



## Informe de la Comisión Nacional de Bioseguridad

### Tratamiento que debería aplicarse a los ensayos clínicos en humanos con organismos modificados genéticamente (OMG), de conformidad con lo establecido en la legislación nacional.

El Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente (CIOMG) en su 18ª Reunión celebrada el 23 de noviembre de 2017, solicitó un informe a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) en relación al tratamiento que debería aplicarse a los ensayos clínicos con organismos modificados genéticamente (OMG), de conformidad con lo establecido en la legislación nacional.

#### Situación legislativa

De acuerdo al artículo 3 de la Ley 9/2003 es competencia de la Administración General del Estado, ejercida por el Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente y previo informe de la Comisión Nacional de Bioseguridad, la autorización de la liberación voluntaria de un OMG cuando su objeto sea la posible incorporación a medicamentos de uso humano y veterinario, así como a los demás productos y artículos sanitarios y a aquellos que por afectar al ser humano puedan suponer un riesgo para la salud humana, conforme a lo establecido en los artículos 40.5 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y en la disposición adicional novena del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

La definición de liberación voluntaria se recoge en el punto 1 del artículo 11 de la Ley 9/2003 en el que se indica que *“se entiende por liberación voluntaria la introducción deliberada en el medio ambiente de un organismo o combinación de organismos modificados genéticamente **sin que hayan sido adoptadas medidas específicas de confinamiento**, para limitar su contacto con la población y el medio ambiente y proporcionar a éstos un elevado nivel de seguridad”*. Al contrario que en el uso confinado, se trata de actividades no sometidas a medidas de confinamiento por no resultar necesarias, pues se estima que el contacto del organismo, sustancia o producto que lo contenga con la población o el medio ambiente no representa un riesgo.

Cuando comenzaron a notificarse ensayos clínicos con OMG en España a mediados de los años 90, en la CNB ya se generó un debate sobre si dichos ensayos llevados a cabo en hospitales deberían considerarse como actividades de utilización confinada o como una liberación voluntaria. Tras muchas deliberaciones, en ese momento se consensuó que a partir de entonces se evaluarían como liberaciones voluntarias para contemplar, en todos los casos, los posibles riesgos de liberación "no intencional" al medio ambiente de los OMG a través de los fluidos biológicos y su impacto sobre la salud y el medio ambiente.

#### Bioseguridad en centros sanitarios

La Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales, establece en su art. 18 la obligación del empresario de informar a sus trabajadores sobre los riesgos que puedan afectar a su salud y las medidas preventivas que deben aplicar para evitarlos. Según establece el art. 16 la prevención de riesgos laborales deberá integrarse en el sistema general del centro sanitario tanto en el conjunto de sus actividades como en todos los niveles jerárquicos de ésta, a través de la implantación de un Plan de Prevención de Riesgos Laborales. Para la prevención y el control de los riesgos derivados de la exposición a agentes biológicos, existe una normativa específica constituida por el Real Decreto 664/1997, sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición de



los agentes biológicos durante el trabajo y las medidas que deben adoptarse para la reducción de los riesgos. Dicha normativa define a los agentes biológicos como los microorganismos (incluyendo los genéticamente modificados, cultivos celulares y endoparásitos humanos) capaces de originar cualquier tipo de infección, alergia o toxicidad.

En lo que respecta a los riesgos biológicos las medidas preventivas deben estar dirigidas a impedir la contaminación por microorganismos hacia el personal de salud o hacia el usuario, generados durante el proceso de atención al paciente, lo que incluye, entre otros, el manejo de sustancias biológicas y su eliminación.

En cuanto a la eliminación de los residuos biológicos en España la gestión de estos residuos se encuentra dentro del marco normativo de los residuos peligrosos y éstos a su vez dentro de la normativa general de residuos. La norma nacional vigente que rige sobre los residuos domésticos o peligrosos es la Ley 22/2011. Esta Ley recoge que residuos se consideran peligrosos de acuerdo a los criterios indicados en su anexo III y en base a la Lista Europea de Residuos, códigos LER (Decisión de la Comisión 2014/955/UE de 18/12/2014). Dentro de estos criterios se encuentra la propiedad HP9 "Infeccioso". Igualmente, dentro de los códigos LER se encuentran los que se refieren a los servicios médicos, veterinarios y de investigación asociada, donde se pueden encontrar los residuos que son objeto de requisitos especiales para prevenir infecciones, donde podemos incluir a los residuos biológicos producidos en instalaciones sanitarias. Como complemento a esta normativa, existe legislación autonómica para la elaboración de programas de prevención y de gestión de residuos, el registro de la información en materia de producción y gestión de residuos, entre otras competencias.

#### Ensayos clínicos autorizados en España

Hasta el momento actual se han autorizado 62 ensayos clínicos de medicamentos para uso humano que contienen o consisten en un OMG (figura 1), 48 de ellos son ensayos en los que el OMG es un virus modificado genéticamente (figura 2), 13 en los que el OMG consiste en células, autólogas o alogénicas, modificadas genéticamente y 1 a un OMG consistente en una bacteria cuya modificación genética atenúa la virulencia. En el caso de los virus hay que tener en cuenta que algunos de los virus utilizados son clasificados como agente biológico del grupo 1 de acuerdo a la clasificación recogida en el Real Decreto 664/1997 y que, además, la modificación genética a la que se someten afecta, en la mayoría de los casos, a su capacidad replicativa o a su especificidad. En cuanto a las células modificadas genéticamente, la modificación se realiza utilizando vectores virales a los que se les ha desprovisto de los genes implicados en la patogenicidad, convirtiéndolos en meros vehículos para introducir los genes terapéuticos. Todas estas modificaciones hacen que el riesgo para la salud humana y el medio ambiente sea bajo o insignificante.

