



**MEDICAMENTOS DE USO HUMANO QUE CONSISTEN O CONTIENEN UN OMG:  
INTERRELACIÓN ENTRE LA LEGISLACIÓN DE LA UE SOBRE PRODUCTOS  
MEDICINALES Y OMG<sup>1</sup>**

**PREGUNTAS FRECUENTES**

**Versión 1**

<b>Histórico del documento</b>	<b>Fecha</b>	<b>Descripción de los principales cambios</b>
Versión 1	25 Mayo 2018	
Versión 2	1 Enero 2020	Eliminación referencia a países que aprueban documento

<sup>1</sup> Este documento no ha sido aprobado por la Comisión Europea y, por lo tanto, no contiene la posición oficial de la Comisión Europea.



## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos para uso humano pueden consistir o contener organismos modificados genéticamente ("OMG"<sup>2</sup>). En la UE, la comercialización de dichos medicamentos la autoriza la Comisión Europea y los aspectos medioambientales de los mismos se abordan en el contexto del procedimiento de autorización de comercialización<sup>3</sup>.

La autorización de ensayos clínicos con medicamentos en investigación que consistan o contengan un OMG es competencia de los Estados miembros. La legislación de la UE que rige la autorización de ensayos clínicos<sup>4</sup> no aborda específicamente los aspectos ambientales. Sin embargo, los ensayos clínicos con medicamentos que consisten o contienen un OMG deben cumplir con los requisitos aplicables en el marco legal de OMG. Específicamente, la realización de ensayos clínicos puede regularse en virtud de la Directiva 2001/18/CE sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente<sup>5</sup> ("marco regulatorio de liberación intencional OMG") y / o la Directiva 2009/41/CE sobre la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente<sup>6</sup> ("marco regulatorio de la utilización contenida de OMG").

A los fines del presente documento, el término "marco regulatorio de OMG" se utiliza para referirse al marco regulatorio de la liberación intencional y/o al marco regulatorio de la utilización confinada, según corresponda. La descripción general de los requisitos nacionales (incluida información sobre los países que aplican el marco regulatorio de la liberación intencional y los que aplican el marco regulatorio de la utilización confinada), se puede consultar en [https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/gmo\\_investigational\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/gmo_investigational_en)

Este documento aborda algunas preguntas frecuentes relacionadas con la interrelación entre el marco regulatorio de los medicamentos y el marco regulatorio de los OMG. Las respuestas proporcionadas reflejan la interpretación de las autoridades nacionales competentes responsables de la aplicación del marco legal de los medicamentos y el marco legal de OMG<sup>7</sup>. En los casos en que no existe una interpretación común en toda la UE, esto se explica debidamente. Por lo tanto, se espera que este

---

<sup>2</sup> En este documento, debe entenderse que el término "OMG" abarca tanto los organismos modificados genéticamente como se definen en el Artículo 2 (2) de la Directiva 2001/18/CE, como los microorganismos modificados genéticamente en el sentido del Artículo 2 (a) de Directiva 2009/41/CE.

<sup>3</sup> Véase el artículo 6 del Reglamento (CE) n° 726/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y vigilancia de medicamentos de uso humano y veterinario y se crea una Agencia Europea de Medicamentos (DO L136 de 30.4.2004, p.1).

<sup>4</sup> Reglamento (UE) n° 536/2014 sobre ensayos clínicos del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (DO L158 de 27.5.2014, p .1). Hasta que el Reglamento entre en vigor, se aplica la Directiva 2001/20/CE (Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas a la aplicación de práctica clínica en la realización de ensayos clínicos sobre medicamentos para uso humano, DO L121, 1.5.2001, p.34.)

<sup>5</sup> Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo (DO L 106 de 17.4.2001, p.1).

<sup>6</sup> Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, sobre la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente (DO L 125 de 21.5.2009, p.75).

<sup>7</sup> Reunión conjunta ad hoc de las autoridades competentes responsables de la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano y las autoridades competentes responsables de la aplicación de la legislación sobre OMG, celebrada en Bruselas el 25 de junio de 2018.



documento contribuya a aumentar la transparencia y la previsibilidad para los que desarrollan medicamentos que consisten o contienen un OMG.

Se subraya que las respuestas proporcionadas sólo se aplican a medicamentos para uso humano. En ningún caso pueden extrapolarse a medicamentos para uso veterinario ni a OMG que no sean medicamentos.

