

II

(Actos no legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) N° 503/2013 DE LA COMISIÓN

de 3 de abril de 2013

relativo a las solicitudes de autorización de alimentos y piensos modificados genéticamente de conformidad con el Reglamento (CE) n° 1829/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo y por el que se modifican el Reglamento (CE) n° 641/2004 y el Reglamento (CE) n° 1981/2006

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n° 1829/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2003, sobre alimentos y piensos modificados genéticamente ⁽¹⁾, y, en particular, su artículo 5, apartado 7, su artículo 11, apartado 5, su artículo 17, apartado 7, y su artículo 23, apartado 5,

Previa consulta a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria,

Considerando lo siguiente:

(1) El Reglamento (CE) n° 1829/2003 establece procedimientos de la Unión para la autorización y supervisión de los alimentos y piensos modificados genéticamente y disposiciones relativas al etiquetado de tales alimentos y piensos. Dicho Reglamento dispone que debe realizarse una evaluación científica de los riesgos que los alimentos o piensos modificados genéticamente pueden presentar para la salud humana y animal y, en su caso, para el medio ambiente. También dispone que un alimento o pienso modificado genéticamente no debe inducir a error al consumidor o usuario y ni debe diferenciarse del alimento o pienso que está destinado a sustituir de tal manera que su consumo normal resulte desventajoso, desde el punto de vista nutricional, para las personas o los animales.

(2) El Reglamento (CE) n° 1829/2003 dispone, en particular, que las solicitudes de autorización deben demostrar

adecuada y suficientemente que los alimentos y piensos modificados genéticamente cumplen los requisitos establecidos en dicho Reglamento respecto a sus usos propuestos.

(3) En aras de la coherencia de la legislación de la Unión, también deben aplicarse a efectos del presente Reglamento algunas de las definiciones que figuran en el Reglamento (CE) n° 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria ⁽²⁾.

(4) El Reglamento (CE) n° 641/2004 de la Comisión ⁽³⁾ sobre las normas de desarrollo del Reglamento (CE) n° 1829/2003, establece determinadas normas de desarrollo relativas a las solicitudes de autorización presentadas de conformidad con el Reglamento (CE) n° 1829/2003. Para facilitar la preparación de las solicitudes y garantizar que contienen toda la información necesaria para su evaluación, es necesario establecer normas más exhaustivas y sistemáticas sobre las solicitudes de autorización, que además deben ser específicas para cada tipo de organismo modificado genéticamente (OMG), a saber, plantas, animales y microorganismos.

(5) Las normas establecidas en el presente Reglamento solo deben abarcar las solicitudes relativas a plantas modificadas genéticamente destinadas a la utilización en alimentos o piensos, a alimentos o piensos que contengan o estén compuestos por plantas modificadas genéticamente, o a alimentos o piensos producidos a partir de tales plantas. Las plantas modificadas genéticamente, respecto a las cuales ya se dispone de suficiente experiencia, constituyen la gran mayoría de las solicitudes actuales.

⁽¹⁾ DO L 268 de 18.10.2003, p. 1.

⁽²⁾ DO L 31 de 1.2.2002, p. 1.

⁽³⁾ DO L 102 de 7.4.2004, p. 1.

- (6) Las normas establecidas en el presente Reglamento deben especificar los requisitos generales para la presentación y la preparación de las solicitudes, a saber, los requisitos de presentar información general y científica, que incluya métodos de detección, muestreo e identificación, así como material de referencia, a fin de garantizar que las solicitudes cumplen las condiciones establecidas en los artículos 5, 17 y 30 del Reglamento (CE) n° 1829/2003.
- (7) El solicitante también debe tener en cuenta la información científica que debe facilitarse en la solicitud respecto a la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los OMG o de los alimentos y piensos que contengan o estén compuestos por OMG, tal como se expone en los principios que han de seguirse para realizar la evaluación del riesgo para el medio ambiente, establecidos en el anexo II de la 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 ⁽¹⁾, y en las orientaciones aplicables publicadas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) al respecto.
- (8) Además de los requisitos generales para la presentación y la preparación de las solicitudes, conviene establecer normas específicas para garantizar que la información científica exigida en la solicitud demuestra adecuada y suficientemente que los alimentos o piensos modificados genéticamente cumplen los requisitos establecidos en el Reglamento (CE) n° 1829/2003 respecto a sus usos propuestos.
- (9) Por tanto, estas normas deben establecer que se incluya un conjunto de estudios en todas las solicitudes, así como los métodos de ensayo que deben seguirse para realizar tales estudios, teniendo en cuenta al mismo tiempo las normas internacionales pertinentes, como las Directrices del Codex Alimentarius para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de la planta de ADN recombinante ⁽²⁾.
- (10) Conforme a las orientaciones aplicables de la EFSA ⁽³⁾, la evaluación de la inocuidad de los alimentos o piensos modificados genéticamente debe incluir estudios relacionados con los nuevos componentes resultantes de la modificación genética, la caracterización molecular de la planta modificada genéticamente, el análisis comparativo de la composición y el fenotipo de la planta modificada genéticamente en comparación con su homólogo convencional. Dependiendo de las características de la planta modificada genéticamente y del resultado de esa primera serie de estudios, las orientaciones de la EFSA indican que puede ser necesario realizar estudios adicionales. A este respecto, la EFSA considera que, a pesar de sus limitaciones, un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos o piensos enteros, es, cuando esté justificado, el principal estudio adicional para abordar las incertidumbres halladas durante la evaluación de la inocuidad.
- (11) No obstante, no ha sido posible definir con la precisión necesaria el nivel de incertidumbre que exigiría la presentación de estudios de alimentación de noventa días de duración. Además, algunos organismos de los Estados miembros para la evaluación de alimentos y piensos opinan que tal estudio debe realizarse en todas las solicitudes relacionadas con plantas modificadas genéticamente que contienen un evento de transformación único. Teniendo en cuenta estas opiniones divergentes, por ahora deben pedirse estos estudios en todas las solicitudes relativas a plantas modificadas genéticamente con un evento de transformación único y, si procede, a plantas modificadas genéticamente que contengan organismos modificados que contengan eventos de transformación apilados.
- (12) Los estudios destinados a demostrar que un alimento o pienso modificado genéticamente cumple los requisitos del Reglamento (CE) n° 1829/2003 en los que se utilicen animales de laboratorio deben realizarse de conformidad con la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos ⁽⁴⁾, y deben reducirse al mínimo, garantizando al mismo tiempo una demostración adecuada de la inocuidad de los alimentos y piensos modificados genéticamente. Las incertidumbres actuales respecto a la necesidad y el diseño de ensayos de alimentación de noventa días de duración van a abordarse en un gran proyecto de investigación en el marco del programa de trabajo para 2012 del tema 2, «Agricultura y pesca, alimentos y biotecnología», del VII Programa Marco de Investigación. Los requisitos sobre los ensayos de alimentación con animales en el contexto de las determinaciones del riesgo de los OMG deben revisarse teniendo en cuenta los resultados de este proyecto, que se espera que estén disponibles a más tardar a finales de 2015. También deben tenerse en cuenta otros conocimientos científicos dignos de crédito que puedan estar disponibles en ese momento.
- (13) Si bien las normas establecidas en el presente Reglamento deben ser válidas para todas las solicitudes relativas a plantas modificadas genéticamente, el tipo y la necesidad de los estudios para evaluar las características y la inocuidad de los alimentos o piensos modificados genéticamente que sean objeto de una solicitud puede variar en función de la naturaleza de la modificación genética o del producto. Por ejemplo, las modificaciones genéticas que tengan una incidencia insignificante en la composición de un alimento o pienso modificado genéticamente o los productos muy refinados de los que se pueda demostrar que son idénticos a los producidos a partir de su homólogo convencional exigen estudios diferentes de los que precisa un producto resultante de una modificación genética compleja destinada a modificar sus características nutricionales.
- (14) Los requisitos establecidos en el presente Reglamento respecto a los estudios que deban incluirse en una solicitud de autorización con arreglo al Reglamento (CE) n° 1829/2003 no deben impedir que la EFSA pida al solicitante, cuando proceda, que complete la información que acompaña a la solicitud conforme a lo dispuesto en el artículo 6, apartado 2, y el artículo 18, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1829/2003.

⁽¹⁾ DO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

⁽²⁾ Comisión del Codex Alimentarius, GL 45-2003.

⁽³⁾ EFSA Journal (2011); 9(5):2150.

⁽⁴⁾ DO L 276 de 20.10.2010, p. 33.

- (15) Para garantizar que los estudios son de alta calidad y están documentados de forma transparente, es esencial que se realicen en el marco de sistemas de aseguramiento de la calidad adecuados y deben facilitarse en todos los casos datos primarios en un formato electrónico adecuado. Los estudios toxicológicos deben realizarse con arreglo a los principios de aseguramiento de la calidad establecidos en la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buenas prácticas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas ⁽¹⁾. Si tales estudios se realizan fuera de la Unión, deben seguir los principios más avanzados de la OCDE sobre buenas prácticas de laboratorio (BPL). Los estudios distintos de los toxicológicos deben realizarse con arreglo a normas ISO o de BPL.
- (16) También es necesario definir los requisitos relativos a la presentación de información adicional sobre la inocuidad de los OMG y de literatura científica, revisada por otros especialistas, que trate los posibles efectos sobre la salud y el medio ambiente de los productos objeto de la solicitud.
- (17) Durante el proceso de modificación genética de las plantas y otros organismos, a menudo se utilizan genes marcadores para facilitar la selección y la identificación de las células modificadas genéticamente, que contienen el gen que interesa insertado en el genoma del organismo huésped, entre la gran mayoría de las células no transformadas. Tales genes marcadores deben seleccionarse cuidadosamente. Además, ahora es posible desarrollar OMG sin utilizar genes marcadores de resistencia a los antibióticos. Por tanto, en este contexto y de conformidad con el artículo 4, apartado 2, de la Directiva 2001/18/CE, el solicitante debe tener como objetivo desarrollar OMG sin utilizar genes marcadores de resistencia a los antibióticos.
- (18) La recolección de plantas modificadas genéticamente de cultivos segregados que contengan eventos de transformación apilados contiene varias subcombinaciones de eventos de transformación. Además, los actuales procedimientos de control no permiten identificar el origen de las combinaciones de eventos de transformación. Por tanto, para garantizar que las autorizaciones sean coherentes con los productos cuya comercialización es inevitable y para que los controles sean viables, las solicitudes correspondientes a alimentos y piensos modificados genéticamente procedentes de cultivos segregados deben incluir todas las subcombinaciones, independientemente de su origen, que aún no hayan sido autorizadas.
- (19) El Reglamento (CE) n° 1829/2003 establece que el solicitante debe presentar una propuesta de seguimiento postcomercialización del uso del alimento o el pienso modificado genéticamente solo cuando proceda. Por tanto, es necesario fijar las condiciones en las que tal propuesta debe acompañar a la solicitud, de conformidad con el resultado de la evaluación del riesgo. El seguimiento postcomercialización solo debe considerarse en los casos en que, a pesar de que se haya demostrado la inocuidad de los alimentos y piensos modificados genéticamente, también convenga confirmar el consumo previsto, la aplicación de las condiciones de uso o los efectos identificados. Este es el caso, por ejemplo, cuando el alimento o pienso modificado genéticamente tiene una composición nutricional alterada, cuando su valor nutricional difiere del alimento o pienso convencional al que sustituiría o cuando existe la probabilidad de una mayor alergenicidad como consecuencia de la modificación genética.
- (20) En el presente Reglamento deben tenerse en cuenta los compromisos de la Unión en materia de comercio internacional y los requisitos del Protocolo de Cartagena sobre la Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica (Protocolo de Cartagena), aprobado mediante la Decisión 2002/628/CE del Consejo, de 25 de junio de 2002, relativa a la celebración, en nombre de la Comunidad Europea, del Protocolo de Cartagena sobre la bioseguridad ⁽²⁾, así como las disposiciones del Reglamento (CE) n° 1946/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de julio de 2003, relativo al movimiento transfronterizo de organismos modificados genéticamente ⁽³⁾.
- (21) Para garantizar que los métodos de ensayo incluidos en la solicitud son adecuados para demostrar que el alimento o el pienso cumplen los requisitos de autorización establecidos en el Reglamento (CE) n° 1829/2003, dichos ensayos deben llevarse a cabo con arreglo al presente Reglamento o a directrices acordadas internacionalmente, como las descritas por la OCDE, en caso de que existan. Para garantizar que las solicitudes de renovación cumplen las mismas normas en lo que respecta a los métodos de ensayo, conviene que estos requisitos también se apliquen a la solicitud de renovación de la autorización de alimentos y piensos modificados genéticamente.
- (22) Para establecer una designación exacta de un alimento o un pienso modificado genéticamente que sea objeto de una solicitud con arreglo al Reglamento (CE) n° 1829/2003, las solicitudes deben incluir propuestas de un identificador único para cada OMG de que se trate, de conformidad con el Reglamento (CE) n° 65/2004 de la Comisión, de 14 de enero de 2004, por el que se establece un sistema de creación y asignación de identificadores únicos a los organismos modificados genéticamente ⁽⁴⁾.
- (23) El presente Reglamento sustituye a determinadas disposiciones del Reglamento (CE) n° 641/2004 aplicables a las plantas modificadas genéticamente destinadas a la utilización en alimentos o piensos, los alimentos o piensos que contengan o estén compuestos por plantas modificadas genéticamente y los alimentos o piensos producidos a partir de plantas modificadas genéticamente. No obstante, el Reglamento (CE) n° 641/2004 debe seguir aplicándose en lo que respecta a otros tipos de productos modificados genéticamente, a saber, los animales y los microorganismos modificados genéticamente. Además, determinadas disposiciones de dicho Reglamento han quedado obsoletas. Procede, por tanto, modificar el Reglamento (CE) n° 641/2004 en consecuencia.

⁽¹⁾ DO L 50 de 20.2.2004, p. 44.

⁽²⁾ DO L 201 de 31.7.2002, p. 48.

⁽³⁾ DO L 287 de 5.11.2003, p. 1.

⁽⁴⁾ DO L 10 de 14.1.2004, p. 5.

- (24) El Reglamento (CE) n° 1981/2006 de la Comisión, de 22 de diciembre de 2006, sobre las normas de desarrollo del artículo 32 del Reglamento (CE) n° 1829/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo al laboratorio comunitario de referencia para los organismos modificados genéticamente ⁽¹⁾, debe modificarse para incluir referencias al presente Reglamento.
- (25) El Reglamento (CE) n° 1829/2003 establece que la Comisión debe consultar a la EFSA antes de establecer normas de desarrollo en relación con las solicitudes de autorización de conformidad con dicho Reglamento. Se ha consultado a la EFSA sobre dichas normas en consecuencia.
- (26) El presente Reglamento ha sido elaborado sobre la base de los conocimientos científicos y técnicos actuales. Por tanto, la Comisión debe realizar un seguimiento de los avances en este ámbito, así como de las orientaciones nuevas o adicionales que publique la EFSA.
- (27) El presente Reglamento se aplicará a las solicitudes presentadas después de su entrada en vigor. Es necesario establecer medidas transitorias para que los solicitantes puedan cumplir dichas normas y para que las solicitudes actuales o las que estén a punto de presentarse sigan adelante sin retrasos innecesarios.
- (28) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y de Sanidad Animal.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1

Ámbito de aplicación

El presente Reglamento se aplicará a las solicitudes presentadas de conformidad con los artículos 5, 11, 17 y 23 del Reglamento (CE) n° 1829/2003 para la autorización de:

- a) plantas modificadas genéticamente destinadas a la utilización en alimentos o piensos;
- b) alimentos o piensos que contengan o estén compuestos por plantas modificadas genéticamente;
- c) alimentos producidos a partir de ingredientes producidos a partir de plantas modificadas genéticamente o que contengan tales ingredientes, o piensos producidos a partir de dichas plantas.

Artículo 2

Definiciones

A efectos del presente Reglamento, serán aplicables las definiciones que figuran en el Reglamento (CE) n° 1829/2003.

Las definiciones de «riesgo», «determinación del riesgo» y «factor de peligro» aplicables a efectos del presente Reglamento serán las establecidas en el artículo 3 del Reglamento (CE) n° 178/2002.

CAPÍTULO II

REQUISITOS GENERALES

Artículo 3

Preparación y presentación de las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 5, apartado 1, y el artículo 17, apartado 1

1. La solicitud presentada de conformidad con el artículo 5, apartado 1, y el artículo 17, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1829/2003:
 - a) se presentará conforme a los requisitos para la preparación y presentación de solicitudes que establece el anexo I;
 - b) contendrá toda la información exigida en el anexo I, de conformidad con los requisitos específicos de los artículos 4, 5 y 6.
2. La solicitud incluirá, para cada uno de los requisitos específicos establecidos en los artículos 4, 5 y 6:
 - a) los resúmenes y los resultados de los estudios mencionados en la solicitud;
 - b) los anexos en los que se facilita información detallada sobre dichos estudios.
3. La solicitud deberá incluir una lista de comprobación que demuestre que la información exigida con arreglo a los artículos 4, 5 y 6 está completa.
4. Cuando una solicitud se limite a la utilización en alimentos o en piensos, deberá incluir una justificación verificable que explique las razones por las que la autorización no debe abarcar ambas utilidades conforme al artículo 27 del Reglamento (CE) n° 1829/2003.
5. En el momento de su presentación, la solicitud deberá indicar claramente qué partes de la misma se consideran confidenciales y aportar una justificación verificable con arreglo al artículo 30 del Reglamento (CE) n° 1829/2003.

En el momento de su presentación, la información adicional presentada durante el procedimiento de autorización deberá indicar claramente qué partes de dicha información adicional se consideran confidenciales y aportar una justificación verificable con arreglo al artículo 30 del Reglamento (CE) n° 1829/2003.

⁽¹⁾ DO L 368 de 23.12.2006, p. 99.

6. En caso de que ya se hayan presentado estudios a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) a efectos de una solicitud y, cuando proceda, en la medida en que puedan ser utilizados por el solicitante con arreglo al artículo 31 del Reglamento (CE) n° 1829/2003, podrá hacerse referencia a estos estudios y a los resultados de la evaluación de la EFSA, con el consentimiento de esta, en el marco de otra solicitud.

CAPÍTULO III

REQUISITOS ESPECÍFICOS

Artículo 4

Requisitos para la realización de estudios en relación con las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 5, apartado 3, y el artículo 17, apartado 3

1. Los estudios toxicológicos deberán realizarse en instalaciones que cumplan:

- a) los requisitos de la Directiva 2004/10/CE, o
- b) los «principios de la OCDE sobre buenas prácticas de laboratorio» (BPL), si los estudios se realizan fuera de la Unión.

El solicitante deberá presentar pruebas que acrediten dicho cumplimiento.

2. Los estudios que no sean toxicológicos deberán:

- a) cumplir los principios de buenas prácticas de laboratorio (BPL) establecidos en la Directiva 2004/10/CE, o
- b) ser efectuados por organismos acreditados con arreglo a la norma ISO correspondiente.

3. La información sobre los protocolos de estudio y los resultados obtenidos en los estudios mencionados en los apartados 1 y 2 serán exhaustivos e incluirán los datos primarios en un formato electrónico adecuado para realizar un análisis estadístico o de otro tipo.