Para la solicitud de autorización de un ensayo clínico se ha de realizar una evaluación del riesgo, de conformidad con el anexo IV del Real Decreto 178/2004, en el que se ha de tener en cuenta, entre otros, los riesgos asociados al OMG y los asociados a su almacenamiento, manipulación, eliminación, etc., que permitan establecer la necesidad de una gestión del riesgo y, en caso afirmativo, los métodos más apropiados que deben utilizarse.

Desde el punto de vista de la liberación voluntaria en un ensayo clínico hay que tener en cuenta la recepción del medicamento en el centro hospitalario/sanitario, su almacenamiento, la preparación de la dosis cuando sea necesario, la administración del OMG y la gestión y eliminación de los residuos generados durante todo el procedimiento. En un ensayo clínico puede participar uno o más centros hospitalarios/sanitarios y, dentro de éstos, distintos departamentos o unidades dependiendo del tipo de medicamento y/o patología. El solicitante debe recoger toda esta información en los formularios que

debe presentar junto a la solicitud. Además cuentan con una “Guía práctica para la remisión de solicitudes de liberación voluntaria para llevar a cabo ensayos clínicos con medicamentos que consistan o contengan organismos modificados genéticamente”, elaborada por la Comisión Nacional de Bioseguridad, disponible en la página Web del Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente, en el que se especifica la información que se debe aportar de cada centro que participa en el ensayo clínico en relación con las distintas fases del ensayo señaladas anteriormente.

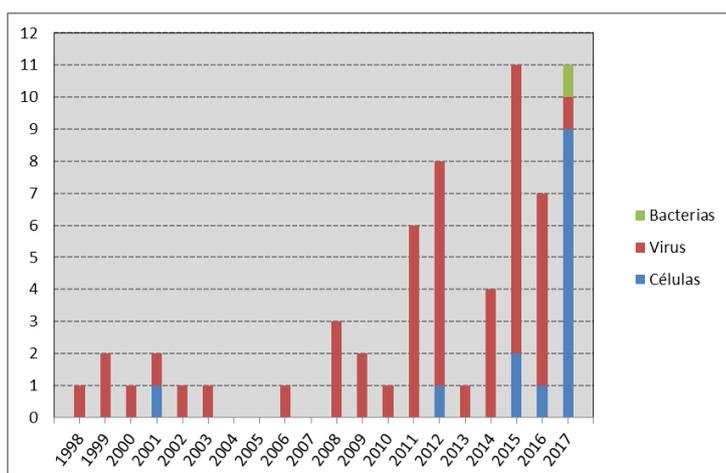


Figura 1. Ensayos clínicos en humanos autorizados desde 1998

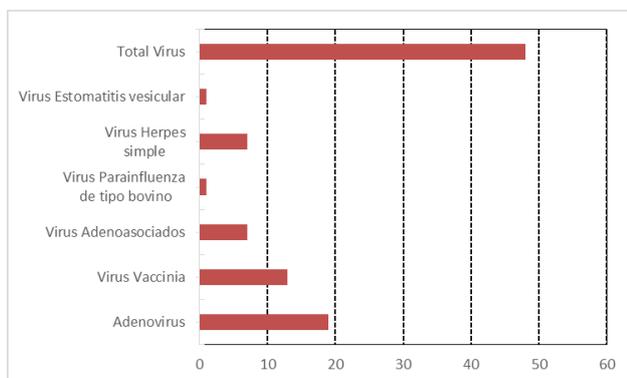


Figura 2. Tipos de virus modificados genéticamente utilizados en los ensayos clínicos.

### Opinión de la CNB

Como se indica en el párrafo anterior, la evaluación del riesgo ambiental asociada a la liberación voluntaria de un OMG que forma parte de un medicamento humano incluye todas las actividades asociadas a la liberación voluntaria, es decir, el transporte al centro (o centros) hospitalario, la recepción, el almacenamiento, la manipulación previa a la administración, la administración y la eliminación de los residuos. Esto, unido al hecho de que la Ley 9/2003 especifica que las medidas de contención no son necesarias en la liberación voluntaria, desaconsejaría la implementación de medidas de contención para cualquiera de las actividades mencionadas anteriormente.



Además, es necesario tener en cuenta lo siguiente:

- Los medicamentos están sujetos a la regulación farmacéutica, lo cual implica que antes de ser administrados a seres humanos han de ser autorizados por la autoridad competente (en España la AEMPS) tras la evaluación exhaustiva de la calidad del producto (que implica todo los aspectos de fabricación y control del medicamento), los estudios pre-clínicos y el protocolo clínico a utilizar.
- La realización de ensayos clínicos habitualmente involucra a uno o muy pocos centros hospitalarios. Por el contrario, un medicamento que recibe autorización de comercialización está, en principio, disponible para ser usado en cualquier hospital sin ninguna restricción adicional a las incluidas en su ficha técnica. Por tanto, si se decidiera exigir notificación de uso confinado a los centros hospitalarios participantes en ensayos clínicos (y no a los usuarios de un medicamento autorizado, porque en este caso la legislación impide medidas adicionales) se estaría perjudicando a los hospitales que participan en la investigación clínica.

Por todo lo anterior, consideramos que la autorización de liberación voluntaria tras la evaluación del riesgo ambiental es suficiente para el uso de medicamentos que consistan o contengan OMG en ensayos clínicos en humanos, sin necesidad de que el hospital u hospitales que participen en el ensayo soliciten la autorización de la instalación para actividades de uso confinado.

Madrid, a 30 de abril de 2018