La responsabilidad última de la interpretación de la legislación de la UE incumbe al Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas, por lo que el contenido de este documento se entiende sin perjuicio de una interpretación diferente que pueda ser emitida por el Tribunal de Justicia Europeo.

## **I. PREGUNTAS RELACIONADAS CON LOS PROCEDIMIENTOS DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.**

### **1. ¿La autorización en el marco regulatorio de OMG es un requisito previo para la presentación de una solicitud de autorización de ensayo clínico?**

La realización de ensayos clínicos con medicamentos en investigación que consisten o contienen un OMG puede requerir la autorización previa de las autoridades competentes responsables del marco regulatorio de ensayos clínicos y del marco regulatorio de OMG:

- Se requiere autorización previa bajo el marco regulatorio de ensayos clínicos antes de que un ensayo clínico pueda comenzar en la UE.
- En los Estados miembros que regulan la realización de ensayos clínicos en el marco regulatorio de la liberación intencional de OMG la autorización previa con arreglo a la Directiva 2001/18/CE es obligatoria.
- En los Estados miembros que regulan la realización de ensayos clínicos en el marco regulatorio de la utilización confinada de OMG puede exigirse un consentimiento previo de las autoridades competentes con arreglo a la Directiva 2009/41/CE, dependiendo del nivel de riesgo y si las instalaciones ya han sido autorizados para actividades el mismo nivel de riesgo.

La secuencia de las presentaciones de las solicitudes de autorización pertinentes no se aborda específicamente en la legislación de la UE. En la actualidad, ningún Estado miembro considera que la autorización en el marco regulatorio de los ensayo clínicos sea un requisito previo para la presentación de solicitudes en el marco regulatorio de OMG. Sin embargo, en algunos Estados miembros, los promotores están actualmente obligados a obtener autorización en el marco regulatorio de OMG antes de poder presentar la solicitud de autorización de ensayo clínico. También se observa que algunos Estados miembros han aplicado un único procedimiento de presentación que permite al solicitante obtener autorización bajo los marcos regulatorios de los ensayos clínicos y OMG en una sola decisión.

Cuando se aplique el Reglamento (UE) N° 536/2014 sobre ensayos clínicos, la autorización previa en el marco regulatorio de OMG ya no puede ser un requisito previo para una solicitud válida de autorización de ensayo clínico. Concretamente, de conformidad con el artículo 5, apartado 3, letra b), del Reglamento, la evaluación para comprobar que el expediente de solicitud está completo debe



realizarse de conformidad con las disposiciones detalladas del anexo I. Por su parte, el anexo I no enumera la autorización previa con arreglo al marco regulatorio de OMG como un elemento a considerar para la validación. Además, la evaluación de los Estados miembros afectados se limita a los aspectos enumerados en los artículos 6 y 7 del Reglamento y la falta de autorización de OMG no puede justificar una decisión negativa por parte de un Estado miembro afectado<sup>8</sup>.

De ello se deduce que, cuando el Reglamento (UE) N° 536/2014 sea aplicable, una solicitud de autorización de ensayos clínicos no puede ser rechazada por no haberse obtenido la autorización en el marco regulatorio de OMG en el momento en que se solicita la autorización de ensayo clínico.

No obstante, se recuerda que, cuando el medicamento en investigación consiste o contiene un OMG, se requiere el cumplimiento de los requisitos tanto en el marco legal de los ensayos clínicos como en el marco legal de OMG antes de que pueda comenzar el ensayo clínico. Esto significa que los promotores que han obtenido la autorización en el marco legal de los ensayos clínicos no pueden iniciar el ensayo clínico hasta que se hayan cumplido los requisitos legales en el marco regulatorio de OMG.

## **2. ¿Es posible enviar una sola solicitud para la autorización de OMG para más de un ensayo clínico (correspondientes a diferentes fases del mismo desarrollo clínico)?**

Cada ensayo clínico correspondiente a una fase diferente de un desarrollo clínico requiere autorización por separado en el marco del ensayo clínico. Del mismo modo, la autorización del OMG también se requiere, en principio, para cada uno de los ensayos clínicos.

Sin embargo, algunas autoridades competentes para los OMG están abiertas a considerar la posibilidad de cubrir la evaluación de los diversos ensayos clínicos correspondientes a las diferentes fases del mismo desarrollo clínico en una sola solicitud de autorización de OMG.