Artículo 5

Requisitos científicos para la determinación del riesgo de los alimentos y piensos modificados genéticamente en relación con las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 5, apartado 3, y el artículo 17, apartado 3

1. La información, incluidos los estudios, que debe acompañar a la solicitud a la que se hace referencia en el artículo 5, apartado 3, letras a) a f) y h), y en el artículo 17, apartado 3, letras a) a f) y h), del Reglamento (CE) n° 1829/2003 se facilitará de conformidad con los requisitos científicos para la determinación del riesgo de los alimentos y piensos modificados genéticamente que se establecen en el anexo II del presente Reglamento.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, podrá presentarse una solicitud que no cumpla todos los requisitos de dicho apartado, a condición de que:

- a) no se necesite una información particular, debido a la naturaleza de la modificación genética o del producto, o
- b) no sea científicamente necesario o técnicamente posible facilitar tal información.

El solicitante deberá presentar una justificación motivada para que se aplique esta excepción.

3. Los apartados 1 y 2 no impedirán a la EFSA pedir, cuando proceda, al solicitante que complete la información que acompaña a la solicitud, como se establece en el artículo 6, apartado 2, y el artículo 18, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1829/2003.

Artículo 6

Información adicional relacionada con la determinación del riesgo de los alimentos o piensos modificados genéticamente en relación con las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 5, apartado 3, y el artículo 17, apartado 3

1. Además de la información exigida de conformidad con el artículo 5 y el anexo II, la solicitud deberá incluir una revisión sistemática de los estudios publicados en la literatura científica y los estudios realizados por el solicitante durante el decenio anterior a la fecha de presentación del expediente, sobre los posibles efectos para la salud humana y animal de los alimentos y piensos modificados genéticamente objeto de la solicitud.

2. Durante el procedimiento de autorización, el solicitante presentará, sin demora, a la EFSA información adicional obtenida después de la presentación de la solicitud que pueda influir en la determinación del riesgo de los alimentos o piensos modificados genéticamente. En particular, el solicitante presentará a la EFSA información sobre cualquier prohibición o restricción impuesta por una autoridad competente de un tercer país basándose en una determinación del riesgo del alimento o pienso modificado genéticamente.

Artículo 7

Requisitos aplicables para el seguimiento postcomercialización de los alimentos o piensos modificados genéticamente en relación con las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 5, apartado 3, y el artículo 17, apartado 3

1. El solicitante deberá presentar una propuesta de seguimiento postcomercialización del uso de los alimentos y los piensos, como se menciona en el artículo 5, apartado 3, letra k), y en el artículo 17, apartado 3, letra k), del Reglamento (CE) n° 1829/2003 en caso de que la información facilitada con arreglo a los artículos 4, 5 y 6 demuestre que los alimentos y piensos modificados genéticamente cumplen lo dispuesto en el artículo 4, apartado 1, y el artículo 16, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1829/2003 y cuando, con arreglo al resultado de la determinación del riesgo, convenga confirmar:

- a) que el consumidor o el propietario de los animales siguen las recomendaciones de uso específicas;
- b) el consumo previsto del alimento o pienso modificado genéticamente, o

- c) la pertinencia y la intensidad de efectos y de efectos no intencionales detectados durante la determinación del riesgo previa a la comercialización que solo puedan seguir caracterizándose con un seguimiento postcomercialización.
2. El solicitante deberá asegurarse de que el seguimiento postcomercialización:
- a) se lleva a cabo para recoger información fiable respecto a uno o varios de los aspectos expuestos en el apartado 1; esta información deberá permitir detectar indicios sobre si los posibles efectos (negativos) para la salud pueden estar relacionados con el consumo de alimentos o piensos modificados genéticamente;
- b) se basa en estrategias destinadas a recoger información pertinente de partes interesadas específicas, incluidos los consumidores, y en un flujo de información fiable y validada entre las distintas partes interesadas; se incluirán estrategias más específicas cuando deban recogerse datos sobre ingestas individuales de un alimento determinado o ingestas de grupos de edad concretos;
- c) va acompañado de una justificación adecuada y una descripción pormenorizada de los métodos seleccionados para el seguimiento postcomercialización propuesto, con inclusión de aspectos relacionados con el análisis de la información recogida.

Artículo 8

Requisitos relativos a los métodos de detección, identificación y cuantificación, así como a las muestras de control y al material de referencia de los alimentos o piensos modificados genéticamente en relación con las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 5, apartado 3, el artículo 11, apartado 2, el artículo 17, apartado 3, y el artículo 23, apartado 2

1. Las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 5, apartado 1, y el artículo 17, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1829/2003 deberán cumplir los requisitos siguientes, mencionados en el artículo 5, apartado 3, letras i) y j), y el artículo 17, apartado 3, letras i) y j), del citado Reglamento, y establecidos en el anexo III del presente Reglamento, respecto a:
- a) los métodos de detección e identificación del evento de transformación;
- b) las muestras del alimento y o pienso y sus muestras de control, así como la información sobre el lugar en que se puede acceder al material de referencia.
2. En el caso de las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 11, apartado 1, y el artículo 23, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1829/2003, los requisitos que figuran en el anexo III del presente Reglamento respecto a:
- a) los métodos de detección e identificación del evento de transformación;
- b) las muestras del alimento y o pienso y sus muestras de control, así como la información sobre el lugar en que se puede acceder al material de referencia;

se aplicarán únicamente a los fines de la aplicación del artículo 11, apartado 2, letra d), y el artículo 23, apartado 2, letra d).

CAPÍTULO IV

DISPOSICIONES TRANSITORIAS Y FINALES

Artículo 9

Disposiciones transitorias

1. Hasta el 8 de diciembre de 2013, los solicitantes podrán optar por presentar solicitudes que entren en el ámbito de aplicación del presente Reglamento en virtud del Reglamento (CE) n° 641/2004 en la versión de dicho Reglamento que esté en vigor el 8 de junio de 2013.
2. No obstante lo dispuesto en el artículo 4, apartado 2, en el caso de los estudios iniciados antes de la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento y realizados con arreglo a sistemas de aseguramiento de la calidad distintos de las BPL y las normas ISO, el solicitante deberá facilitar:
- a) una descripción pormenorizada del sistema de aseguramiento de la calidad conforme al cual se efectuaron tales estudios, y
- b) una información completa sobre los protocolos y los resultados obtenidos a partir de los estudios, que incluyan datos primarios.

Artículo 10

Modificaciones del Reglamento (CE) n° 641/2004

El Reglamento (CE) n° 641/2004 queda modificado como sigue:

- 1) El artículo 1 se sustituye por el texto siguiente:

«Artículo 1

El presente capítulo establece normas detalladas relativas a las solicitudes de autorización presentadas en virtud de los artículos 5 y 17 del Reglamento (CE) n° 1829/2003, excepto las solicitudes a las que se aplica el Reglamento de Ejecución (UE) n° 503/2013 de la Comisión (*).

(*) DO L 157 de 8.6.2013, p. 1.».

- 2) Se suprimen los artículos 5 a 19.

Artículo 11

Modificaciones del Reglamento (CE) n° 1981/2006

El Reglamento (CE) n° 1981/2006 queda modificado como sigue:

- 1) En el artículo 2, el texto de la letra a) se sustituye por el siguiente:

«a) "procedimiento de validación completo":

i) la evaluación mediante un ensayo interlaboratorios en el que participen los laboratorios nacionales de referencia, de los requisitos de rendimiento del método establecido por el solicitante conforme al documento denominado "Definition of minimum performance requirements for analytical methods of GMO testing" (Definición de los requisitos mínimos de rendimiento para los métodos de análisis de las pruebas de OMG) a que hace referencia:

— en el caso de las plantas modificadas genéticamente destinadas a la utilización en alimentos o piensos, los alimentos o piensos que contengan o estén compuestos por plantas modificadas genéticamente y los alimentos producidos a partir de ingredientes producidos a partir de plantas modificadas genéticamente o que contengan dichos ingredientes, o los piensos producidos a partir de plantas modificadas genéticamente, el punto 3.1.C.4 del anexo III del Reglamento de Ejecución (UE) n° 503/2013 de la Comisión (*),

— en todos los demás casos, el punto 1.B del anexo I del Reglamento (CE) n° 641/2004,

y

ii) la evaluación de la precisión y la veracidad del método facilitado por el solicitante.

(*) DO L 157 de 8.6.2013, p. 1.».

2) En el artículo 3, apartado 2, los párrafos primero y segundo se sustituyen por el texto siguiente:

«2. El LCR pedirá al solicitante que abone una contribución complementaria de 60 000 EUR en caso de que sea necesario efectuar un procedimiento de validación completo de un método de detección e identificación para un evento de OMG único conforme a los requisitos establecidos en las disposiciones siguientes:

a) el anexo III del Reglamento de Ejecución (UE) n° 503/2013, si la solicitud se refiere a:

i) plantas modificadas genéticamente destinadas a la utilización en alimentos o piensos,

ii) alimentos o piensos que contengan o estén compuestos por plantas modificadas genéticamente,

iii) alimentos producidos a partir de ingredientes producidos a partir de plantas modificadas genéticamente o que contengan dichos ingredientes, o piensos producidos a partir de tales plantas, o

b) el punto 1.B del anexo I del Reglamento (CE) n° 641/2004, en todos los demás casos.

Este importe se multiplicará por el número de eventos de OMG que deban someterse a una validación completa.».

Artículo 12

Revisión

1. La Comisión hará un seguimiento de la aplicación del presente Reglamento, la evolución de los conocimientos científicos sobre sustitución, reducción y perfeccionamiento de la utilización de animales en los procedimientos científicos y la publicación de las nuevas directrices de la EFSA. En particular, la Comisión hará un seguimiento del resultado del proyecto de investigación denominado GRACE [GMO Risk Assessment and Communication of Evidence (Determinación del riesgo de los OMG y comunicación de las pruebas)] en el marco del programa de trabajo de 2012 del VII Programa Marco de Investigación (7° PM).

2. La Comisión revisará el requisito de realizar un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores con alimentos/piensos enteros modificados genéticamente (punto 1.4.4.1 del anexo II), sobre la base de la nueva información científica. Los resultados de esta revisión se publicarán a más tardar el 30 de junio de 2016.

Artículo 13

Entrada en vigor

El presente Reglamento entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 3 de abril de 2013.

Por la Comisión

El Presidente

José Manuel BARROSO

ANEXO I

PREPARACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LAS SOLICITUDES

La solicitud deberá contener la información siguiente:

PARTE I

INFORMACIÓN GENERAL

1. Nombre y dirección del solicitante (empresa o institución).
2. Nombre, cualificación y experiencia del científico o los científicos responsables e información de contacto de la persona responsable para tratar con la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).
3. Designación y especificación de la planta modificada genéticamente y sus productos.
4. Objeto de la solicitud
 - a) Alimento modificado genéticamente
 - Alimento que contiene o está compuesto por plantas modificadas genéticamente
 - Alimento producido a partir de plantas modificadas genéticamente o que contiene ingredientes producidos a partir de plantas modificadas genéticamente
 - b) Pienso modificado genéticamente
 - Pienso que contiene o está compuesto por plantas modificadas genéticamente
 - Pienso producido a partir de plantas modificadas genéticamente
 - c) Plantas modificadas genéticamente para su utilización en alimentos o piensos
 - Productos distintos de los alimentos y los piensos que contienen o están compuestos por plantas modificadas genéticamente, no destinados al cultivo
 - Semillas y demás material de multiplicación para el cultivo en la Unión.
5. Identificador único

Propuesta de identificador único para la planta modificada genéticamente, creado de conformidad con el Reglamento (CE) n° 65/2004.
6. Cuando proceda, descripción detallada del método de producción y fabricación.

Esta descripción incluiría, por ejemplo, una descripción detallada de métodos específicos de producción de alimentos o piensos que se deban a la naturaleza de la modificación genética o que den lugar a un alimento o pienso con características específicas.
7. Cuando proceda, condiciones de comercialización del alimento o alimentos o del pienso o piensos modificados genéticamente, incluidas las condiciones específicas de utilización y manipulación.
8. Cuando proceda, situación del alimento o pienso o de las sustancias relacionadas con arreglo a otras disposiciones del Derecho de la Unión.

Requisitos de autorización adicionales establecidos en el Derecho de la Unión, relacionados con la comercialización del alimento o pienso, o límite máximo de residuos (LMR) aplicable, en caso de que sea probable que el alimento o pienso contenga residuos de productos fitosanitarios.

PARTE II

INFORMACIÓN CIENTÍFICA

Se proporcionarán en la solicitud todos los requisitos de la parte II, excepto en caso de que dichos requisitos no estén justificados por el ámbito de aplicación de la solicitud (por ejemplo, cuando la solicitud se limite a alimentos o piensos producidos a partir de OMG).

1. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES DE PELIGRO

1.1. **Información relativa a las plantas receptoras o (en su caso) parentales**

a) nombre completo:

- i) familia,
- ii) género,
- iii) especie,
- iv) subespecie,
- v) cultivar, línea de reproducción,
- vi) nombre vulgar;

b) distribución geográfica y cultivo de la planta en la Unión;

c) información sobre las plantas receptoras o parentales pertinentes para su inocuidad, incluidas todas las toxicidades o alergenicidades conocidas;

d) datos sobre el uso pasado y presente de la planta receptora, como un historial de utilización segura para su consumo como alimento o pienso, que incluya información sobre cómo suele cultivarse, transportarse y almacenarse la planta, si es necesaria una elaboración especial para que sea seguro comerla, así como el papel normal de la planta en la dieta (por ejemplo, qué parte de la planta se utiliza como fuente alimentaria, si su consumo es importante en subgrupos concretos de la población, y qué macronutrientes o micronutrientes importantes aporta a la dieta);

e) información adicional sobre las plantas receptoras o parentales exigida para aspectos de seguridad medioambiental:

i) información sobre la reproducción:

- modo o modos de reproducción,
- factores específicos que afecten a la reproducción, en su caso,
- período de generación;

ii) compatibilidad sexual con otras especies vegetales cultivadas o silvestres,

iii) capacidad de supervivencia:

- capacidad de formar estructuras de supervivencia o de letargo,
- factores específicos, en su caso, que afecten a la capacidad de supervivencia,

iv) diseminación:

- formas y amplitud de la diseminación (inclúyase, por ejemplo, una estimación de en qué medida el polen viable y/o las semillas disminuyen con la distancia),
- factores específicos que afecten a la diseminación, en su caso,

v) distribución geográfica dentro de la Unión de las especies sexualmente compatibles,

- vi) en el caso de especies vegetales que no crezcan en la Unión, una descripción del hábitat natural de la planta que incluya información sobre predadores naturales, parásitos, competidores y simbioses,
- vii) otras posibles interacciones de la planta modificada genéticamente con organismos presentes en el ecosistema en el que crece normalmente, o en otros lugares en que se utilice, incluida información sobre los efectos tóxicos para las personas, los animales y otros organismos.

1.2. **Caracterización molecular**

1.2.1. *Información relativa a la modificación genética*

1.2.1.1. Descripción de los métodos utilizados para la modificación genética

1.2.1.2. Naturaleza y origen del vector utilizado

1.2.1.3. Origen del donante del ácido o los ácidos nucleicos utilizados para la transformación, tamaño y función prevista de cada fragmento componente de la región que vaya a insertarse

1.2.2. *Información relativa a la planta modificada genéticamente*

1.2.2.1. Descripción general del rasgo o los rasgos y las características que se hayan introducido o modificado.

1.2.2.2. Información sobre las secuencias realmente insertadas o suprimidas

1.2.2.3. Información sobre la expresión del inserto o los insertos

1.2.2.4. Estabilidad genética del inserto y estabilidad fenotípica de la planta modificada genéticamente

1.2.2.5. Riesgo potencial asociado a la transferencia horizontal de genes

1.2.3. *Información adicional sobre la planta modificada genéticamente, exigida para aspectos de seguridad medioambiental*

1.2.3.1. Información sobre cómo difiere la planta modificada genéticamente de la planta receptora en cuanto a reproducción, diseminación, capacidad de supervivencia u otras propiedades

1.2.3.2. Cualquier cambio en la capacidad de la planta modificada genéticamente para transferir material genético a otros organismos, a saber:

a) transferencia de genes de la planta a bacterias;

b) transferencia de genes de una planta a otra.

1.2.4. *Conclusiones de la caracterización molecular*

1.3. **Análisis comparativo**

1.3.1. *Elección del homólogo convencional y otros referentes de comparación*

1.3.2. *Diseño experimental y análisis estadístico de los datos procedentes de ensayos de campo para el análisis comparativo*

1.3.2.1. Descripción de los protocolos para el diseño experimental

1.3.2.2. Análisis estadístico

1.3.3. *Selección del material y los compuestos para el análisis*

1.3.4. *Análisis comparativo de la composición*

1.3.5. *Análisis comparativo de las características agronómicas y fenotípicas*

1.3.6. *Efectos de la elaboración*

1.3.7. *Conclusión*

1.4. Toxicología

1.4.1. *Ensayo de proteínas de nueva expresión*

1.4.2. *Ensayo de nuevos componentes distintos de las proteínas*

1.4.3. *Información sobre los componentes naturales de los alimentos y piensos*

1.4.4. *Ensayo del alimento o pienso entero modificado genéticamente*

1.4.4.1. *Estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores*

1.4.4.2. *Estudios con animales en relación con la toxicidad reproductiva, del desarrollo o crónica*

1.4.4.3. *Otros estudios con animales para examinar la inocuidad y las características de los alimentos y piensos modificados genéticamente*

1.4.5. *Conclusión de la evaluación toxicológica*

1.5. Alergenicidad

1.5.1. *Evaluación de la alergenidad de la proteína de nueva expresión*

1.5.2. *Evaluación de la alergenidad de la planta entera modificada genéticamente*

1.5.3. *Conclusión de la evaluación de la alergenidad*

1.6. Evaluación nutricional

1.6.1. *Evaluación nutricional de los alimentos modificados genéticamente*

1.6.2. *Evaluación nutricional de los piensos modificados genéticamente*

1.6.3. *Conclusión de la evaluación nutricional*

2. EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN: INGESTA PREVISTA O GRADO DE UTILIZACIÓN

3. CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO

4. SEGUIMIENTO POSTCOMERCIALIZACIÓN DE LOS ALIMENTOS O PIENSOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

5. EVALUACIÓN MEDIOAMBIENTAL

6. PLAN DE SEGUIMIENTO MEDIOAMBIENTAL

7. INFORMACIÓN ADICIONAL RELACIONADA CON LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS O PIENSOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

En la solicitud se incluirá una revisión sistemática de los estudios publicados en la literatura científica y los estudios realizados por el solicitante durante el decenio anterior a la fecha de presentación del expediente, sobre los posibles efectos para la salud humana y animal de los alimentos y piensos modificados genéticamente objeto de la solicitud. Esta revisión sistemática se llevará a cabo teniendo en cuenta las Directrices de la EFSA sobre la aplicación de una metodología de revisión sistemática de las evaluaciones de la seguridad de los alimentos y los piensos, a fin de fundamentar la toma de decisiones ⁽¹⁾.

En caso de que la información obtenida de dichos estudios no sea coherente con la de los estudios realizados conforme a los requisitos establecidos en el anexo II, el solicitante proporcionará un análisis detallado de los respectivos estudios y dará explicaciones plausibles de las discrepancias observadas.

El solicitante facilitará la información adicional que pueda influir en la evaluación de la inocuidad de los alimentos o piensos modificados genéticamente y que se haya generado después de la presentación de la solicitud, así como información sobre cualquier prohibición o restricción impuesta por una autoridad competente de un tercer país sobre la base de una evaluación de la seguridad.

PARTE III**PROTOCOLO DE CARTAGENA**

La solicitud proporcionará la información exigida de conformidad con el artículo 5, apartado 3, letra c), y el artículo 17, apartado 3, letra c), del Reglamento (CE) n° 1829/2003 para cumplir el anexo II del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica.

⁽¹⁾ EFSA Journal (2010); 8(6):1637.

