
Tejido gingival (*)	NT	NT	NT	NT
Glándula salival	–	NT	+	NT
Córnea <sup>(4)</sup> (*)	NT	NT	NT	NT
<b>Líquidos corporales</b>				
Líquido cerebroespinal	–	NT	+	NT
Sangre <sup>(5)</sup>	–	NT	+	–

<sup>(1)</sup> En vacunos, limitado al íleon distal.

<sup>(2)</sup> El preestómago de los rumiantes (redecilla, rumen y libro) se consume ampliamente, así como el verdadero estómago (abomaso). El abomaso de los vacunos (y de algunos ovinos) también constituye una fuente de cuajo.

<sup>(3)</sup> En los vacunos y los ovinos, sólo se ha analizado biológicamente el íleon distal a efectos de infeciosidad.

<sup>(4)</sup> Como sólo uno o dos casos de la CJD se han atribuido de forma plausible a trasplantes de córnea entre centenares de miles de receptores, la córnea está clasificada como un tejido de bajo riesgo; otros tejidos de cámara anterior (cristalino, humor acuoso, iris y conjuntiva) se han analizado con resultado negativo tanto para vCJD como para otras EET humanas, y no hay pruebas epidemiológicas que se hayan relacionado con una transmisión yatrogénica de la enfermedad.

<sup>(5)</sup> Los primeros casos señalados sobre la transmisión de la enfermedad a roedores por la sangre de pacientes con SHCD no se han confirmado, y la evaluación del conjunto de datos experimentales y epidemiológicos relativos a la transmisión de las EET por la sangre, los componentes de la sangre y productos plasmáticos terapéuticos no hacen pensar en una transmisión por la sangre de pacientes con alguna forma de EET «clásicas». No se han reunido suficientes datos para poder a firmar lo mismo sobre la sangre de pacientes con vCJD. La sangre fetal del ternero no contiene ninguna infeciosidad detectable, pero en los ovinos genotípicamente sensibles a la tembladera natural o a la EEB inducida experimentalmente, la transfusión de grandes volúmenes de sangre ha transmitido la enfermedad a ovinos sanos. La infeciosidad se ha demostrado también en estudios de cepas de las EET adaptadas a roedores.

(\*) Estos tejidos se han clasificado en la categoría B — tejidos de infeciosidad baja, ya que se ha detectado infeciosidad o la PrP<sup>EET</sup> en la CJD humana (vCJD u otra).

**Categoría C: Tejidos sin infecciosidad detectada**

Tejidos	Vacunos		Ovinos y caprinos	
	EEB		Tembladera	
	Infecciosidad	PrP <sup>EEET</sup>	Infecciosidad	PrP <sup>EEET</sup>
<b>Tejidos reproductivos</b>				
Testículos	–	NT	–	NT
Próstata/Epidídimo/ vesícula seminal	–	NT	–	NT
Esperma	–	NT	NT	NT
Ovarios	–	NT	–	NT
Útero (no grávido)	–	NT	–	NT
Líquidos de la placenta	–	NT	NT	NT
Fetos <sup>(1)</sup>	–	NT	–	NT
Embriones <sup>(1)</sup>	–	NT	?	NT
<b>Tejidos musculoesqueléticos</b>				
Hueso	–	NT	NT	NT
Músculo esquelético <sup>(2)</sup>	–	NT	–	NT
Lengua	–	NT	NT	NT
Corazón/pericardio	–	NT	–	NT
Tendón	–	NT	NT	NT
<b>Otros tejidos</b>				
Tráquea	–	NT	NT	NT
Piel	–	NT	–	NT
Tejido adiposo	–	NT	NT	NT
Glándula tiroidea	NT	NT	–	NT
Glándula mamaria/ubres	–	NT	–	NT
<b>Líquidos corporales, secreciones y excreciones</b>				
Leche <sup>(3)</sup>	–	NT	–	NT
Calostro <sup>(4)</sup>	NT	NT	–	NT
Sangre del cordón umbilical <sup>(4)</sup>	–	NT	NT	NT
Saliva	NT	NT	–	NT
Sudor	NT	NT	NT	NT

Tejidos	Vacunos		Ovinos y caprinos	
	EEB		Tembladera	
	Infeciosidad	PrP <sup>EET</sup>	Infeciosidad	PrP <sup>EET</sup>
Lágrimas	NT	NT	NT	NT
Mucus nasal	NT	NT	NT	NT
Orina <sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup>	–	NT	NT	NT
Heces	–	NT	–	NT

<sup>(1)</sup> Los embriones procedentes de vacunos infectados por las EEB no han transmitido la enfermedad a ratones, pero no se ha realizado ninguna medida de la infecciosidad sobre los tejidos fetales de terneros distintos de la sangre (ensayo biológico negativo sobre ratones). Los terneros nacidos de vacas que habían recibido embriones procedentes de vacunos infectados por las EEB sobrevivieron durante periodos de observación de hasta siete años, y el examen de los cerebros de las madres no infectadas y de sus terneros no reveló ninguna encefalopatía espongiforme ni PrP<sup>EET</sup>.