Se sabe que para la mayoría de los promotores es difícil planificar un programa de desarrollo completo (incertidumbre en cuanto al comportamiento del medicamento en investigación, la falta de recursos para financiar ensayos más grandes, etc.). Sin embargo, se invita a los promotores que tengan un programa de desarrollo claro, a discutir con las autoridades competentes en OMG la posibilidad de integrar la evaluación del OMG de las fases posteriores del ensayo clínico en la solicitud para la fase más inicial. La autoridad competente pertinente tomará una decisión caso por caso.

## **3. ¿Es necesario solicitar la autorización en el marco regulatorio de OMG para múltiples ensayos clínicos con el mismo medicamento?**

Algunas autoridades competentes en OMG están dispuestas a considerar la posibilidad de aplicar un procedimiento simplificado con respecto a múltiples ensayos con el mismo producto.

Los promotores que se encuentren en esta situación están invitados a discutirlo con la autoridad competente en OMG. La autoridad competente pertinente tomará una decisión caso por caso.

---

<sup>8</sup> Véase el artículo 8 del Reglamento, junto con los artículos 6 y 7.



## II. PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL ÁMBITO DE APLICACIÓN DEL MARCO LEGAL DE OMG

### 4. ¿Se requiere una autorización en el marco regulatorio de OMG en el caso de ensayos clínicos con productos en investigación que tienen una autorización de comercialización?

A los medicamentos a los que se ha concedido una autorización de comercialización no se les aplica el marco legal de OMG<sup>9</sup>. La exclusión de los medicamentos autorizados del marco legal de OMG está condicionada al hecho de que se realiza una evaluación de riesgo ambiental específica en el contexto del procedimiento de autorización de comercialización. Cualquier uso del medicamento de acuerdo con la ficha técnica está, por lo tanto, exento del marco legal de OMG.

Sin embargo, el uso de un medicamento con autorización de comercialización en un ensayo clínico fuera de los términos de la ficha técnica puede implicar riesgos medioambientales que no se han abordado durante el procedimiento de autorización de comercialización y, por lo tanto, pueden requerir una evaluación en el marco legal de OMG.

Para determinar si la realización de un ensayo clínico con un medicamento autorizado necesita una evaluación en el marco legal de OMG, se pueden distinguir los siguientes escenarios:

#### **4.1. Ensayos clínicos con un medicamento utilizado de acuerdo con la ficha técnica**

Los ensayos clínicos realizados con un medicamento que se utiliza de acuerdo con la ficha técnica no requieren autorización en el marco legal de OMG ya que los aspectos del OMG de la realización del ensayo están completamente cubiertos por la autorización de comercialización.

#### **4.2. Ensayos clínicos con un producto autorizado pero que cubren una indicación no prevista en la ficha técnica**

Los ensayos clínicos con un producto autorizado que se utiliza en una indicación terapéutica no cubierta por la ficha técnica deben autorizarse en el marco legal de OMG únicamente con respecto a los nuevos riesgos ambientales no cubiertos por la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización. Se dan los siguientes escenarios con fines ilustrativos:

- Si la ficha técnica de un medicamento de terapia génica autorizado prevé que el producto debe utilizarse como tratamiento de tercera línea y en el ensayo clínico el producto se utiliza como tratamiento de segunda línea, la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización puede considerarse suficiente.
- Si la ficha técnica de un medicamento autorizado de terapia génica prevé que el producto debe usarse en poblaciones adultas y el ensayo clínico se realiza con menores, la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización puede considerarse suficiente.
- Si la ficha técnica de un medicamento de terapia génica autorizado abarca el tratamiento del melanoma, pero en el ensayo clínico el producto se utiliza para el

---

<sup>9</sup> Véase el artículo 5 de la Directiva 2001/18 y el artículo 3, apartado 3, de la Directiva 2009/41.



tratamiento de la leucemia, se requeriría una evaluación en el marco legal de OMG con respecto a los riesgos (si los hay) que no se han cubierto por la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización.

Los promotores que quieran realizar ensayos clínicos con un medicamento autorizado pero que aborden una indicación terapéutica no incluida en la autorización de comercialización deben enviar dicha intención a las autoridades competentes de OMG (excepto en el caso de los Estados miembros que han establecido un procedimiento único de solicitud<sup>10</sup>).