La información facilitada deberá incluir, como mínimo, la información que se especifica en el anexo II del Reglamento (CE) n° 1946/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾:

- a) nombre y señas del solicitante de una decisión para uso nacional;
- b) nombre y señas de la autoridad encargada de la decisión;
- c) nombre e identidad del OMG;
- d) descripción de la modificación del gen, la técnica utilizada y las características resultantes del OMG;
- e) cualquier identificación exclusiva del OMG;
- f) situación taxonómica, nombre vulgar, lugar de recolección o adquisición y características del organismo receptor o de los organismos parentales que guarden relación con la seguridad de la biotecnología;
- g) centros de origen y centros de diversidad genética, si se conocen, del organismo receptor y/o los organismos parentales y descripción de los hábitats en que los organismos pueden persistir o proliferar;
- h) situación taxonómica, nombre vulgar, lugar de recolección o adquisición y características del organismo donante o los organismos que guarden relación con la seguridad de la biotecnología;
- i) usos aprobados del OMG;
- j) informe sobre la evaluación del riesgo con arreglo al anexo II de la Directiva 2001/18/CE;
- k) métodos sugeridos para la manipulación, el almacenamiento, el transporte y la utilización seguros, incluidos los procedimientos de envasado, etiquetado, documentación, eliminación y emergencia, según proceda.

PARTE IV

ETIQUETADO

La solicitud incluirá:

- a) una propuesta de etiquetado en todas las lenguas oficiales de la Unión en caso de que se requiera una propuesta de etiquetado específico de acuerdo con el artículo 5, apartado 3, letra f), y el artículo 17, apartado 3, letra f), del Reglamento (CE) n° 1829/2003;
- b) bien una declaración motivada de que el alimento o el pienso no genera inquietudes de orden ético o religioso, o bien una propuesta de etiquetado en todas las lenguas oficiales de la Unión, como se requiere en el artículo 5, apartado 3, letra g), y el artículo 17, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1829/2003;
- c) cuando proceda, una propuesta de etiquetado que cumpla los requisitos del anexo IV, sección A, punto 8, de la Directiva 2001/18/CE.

PARTE V

MÉTODOS DE DETECCIÓN, MUESTREO E IDENTIFICACIÓN Y MATERIAL DE REFERENCIA

El solicitante deberá proporcionar métodos de detección, muestreo e identificación, así como las muestras del alimento o pienso y sus muestras de control al Laboratorio de Referencia de la Unión Europea (LRUE) al que se refiere el artículo 32 del Reglamento (CE) n° 1829/2003.

La solicitud deberá incluir una copia del formulario cumplimentado para la presentación de tales muestras al LRUE, así como una prueba de su envío al LRUE.

La solicitud deberá incluir información sobre el lugar donde se puede acceder al material de referencia.

El solicitante deberá seguir las instrucciones para la preparación y el envío de las muestras facilitadas por el LRUE al que se refiere el artículo 32 del Reglamento (CE) n° 1829/2003. Dichas instrucciones están publicadas en la página web siguiente: <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>.

⁽¹⁾ DO L 287 de 5.11.2003, p. 1.

PARTE VI

INFORMACIÓN ADICIONAL QUE DEBE FACILITARSE EN RELACIÓN CON LAS PLANTAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE O LOS ALIMENTOS O PIENSOS QUE CONTENGAN O ESTÉN COMPUESTOS POR PLANTAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE

Se facilitará la información requerida en la notificación de conformidad con el anexo III de la Directiva 2001/18/CE en caso de que los requisitos de otras partes de la solicitud no abarquen dicha información.

PARTE VII

RESUMEN DE LAS SOLICITUDES

En la presente parte se especifica el formulario normalizado que deberá seguirse para realizar el resumen del expediente de solicitud.

Dependiendo del objeto de la solicitud, es posible que no proceda facilitar parte de la información exigida.

En el resumen no figurará información que se considere confidencial de conformidad con el artículo 30 del Reglamento (CE) nº 1829/2003.

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. **Datos sobre la solicitud**

- a) Estado miembro de la solicitud
- b) Número de solicitud
- c) Denominación del producto (comercial o de otro tipo)
- d) Fecha de acuse de recibo de la solicitud válida

1.2. **Solicitante**

- a) Nombre del solicitante
- b) Dirección del solicitante
- c) Nombre y dirección del representante del solicitante establecido en la Unión (en caso de que el solicitante no esté establecido en la Unión)

1.3. **Objeto de la solicitud**

- a) Alimento modificado genéticamente
 - Alimento que contiene o está compuesto por plantas modificadas genéticamente
 - Alimento producido a partir de plantas modificadas genéticamente o que contiene ingredientes producidos a partir de plantas modificadas genéticamente
- b) Pienso modificado genéticamente
 - Pienso que contiene o está compuesto por plantas modificadas genéticamente
 - Pienso producido a partir de plantas modificadas genéticamente
- c) Plantas modificadas genéticamente destinadas a la utilización en alimentos y piensos
 - Productos distintos de los alimentos y los piensos que contienen o están compuestos por plantas modificadas genéticamente, no destinados al cultivo
 - Semillas y material de multiplicación para el cultivo en la Unión

- 1.4. **¿El producto o las utilidades del producto o productos fitosanitarios asociados están ya autorizados o sujetos a otro procedimiento de autorización en la Unión?**
- No
- Sí (en tal caso, especifíquese)
- 1.5. **¿Se ha notificado la planta modificada genéticamente de conformidad con la parte B de la Directiva 2001/18/CE?**
- Sí
- No (en tal caso, proporcionense datos sobre el análisis del riesgo, basándose en los elementos de la parte B de la Directiva 2001/18/CE)
- 1.6. **¿Se han notificado previamente la planta modificada genéticamente o sus productos derivados para su comercialización en la Unión de conformidad con la parte C de la Directiva 2001/18/CE?**
- No
- Sí (en tal caso, especifíquese)
- 1.7. **¿El producto ha sido objeto de una solicitud y/o ha sido autorizado en un tercer país, ya sea antes o al mismo tiempo que la presente solicitud?**
- No
- Sí (en tal caso, especifíquese el tercer país, la fecha de solicitud —y proporcione, si está disponible, una copia de las conclusiones de la determinación del riesgo—, la fecha de autorización y el objeto de la solicitud)
- 1.8. **Descripción general del producto**
- a) Nombre de la planta receptora o parental y función prevista de la modificación genética
- b) Tipos de productos que se prevea comercializar al amparo de la autorización solicitada y cualquier forma específica en que el producto no deba comercializarse (por ejemplo, semillas, flores cortadas, partes vegetativas, etc.) como condición propuesta para la autorización solicitada
- c) Uso previsto del producto y tipos de usuarios
- d) Instrucciones y recomendaciones específicas para el uso, el almacenamiento y la manipulación, incluidas las restricciones obligatorias propuestas como condición para la autorización solicitada
- e) Si procede, zonas geográficas de la Unión en las que se vaya a confinar el producto de acuerdo con la autorización solicitada
- f) Tipos de medio ambiente para los que el producto sea inadecuado
- g) Requisitos de embalaje propuestos
- h) Requisitos de etiquetado propuestos además de los exigidos por otras disposiciones aplicables de la legislación de la UE distintas del Reglamento (CE) n° 1829/2003 y, en caso necesario, una propuesta de etiquetado específico conforme al artículo 13, apartados 2 y 3, al artículo 25, apartado 2, letras c) y d), y al artículo 25, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1829/2003
- En el caso de productos distintos de los alimentos o piensos que contengan o estén compuestos por plantas modificadas genéticamente, deberá incluirse una propuesta de etiquetado que cumpla los requisitos del anexo IV, sección A, punto 8, de la Directiva 2001/18/CE.
- i) Demanda potencial estimada:
- i) En la UE
- ii) En los mercados de exportación de la UE
- j) Identificador único de conformidad con el Reglamento (CE) n° 65/2004

- 1.9. **Medidas propuestas por el solicitante en caso de liberación accidental o de uso indebido del producto, así como medidas para su eliminación y tratamiento**
2. INFORMACIÓN RELATIVA A LAS PLANTAS RECEPTORAS O (EN SU CASO) PARENTALES
 - 2.1. **Nombre completo**
 - a) Familia
 - b) Género
 - c) Especie
 - d) Subespecie
 - e) Cultivar/línea de reproducción
 - f) Nombre vulgar
 - 2.2. **Distribución geográfica y cultivo de la planta, incluida su distribución dentro de la Unión**
 - 2.3. **Información sobre reproducción (para aspectos de seguridad medioambiental)**
 - a) Modo o modos de reproducción
 - b) Factores específicos que afecten a la reproducción
 - c) Período de generación
 - 2.4. **Compatibilidad sexual con otras especies vegetales cultivadas o silvestres (para aspectos de seguridad medioambiental)**
 - 2.5. **Capacidad de supervivencia (para aspectos de seguridad medioambiental)**
 - a) Capacidad de formar estructuras de supervivencia o de letargo
 - b) Factores específicos que afecten a la capacidad de supervivencia
 - 2.6. **Diseminación (para aspectos de seguridad medioambiental)**
 - a) Formas y amplitud de la diseminación
 - b) Factores específicos que afecten a la diseminación
 - 2.7. **Distribución geográfica, dentro de la Unión, de las especies sexualmente compatibles (para aspectos de seguridad medioambiental)**
 - 2.8. **En el caso de las especies vegetales que normalmente no crecen en la Unión, descripción del hábitat natural de la planta, que incluya información sobre predadores naturales, parásitos, competidores y simbioses (para aspectos de seguridad medioambiental)**
 - 2.9. **Otras posibles interacciones, pertinentes para la planta modificada genéticamente, de la planta con otros organismos presentes en el ecosistema en el que crece normalmente, o en otros lugares en que se utilice, incluida información sobre los efectos tóxicos para las personas, los animales y otros organismos (para aspectos de seguridad medioambiental)**
3. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR
 - 3.1. **Información relativa a la modificación genética**
 - a) Descripción de los métodos utilizados para la modificación genética
 - b) Naturaleza y origen del vector utilizado
 - c) Origen del donante del ácido nucleico o los ácidos nucleicos utilizados para la transformación, tamaño y función prevista de cada fragmento componente de la región que vaya a insertarse
 - 3.2. **Información relativa a la planta modificada genéticamente**
 - 3.2.1. *Descripción del rasgo o los rasgos y las características que se han introducido o modificado*

- 3.2.2. *Información sobre las secuencias de ácido nucleico o ácidos nucleicos realmente insertadas o suprimidas*
- Número de ejemplar de todos los insertos detectables, ya sean completos o parciales
 - En caso de supresión, tamaño y función de la región o regiones suprimidas
 - Localización subcelular del inserto o los insertos (núcleo, cloroplastos, mitocondrias, o mantenidos en una forma no integrada), y métodos de determinación
 - Organización del material genético insertado en la sede de inserción
 - En caso de modificaciones distintas de una inserción o una supresión, describase la función del material genético modificado antes y después de la modificación, así como los cambios directos en la expresión de genes como resultado de la modificación
- 3.2.3. *Información sobre la expresión del inserto*
- Información sobre la expresión del desarrollo del inserto durante el ciclo biológico de la planta
 - Partes de la planta en que se expresa el inserto
- 3.2.4. *Estabilidad genética del inserto y estabilidad fenotípica de la planta modificada genéticamente*
- 3.2.5. *Información (para aspectos de seguridad medioambiental) sobre cómo difiere la planta modificada genéticamente de la planta receptora en cuanto a:*
- modo y tasa de reproducción;
 - diseminación;
 - capacidad de supervivencia;
 - otras diferencias.
- 3.2.6. *Cualquier cambio en la capacidad de la planta modificada genéticamente para transferir material genético a otros organismos (para aspectos de seguridad medioambiental)*
- Transferencia de genes de la planta a bacterias
 - Transferencia de genes de una planta a otra
4. **ANÁLISIS COMPARATIVO**
- 4.1. **Elección del homólogo convencional y otros referentes de comparación**
- 4.2. **Diseño experimental y análisis estadístico de los datos procedentes de ensayos de campo para el análisis comparativo**
- Descripción del diseño experimental (número de localizaciones, ciclos de crecimiento, distribución geográfica, réplicas y número de variedades comerciales en cada localización) y del análisis estadístico.
- 4.3. **Selección del material y los compuestos para el análisis**
- 4.4. **Análisis comparativo de las características agronómicas y fenotípicas**
- 4.5. **Efecto de la elaboración**
5. **TOXICOLOGÍA**
- Ensayos toxicológicos de las proteínas de nueva expresión
 - Ensayo de nuevos componentes distintos de las proteínas
 - Información sobre los componentes naturales de los alimentos o piensos
 - Ensayo del alimento o pienso entero modificado genéticamente

6. ALERGENICIDAD
 - a) Evaluación de la alergenidad de la proteína de nueva expresión
 - b) Evaluación de la alergenidad de la planta entera modificada genéticamente
7. EVALUACIÓN NUTRICIONAL
 - a) Evaluación nutricional de los alimentos modificados genéticamente
 - b) Evaluación nutricional de los piensos modificados genéticamente
8. EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN: INGESTA PREVISTA O GRADO DE UTILIZACIÓN
9. CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO
10. SEGUIMIENTO POSTCOMERCIALIZACIÓN DE LOS ALIMENTOS O PIENSOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE
11. EVALUACIÓN MEDIOAMBIENTAL
 - 11.1. **Mecanismo de interacción entre la planta modificada genéticamente y los organismos objetivo**
 - 11.2. **Posibles cambios en las interacciones de la planta modificada genéticamente con el entorno biótico resultante de la modificación genética**
 - a) Persistencia y capacidad de invasión
 - b) Ventaja o desventaja selectivas
 - c) Potencial de transferencia de genes
 - d) Interacciones entre la planta modificada genéticamente y organismos objetivo
 - e) Interacciones entre la planta modificada genéticamente y organismos no objetivo
 - f) Efectos sobre la salud humana
 - g) Efectos sobre la salud animal
 - h) Efectos sobre los procesos biogeoquímicos
 - i) Impacto de las técnicas específicas de cultivo, gestión y recolección
 - 11.3. **Posibles interacciones con el entorno abiótico**
 - 11.4. **Caracterización del riesgo**
12. PLAN DE SEGUIMIENTO MEDIOAMBIENTAL
 - a) Aspectos generales (determinación del riesgo e información sobre el contexto)
 - b) Interacción entre la determinación del riesgo medioambiental y el seguimiento
 - c) Seguimiento de casos concretos de plantas modificadas genéticamente (enfoque, estrategia, método y análisis)
 - d) Vigilancia general del impacto de la planta modificada genéticamente (enfoque, estrategia, método y análisis)
 - e) Notificación de los resultados del seguimiento
13. TÉCNICAS DE DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LA PLANTA MODIFICADA GENÉTICAMENTE
14. INFORMACIÓN SOBRE LIBERACIONES PREVIAS DE LA PLANTA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (ASPECTOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO MEDIOAMBIENTAL)

14.1. Historial de las liberaciones previas de la planta modificada genéticamente, notificadas con arreglo a la parte B de la Directiva 2001/18/CE o con arreglo a la parte B de la Directiva 90/220/CEE del Consejo ⁽¹⁾ por el mismo notificador

- a) Número de notificación
- b) Conclusiones del seguimiento posterior a la liberación
- c) Resultados de la liberación respecto a cualquier riesgo para la salud humana y el medio ambiente, presentados a la autoridad competente de conformidad con el artículo 10 de la Directiva 2001/18/CE

14.2. Historial de las liberaciones previas de la planta modificada genéticamente realizadas fuera de la Unión por el mismo notificador

- a) País donde se produjo la liberación
 - b) Autoridad que supervisó la liberación
 - c) Lugar de liberación
 - d) Finalidad de la liberación
 - e) Duración de la liberación
 - f) Finalidad del seguimiento posterior a la liberación
 - g) Duración del seguimiento posterior a la liberación
 - h) Conclusiones del seguimiento posterior a la liberación
 - i) Resultados de la liberación respecto a cualquier riesgo para la salud humana y el medio ambiente
-

⁽¹⁾ DO L 117 de 8.5.1990, p. 15.

ANEXO II

REQUISITOS CIENTÍFICOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE LOS ALIMENTOS Y PIENSOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

I. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIONES

A efectos del presente anexo, se entenderá por:

- 1) «identificación de los factores de peligro»: la identificación de los agentes biológicos, químicos y físicos capaces de causar efectos perjudiciales para la salud y que pueden estar presentes en un alimento o pienso concreto o en un grupo de alimentos o piensos;
- 2) «caracterización de los factores de peligro»: la evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de los efectos perjudiciales para la salud asociados a agentes biológicos, físicos y químicos que pueden estar presentes en los alimentos y los piensos;
- 3) «caracterización del riesgo»: la estimación cualitativa y/o cuantitativa, incluidas las incertidumbres intrínsecas, de la probabilidad de incidencia de efectos perjudiciales para la salud, conocidos o potenciales, así como su gravedad, en una población determinada, basándose en la identificación del factor de peligro, la caracterización del factor de peligro y la evaluación de la exposición.

2. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

2.1. Inserción de genes marcadores y otras secuencias de ácido nucleico o ácidos nucleicos que no sean esenciales para lograr el rasgo deseado

Para facilitar la determinación del riesgo, el solicitante procurará reducir al mínimo la presencia de secuencias insertadas de ácido nucleico o ácidos nucleicos que no sean esenciales para lograr el rasgo deseado.

Durante el proceso de modificación genética de plantas y otros organismos, a menudo se utilizan genes marcadores para facilitar la selección y la identificación de las células modificadas genéticamente, que contienen el gen que interesa insertado en el genoma del organismo huésped, entre la gran mayoría de células no transformadas. El solicitante deberá seleccionar cuidadosamente tales genes marcadores y deberá cumplirse el artículo 4, apartado 2, de la Directiva 2001/18/CE. Por tanto, en este contexto, el solicitante deberá tener como objetivo desarrollar OMG sin utilizar genes marcadores de resistencia a los antibióticos.

2.2. Determinación del riesgo de los alimentos y piensos modificados genéticamente que contienen eventos de transformación apilados

Para la determinación del riesgo de los alimentos y piensos modificados genéticamente que contienen eventos de transformación apilados obtenidos mediante la hibridación convencional de plantas modificadas genéticamente con uno o varios eventos de transformación, el solicitante facilitará una determinación del riesgo de cada evento de transformación único o, de conformidad con el artículo 3, apartado 6, del presente Reglamento, hará referencia a solicitudes ya presentadas. La determinación del riesgo de los alimentos y piensos modificados genéticamente que contengan eventos de transformación apilados también incluirá una evaluación de los aspectos siguientes:

- a) estabilidad de los eventos de transformación;
- b) expresión de los eventos de transformación;
- c) posibles efectos sinérgicos o antagonistas resultantes de la combinación de los eventos de transformación, que serán objeto de una evaluación con arreglo a las secciones 1.4 (Toxicología), 1.5 (Alergenicidad) y 1.6 (Evaluación nutricional).

Respecto a los alimentos y piensos modificados genéticamente que contengan, estén compuestos por o se hayan producido a partir de plantas modificadas genéticamente cuyo cultivo esté asociado a la producción de material modificado genéticamente que contenga varias subcombinaciones de eventos de transformación (cultivos segregados), la solicitud incluirá todas las subcombinaciones, independientemente de cuál sea su origen, que aún no hayan sido autorizadas. En tal caso, el solicitante aportará una justificación científica de que no es necesario aportar datos experimentales obtenidos para las subcombinaciones de que se trate, o, a falta de tal justificación científica, proporcionará los datos experimentales.