<sup>(2)</sup> La inoculación intracerebral de homogeneizados musculares no ha transmitido la enfermedad ni a: 1) primates a partir de humanos con CJD esporádica; 2) ratones o vacunos a partir de vacunos con EEB; 3) ratones a partir de ovinos y caprinos con tembladera natural o inducida experimentalmente. Sin embargo, en informes más antiguos se describían casos aislados de transmisión a partir de músculos de caprinos y hámsteres, y un informe más reciente describía la transmisión a partir de músculos de ratones de tipo silvestre y transgénico, pero como cada uno de estos estudios se llevó a cabo con cepas de EET que habían sufrido varios pasajes, su relevancia frente a la enfermedad natural sigue siendo indeterminada. Un informe de un caso humano reciente describía a un paciente con la CJD y que presentaba una miositis de cuerpos de inclusión con PrP<sup>EET</sup> abundante en el músculo enfermo. Tras numerosas deliberaciones, el comité decidió, a pesar de todo, mantener el músculo en la categoría de tejido de «infecciosidad no detectada» hasta que se disponga de una mayor información sobre infecciones naturales sin complicaciones.

<sup>(3)</sup> Entre las pruebas que demuestran que la infecciosidad aparece en la leche se incluyen las observaciones epidemiológicas temporales-espaciales que no han permitido detectar la transmisión materna; las observaciones clínicas sobre más de un centenar de terneros amantados por vacas infectadas que no habían desarrollado las EEB; y las observaciones experimentales que muestran que la administración intracerebral u oral de leche de vacas infectadas a ratones no ha conseguido transmitir la enfermedad. Se están realizando experimentos en los que se concentran y analizan grandes cantidades de leche procedente de vacas infectadas experimentalmente para detectar la presencia de PrP<sup>EET</sup>.

<sup>(4)</sup> Nunca se han confirmado casos aislados de transmisión de la CJD infecciosidad a partir de sangre humana del cordón umbilical, calostro y orina, por lo que se consideran improbables.

<sup>(5)</sup> Se ha identificado un tipo de PrP nunca señalado anteriormente, denominado PrP<sup>u</sup>, en la orina de pacientes de la CJD esporádica y familiar, pero su relevancia para el riesgo de la transmisión no se ha determinado aún.

### Anuncio de expiración de medidas antidumping

(2004/C 24/04)

No habiéndose recibido ninguna solicitud de reconsideración tras la publicación del anuncio de su inminente expiración <sup>(1)</sup>, la Comisión comunica que las medidas antidumping abajo mencionadas expirarán próximamente.

El presente anuncio se publica, con arreglo al apartado 2 del artículo 11 del Reglamento (CE) n° 384/96 del Consejo, de 22 de diciembre de 1995 <sup>(2)</sup>, relativo a la defensa contra las importaciones que sean objeto de dumping por parte de países no miembros de la Comunidad Europea.

Producto	País(es) de origen o de exportación	Medida	Referencia	Fecha de expiración
Tableros duros	Bulgaria Estonia Letonia Lituania Polonia Rusia	Derecho	Reglamento (CE) n° 194/1999 (DO L 22 de 29.1.1999, p. 16) modificado por última vez por Reglamento (CE) n° 1899/2001 (DO L 261 de 29.9.2001, p. 1)	29.1.2004
	Bulgaria Estonia Lituania Polonia	Compromiso	Decisión 1999/71/CE (DO L 22 de 29.1.1999, p. 71) modificada por última vez por Decisión 1999/71/CE (DO L 22 de 29.1.1999, p. 65)	

<sup>(1)</sup> DO C 100 de 26.4.2003, p. 11.

<sup>(2)</sup> DO L 56 de 6.3.1996, p. 1; modificado por última vez por el Reglamento (CE) n° 1972/2002 (DO L 305 de 7.11.2002, p. 1).