La presentación en el marco legal de OMG debe centrarse en los nuevos riesgos y no duplicar la evaluación realizada en el contexto del procedimiento de autorización de comercialización. En particular, la presentación debe proporcionar (i) justificación de que el uso del producto en la nueva indicación no conlleva ningún riesgo adicional a los ya cubiertos por la evaluación del riesgo ambiental (ERA) de la autorización de comercialización, o (ii) descripción de los nuevos riesgos. En caso de nuevos riesgos, se deben proporcionar las medidas de minimización de riesgos y el SNIF.

En los casos en que el promotor considere que la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización sigue cubriendo todos los riesgos (es decir, no hay nuevos riesgos derivados de la nueva indicación), la autoridad competente evaluará la información presentada por el solicitante en un plazo máximo de 30 días. La autoridad competente informará al solicitante si está de acuerdo (o no) con la evaluación del promotor sobre si la evaluación del riesgo medioambiental de la autorización de comercialización sigue cubriendo todos los riesgos del producto. Si la autoridad competente está de acuerdo, no se requerirá una evaluación específica de la realización del ensayo clínico en el marco legal de OMG<sup>11</sup>.

Si la autoridad competente no responde dentro de los 30 días, se entiende que acepta (acuerdo tácito) la justificación del promotor de que la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización continúa abordando todos los riesgos del producto y que una evaluación específica de la realización del ensayo clínico en el marco legal de OMG no es necesaria<sup>11</sup>.

Se proporciona un formulario de solicitud en el Anexo a este documento. Se puede utilizar en todos los países que hayan respaldado el enfoque establecido en esta sección, excepto en la República Checa.

#### ***4.3. Ensayos clínicos con un producto autorizado, pero para una forma farmacéutica/vía de administración no prevista en la ficha técnica.***

Los ensayos clínicos con nuevas formas farmacéuticas y/o vías de administración deben evaluarse en el marco legal de OMG únicamente con respecto a los nuevos riesgos ambientales no cubiertos por la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización.

---

<sup>10</sup> En el caso de los países que han establecido un procedimiento de presentación única, la notificación debe hacerse a las autoridades del punto de entrada único.

<sup>11</sup> En el caso de los países que han establecido un procedimiento de presentación única, el plazo de 30 días no se aplica. Si se considera necesaria información adicional para evaluar los aspectos relacionados con el OMG, se comunicaría al solicitante dentro de los plazos del marco legal de ensayos clínicos.



Los promotores que deseen llevar a cabo ensayos clínicos con una nueva forma farmacéutica/vía de administración para un medicamento autorizado deben presentar su intención a las autoridades competentes de OMG (excepto en el caso de los Estados miembros que han establecido un único procedimiento de solicitud<sup>12</sup>).

La solicitud en el marco legal de OMG debe centrarse en los nuevos riesgos y no duplicar la evaluación realizada en el contexto del procedimiento de autorización de comercialización. En particular, la solicitud debe proporcionar (i) justificación de que el uso del producto en la nueva indicación no conlleva ningún riesgo adicional a los ya cubiertos por la ERA de la autorización de comercialización, o (ii) descripción de los nuevos riesgos. En caso de nuevos riesgos, se deben proporcionar las medidas de minimización de riesgos y el SNIF.

En los casos en que el promotor considere que la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización sigue cubriendo todos los riesgos (es decir, no hay nuevos riesgos derivados de la nueva forma farmacéutica/vía de administración), la autoridad competente evaluará la información presentada por el solicitante en un período máximo de 30 días. La autoridad competente informará al solicitante si está de acuerdo (o no) con la evaluación del promotor sobre si la evaluación del riesgo medioambiental de la autorización de comercialización sigue cubriendo todos los riesgos del producto. Si la autoridad competente está de acuerdo, no se requerirá una evaluación específica de la realización del ensayo clínico en el marco legal de OMG<sup>11</sup>.

Si la autoridad competente no responde dentro de los 30 días, se entiende que acepta (acuerdo tácito) la justificación del promotor de que la evaluación del riesgo ambiental de la autorización de comercialización continúa abordando todos los riesgos del producto y que una evaluación específica de la realización del ensayo clínico en el marco legal de OMG no es necesario<sup>11</sup>.

Se proporciona un formulario de solicitud en el Anexo a este documento.

#### **4.4. Ensayos clínicos con un producto autorizado en los casos en que se han realizado cambios en la composición del producto (sustancia activa)<sup>13</sup>.**

Ciertos cambios en la composición del producto pueden ocurrir durante el ciclo de vida del medicamento y se manejan a través de un procedimiento de variación sin la necesidad de generar datos de ensayos clínicos (por ejemplo, cambios en las materias primas o excipientes). Estos cambios no requieren evaluación en el marco legal de OMG.