Respecto a los alimentos y piensos modificados genéticamente que contengan, estén compuestos por o se hayan producido a partir de plantas modificadas genéticamente cuyo cultivo no dé lugar a la producción de material modificado genéticamente que contenga varias combinaciones de eventos de transformación (cultivos no segregados), la solicitud deberá abarcar únicamente la combinación que vaya a comercializarse.

Las normas expuestas en la presente sección se aplicarán, *mutatis mutandis*, a eventos de transformación que se combinen por otros medios, como la cotransformación y la retransformación.

II. REQUISITOS CIENTÍFICOS

1. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES DE PELIGRO
 - 1.1. **Información relativa a las plantas receptoras o (en su caso) parentales**
 - 1.1.1. El solicitante proporcionará una información exhaustiva sobre las plantas receptoras o (en su caso) parentales a fin de:
 - a) evaluar todas las cuestiones que puedan ser motivo de preocupación, como la presencia de toxinas o alérgenos naturales;
 - b) determinar la necesidad de efectuar análisis específicos.
 - 1.1.2. Para los fines mencionados en el punto 1.1.1, el solicitante presentará la información siguiente:
 - a) nombre completo;
 - i) familia,
 - ii) género,
 - iii) especie,
 - iv) subespecie,
 - v) cultivar/línea de reproducción o cepa,
 - vi) nombre vulgar;
 - b) distribución geográfica y cultivo de la planta, incluida su distribución dentro de la Unión;
 - c) información sobre las plantas receptoras o parentales pertinente para su inocuidad, así como sobre cualquier toxicidad o alergenicidad que se conozcan;
 - d) datos sobre el uso presente y pasado de la planta receptora; esta información incluirá el historial de utilización segura para el consumo como alimento o pienso, información sobre cómo se cultiva, se transporta y se almacena habitualmente la planta, si es necesaria una elaboración especial para que sea seguro comer la planta, y la descripción del papel normal de la planta en la dieta (por ejemplo, qué parte de la planta se utiliza como fuente del alimento o pienso, si su consumo es importante en subgrupos concretos de la población y qué macronutrientes o micronutrientes importantes aporta a la dieta).
 - 1.2. **Caracterización molecular**
 - 1.2.1. *Información relativa a la modificación genética*

El solicitante deberá proporcionar suficiente información sobre la modificación genética:

 - a) para identificar el ácido nucleico o los ácidos nucleicos que vayan a transformarse y las secuencias de vectores relacionadas que pueden transmitirse a la planta receptora;
 - b) para caracterizar el ácido nucleico o los ácidos nucleicos realmente insertados en la planta.
 - 1.2.1.1. Descripción de los métodos utilizados para la modificación genética

El solicitante deberá facilitar información sobre los elementos siguientes:

 - a) el método de transformación genética, incluidas las referencias pertinentes;
 - b) el material de la planta receptora;
 - c) la especie y la cepa de *Agrobacterium* y otros microbios, en caso de que se utilice durante el proceso de transformación genética;
 - d) los plásmidos auxiliares, en caso de que se utilicen durante el proceso de transformación genética;
 - e) la fuente de ácido nucleico o ácidos nucleicos portadores, en caso de que se utilice durante el proceso de transformación genética.

1.2.1.2. Naturaleza y origen del vector utilizado

El solicitante facilitará la información siguiente:

- a) un mapa físico de los elementos funcionales y otros componentes de los plásmidos/vectores junto con la información pertinente necesaria para la interpretación de los análisis moleculares [como los sitios de restricción, la posición de cebadores utilizados en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y la localización de las sondas utilizados en el análisis de Southern]; deberá indicarse claramente la región que vaya a insertarse;
- b) un cuadro en el que se identifique cada componente del plásmido/vector (incluida la región que vaya a insertarse), su tamaño, origen y función prevista.

1.2.1.3. Origen del ácido nucleico o los ácidos nucleicos utilizados para la transformación, tamaño y función prevista de cada fragmento componente de la región que vaya a insertarse

El solicitante deberá facilitar información sobre el organismo u organismos donantes y sobre la(s) secuencia(s) de ácido(s) nucleico(s) que vayan a insertarse para determinar si la naturaleza del organismo u organismos donantes de la(s) secuencia(s) de ácido nucleico puede plantear algún problema de seguridad.

La información sobre la función de la región o regiones del ácido nucleico que vayan a insertarse incluirá los elementos siguientes:

- a) la secuencia completa del ácido nucleico o los ácidos nucleicos que vaya a insertarse, incluida la información sobre cualquier alteración voluntaria de la secuencia o secuencias correspondientes del organismo u organismos donantes;
- b) el historial de utilización segura del producto o los productos génicos procedentes de las regiones que vayan a insertarse;
- c) datos sobre la posible relación de los productos génicos con toxinas, antinutrientes y alérgenos conocidos.

La información sobre cada organismo donante incluirá:

- la clasificación taxonómica,
- el historial de utilización en cuanto a la inocuidad de los alimentos y los piensos.

1.2.2. Información relativa a la planta modificada genéticamente

1.2.2.1. Descripción general del rasgo o los rasgos y las características que se hayan introducido o modificado.

La información facilitada con arreglo a este punto podrá limitarse a una descripción general del rasgo o los rasgos introducidos y los cambios resultantes en el fenotipo y el metabolismo de la planta.

Por ejemplo, cuando el rasgo introducido sea la tolerancia a los herbicidas, el solicitante deberá facilitar información sobre el modo de acción y el principio activo y su metabolismo en la planta.

1.2.2.2. Información sobre las secuencias realmente insertadas o suprimidas

El solicitante facilitará la información siguiente:

- a) El tamaño y el número de copias de todos los insertos detectables, tanto completos como parciales; esto se determina normalmente mediante análisis de Southern.

Las combinaciones de enzimas de sonda/de restricción utilizadas para este fin deberán proporcionar la cobertura completa de las secuencias que podrían insertarse en la planta modificada genéticamente, como, por ejemplo, cualquier parte del plásmido/vector o cualquier ácido nucleico portador o extraño que quede en la planta modificada genéticamente.

El análisis de Southern deberá abarcar la totalidad de los loci transgénicos, así como las secuencias flanqueadoras e incluir todos los controles apropiados.

Para determinar el número de copias del inserto, podrán utilizarse también métodos complementarios (como la RCP en tiempo real).

- b) La organización y la secuencia del material genético insertado en cada sede de inserción en un formato electrónico normalizado, con objeto de identificar los cambios en las secuencias insertadas en comparación con la secuencia que vaya a insertarse.
- c) En caso de supresión, el tamaño y la función de la región o regiones suprimidas, siempre que sea posible.
- d) Localización subcelular del inserto o los insertos (núcleo, cloroplastos, mitocondrias, o mantenidos en una forma no integrada), y métodos de determinación.
- e) Secuencia de información en un formato electrónico normalizado para las regiones flanqueadoras de 5' y 3' en cada sede de inserción, con el objetivo de identificar las interrupciones de los genes conocidos.

Se realizarán análisis bioinformáticos utilizando bases de datos actualizadas con objeto de realizar búsquedas de semejanzas dentro de una misma especie y entre distintas especies.

En el caso de las plantas modificadas genéticamente que contienen eventos de transformación apilados, se evaluará la inocuidad de las interacciones potenciales entre las modificaciones no intencionales en cada sede de inserción.

- f) Marcos Abiertos de Lectura (en lo sucesivo, denominados MAL y definidos como cualquier secuencia de nucleótidos que contenga una hilera de codones que no se vea interrumpida por la presencia de un codón de terminación en el mismo marco de lectura), creados como resultado de la modificación genética bien en los sitios de unión con ADN genómico o bien por reajustes internos del inserto o insertos.

Los MAL serán analizados entre codones de terminación, sin limitar sus longitudes. Se realizarán análisis bioinformáticos para investigar las posibles semejanzas con toxinas o alérgenos conocidos, utilizando bases de datos actualizadas.

Se facilitarán las características y las versiones de las bases de datos.

Dependiendo de la información que se recoja, es posible que sea necesario realizar análisis adicionales (como los análisis de transcripción) para realizar la determinación del riesgo.

1.2.2.3. Información sobre la expresión del inserto o los insertos

El solicitante presentará información:

- que demuestre si la secuencia insertada/modificada da lugar a cambios intencionales en la proteína, el ácido ribonucleico (ARN) y/o los niveles de metabolitos,
- que caracterice la expresión no intencional potencial de nuevos MAL identificados con arreglo al punto 1.2.2.2, letra f), que pueda plantear un problema de seguridad.

A estos efectos, el solicitante presentará la información siguiente:

- a) Método o métodos utilizados para el análisis de expresión junto con sus características de rendimiento.
- b) Información sobre la expresión del desarrollo del inserto durante el ciclo biológico de la planta.

El requisito de información sobre la expresión del desarrollo deberá considerarse caso por caso, teniendo en cuenta el promotor utilizado, el efecto o los efectos intencionales de la modificación y el objeto de la solicitud.

- c) Partes de la planta en que se expresan el inserto o las secuencias modificadas.
- d) Expresión no intencional potencial de nuevos MAL identificados con arreglo al punto 1.2.2.2, letra f), que planteen un problema de seguridad.
- e) Datos sobre la expresión de las proteínas, incluidos los datos primarios, obtenidos a partir de ensayos de campo y relacionados con las condiciones en que se produce el cultivo.

En todos los casos se facilitarán datos sobre los niveles de expresión de las partes de la planta utilizadas para alimentos y piensos.

Además, se facilitará información sobre la expresión de los genes objetivo en otras partes de la planta cuando se hayan utilizado genes promotores específicos y cuando esto sea pertinente para la evaluación de la inocuidad. El requisito mínimo para la expresión de las proteínas serán los datos procedentes de tres sedes de cultivo o de una sede durante tres temporadas. Se aceptarán permutaciones de sedes y temporadas, a condición de que se cumpla el requisito mínimo. Cuando esté justificado por la naturaleza del inserto (como los enfoques de silenciamiento o en caso de que se hayan modificado rutas bioquímicas intencionalmente), deberán analizarse el ARN o los ARN o los metabolitos específicos.

En caso de silenciamiento de genes por expresión de ARN de interferencia, deben estudiarse los posibles genes «no objetivo» mediante análisis *in silico* para evaluar si la modificación genética podría afectar a la expresión de otros genes que plantean problemas de seguridad.

- f) Respecto al apilamiento de eventos de transformación mediante hibridación convencional, se proporcionarán datos sobre la expresión para evaluar las interacciones potenciales entre los eventos que pueden plantear problemas de seguridad adicional durante la expresión de proteínas y de rasgos en comparación con los eventos de transformación únicos. La comparación deberá efectuarse con datos obtenidos a partir de plantas cultivadas en los mismos ensayos de campo. En algunos casos concretos en que se planteen dudas, puede que sea necesario presentar información adicional.

1.2.2.4. Estabilidad genética del inserto y estabilidad fenotípica de la planta modificada genéticamente

El solicitante presentará información:

- a) que demuestre la estabilidad genética del *locus* o *loci* transgénicos y la estabilidad fenotípica y el patrón o patrones de herencia del rasgo o los rasgos introducidos;
- b) en el caso de organismos modificados con eventos de transformación apilados, que determine que cada uno de los eventos de transformación apilados en la planta tiene las mismas propiedades y características moleculares que en las plantas con eventos de transformación únicos.

A efectos de dicha información, los solicitantes deberán proporcionar datos que demuestren la estabilidad durante generaciones o ciclos vegetativos múltiples (normalmente cinco) en el caso de las plantas que contengan eventos de transformación únicos. Basta con los datos de las generaciones primera y última de los ciclos vegetativos. Deberá especificarse el origen de los materiales utilizados para el análisis. Se analizarán los datos utilizando métodos estadísticos apropiados.

En el caso de los eventos de transformación apilados se realizarán comparaciones entre los eventos de transformación originales y los eventos de transformación apilados, utilizando materiales vegetales representativos de los designados para la producción comercial. El solicitante deberá proporcionar una justificación adecuada en relación con los materiales vegetales utilizados. Las comparaciones deberán incluir comparaciones de secuencias de los insertos y las regiones flanqueadoras obtenidas a partir de plantas modificadas genéticamente que contienen un evento de transformación único y plantas que contienen eventos de transformación apilados.

Para evaluar la estabilidad genética del evento o los eventos de transformación, los solicitantes deberán utilizar los enfoques moleculares adecuados mencionados en el punto 1.2.2.2.

1.2.2.5. Riesgo potencial asociado a la transferencia horizontal de genes

El solicitante determinará la probabilidad de transferencia horizontal de genes del producto a las personas, los animales y los microorganismos y cualquier riesgo potencial asociado cuando un ácido nucleico o ácidos nucleicos intactos y funcionales permanezcan en el alimento o pienso modificado genéticamente.

1.2.3. Conclusiones de la caracterización molecular

La caracterización molecular deberá proporcionar datos sobre la estructura y la expresión del inserto o los insertos, así como sobre la estabilidad del rasgo o los rasgos intencionales. Esto se aplicará también a situaciones en que los eventos de transformación se hayan apilado mediante reproducción convencional.

Se indicará expresamente si la caracterización molecular de la modificación o modificaciones genéticas plantea problemas de seguridad en lo que se refiere a la interrupción de genes endógenos o las secuencias reguladoras.

La caracterización molecular también estará destinada a determinar si la modificación o modificaciones genéticas plantean algún problema para producir proteínas o sustancias distintas de las intencionales, en particular toxinas o alérgenos nuevos.

Los posibles cambios no intencionales señalados en la presente sección se abordarán en la parte o partes complementarias pertinentes de la evaluación de la inocuidad.

1.3. Análisis comparativo

El análisis comparativo de la composición y de las características agronómicas y fenotípicas constituirá, junto con la caracterización molecular, el punto de partida para estructurar y realizar la determinación del riesgo de un nuevo alimento o pienso modificado genéticamente.

Su objetivo será identificar las semejanzas y las diferencias:

- a) en cuanto a composición, rendimiento agronómico y características fenotípicas (alteraciones intencionales y no intencionales), entre la planta modificada genéticamente y su homólogo convencional;
- b) en cuanto a composición, entre el alimento o pienso modificado genéticamente y su homólogo convencional.

En caso de que no pueda identificarse ningún homólogo convencional adecuado, no podrá realizarse una evaluación comparativa de la inocuidad y, por consiguiente, se realizará una evaluación nutricional del alimento o pienso modificado genéticamente al igual que para los nuevos alimentos que entran dentro del ámbito de aplicación del Reglamento (CE) nº 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾ y no tienen homólogos convencionales (por ejemplo, si el alimento o pienso modificado genéticamente no está estrechamente relacionado con un alimento o pienso con un historial de utilización segura o si se introduce un rasgo específico o rasgos específicos con intención de realizar cambios complejos en la composición del alimento o pienso modificado genéticamente).

1.3.1. Elección del homólogo convencional y otros referentes de comparación

En el caso de cultivos de propagación vegetativa, el homólogo convencional deberá ser, en principio, la variedad isogénica cercana utilizada para generar la línea transgénica.

En el caso de los cultivos de reproducción sexuada, el homólogo convencional deberá tener un contexto genético comparable al de la planta modificada genéticamente. Cuando la planta modificada genéticamente se ha desarrollado utilizando retrocruzamientos, se seleccionará un homólogo convencional con un contexto genético que sea lo más cercano posible a la planta modificada genéticamente.

Además, el solicitante podrá incluir un referente de comparación que tenga un contexto genético que sea más cercano a la planta modificada genéticamente que el homólogo convencional (como un segregante negativo).

En el caso de las plantas modificadas genéticamente tolerantes a los herbicidas y para evaluar si las prácticas agrícolas previstas influyen en la expresión de los efectos finales estudiados, se compararán tres materiales de ensayo: la planta modificada genéticamente expuesta al herbicida previsto; el homólogo convencional tratado con regímenes convencionales de gestión de herbicidas; y la planta modificada genéticamente tratada con los mismos regímenes convencionales de gestión de herbicidas.

En caso de eventos de transformación apilados, no siempre es posible utilizar un homólogo convencional con un contexto genético que sea tan cercano a la planta modificada genéticamente como el del homólogo convencional normalmente utilizado para eventos de transformación única. En tales circunstancias, el solicitante deberá presentar una justificación motivada sobre la elección del homólogo convencional y evaluar sus limitaciones para la determinación del riesgo. Además, también podrán incluirse como otros referentes de comparación líneas parentales únicas modificadas genéticamente o líneas modificadas genéticamente que contengan una subcombinación de los eventos de transformación apilados para las que se haya presentado una solicitud, o segregantes negativos derivados de estas líneas modificadas genéticamente. El solicitante deberá aportar una información detallada que justifique la elección de otros referentes de comparación.

En todos los casos, el solicitante aportará información sobre el régimen de reproducción (genealogía) en relación con la planta modificada genéticamente, el homólogo convencional y, cuando proceda, otros referentes de comparación, junto con una justificación adecuada de su selección. El historial de utilización segura del homólogo convencional deberá apoyarse debidamente mediante datos cualitativos y cuantitativos.

Unas orientaciones más detalladas para la aplicación de los requisitos de la presente sección están disponibles en el dictamen científico de la EFSA «Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed» (Orientaciones sobre la selección de referentes de comparación para la determinación del riesgo de las plantas modificadas genéticamente y sus alimentos y piensos derivados) ⁽²⁾.

⁽¹⁾ DO L 43 de 14.2.1997, p. 1.

⁽²⁾ EFSA Journal (2011); 9(5):2149.

1.3.2. *Diseño experimental y análisis estadístico de los datos procedentes de ensayos de campo para el análisis comparativo*

1.3.2.1. Descripción de los protocolos para el diseño experimental

a) Principios de diseño experimental

Se realizarán ensayos de campo destinados a producir material para el análisis comparativo para determinar si la planta modificada genéticamente y/o el alimento o pienso modificado genéticamente difieren de su homólogo convencional y/o equivalen a variedades de referencia no modificadas genéticamente con un historial de utilización segura.

Para cada efecto final, el análisis comparativo supondrá los dos planteamientos siguientes:

- i) un ensayo de diferencia, para comprobar si la planta modificada genéticamente difiere de su homólogo convencional y, por tanto, podría ser considerada un factor de peligro, dependiendo del tipo de diferencia identificada, la magnitud y el tipo de exposición,
- ii) un ensayo de equivalencia, para verificar si la planta modificada genéticamente equivale o no a variedades de referencia no modificadas genéticamente con un historial de utilización segura, aparte del rasgo o los rasgos introducidos.

En los ensayos de diferencia, la hipótesis nula será que no existe ninguna diferencia entre el OMG y su homólogo convencional, frente a la hipótesis alternativa de que existe una diferencia.

En caso de que se utilicen referentes de comparación adicionales para la determinación del riesgo, se realizará un ensayo de diferencia entre la planta modificada genéticamente y cada uno de los referentes de comparación adicionales, con arreglo a los requisitos expuestos en el punto 1.3.2.2 para el ensayo de diferencia entre la planta modificada genéticamente y su homólogo convencional.

En los ensayos de equivalencia, la hipótesis nula será que la diferencia entre el OMG y el conjunto de variedades de referencia tiene al menos un tamaño mínimo especificado (véase el punto 1.3.2.2), frente a la hipótesis alternativa de que no existe ninguna diferencia o que existe una diferencia inferior al mínimo especificado entre el OMG y el conjunto de variedades de referencia.

Será necesario descartar la hipótesis nula para concluir que el OMG y el conjunto de variedades de referencia son inequívocamente equivalentes para el efecto final considerado. Los límites de equivalencia utilizados para el ensayo de equivalencia deberán representar adecuadamente la gama de variaciones naturales prevista para variedades de referencia con un historial de utilización segura.

b) Protocolos específicos para el diseño experimental

La variación natural puede tener varios orígenes: una variación dentro de una variedad se produce como consecuencia de factores medioambientales, y una variación entre variedades se produce como consecuencia de una combinación de factores genéticos y medioambientales. Para identificar y calcular las diferencias atribuibles únicamente a los genotipos, es esencial controlar la variabilidad medioambiental. Por tanto, en el diseño experimental de los ensayos de campo deben incluirse variedades de referencia que no hayan sido modificadas genéticamente en número suficiente para garantizar una estimación adecuada de la variabilidad necesaria para fijar los límites de equivalencia. Todos los materiales de ensayo consistentes en plantas modificadas genéticamente, homólogo convencional, variedades de referencia y referentes de comparación adicionales, en su caso, serán asignados aleatoriamente a parcelas dentro de un único campo en cada sitio, normalmente en un diseño experimental de bloques total o parcialmente asignado al azar. Los distintos sitios seleccionados para los ensayos de campo deberán reflejar las distintas condiciones meteorológicas y agronómicas en las que vaya a cultivarse la cosecha; la elección deberá justificarse explícitamente. La elección de variedades de referencia que no hayan sido modificadas genéticamente deberá ser adecuada para los sitios elegidos y justificarse explícitamente. En caso de que los sitios abarquen una gama limitada de condiciones de cultivo, el solicitante deberá repetir los ensayos de campo durante más de un año.

Dentro de cada sitio, los materiales de ensayo consistentes en plantas modificadas genéticamente, homólogo convencional y, en su caso, otros referentes de comparación deberán ser idénticos en todas las repeticiones. Además, a menos que exista una justificación explícita para lo contrario, en cada sitio habrá, como mínimo, tres variedades de referencia no modificadas genéticamente del cultivo que sean adecuadas y tengan un historial conocido de utilización segura, que también serán idénticas entre repeticiones. La repetición en cada sitio es el número de resultados obtenidos para cada material de ensayo; la repetición nunca debe ser inferior a cuatro en ningún sitio. No obstante, si solo se dispone de dos variedades de referencia adecuadas en un sitio concreto, la repetición será seis en dicho sitio; si solo se dispone de uno, la repetición será ocho.

Cada ensayo de campo deberá repetirse, como mínimo, en ocho sitios, elegidos de forma que sean representativos de la gama de entornos receptores probables donde vaya a cultivarse la planta. Los ensayos de campo podrán realizarse en un solo año, o extenderse durante varios años. Las variedades de referencia no modificadas genéticamente podrán variar entre los distintos sitios y deberán utilizarse al menos seis variedades de referencia distintas durante todo el conjunto de pruebas de campo.

Cuando la planta modificada genéticamente se someta a ensayo junto con otras plantas modificadas genéticamente de la misma especie de cultivo (como *Zea mays*), la producción de material para la evaluación comparativa de estas distintas plantas modificadas genéticamente podrá producirse simultáneamente en el mismo sitio y en el mismo ensayo de campo, colocando las distintas plantas modificadas genéticamente y su referente o referentes de comparación adecuados en el mismo bloque aleatorio. Esto estará sujeto a las dos condiciones estrictas que se señalan a continuación:

- i) el homólogo convencional y, en su caso, el o los referentes de comparación adicionales deberán coincidir siempre en el mismo bloque con la planta modificada genéticamente,
- ii) todas las plantas modificadas genéticamente distintas y su referente o referentes de comparación y todas las variedades de referencia no modificadas genéticamente que se hayan utilizado para el ensayo de equivalencia con dichas plantas modificadas genéticamente deberán ser asignadas de forma completamente aleatoria dentro de cada bloque.

Si el número de parcelas por bloque necesario para tal ensayo de campo va a ser superior a 16, podrá utilizarse un diseño de bloques incompleto parcialmente equilibrado a fin de reducir el número de parcelas por bloque, excluyendo de cada bloque algunas de las plantas modificadas genéticamente y su referente o referentes de comparación adecuados. Esto estará sujeto a las dos condiciones estrictas que se señalan a continuación:

- i) el homólogo convencional deberá coincidir siempre en el mismo bloque con su planta modificada genéticamente particular,
- ii) todas las variedades de referencia no modificadas genéticamente deberán estar presentes en cada uno de los bloques incompletos y asignarse de forma completamente aleatoria con las plantas y su referente o referentes de comparación.

Los ensayos de campo deberán describirse de forma adecuada, dando información sobre parámetros importantes, como la gestión del campo antes de la siembra, la fecha de siembra, el tipo de suelo, la utilización de herbicidas, las condiciones climáticas y otras condiciones de cultivo o medioambientales durante el cultivo y el momento de la recolección, así como las condiciones durante el almacenamiento del material cosechado.

En el dictamen de la EFSA *Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs* (Consideraciones estadísticas para la evaluación de la inocuidad de los OMG) ⁽¹⁾ figuran orientaciones más detalladas para la aplicación de los requisitos de la presente sección.

1.3.2.2. Análisis estadístico

El análisis de los datos se presentará en un formato claro y utilizando unidades científicas normalizadas. Los datos primarios y el código de programación utilizados para el análisis estadístico se proporcionarán en un formulario editable.

Podrá ser necesario transformar los datos para garantizar la normalidad y establecer una escala apropiada en la que los efectos estadísticos sean aditivos. Para muchas variables de respuesta de los efectos finales se prevé que una transformación logarítmica sea adecuada. En tales casos, cualquier diferencia entre el material modificado genéticamente y cualquier otro material de ensayo se interpretará como una proporción en la escala natural. No obstante, cuando la transformación logarítmica no ofrezca resultados adecuados, se considerará la escala natural u otra escala.

La variabilidad total de cada efecto final observado en los ensayos de campo deberá estimarse y repartirse utilizando modelos estadísticos adecuados para deducir dos series de límites de confianza y para fijar un límite inferior y un límite superior de equivalencia basados en la variabilidad observada entre las variedades de referencia. Una serie de límites de confianza se utilizará en el ensayo de diferencia; la otra serie y los límites de equivalencia se utilizarán en el ensayo de equivalencia.

Se utilizará un modelo estadístico lineal mixto para calcular los límites de confianza de ambos ensayos (es decir, los ensayos de diferencia y de equivalencia); se utilizará un modelo ligeramente diferente para estimar los límites de equivalencia que vayan a utilizarse en el ensayo de equivalencia.

⁽¹⁾ EFSA Journal (2010); 8(1):1250.

Indíquese con la letra *I* una variable indicadora (no centrada en el modelo mixto), de modo que $I = 1$ para una parcela del campo que tenga cualquiera de las variedades de referencia no modificadas genéticamente y, en caso contrario, $I = 0$. Entonces, los factores aleatorios para el modelo 1 deben ser, sin limitarse necesariamente a los mismos, los que representan la variación: i) entre los materiales de ensayo (una serie que incluya la planta modificada genéticamente, su homólogo convencional, cada una de las variedades de referencia no modificadas genéticamente y cualquier referente de comparación adicional), ii) en la interacción entre los materiales de ensayo e *I*, iii) entre sitios, y iv) entre bloques dentro de los sitios. El modelo 2 debe ser idéntico al modelo 1, salvo que se omita el factor aleatorio que representa la interacción entre los materiales de ensayo e *I*.

El factor fijo para ambos modelos debe tantos niveles como materiales de ensayo haya y representar los contrastes entre las medias de los materiales de ensayo. Los materiales de ensayo definidos anteriormente son: la planta modificada genéticamente; su homólogo convencional; la serie de variedades de referencia no modificadas genéticamente; y cualquier material de ensayo adicional. La serie de variedades de referencia no modificadas genéticamente se considera un nivel único del factor fijo. Respecto al ensayo de diferencia, el componente del factor fijo que interesa es el contraste del grado de libertad único entre la planta modificada genéticamente y su homólogo convencional. Respecto al ensayo de equivalencia, el componente del factor fijo que interesa es el contraste del grado de libertad único entre la planta modificada genéticamente y la serie de variedades de referencia no modificadas genéticamente.

Tanto el ensayo de diferencia como el ensayo de equivalencia se realizarán utilizando la correspondencia entre los ensayos de hipótesis y la elaboración de límites de confianza. En el caso del ensayo de equivalencia, el enfoque utilizado seguirá la metodología de dos pruebas unilaterales (TOST), desestimando la hipótesis nula de no equivalencia cuando ambos límites de confianza entran dentro de los límites de equivalencia. La elección de límites de confianza del 90 % se corresponde con el nivel habitual del 95 % para los ensayos estadísticos de equivalencia.

Los resultados de los ensayos de diferencia y de equivalencia deberán estar representados visualmente en relación con todos los efectos finales simultáneamente, en un solo gráfico o en varios.

El gráfico o gráficos deberán indicar la línea de la diferencia nula entre el material modificado genéticamente y su homólogo convencional y, para cada efecto final: los límites de equivalencia ajustados inferior y superior; la diferencia media entre el material modificado genéticamente y su homólogo convencional; y los límites de confianza para esta diferencia (véase la serie de posibles resultados para un efecto final único en el gráfico de la figura 1).

Cuando, además del homólogo convencional, se utilice otro material de ensayo como referente de comparación, la diferencia media entre el material modificado genéticamente y dicho referente de comparación, sus límites de confianza y sus límites de equivalencia ajustados se expondrán en el gráfico o los gráficos en relación con todos esos referentes de comparación adicionales, remitiendo todo ello al mismo punto de referencia nulo definido por el homólogo convencional. La línea de diferencia nula en la escala logarítmica se corresponde con un factor multiplicativo de la unidad en la escala natural. El eje horizontal deberá marcarse con valores que especifiquen el cambio en la escala natural. En caso de una transformación logarítmica, los cambios de $2x$ y $\frac{1}{2}x$ aparecerán espaciados uniformemente sobre ambos lados de la línea de diferencia nula.

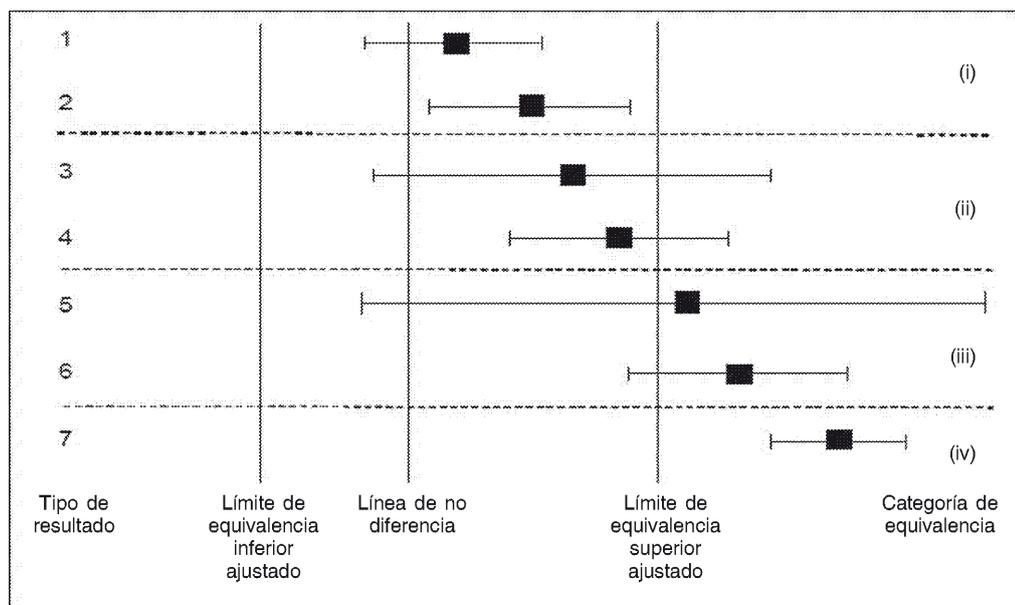
A pesar de la proporción prevista de diferencias erróneas importantes, el solicitante informará y debatirá sobre todas las diferencias importantes observadas entre el cultivo modificado genéticamente, su homólogo convencional y, en su caso, cualquier otro material de ensayo, centrándose en su pertinencia biológica (véase el punto 3, sobre caracterización del riesgo).

Respecto a la notificación, se dará una información completa respecto a cada efecto final analizado, detallando lo siguiente:

- a) las hipótesis en las que se basa el análisis;
- b) una especificación completa de los modelos mixtos elegidos, incluidos los efectos fijos y aleatorios;
- c) los resultados de cualquier ensayo de interacción entre los materiales de ensayo y los sitios;
- d) los efectos fijos, junto con la variación residual estimada adecuada con la que se comparan, y los componentes de la varianza para los factores aleatorios;
- e) los grados de libertad estimados;
- f) cualquier otra estadística pertinente.

Se facilitará un debate sobre el impacto probable de otras condiciones de cultivo que no hayan sido sometidas a ensayo en el ensayo de campo.

Figura 1: Versión simplificada de un gráfico para la evaluación comparativa en el que se muestran los siete tipos de resultados posibles para cada efecto final único. Después del ajuste de los límites de equivalencia, un límite de confianza único (para la diferencia) sirve visualmente para evaluar el resultado de ambos ensayos (diferencia y equivalencia). En este caso solo se considera el límite superior de equivalencia ajustado. Se muestra lo siguiente: la media del cultivo modificado genéticamente a una escala adecuada (cuadrados); los límites de confianza (segmentos) para la diferencia entre el cultivo modificado genéticamente y su homólogo convencional (la barra indica el intervalo de confianza); una línea vertical que indica que no hay diferencia (para el ensayo de diferencia); y líneas verticales que indican límites de equivalencia ajustados (para el ensayo de equivalencia). En el caso de los tipos de resultado 1, 3 y 5, no puede descartarse la hipótesis nula de no diferencia; en el caso de los resultados 2, 4, 6 y 7, el cultivo modificado genéticamente difiere de su homólogo convencional. En cuanto a la interpretación de la equivalencia, se señalan cuatro categorías i) a iv): en la categoría i), se descarta la hipótesis nula de no equivalencia en favor de la equivalencia; en las categorías ii), iii) y iv) no puede descartarse la no equivalencia.



A. Respecto al ensayo de diferencia, cada resultado del gráfico se clasificará de la manera siguiente y se sacará la conclusión apropiada respectiva.

- i) Tipos de resultado 1, 3 y 5: la barra del intervalo de confianza se superpone a la línea de no diferencia. La hipótesis nula de no diferencia no puede descartarse y la conclusión apropiada es que no existen pruebas suficientes de que el cultivo modificado genéticamente y su homólogo convencional difieran.
- ii) Tipos de resultado 2, 4, 6 y 7: la barra del intervalo de confianza no se superpone a la línea de no diferencia. La hipótesis nula de no diferencia debe descartarse y la conclusión apropiada es que el cultivo modificado genéticamente difiere notablemente de su homólogo convencional.

B. Respecto al ensayo de equivalencia, cada resultado del gráfico se clasificará de la manera siguiente y se sacará la conclusión apropiada respectiva.

- i) Tipos de resultado 1 y 2 [categoría i), figura 1]: ambos límites de confianza se sitúan entre los límites de equivalencia ajustados y se descarta la hipótesis nula de no equivalencia. La conclusión apropiada es que el cultivo modificado genéticamente es equivalente a la serie de variedades de referencia no modificadas genéticamente.
- ii) Tipos de resultado 3 y 4 [categoría ii), figura 1]: la media del cultivo modificado genéticamente se sitúa entre los límites de equivalencia ajustados, pero, en el gráfico, la barra del intervalo de confianza se superpone a, al menos, uno de los límites de equivalencia ajustados. No puede descartarse la no equivalencia y la conclusión adecuada es que la equivalencia entre el cultivo modificado genéticamente y la serie de variedades de referencia no modificadas genéticamente es más probable que la falta de equivalencia.
- iii) Tipos de resultado 5 y 6 [categoría iii), figura 1]: la media del cultivo modificado genéticamente se encuentra fuera de los límites de equivalencia ajustados, pero la barra del intervalo de confianza se superpone a, al menos, uno de los límites de equivalencia ajustados. No puede descartarse la no equivalencia y la conclusión adecuada es que la falta de equivalencia entre el cultivo modificado genéticamente y la serie de variedades de referencia no modificadas genéticamente es más probable que la equivalencia.

- iv) Tipo de resultado 7 [categoría iv], figura 1]: ambos límites de confianza están fuera de los límites de equivalencia ajustados. La conclusión apropiada es que hay falta de equivalencia entre el cultivo modificado genéticamente y la serie de variedades de referencia no modificadas genéticamente.

En caso de que haya una diferencia o una falta de equivalencia importantes para cualquier efecto final concreto, se realizará otro análisis estadístico para determinar si existen interacciones entre cualquiera de los materiales de ensayo y el sitio, y podrá utilizarse un enfoque de análisis de varianza (ANOVA) estándar sencillo. Sea cual sea el enfoque adoptado, se darán detalles sobre cada efecto final analizado, enumerando lo siguiente: a) las hipótesis en las que se basa el análisis y, cuando proceda; b) los grados de libertad, c) la variación residual estimada para cada fuente de variación, y los componentes de la varianza, d) cualquier otra estadística pertinente. Se pretende que estos análisis adicionales ayuden a interpretar diferencias importantes que se hayan constatado y a estudiar posibles interacciones entre los materiales de ensayo y otros factores.

En el dictamen de la EFSA «Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs» (Consideraciones estadísticas para la evaluación de la inocuidad de los OMG) ⁽¹⁾ figuran orientaciones más detalladas para la aplicación de los requisitos de la presente sección.

1.3.3. Selección del material y los compuestos para el análisis

El análisis de la composición del material vegetal es fundamental para comparar un alimento o pienso modificado genéticamente con su homólogo convencional. El material que se utilizará para la evaluación comparativa se seleccionará teniendo en cuenta las utilidades de la planta modificada genéticamente y la naturaleza de la modificación genética. En el caso de las plantas modificadas genéticamente tolerantes a los herbicidas, se utilizarán tres materiales de ensayo: la planta modificada genéticamente expuesta al herbicida previsto; el homólogo convencional tratado con regímenes convencionales de gestión de herbicidas; y la planta modificada genéticamente tratada con los mismos regímenes convencionales de gestión de herbicidas. A menos que esté debidamente justificado, el análisis se realizará en el producto agrícola en bruto, ya que este representa normalmente el principal punto de entrada del material en la cadena de producción y elaboración de los alimentos y los piensos. Se realizará un análisis adicional de los productos elaborados (como los alimentos y los piensos, los ingredientes alimentarios, los materiales para piensos, los aditivos para alimentos y piensos o los aromatizantes alimentarios), cuando proceda y caso por caso (véase también el punto 1.3.6). La toma de muestras, el análisis y la preparación del material de ensayo se llevarán a cabo con arreglo a normas de calidad adecuadas.

1.3.4. Análisis comparativo de la composición

Además del análisis sobre el nivel de las proteínas de nueva expresión (véase el punto 1.2.2.3), el análisis de la composición deberá realizarse sobre una gama de compuestos adecuada. En cada caso, el solicitante deberá presentar al menos un análisis proximal (que incluya la humedad y las cenizas totales), macronutrientes y micronutrientes clave, compuestos antinutricionales, toxinas naturales y alérgenos ya identificados, así como otros fitometabolitos secundarios característicos de especies vegetales de cultivo específico, tal como se menciona en los documentos de consenso de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) relativos a consideraciones sobre la composición de las obtenciones vegetales (documentos de consenso de la OCDE) ⁽²⁾. Las vitaminas y los minerales seleccionados para el análisis deberán ser aquellos que estén presentes en niveles que sean nutricionalmente significativos o que hagan aportaciones nutricionales significativas a la dieta en los niveles en los que se consume la planta. Los análisis específicos exigidos dependerán de la especie vegetal examinada, pero deberán incluir una evaluación detallada adecuada para el efecto intencional de la modificación genética, el valor nutricional considerado y la utilización de la planta. El solicitante deberá prestar especial atención a nutrientes clave, como las proteínas, los hidratos de carbono, los lípidos y las grasas, la fibra, las vitaminas y los minerales. Por ejemplo, se incluirá un perfil de los ácidos grasos para las plantas ricas en aceite (cada uno de los principales ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados) y un perfil de los aminoácidos (cada uno de los aminoácidos proteicos y de los principales aminoácidos no proteicos) para las plantas utilizadas como fuente importante de proteínas. También se necesita un análisis de los componentes de la pared celular de la planta en el caso de las partes vegetativas de las plantas utilizadas para su uso en piensos.