Sin embargo, puede haber casos en los que se lleven a cabo ensayos clínicos para confirmar el perfil de seguridad o eficacia de un producto autorizado tras un cambio en la composición del mismo, y en tales casos, puede ser necesaria una evaluación bajo el marco legal de OMG. Se dan los siguientes escenarios con fines ilustrativos:

---

<sup>12</sup> En el caso de los países que han establecido un procedimiento de presentación única, la notificación debe hacerse a las autoridades del punto de entrada única.

<sup>13</sup> Se observa que ciertos cambios en la composición del producto pueden requerir la presentación de una solicitud de autorización de comercialización por separado, ya que la nueva composición puede considerarse un medicamento diferente. Sin embargo, este tema no se desarrolla más ya que está fuera del alcance de este documento.



- Si se realiza un ensayo clínico para confirmar la eficacia o el perfil de seguridad del producto autorizado después de un cambio en el vector, la realización del ensayo clínico debe evaluarse en su totalidad en el marco legal de OMG.
- Si se realiza un ensayo clínico para probar un nuevo sistema de empaquetamiento de la sustancia activa, se puede aplicar un enfoque similar al descrito en el punto 1.3.

## 5. ¿Los medicamentos que consisten en plásmidos están sujetos al marco legal de OMG?

*Cabe señalar que la interpretación prevista en esta sección también ha sido respaldada por el Comité de Terapias Avanzadas ("CAT"). Por lo tanto, las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada (MTA) que consisten en plásmidos y que se presentan a la Agencia Europea de Medicamentos no se consideran en general como que contienen un OMG o están compuestas de OMG, como se explica a continuación.*

Los plásmidos no son organismos y los seres humanos no están regulados como OMG<sup>14</sup>. De ello se desprende que un medicamento para uso humano que consta de uno (o más) plásmido(s) no entra dentro del ámbito del marco legal de OMG, incluso si modifica el genoma del paciente.

Se señala que lo anterior sólo es aplicable si el medicamento para uso humano no contiene otros elementos que justifiquen la evaluación en el marco legal de OMG. Por ejemplo, un plásmido que alberga la secuencia de una cepa de virus que ha sido genéticamente modificada estaría sujeto al marco legal de OMG.

## 6. ¿Los medicamentos que consisten o contienen células humanas modificadas genéticamente están sujetas al marco legal de OMG?

### 6.1. Células humanas modificadas genéticamente con vectores virales

*Se señala que la interpretación dada en esta sección también ha sido respaldada por el CAT. Las solicitudes de autorización de comercialización de los MTA que consistan en células humanas modificadas genéticamente con vectores virales y que se presenten a la Agencia Europea de Medicamentos serán evaluadas por el CAT de acuerdo a esta interpretación*

Las células humanas no pueden proliferar en el medio ambiente ya que solo pueden sobrevivir dentro del cuerpo humano o en condiciones de cultivo *in vitro*. Sin embargo, los virus que se usan para modificar las células humanas son organismos que sí podrían proliferar en el medio ambiente. Por lo tanto, las células humanas en investigación modificadas genéticamente con vectores virales deben ser reguladas bajo el marco legal de OMG enfocando su evaluación sobre el vector viral.

Se invita a los que desarrollan MTA a consultar las Buenas Prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de los ensayos clínicos con células humanas genéticamente modificadas por medio de vectores retrovirales/lentivirales.

<sup>14</sup> Véase el artículo 2, apartado 2, de la Directiva 2001/18/CE.



## **6.2. Células humanas genéticamente modificadas con plásmidos**

*Se señala que la interpretación dada en esta sección también ha sido respaldada por el CAT. Las solicitudes de autorización de comercialización de ATMP que consistan en células humanas modificadas genéticamente con plásmidos que no sean integrativos ni replicativos y que se presenten a la Agencia Europea de Medicamentos no se considerarán, por tanto, como que contienen un OMG, a menos que el plásmido contenga el genoma de una secuencia viral completa.*

Los medicamentos en investigación que consisten en células humanas que han sido modificadas genéticamente con plásmidos que no son integrativos ni replicativos no se consideran OMG, siempre y cuando el plásmido no contenga una secuencia vírica completa.