El solicitante también deberá facilitar un análisis sobre las toxinas clave presentes de forma inherente en la planta receptora que puedan afectar negativamente a la salud humana o la salud animal en función de su potencia y sus niveles tóxicos. Las concentraciones de tales compuestos se evaluarán según la especie vegetal y la utilización propuesta del alimento o pienso. Asimismo, se estudiarán compuestos antinutricionales, como inhibidores de enzimas digestivas y alérgenos ya identificados.

Las características del rasgo introducido pueden dar pie a otros análisis de compuestos específicos, incluidos los metabolitos de rutas metabólicas potencialmente modificadas. Cuando proceda, el solicitante deberá considerar la inclusión de compuestos que no sean los nutrientes clave, las toxinas clave, los antinutrientes y los alérgenos señalados en los documentos de consenso de la OCDE, y justificar la selección de estos compuestos.

⁽¹⁾ EFSA Journal (2010); 8(1):1250.

⁽²⁾ http://www.oecd.org/document/15/0,3746,en_2649_34385_46726799_1_1_1_1,00.html

1.3.5. *Análisis comparativo de las características agronómicas y fenotípicas*

El solicitante deberá proporcionar una comparación entre la planta modificada genéticamente y su homólogo convencional. Esta comparación deberá permitir al solicitante identificar los efectos no intencionales resultantes de la modificación genética y abordará también los rasgos biológicos y agronómicos de la planta, incluidos los parámetros comunes de reproducción (como el rendimiento, la morfología de la planta, el momento de floración, grados-día hasta el pleno desarrollo, la duración de la viabilidad del polen, la respuesta a los patógenos vegetales y las plagas de insectos y la sensibilidad al estrés abiótico). Los protocolos de estos ensayos de campo deberán seguir las especificaciones del punto 1.3.2.

En caso de que los eventos de transformación se apilen mediante hibridación convencional, también pueden producirse cambios en las características agronómicas y fenotípicas. Se evaluarán en ensayos de campo las posibles diferencias en las características fenotípicas y las propiedades agronómicas de los eventos de transformación apilados. Cuando proceda, el solicitante deberá facilitar información adicional sobre los rasgos agronómicos de los eventos de transformación apilados a partir de ensayos de campo adicionales.

1.3.6. *Efectos de la elaboración*

El solicitante deberá evaluar si es probable o no que las tecnologías de elaboración y/o de conservación aplicadas modifiquen las características de los productos finales modificados genéticamente en comparación con su homólogo convencional respectivo. El solicitante deberá presentar una descripción de las distintas tecnologías de elaboración con suficiente detalle, prestando especial atención a las medidas que puedan dar lugar a cambios significativos en el contenido, la calidad o la pureza del producto.

Una modificación genética puede estar dirigida a rutas metabólicas que den lugar a cambios en la concentración de sustancias no proteicas o a nuevos metabolitos (como en los alimentos reforzados nutricionalmente). Los productos elaborados podrán evaluarse conjuntamente con la evaluación de la planta modificada genéticamente en cuanto a la seguridad de la modificación genética, o bien podrá evaluarse por separado cada producto transformado. El solicitante deberá presentar la justificación científica de la determinación del riesgo de dichos productos. El solicitante considerará la posibilidad de presentar datos experimentales adicionales en cada caso concreto.

Cuando proceda y dependiendo del producto, será necesario presentar información sobre la composición, el nivel de sustancias indeseables, el valor nutricional y el metabolismo, así como sobre el uso previsto.

Cuando proceda, en función de la naturaleza de la proteína de nueva expresión, será necesario evaluar en qué medida las etapas de elaboración dan lugar a la concentración o la eliminación, desnaturalización y/o degradación de estas proteínas en el producto final.

1.3.7. *Conclusión*

En la conclusión del análisis comparativo se señalará claramente lo siguiente:

- a) si las características agronómicas y fenotípicas de la planta modificada genéticamente son, excepto para el rasgo o rasgos introducidos, diferentes de las características de su homólogo convencional y/o equivalentes a las variedades de referencia, teniendo en cuenta la variación natural;
- b) si las características de composición de los alimentos y piensos modificados genéticamente son, teniendo en cuenta la variación natural, diferentes de las características de su homólogo convencional y/o equivalentes a las variedades de referencia, excepto para el rasgo o rasgos introducidos;
- c) las características para las que la planta modificada genéticamente o los alimentos y piensos modificados genéticamente sean diferentes de las características de su homólogo convencional y/o no equivalentes a las variedades de referencia, teniendo en cuenta la variación natural y que precisen una investigación ulterior;
- d) si, en el caso de eventos de transformación apilados mediante hibridación convencional, existen indicios de interacciones entre los eventos de transformación combinados.

1.4. **Toxicología**

Se evaluará el impacto toxicológico de todos los cambios en los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente que sean resultantes de la modificación genética, como la introducción de nuevos genes, el silenciamiento génico o la sobreexpresión de un gen endógeno.

La evaluación toxicológica se realizará con objeto de:

- a) demostrar que el efecto o los efectos intencionales de la modificación genética no tienen efectos perjudiciales en la salud humana y animal;

- b) demostrar que el efecto o efectos no intencionales de la modificación o modificaciones genéticas que se han identificado o que se supone que han surgido basándose en los análisis comparativos moleculares, composicionales o fenotípicos anteriores no tienen efectos perjudiciales sobre la salud humana y animal;
- c) identificar los efectos perjudiciales potenciales de los nuevos componentes y determinar la dosis máxima que no da lugar a dichos efectos; a partir de datos obtenidos de un estudio adecuado con animales, puede deducirse una ingesta diaria admisible (IDA) de compuestos únicos para las personas, utilizando factores de incertidumbre o de seguridad que tengan en cuenta las diferencias entre los ensayos con especies animales y con personas, así como las variaciones individuales entre las personas;
- d) identificar los efectos perjudiciales potenciales en los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente o abordar las incertidumbres que sigan existiendo mediante la realización de estudios de alimentación de noventa días de duración en roedores.

El solicitante deberá considerar la naturaleza de los ensayos toxicológicos que deban realizarse sobre los nuevos componentes y los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente, basándose en el resultado de los análisis moleculares y comparativos mencionados en los puntos 1.2 y 1.3, a saber, las diferencias señaladas entre el producto modificado genéticamente y su homólogo convencional, incluidos tanto los cambios intencionales como los no intencionales. El solicitante también deberá evaluar los resultados de los ensayos toxicológicos realizados para considerar la necesidad de realizar ensayos adicionales sobre nuevos componentes o sobre alimentos y piensos enteros modificados genéticamente, como se expone en los puntos 1.4.4.2 y 1.4.4.3.

El solicitante deberá tener en cuenta la presencia de: proteínas de nueva expresión, la posible presencia de otros nuevos componentes y los posibles cambios en el nivel de los componentes naturales que vayan más allá de una variación normal. Los requisitos específicos de información y las estrategias de ensayo se exponen en los puntos 1.4.1 a 1.4.4.

En cuanto a las solicitudes cuyo objeto de aplicación incluya o se limite a los alimentos y piensos modificados genéticamente producidos a partir de plantas modificadas genéticamente, deberán proporcionarse estudios toxicológicos con los productos elaborados, salvo si el solicitante proporciona una determinación del riesgo de la planta modificada genéticamente (o de partes pertinentes de la misma) que demuestre su inocuidad y si no hay indicios de que los alimentos y piensos modificados genéticamente difieren de su homólogo convencional. El solicitante deberá proporcionar una justificación adecuada al respecto.

Los estudios de toxicología diseñados para evaluar los riesgos para la salud humana y animal deberán complementarse entre sí. La mayoría de los estudios necesarios para la evaluación de la inocuidad de alimentos modificados genéticamente son también válidos para la evaluar piensos modificados genéticamente.

Además de la exposición de los consumidores y los animales a través de la ingesta de alimentos y piensos, el solicitante notificará cualquier efecto perjudicial para las personas que pudiera deberse a la exposición a alimentos y piensos modificados genéticamente en el marco de sus actividades profesionales, como por ejemplo la agricultura o la elaboración de semillas. Deberán realizarse estudios adecuados para seguir caracterizando estos indicios de posibles efectos perjudiciales.

El solicitante deberá utilizar protocolos acordados internacionalmente y métodos de ensayo para los ensayos de toxicidad (véanse los cuadros 1 y 2 del punto 1.7). Las adaptaciones de dichos protocolos o la utilización de cualquier método que difiera de tales protocolos deberán justificarse en la solicitud.

1.4.1. *Ensayo de proteínas de nueva expresión*

El solicitante deberá proporcionar una evaluación de todas las proteínas de nueva expresión. Los estudios necesarios para investigar la posible toxicidad de una proteína de nueva expresión deberán seleccionarse caso por caso, en función de los conocimientos disponibles sobre el origen, la función o la actividad de la proteína, así como sobre el historial de consumo humano o animal. Respecto a las proteínas expresadas en la planta modificada genéticamente, en caso de que el historial de utilización segura para su consumo como alimento y/o pienso tanto de la planta como de las proteínas de nueva expresión esté debidamente documentado, no será necesario realizar los ensayos de toxicidad específicos establecidos en la presente sección. En tal caso, el solicitante deberá facilitar la información necesaria sobre el historial de utilización segura de las proteínas.

En caso de que se requiera la realización de ensayos específicos, la proteína sometida a ensayo deberá ser equivalente a la proteína de nueva expresión tal como se expresa en la planta modificada genéticamente. Si, debido a una cantidad insuficiente de materiales de ensayo procedentes de la planta, se utiliza una proteína producida por microorganismos, deberá demostrarse la equivalencia estructural, bioquímica y funcional de este sustituto microbiano con la proteína vegetal de nueva expresión. En particular, las comparaciones del peso molecular, la secuencia de aminoácidos, la modificación postraslacional, la reactividad inmunológica y, en el caso de las enzimas, la actividad enzimática, son necesarias para aportar pruebas sobre la equivalencia. En caso de diferencias entre la proteína vegetal expresada y su sustituto microbiano, se evaluará la importancia de estas diferencias para los estudios de seguridad.

Para demostrar la seguridad de las proteínas de nueva expresión, el solicitante deberá proporcionar:

- a) una caracterización molecular y bioquímica de la proteína de nueva expresión, que incluya la determinación de la estructura primaria, el peso molecular (por ejemplo utilizando la espectrometría de masas), estudios sobre modificaciones postraslacionales y una descripción de su función; en el caso de las enzimas de nueva expresión, también se facilitará información sobre las actividades enzimáticas, incluida la temperatura y el intervalo de pH para una actividad óptima, la especificidad del sustrato y los posibles productos de reacción; también se evaluará la interacción potencial con otros componentes vegetales;
- b) una búsqueda actualizada de homología con proteínas de las que consta que causan efectos perjudiciales, como las proteínas tóxicas; una búsqueda de homología con proteínas que ejercen una función metabólica o estructural normal también puede aportar información valiosa; deberán especificarse la base o bases de datos y la metodología utilizadas para realizar la búsqueda;
- c) una descripción de la estabilidad de la proteína en las condiciones pertinentes de elaboración y almacenamiento, así como con el tratamiento previsto de los alimentos y piensos; deberá examinarse la influencia de los cambios de temperatura y de pH y deberán caracterizarse las posibles modificaciones de las proteínas (como la desnaturalización) o la producción de fragmentos de proteína estables generados a través de tales tratamientos;
- d) datos sobre la resistencia de la proteína de nueva expresión a las enzimas proteolíticas (como la pepsina), por ejemplo en investigaciones *in vitro* que utilicen ensayos adecuados y normalizados; los productos de degradación estables deberán caracterizarse y evaluarse respecto al potencial para causar efectos perjudiciales para la salud relacionados con su actividad biológica;
- e) un estudio de toxicidad oral con roedores, con dosis repetidas durante veintiocho días que contengan la proteína de nueva expresión; cuando proceda, en función del resultado del estudio de toxicidad de veintiocho días de duración, se facilitarán otras investigaciones especificadas, incluido un análisis de inmunotoxicidad.

Los ensayos de toxicidad aguda de las proteínas de nueva expresión de las plantas modificadas genéticamente tienen poco valor añadido para la determinación del riesgo del consumo humano y animal reiterado de alimentos y piensos modificados genéticamente y no deberán facilitarse como parte de los estudios realizados con arreglo a la presente sección.

El solicitante deberá realizar estudios con una administración combinada de proteínas cuando la modificación genética dé lugar a la expresión de dos o más proteínas en la planta modificada genéticamente y cuando, basándose en conocimientos científicos, se determine la posibilidad de interacciones sinérgicas o antagónicas de los problemas de seguridad.

1.4.2. Ensayo de nuevos componentes distintos de las proteínas

El solicitante deberá proporcionar una determinación del riesgo que plantean los nuevos componentes identificados distintos de las proteínas. Esto incluirá, caso por caso, una evaluación de su potencia tóxica y de la necesidad de ensayos toxicológicos, así como la determinación de su concentración en el alimento o pienso modificado genéticamente. Para establecer la seguridad de los nuevos componentes que no tengan ningún historial de utilización segura para el consumo en alimentos y piensos, el solicitante deberá facilitar información similar a la descrita en el documento «Guidance for submissions for food additive evaluations by the EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food» (Orientaciones de la Comisión técnica de la EFSA de aditivos alimentarios y fuentes de nutrientes añadidos a los alimentos relativas a la presentación de evaluaciones de aditivos alimentarios), de 16 de agosto de 2012 ⁽¹⁾, y en el Reglamento (CE) n° 429/2008 de la Comisión, de 25 de abril de 2008, sobre normas de desarrollo para la aplicación del Reglamento (CE) n° 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo por lo que se refiere a la preparación y presentación de solicitudes y a la evaluación y autorización de aditivos para piensos ⁽²⁾. Esto incluirá la presentación de información sobre una serie básica de estudios, como estudios sobre metabolismo/toxicocinética, toxicidad subcrónica, genotoxicidad, toxicidad crónica, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo, acompañada por cualquier otro tipo de estudio adecuado. Para consultar directrices específicas sobre ensayos con animales, véase el cuadro 1 del punto 1.7 del presente anexo. Los protocolos de los ensayos de genotoxicidad se establecen en el cuadro 2 del punto 1.7 del presente anexo.

1.4.3. Información sobre la alteración de los niveles de los componentes de los alimentos y piensos

El presente punto se aplicará solo en caso de que el efecto intencional o no intencional de la modificación genética dé lugar a una alteración de los niveles de los componentes de los alimentos y piensos que vaya más allá de la variación natural.

⁽¹⁾ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2760.htm>

⁽²⁾ DO L 133 de 22.5.2008, p. 1.

Para demostrar la seguridad de la alteración de los niveles de los componentes de los alimentos y piensos, como los macronutrientes y micronutrientes, los antinutrientes y las toxinas naturales, así como de otros metabolitos vegetales secundarios, el solicitante deberá presentar una determinación del riesgo detallada basada en el conocimiento de la función fisiológica y/o las propiedades tóxicas de estos componentes.

El resultado de dicha determinación del riesgo debe establecer si el solicitante deberá presentar, y en qué medida, ensayos toxicológicos además del estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores con alimentos y piensos enteros modificados genéticamente, sobre componentes seleccionados de los alimentos y piensos.

1.4.4. *Ensayo del alimento o pienso entero modificado genéticamente*

El solicitante deberá basar principalmente su determinación del riesgo del alimento o pienso modificado genéticamente en la caracterización molecular, y en el análisis comparativo agronómico, fenotípico y de la composición global, así como en la evaluación toxicológica de los efectos intencionales y no intencionales identificados, lo que incluye un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos/piensos enteros modificados genéticamente, como se especifica en el punto 1.4.4.1. En las circunstancias expuestas en los puntos 1.4.4.2 y 1.4.4.3 de la presente sección, se realizarán estudios toxicológicos específicos adicionales con el alimento o pienso entero modificado genéticamente.

1.4.4.1. Estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos/piensos enteros modificados genéticamente

El solicitante deberá incluir un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos y piensos enteros, para la evaluación de alimentos y piensos que contengan, estén compuestos por o se hayan producido a partir de plantas modificadas genéticamente con un evento de transformación único o con eventos de transformación apilados no obtenidos mediante hibridación convencional de plantas modificadas genéticamente que contengan un evento de transformación único.

En el caso de eventos de transformación apilados obtenidos mediante hibridación convencional de plantas modificadas genéticamente que contengan uno o varios eventos de transformación, se incluirá un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos y piensos enteros, para cada planta modificada genéticamente con un evento de transformación único que se haya utilizado. Se incluirá otro estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos y piensos enteros, con la planta modificada genéticamente con los eventos de transformación apilados en caso de que se identifiquen indicios de posibles efectos perjudiciales durante la evaluación de: i) la estabilidad de los insertos, ii) la expresión de los insertos, y iii) los posibles efectos sinérgicos o antagónicos resultantes de la combinación de los eventos de transformación.

El diseño del estudio de toxicidad con alimentos y piensos modificados genéticamente debe realizarse con arreglo al «ensayo de toxicidad oral subcrónica — toxicidad oral por administración continuada (90 días) en roedores» (véase el cuadro 1) y siguiendo un protocolo adaptado. En principio, se utilizarán, como mínimo, dos dosis de ensayo y un control negativo. La dosis más alta será la máxima que pueda conseguirse sin causar un desequilibrio nutricional; la dosis más baja deberá contener el alimento o el pienso sometido a ensayo en una cantidad que supere siempre el nivel de ingesta previsto para las personas o para los animales objetivo. Los alimentos y piensos modificados genéticamente analizados deben ser pertinentes para el producto que vaya a consumirse. En el caso de las plantas modificadas genéticamente tolerantes a los herbicidas, el material de ensayo debe proceder de la planta modificada genéticamente expuesta al herbicida previsto. Siempre que sea posible, la información sobre la variación natural de los parámetros de ensayo procederá de datos de fondo históricos más que de la inclusión en los experimentos de variedades de referencia que consistan en alimentos y piensos comercialmente disponibles derivados de plantas no modificadas genéticamente con un historial de utilización segura. El análisis estadístico se centrará en la detección de las posibles diferencias entre el material de ensayo y su control. A fin de determinar un tamaño de muestra adecuado debe utilizarse un análisis de potencia para calcular un tamaño de muestra capaz de detectar un tamaño con un efecto biológicamente pertinente predeterminado con un nivel especificado de potencia y significación. En las Orientaciones de la EFSA sobre la realización del ensayo de toxicidad oral por administración continuada (90 días) en roedores con alimentos y piensos enteros ⁽¹⁾ se ofrecen orientaciones más detalladas.

1.4.4.2. Estudios con animales respecto a los ensayos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Cuando la información requerida en los puntos 1.4.1, 1.4.2 y 1.4.3 sobre los alimentos y piensos modificados genéticamente apunten a un potencial de toxicidad reproductiva, para el desarrollo o crónica, o en caso de indicios de efectos perjudiciales a partir del estudio de noventa días de duración en roedores (como modificaciones funcionales y/o histológicas de tejidos/órganos nerviosos, endocrinos, reproductivos o inmunológicos), se realizarán los ensayos apropiados. Los protocolos de los ensayos de toxicidad reproductiva, de desarrollo y crónica (véase el cuadro 1 del punto 1.7), podrán adaptarse para efectuar ensayos con alimentos y piensos enteros modificados genéticamente.

Dado que el estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores solo está diseñado para detectar los efectos en el peso y la histopatología de los órganos reproductivos y no detecta otros efectos sobre la reproducción o el desarrollo, los alimentos y piensos enteros deberán ser objeto de otros estudios además del estudio de noventa días de duración en roedores en caso de que se hayan identificado factores de peligro al respecto.

⁽¹⁾ EFSA Journal (2011); 9(12):2438.

1.4.4.3. Otros estudios con animales para examinar la inocuidad y las características de los alimentos y piensos modificados genéticamente (véanse también los puntos 1.6.1 y 1.6.2)

Se presentarán estudios de alimentación realizados con especies animales objetivo cuando se extraigan indicaciones de efectos perjudiciales a partir de la información requerida en los puntos 1.4.1, 1.4.2 y 1.4.3 sobre los alimentos y piensos modificados genéticamente, o a partir de los resultados del estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores. Estarán centrados en la inocuidad de los nuevos componentes (proteínas de nueva expresión y otros nuevos componentes), en la identificación y caracterización de los efectos no intencionales y en el impacto nutricional de cualquier modificación intencional, sustancial o composicional de la planta modificada genéticamente (véase también el punto 1.6).

Los estudios de ese tipo se limitarán a los materiales vegetales adecuados para ser incluidos en sus dietas y que puedan ajustarse nutricionalmente a una dieta de control adecuada.

1.4.4.4. Interpretación de la pertinencia de los estudios con animales

Los efectos pertinentes observados en los ensayos con animales deberán ser evaluados por expertos a fin de identificar las posibles consecuencias para la salud de las personas y los animales y evaluar su pertinencia para la inocuidad de los alimentos y piensos modificados genéticamente. Esta evaluación podrá respaldarse mediante información y consideraciones adicionales. Debe prestarse atención al hecho de que determinados efectos pueden ser específicos para el animal sometido a ensayo, pero no para las personas, debido a las diferencias entre especies.

El solicitante deberá tener en cuenta, en particular, las relaciones entre dosis y respuesta en los parámetros que hayan cambiado (es decir, cómo aumentan los cambios al aumentar las dosis), pues proporcionan un sólido indicio de un efecto del compuesto sometido a ensayo. Cuando se observe una diferencia únicamente con la dosis más alta aplicada, deberán considerarse otros factores para determinar si existe una relación con el tratamiento. El solicitante podrá obtener información sobre la variabilidad del contexto de un parámetro determinado a partir de datos de otros animales de la misma especie/cepa sometidos a ensayo en el mismo o en otros experimentos, o a partir de bases de datos armonizadas internacionalmente.

En los ensayos en que se utilicen animales de ambos sexos, los cambios que se produzcan en animales de un solo sexo podrán ser, no obstante, indicadores pertinentes de un efecto, dependiendo del parámetro que haya cambiado y del mecanismo por el que pueda haberse causado el cambio. Por ejemplo, los animales de uno de los sexos pueden ser más propensos, o incluso específicamente propensos a experimentar cambios causados por un componente determinado que los animales del sexo opuesto, como en el caso de los efectos endocrinos.

Asimismo, el solicitante deberá identificar las posibles interrelaciones entre los cambios observados en parámetros únicos que puedan reforzar el indicio de que se ha producido un efecto. Por ejemplo, las lesiones hepáticas, que pueden observarse en el propio hígado como un cambio en la histopatología, la patología macroscópica y el peso de los órganos también podrán ser evidentes a partir de niveles que hayan variado de determinados compuestos derivados del hígado, como las enzimas o la bilirrubina en el suero.

Respecto a la posible causa de un efecto observado, se tendrá en cuenta la probabilidad de la causalidad no solo en relación con el compuesto sometido a ensayo, sino también en relación con otros factores que puedan haber influido también en los resultados (como la pérdida de peso corporal por una menor ingesta de una dieta menos apetecible). Entre los datos en apoyo de una hipótesis de causalidad entre el compuesto sometido a ensayo y los efectos en los animales sometidos a ensayo pueden incluirse, por ejemplo, datos de predicción de efectos plausibles de experimentos *in vitro* e *in silico*, así como relaciones dosis-respuesta observadas en los ensayos con animales.

1.4.5. Conclusión de la evaluación toxicológica

La conclusión de la evaluación toxicológica deberá indicar:

- a) si se han confirmado o descartado posibles efectos perjudiciales identificados en otras partes de la evaluación de la inocuidad;
- b) si la información disponible sobre la proteína o proteínas de nueva expresión y otros nuevos componentes resultantes de la modificación genética indica posibles efectos perjudiciales, en particular si se han identificado efectos perjudiciales, y en qué niveles de dosis, en estudios específicos;
- c) si la información sobre los componentes naturales cuyos niveles difieran de los de su homólogo convencional da indicios de posibles efectos perjudiciales, en particular si se han identificado tales efectos, y en qué niveles de dosis, en estudios específicos;
- d) si se han identificado efectos perjudiciales a raíz de los estudios realizados sobre los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente, y a qué niveles de dosis.

El solicitante evaluará el resultado de la evaluación toxicológica teniendo en cuenta la ingesta prevista de los alimentos y piensos modificados genéticamente (véase la sección 2).

1.5. Alergenicidad

La alergia alimentaria es una reacción adversa a los alimentos y representa un problema importante para salud pública. La alergia alimentaria difiere de las reacciones tóxicas y la intolerancia. La alergia es una desviación patológica de la respuesta inmunitaria a una sustancia determinada, que afecta solo a algunas personas cuando el efecto combinado de las variaciones en el entorno y la predisposición genética ha dado lugar a una sensibilización alérgica.

En las personas alérgicas, a veces cantidades mínimas de un alimento bien tolerado por la gran mayoría de la población pueden causar síntomas graves y la muerte. No es el alérgeno en sí, sino la reacción anormal de la persona alérgica al alérgeno lo que produce el efecto perjudicial para la salud.

La alergia alimentaria puede estar causada por diversos mecanismos inmunitarios. No obstante, la alergia alimentaria por mediación de inmunoglobulina E (IgE) representa la principal forma de alergia alimentaria, que causa las reacciones más graves, y la única forma que causa reacciones que pueden ser mortales. La determinación del riesgo de alergenidad de los OMG se ha centrado en estas alergias alimentarias por mediación de IgE. Es importante señalar que la alergia alimentaria consta de dos etapas distintas: una primera sensibilización, en la que no se producen síntomas, si bien la capacidad del sistema inmunitario para reaccionar aumenta enormemente y, más adelante, una provocación con manifestaciones clínicas.

Al ser ingerido, el alérgeno o alérgenos, es decir, el alimento o componente alimentario sensibilizante, es degradado por las enzimas digestivas, absorbido por la mucosa intestinal (pequeñas cantidades incluso por la mucosa bucal), transformado en células especializadas del sistema inmunitario y presentado después a las células inmunitarias reactivas que producen una respuesta inmunitaria. La sensibilización también puede producirse si el alérgeno alimentario entra en contacto con la piel o es inhalado.

La mayoría de los componentes que son responsables de la alergenidad de los alimentos y de los pólenes son proteínas. Algunos productos proteolíticos, es decir, fragmentos de péptidos, podrán conservar parte de la alergenidad de la proteína nativa y, por tanto, también podrán considerarse alérgenos.

El riesgo específico de alergia de los OMG está asociado a: i) la exposición a la proteína o proteínas de nueva expresión que pueden estar presentes en partes comestibles de las plantas o en el polen; este punto está relacionado con el origen biológico del transgén, y ii) las alteraciones de la alergenidad de la planta entera y sus productos, por ejemplo debido a la sobreexpresión de alérgenos naturales endógenos como efecto no intencional de la modificación genética; este punto está relacionado con la biología de la planta receptora en sí.

En el dictamen científico de la EFSA sobre la evaluación de la alergenidad de plantas y microorganismos modificados genéticamente y los alimentos y piensos derivados de los mismos, aprobado el 30 de junio de 2010 ⁽¹⁾, figuran orientaciones más detalladas para la aplicación de los requisitos de la presente sección.

1.5.1. Evaluación de la alergenidad de la proteína de nueva expresión

La alergenidad no es una propiedad intrínseca y totalmente previsible de una proteína determinada, sino una actividad biológica que requiere una interacción con individuos que tengan predisposición genética. Por tanto, la alergenidad depende de la diversidad genética y de la variabilidad en personas atópicas. La frecuencia, la gravedad y la especificidad de las reacciones alérgicas también dependen de factores geográficos y medioambientales. Dado que la plena previsibilidad no es posible, es necesario tener en cuenta varios aspectos en la evaluación de la alergenidad para obtener un corpus de pruebas que minimice cualquier incertidumbre respecto a la proteína o proteínas en cuestión.

Al estudiar las características estructurales y las propiedades biológicas y fisicoquímicas de una proteína de nueva expresión, es esencial que la proteína sometida a ensayo sea equivalente en cuanto a estructura y actividad a la proteína de nueva expresión de la planta modificada genéticamente. Podrán aceptarse estudios que se hayan realizado utilizando proteínas objetivo preparadas mediante expresión en organismos como *Escherichia coli*, a condición de que las propiedades de la proteína microbiana sustituta sean idénticas a las de la proteína expresada en la planta, teniendo en cuenta de esta manera todas las modificaciones postraslacionales que se producen específicamente en la planta.

El solicitante deberá comprobar si el origen del transgén es alérgico. Cuando el material genético introducido se obtenga a partir de trigo, centeno, cebada, avena o granos de cereales relacionados, el solicitante deberá evaluar también las proteínas de nueva expresión respecto a su posible papel en la provocación de enteropatía sensible al gluten o de otras enteropatías que no sean por mediación de IgE. En caso de que se hayan apilado eventos de transformación, el solicitante deberá proporcionar la evaluación de cualquier potencial para aumentar la alergenidad en personas o animales con un enfoque caso por caso. Estos efectos potenciales puedan derivarse de efectos aditivos, sinérgicos o antagonísticos de los productos génicos.

⁽¹⁾ EFSA Journal (2010); 8(7):1700.

El solicitante deberá seguir un enfoque integrado caso por caso, es decir, un enfoque de ponderación de las pruebas disponibles, en la evaluación de la posible alergenicidad de las proteínas de nueva expresión. Este enfoque abarcará lo siguiente:

- a) Comparación de homologías de secuencias de aminoácidos entre la proteína de nueva expresión y los alérgenos conocidos

Se realizará, en cada caso, una búsqueda de homologías de secuencia y/o semejanzas estructurales entre las proteínas expresadas y los alérgenos conocidos para identificar la posible reactividad cruzada de IgE entre la proteína de nueva expresión y los alérgenos conocidos. El solicitante deberá asegurarse de que las bases de datos sean punteras en cuanto a calidad y exhaustividad. El criterio basado en la alineación que implica una identidad de secuencias del 35 % respecto a un alérgeno a lo largo de un intervalo de al menos ochenta aminoácidos se considera un requisito mínimo. Se facilitarán todos los parámetros de alineación de secuencias utilizados en el análisis, incluido el cálculo del porcentaje de identidad (PID). El cálculo del PID deberá efectuarse en un intervalo de ochenta aminoácidos con vacíos, de tal manera que los vacíos insertados sean tratados como emparejamientos incorrectos. En algunos casos, para evaluar fragmentos peptídicos breves, como los MAL, podrá realizarse una búsqueda de secuencias de residuos de aminoácidos contiguos idénticos o químicamente parecidos. Sin embargo, esta búsqueda no deberá llevarse a cabo sistemáticamente para la identificación de epítomos, que puedan ser lineales, de unión a la IgE, debido a su escasa sensibilidad o especificidad.

- b) Selección mediante suero específico

Cuando exista un indicio de homología de secuencias o semejanzas estructurales, un procedimiento importante para evaluar el potencial de que la exposición a las proteínas de nueva expresión pueda provocar una reacción alérgica en personas ya sensibilizadas a las proteínas de reacción cruzada se basa en ensayos *in vitro* que miden la capacidad de IgE específica a partir de suero de pacientes alérgicos para unir la proteína o proteínas de ensayo. Existe una variabilidad entre las personas en cuanto a la especificidad y la afinidad de la respuesta humana a la IgE. En particular, la especificidad de los anticuerpos de IgE respecto a los distintos alérgenos presentes en un alimento/origen determinado y/o a los distintos epítomos presentes en una proteína determinada puede variar de una persona alérgica a otra. Para optimizar la sensibilidad del ensayo, se utilizarán sueros individuales de personas alérgicas bien caracterizadas. El solicitante deberá realizar una selección mediante suero específico en los siguientes casos:

- i) el origen del gen introducido se considera alergénico, aunque no se haya demostrado ninguna homología de secuencias de la proteína de nueva expresión respecto a un alérgeno conocido, o
- ii) no consta que la fuente sea alergénica, pero existen indicios de una relación entre la proteína de nueva expresión y un alérgeno conocido, basándose en la homología de secuencias o en la semejanza estructural.

Se realizará una selección mediante suero específico con sueros individuales de personas con una alergia demostrada y bien caracterizada al origen o al alérgeno que pueda tener una reacción cruzada utilizando los ensayos inmunoquímicos pertinentes. Los ensayos de unión de IgE [como la prueba de radioalergoadsorción (RAST) o de enzimoalergadsorción (EAST), el enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) y la electroforesis seguida de inmunotransferencia con sueros específicos que contengan IgE] son métodos adecuados.

- c) Resistencia a la pepsina y ensayos de digestibilidad *in vitro*

La estabilidad en la digestión por enzimas proteolíticas se ha considerado durante mucho tiempo una característica de las proteínas alergénicas. Aunque se ha determinado que no existe una correlación absoluta, la resistencia de las proteínas a la digestión con pepsina es un criterio adicional que debe considerarse en el enfoque de ponderación de las pruebas disponibles para la evaluación de la alergenicidad. El ensayo de resistencia a la pepsina se efectúa generalmente en unas condiciones bastantes normalizadas, con bajos valores de pH y altas proporciones de pepsina/proteína. Se reconoce que el ensayo de resistencia a la pepsina no refleja las condiciones fisiológicas de la digestión. La digestibilidad de las proteínas de nueva expresión en segmentos específicos de la población, como por ejemplo los lactantes y las personas con problemas digestivos, puede evaluarse utilizando ensayos de digestibilidad *in vitro* en condiciones diferentes. Además, dado que la proteína codificada por los genes recién introducidos estará presente en el producto como una matriz compleja, el impacto de la posible interacción entre la proteína y otros componentes de la matriz así como los efectos de la elaboración se tendrán en cuenta en otros ensayos de digestibilidad *in vitro*. Dependiendo del resultado del ensayo de digestibilidad *in vitro*, deberá evaluarse una comparación de las proteínas intactas, las desnaturalizadas por calor y las digeridas con pepsina respecto a la unión de la IgE, ya que una digestibilidad alterada puede repercutir en la alergenicidad de la proteína de nueva expresión.

- d) Ensayos suplementarios

Si bien otros ensayos, como ensayos basados en células *in vitro* o ensayos *in vivo* sobre modelos animales, no han sido validados hasta la fecha a efectos reglamentarios, podrán proporcionar información adicional útil, por ejemplo sobre el potencial de la proteína de nueva expresión para una sensibilización *de novo*.

1.5.2. *Evaluación de la alergenicidad de los alimentos o piensos modificados genéticamente*

Cuando conste que la planta receptora es alérgica, el solicitante deberá evaluar cualquier posible cambio de la alergenicidad del alimento o pienso modificado genéticamente mediante la comparación del repertorio del alérgeno con el de su homólogo convencional. En particular, se investigará la sobreexpresión potencial del alérgeno o los alérgenos endógenos naturales en la planta modificada genéticamente.

El solicitante deberá seguir un enfoque caso por caso en función de la información disponible sobre el potencial alérgico de la planta receptora. Esta evaluación se realiza generalmente mediante metodologías analíticas, como la proteómica en asociación con la utilización de sueros de personas alérgicas como sondas. Los sueros de personas alérgicas bien caracterizadas clínicamente, que constituyen el material de referencia para los estudios de unión de la IgE, pueden estar disponibles en un número y una cantidad limitados. Para minimizar la utilización de sueros humanos, podrá obtenerse información importante sobre la probabilidad de una alteración no intencional de la alergenicidad global de la planta modificada genéticamente utilizando sueros de animales sensibilizados experimentalmente, en condiciones bien definidas e incluyendo los alérgenos endógenos identificados pertinentes en el análisis composicional comparativo.

Además, el solicitante facilitará, en su caso, información sobre la prevalencia de la alergia en las personas que trabajen con el cultivo de la planta modificada genéticamente, estén en contacto con él o estén en sus cercanías.

1.5.3. *Adyuvaticidad*

Los adyuvantes son sustancias que, cuando se administran conjuntamente con un antígeno, aumentan la respuesta inmunitaria al antígeno y, por tanto, podrían aumentar también la respuesta alérgica. En caso de que aspectos funcionales conocidos de la proteína de nueva expresión o la semejanza estructural a adyuvantes conocidos potentes pueda indicar una posible actividad adyuvante, el solicitante deberá evaluar el posible papel de dichas proteínas como adyuvantes. Como en el caso de los alérgenos, la interacción con otros componentes de la matriz alimentaria y/o la elaboración pueden alterar la estructura y la biodisponibilidad de un adyuvante y, por tanto, modificar su actividad biológica.

1.5.4. *Conclusión de la evaluación de la alergenicidad*

La conclusión de la evaluación de la alergenicidad indicará:

- a) si es probable que la nueva o nuevas proteínas sean alérgicas;
- b) si es probable que los alimentos o piensos modificados genéticamente sean más alérgicos que su homólogo convencional.

Cuando exista una probabilidad de aumento de la alergenicidad como consecuencia de la modificación genética, seguirá caracterizándose el alimento o pienso modificado genéticamente teniendo en cuenta su ingesta prevista (véase la sección 2). El solicitante propondrá condiciones de comercialización adecuadas (como el seguimiento postcomercialización y el etiquetado).

1.6. **Evaluación nutricional**

1.6.1. *Objetivos de la evaluación nutricional*

El solicitante deberá proporcionar una evaluación nutricional para demostrar que:

- a) la comercialización de los alimentos y piensos modificados genéticamente no resulte desventajosa, desde el punto de vista nutricional, para las personas y los animales, respectivamente; esta evaluación incluirá la pertinencia que tienen para la nutrición las proteínas de nueva expresión, otros nuevos componentes y los cambios en los niveles de los componentes en los alimentos y piensos, así como las alteraciones potenciales en la dieta total del consumidor o del animal;
- b) los efectos no intencionales de la modificación genética que se hayan identificado o de los que pueda suponerse que se han producido, basándose en los análisis moleculares, composicionales o fenotípicos anteriores, con arreglo a los puntos 1.2 y 1.3, no han afectado negativamente al valor nutritivo de los alimentos y piensos modificados genéticamente.

En relación con los eventos de transformación apilados combinados mediante hibridación convencional, el solicitante deberá facilitar una evaluación de los cambios potenciales en el valor nutricional que pudieran surgir de efectos sinérgicos o antagonistas de los productos genéticos, incluidos los cambios composicionales. Esto podrá ser especialmente pertinente en caso de que la expresión combinada de los genes recién introducidos tenga efectos imprevistos sobre las rutas bioquímicas.

1.6.2. Puntos que deben considerarse para la evaluación nutricional de los alimentos y piensos modificados genéticamente

En la evaluación nutricional de los alimentos y los piensos modificados genéticamente se tendrá en cuenta:

- a) la composición de los alimentos y piensos modificados genéticamente, por lo que se refiere a los niveles de nutrientes y antinutrientes (véanse los estudios composicionales descritos en el punto 1.3);
- b) la biodisponibilidad y la eficacia biológica de los nutrientes en los alimentos y los piensos, teniendo en cuenta cómo pueden influir el transporte, el almacenamiento y el tratamiento de los alimentos y los piensos;
- c) la ingesta dietética prevista de los alimentos y los piensos (véase el punto 2), y el impacto nutricional resultante.

Cuando el análisis comparativo haya identificado características composicionales del alimento o pienso modificado genéticamente que sean diferentes de las características de su homólogo convencional y/o no sean equivalentes a las características de las variedades de referencia, deberá evaluarse su pertinencia nutricional sobre la base de los conocimientos científicos más actuales. Si en dicha evaluación se concluye que existe equivalencia nutricional entre el alimento o pienso modificado genéticamente y su homólogo convencional, no deberán realizarse más estudios. Por el contrario, si, al evaluar la información obtenida de los análisis comparativos, no cabe concluir que existe una equivalencia nutricional, deberán realizarse más estudios nutricionales. Se realizarán estudios de crecimiento comparativo con animales jóvenes de especies que crecen rápidamente (por ejemplo, los pollitos de engorde como modelo de los no rumiantes, los corderos en el caso de los rumiantes, u otras especies que crecen rápidamente).

1.6.3. Estudios nutricionales sobre alimentos modificados genéticamente

El solicitante deberá determinar la necesidad de realizar estudios nutricionales, así como el diseño de los mismos, sobre la base del rasgo o los rasgos introducidos, y los resultados del análisis comparativo y del estudio de alimentación de noventa días de duración, en caso de que estén disponibles. Puede obtenerse más información sobre el valor nutricional a partir de estudios comparativos de resultados de crecimiento llevados a cabo con otras especies animales, como los pollos de engorde, abordando la evaluación nutricional de los piensos modificados genéticamente. Cuando se realicen estudios nutricionales, la dieta o dietas de control incluirán el homólogo convencional y, en su caso, otros referentes de comparación adecuados. En el caso de las plantas modificadas genéticamente tolerantes a los herbicidas, el material de ensayo debe proceder de la planta modificada genéticamente expuesta al herbicida previsto.

Los alimentos modificados genéticamente que se hayan modificado a fin de proporcionar más beneficios para la salud del consumidor que los alimentos convencionales pueden beneficiar a poblaciones o subpoblaciones específicas, si bien esos mismos alimentos pueden representar un riesgo para otras. En caso de que puedan establecerse necesidades alteradas de biodisponibilidad que puedan plantear un problema para alguna subpoblación, se determinará el nivel del nutriente en el alimento teniendo en cuenta todas las formas distintas del compuesto. Los métodos para los ensayos de biodisponibilidad se seleccionarán caso por caso, dependiendo del nutriente o de otros componentes, el alimento que contiene dichos componentes, así como la situación sanitaria y nutricional y las prácticas dietéticas de la población o poblaciones específicas que se prevé que consuman el alimento.

1.6.4. Estudios nutricionales sobre piensos modificados genéticamente

El solicitante deberá determinar la necesidad y el diseño de otros estudios nutricionales sobre la base del rasgo o los rasgos introducidos, el resultado del análisis comparativo y el estudio de alimentación de noventa días de duración, en caso de que estén disponibles. Puede obtenerse más información sobre el valor nutricional a partir de estudios comparativos de resultados de crecimiento llevados a cabo con otras especies animales, como los pollos de engorde, abordando la evaluación nutricional de los piensos modificados genéticamente. Cuando se realicen estudios nutricionales, la dieta o dietas de control incluirán el homólogo convencional y, en su caso, referentes de comparación adicionales adecuados.

En el caso de los piensos modificados genéticamente con características nutricionales mejoradas, se realizarán estudios de alimentación con especies objetivo de animales productores de alimentos, a fin de evaluar la repercusión en los piensos. En el caso de las plantas que se hayan modificado genéticamente para aumentar el contenido y la biodisponibilidad de nutrientes, se realizarán estudios con especies objetivo de animales productores de alimentos para determinar la biodisponibilidad de nutrientes concretos en la planta modificada genéticamente en comparación con su homólogo convencional. En el caso de plantas que se hayan modificado genéticamente de forma específica con rasgos para aumentar el rendimiento de los animales a través de una mayor densidad de nutrientes (como el aumento del contenido de aceite) o un mayor nivel de un nutriente específico (como un aminoácido esencial o una vitamina), se formulará una dieta de control adecuada en la que se utilice su homólogo convencional, completándola con el nutriente específico hasta el nivel del cambio efectuado en la planta modificada genéticamente. Respecto a los coproductos (como las harinas de semillas oleaginosas), a partir de los cuales se haya extraído el ingrediente que ha sido objeto de la modificación genética, estos pueden compararse con coproductos producidos a partir del homólogo convencional.

Los estudios de alimentación animal objetivo deberán abarcar el período de crecimiento y engorde final antes del sacrificio en el caso de los pollos, porcinos y bovinos de engorde, o una parte importante de un ciclo de lactancia en el caso de las vacas lecheras, o un ciclo de puesta en el caso de las gallinas o las codornices ponedoras. En cuanto a los piensos destinados exclusivamente a la acuicultura, se optará por estudios de crecimiento con especies acuáticas, como las carpas, el bagre, los salmónidos o herbívoros típicos.

Cuando proceda, se proporcionarán ensayos con distintos diseños experimentales para demostrar que la planta modificada genéticamente, nutricionalmente mejorada, tiene el valor nutricional previsto. El diseño experimental exacto y los enfoques estadísticos sobre los experimentos de alimentación en animales productores de alimentos, a fin de someter a ensayo el valor nutricional de los piensos que se hayan modificado genéticamente para reforzar las características nutricionales, dependerán de la especie animal objetivo, el tipo de rasgo o rasgos de la planta estudiados y la magnitud del efecto previsto. Las dietas experimentales deberán formularse de tal manera que los principales efectos finales medidos se muestren sensibles a una diferencia en la cantidad y/o disponibilidad del nutriente en cuestión. Las mediciones de los efectos finales variarán en función de las especies objetivo utilizadas en el estudio, pero incluirán la ingesta de piensos, el peso corporal, el rendimiento de los animales y la biodisponibilidad de nutrientes.

En el Informe del grupo de trabajo de la Comisión técnica sobre OMG de la EFSA relativo a los ensayos de alimentación animal figuran observaciones más detalladas para la aplicación de los requisitos del presente punto ⁽¹⁾.

1.6.5. Conclusión de la evaluación nutricional

La conclusión de la evaluación nutricional de los alimentos y los piensos modificados genéticamente indicará si equivalen nutricionalmente a su homólogo convencional, teniendo en cuenta las variaciones naturales.

El solicitante evaluará el resultado de la evaluación nutricional teniendo en cuenta la ingesta prevista de los alimentos y piensos modificados genéticamente (véase el punto 2).

1.7. Directrices normalizadas para los ensayos de toxicidad

El solicitante deberá utilizar, para los ensayos de toxicidad, las directrices acordadas internacionalmente y los métodos de ensayo descritos en el Reglamento (CE) n° 440/2008 de la Comisión, de 30 de mayo de 2008, por el que se establecen métodos de ensayo, de acuerdo con el Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH) ⁽²⁾ (véanse los cuadros 1 y 2). En los cuadros 1 y 2 figura una lista no exhaustiva de los métodos de ensayo validados que, en caso necesario, se utilizarán de forma que pueda adaptarse para los ensayos toxicológicos de OMG.

El rendimiento de los métodos de ensayo depende del tipo de alimento y pienso modificado genéticamente, el tipo de modificación genética y las alteraciones resultantes intencionales y no intencionales, la utilización y la exposición/ingesta previstas, y los conocimientos disponibles. Algunos de los ensayos fueron desarrollados para evaluar los riesgos en el lugar de trabajo (véanse los puntos 1.4 y 1.5).

Cuadro 1

Lista no exhaustiva de métodos de ensayo validados para las sustancias químicas, establecida en el Reglamento (CE) n° 440/2008 y que podrá utilizarse de forma que pueda adaptarse para los ensayos toxicológicos de OMG

Título	Referencia del método en la parte B del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008
TOXICIDAD AGUDA POR VÍA CUTÁNEA	B.3.
SENSIBILIZACIÓN DE LA PIEL	B.6.
TOXICIDAD POR ADMINISTRACIÓN CONTINUADA (28 DÍAS) POR VÍA ORAL	B.7.
TOXICIDAD POR ADMINISTRACIÓN CONTINUADA (28 DÍAS) POR VÍA CUTÁNEA	B.9.
ENSAYO DE TOXICIDAD ORAL SUBCRÓNICA — TOXICIDAD ORAL POR ADMINISTRACIÓN CONTINUADA (90 DÍAS) EN ROEDORES	B.26.
ENSAYO DE TOXICIDAD CRÓNICA	B.30.

⁽¹⁾ EFSA, 2008 Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials (Informe de 2008 del Grupo de trabajo de la Comisión técnica sobre OMG de la EFSA, relativo a los ensayos de alimentación animal). Evaluación de la inocuidad y evaluación nutricional de las plantas modificadas genéticamente y de sus alimentos y piensos derivados. El papel de los ensayos de alimentación animal. Food and Chemical Toxicology 46 (2008) S2–S70.

⁽²⁾ DO L 142 de 31.5.2008, p. 1.

Título	Referencia del método en la parte B del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008
ENSAYO DE CARCINOGENESIS	B.32.
ENSAYO COMBINADO DE TOXICIDAD CRÓNICA Y CARCINOGENESIS	B.33.
ENSAYO DE REPRODUCCIÓN EN UNA GENERACIÓN	B.34.
ESTUDIO DE TOXICIDAD PARA LA REPRODUCCIÓN EN DOS GENERACIONES	B.35.
TOXICOCINÉTICA	B.36.
ESTUDIO DE NEUROTOXICIDAD EN ROEDORES	B.43.

Cuadro 2

Ensayos de genotoxicidad establecidos en el Reglamento (CE) n° 440/2008

Título	Referencia del método en la parte B del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008
MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS <i>IN VIVO</i> EN MÉDULA ÓSEA DE MAMÍFEROS	B.11.
MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE MICRONÚCLEOS EN ERITROCITOS DE MAMÍFERO <i>IN VIVO</i>	B.12.
MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE MUTACIÓN INVERSA EN BACTERIAS	B.13/14.
ENSAYOS DE MUTAGÉNESIS Y DETECCIÓN DE CARCINOGENESIS — MUTACIÓN GÉNICA — <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	B.15.
RECOMBINACIÓN MITÓTICA — <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	B.16.
LESIÓN Y REPARACIÓN DE ADN — SÍNTESIS DE ADN NO PROGRAMADA — CÉLULAS DE MAMÍFEROS <i>IN VITRO</i>	B.18.
MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE MUTACIÓN GÉNICA DE CÉLULAS DE MAMÍFERO <i>IN VITRO</i>	B.17.
ENSAYO <i>IN VITRO</i> DE INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS	B.19.
ENSAYO DE TRANSFORMACIÓN DE CÉLULAS DE MAMÍFERO <i>IN VITRO</i>	B.21.
ENSAYO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN ESPERMATOGONIAS DE MAMÍFERO	B.23.

2. EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN: INGESTA/GRADO DE UTILIZACIÓN PREVISTOS

Una estimación de la ingesta prevista será un elemento esencial para la determinación del riesgo de los alimentos y piensos modificados genéticamente y también será necesaria para la evaluación nutricional. El solicitante facilitará información sobre la función prevista, el papel en la dieta y el nivel previsto de utilización del alimento o pienso modificado genéticamente en la UE. Además, deberá facilitarse el intervalo previsto de concentraciones de proteínas de nueva producción o de proteínas vegetales existentes modificadas deliberadamente en los alimentos y piensos modificados genéticamente que vayan a comercializarse.

Sobre la base de datos de consumo representativos de productos obtenidos a partir de las plantas convencionales respectivas, el solicitante estimará la ingesta media y máxima previstas de los alimentos y piensos modificados genéticamente. Podrán utilizarse métodos probabilísticos para determinar intervalos de valores plausibles en lugar de estimaciones de valores o puntos únicos. El solicitante deberá identificar y considerar grupos de población concretos de la UE en los que se prevé una mayor exposición y tendrá en cuenta esta mayor exposición en la determinación del riesgo. Se describirá cualquier hipótesis que se siga en la evaluación de la exposición. Se utilizarán los últimos avances metodológicos y datos de consumo adecuados. Los datos sobre cantidades de importación y producción podrán facilitar información complementaria para la evaluación de la ingesta.

El solicitante deberá determinar, mediante métodos adecuados, las concentraciones de las proteínas de nueva expresión, otros nuevos componentes y los componentes endógenos de los piensos y alimentos cuyos niveles se hayan modificado como resultado de la modificación genética (por ejemplo, por cambios en las rutas metabólicas) en las partes de la planta modificada genéticamente destinadas a utilizarse en alimentos o piensos. Se calculará la ingesta prevista de estos componentes teniendo en cuenta las influencias de la elaboración, el almacenamiento y el tratamiento previstos de los alimentos y los piensos en cuestión, por ejemplo la acumulación o la reducción potenciales. En caso de que la modificación genética haya hecho que se altere el nivel de un componente natural, o si un nuevo componente se produce de forma natural en otros alimentos y piensos, deberá evaluarse el cambio previsto en la ingesta total de dicho componente teniendo en cuenta una hipótesis de ingesta que se considere realista y otra que sea lo más pesimista posible.

El solicitante deberá proporcionar información sobre la ingesta humana o animal conocida o prevista de alimentos y piensos modificados genéticamente análogos y sobre otras rutas de exposición a los componentes nuevos y naturales respectivos, incluidos la cantidad, la frecuencia y otros factores que influyan en la exposición.

3. CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO

3.1. Introducción

El solicitante deberá basar su caracterización del riesgo de las plantas y alimentos y piensos modificados genéticamente en datos procedentes de la identificación, caracterización de los factores de peligro y datos sobre exposición/ingesta. El solicitante velará por que la caracterización del riesgo sea completa, considerando todas las pruebas disponibles procedentes de varios análisis, incluidos los análisis molecular, fenotípico, agronómico y de composición, y los ensayos sobre toxicidad y alergenicidad. El solicitante deberá considerar los indicios derivados de la caracterización del riesgo que puedan exigir actividades específicas de seguimiento postcomercialización de los alimentos y piensos modificados genéticamente.

Al realizar su caracterización del riesgo, el solicitante deberá demostrar que la identificación y caracterización de los factores de peligro sean completas. El solicitante deberá analizar la calidad de los datos y la información existentes. Tal análisis deberá indicar claramente cómo se ha tenido en cuenta este corpus de información para determinar la caracterización final del riesgo.

El solicitante deberá facilitar estimaciones sobre la incertidumbre asociada a cada ensayo, así como sobre las distintas fases de la determinación del riesgo. El solicitante deberá cuantificarlas en la medida de lo posible. Se hará una distinción entre las incertidumbres que reflejen variaciones naturales en los parámetros biológicos (incluidas las variaciones en la susceptibilidad de las poblaciones), y las variaciones entre las respuestas de distintas especies.

En función de la cuestión que deba tratarse y de los datos disponibles, el solicitante deberá realizar una caracterización del riesgo cualitativa y, en la medida de lo posible, cuantitativa. Las condiciones para el riesgo estimado y las incertidumbres asociadas deberán ser lo más exactas que sea posible.

3.2. Cuestiones que deben tenerse en cuenta para la caracterización del riesgo

Cuando proceda y dependiendo del tipo de modificación genética, el solicitante deberá realizar una determinación del riesgo de las plantas modificadas genéticamente de forma integradora, de conformidad con el punto 3.1. Dicha determinación del riesgo deberá realizarse caso por caso, dependiendo de la planta modificada y el tipo de modificación genética, las prácticas de cultivo de la planta modificada genéticamente y los usos de los alimentos y piensos modificados genéticamente. El solicitante deberá tener en cuenta las distintas cuestiones consideradas en las fases de identificación y caracterización de los factores de peligro y de exposición. El solicitante deberá considerar los resultados de estas cuestiones conjuntamente en la fase de caracterización del riesgo. La lista de cuestiones establecida en el presente punto no será exhaustiva.

3.2.1. Caracterización molecular

La evaluación de las características y utilizaciones anteriores de la planta donante y la planta receptora será un elemento clave para determinar si es necesario efectuar análisis específicos, como la aparición de toxinas específicas o de alérgenos en la planta receptora no modificada, que podrán aumentarse de forma no intencional como resultado de la modificación genética.

El solicitante analizará los protocolos de transformación, las estrategias de caracterización molecular y la especificidad y sensibilidad de los métodos en relación con la inserción intencional y posiblemente no intencional, y la expresión de las secuencias de genes.

En caso de que el análisis de las secuencias haya identificado un peligro potencial, el solicitante deberá demostrar de qué manera contribuyen a la evaluación de la inocuidad enfoques como el análisis bioinformático, el análisis composicional y agronómico, y posiblemente los ensayos de alimentación animal con alimentos o piensos enteros modificados genéticamente. El valor de los resultados obtenidos deberá evaluarse a la luz de los conocimientos disponibles sobre la estructura y la función de las bases de datos genómicas de las especies de cultivo en cuestión o de las especies relacionadas.

En los casos de las plantas modificadas genéticamente que contengan eventos de transformación apilados, se evaluarán los riesgos adicionales que pueden derivarse de los efectos combinados de los genes apilados.

3.2.2. *Análisis comparativo*

El primer objetivo del análisis comparativo es identificar las posibles diferencias entre la planta modificada genéticamente y su homólogo convencional y, en su caso, los referentes de comparación adicionales. El segundo es identificar la posible falta de equivalencias entre la planta modificada genéticamente y sus variedades de referencia. Estas diferencias y esta falta de equivalencias deben evaluarse con respecto a su posible impacto en la inocuidad y las propiedades nutricionales de los alimentos y los piensos, teniendo en cuenta la variación natural. El riesgo estimado y las incertidumbres asociadas deben ser tan precisos como sea posible y deberán tenerse en cuenta.

El solicitante deberá demostrar que el análisis comparativo entre la planta modificada genéticamente y su homólogo convencional respecto a las características agronómicas, morfológicas y composicionales se ha efectuado conforme a los requisitos del presente Reglamento. Deberá justificarse la selección del homólogo convencional y, en su caso, de los referentes de comparación adicionales.

3.2.3. *Inocuidad de los alimentos y los piensos en relación con la ingesta*

El solicitante deberá evaluar los datos generados para estimar los posibles riesgos a corto y largo plazo para la salud humana o animal asociados al consumo de los alimentos o piensos modificados genéticamente con respecto a la expresión de proteínas y metabolitos nuevos, así como los niveles significativamente alterados de proteínas y metabolitos de la planta original en los alimentos y piensos modificados genéticamente. Esta evaluación incluirá un análisis a fondo de la pertinencia y las limitaciones de cada ensayo, así como de toda la información.

El solicitante deberá considerar la gama de niveles observados para los compuestos que se sabe que se producen en el homólogo convencional y en las variedades de referencia. Esta variabilidad puede ser causada por diferencias que dependen de los genotipos o del medio ambiente, o por interacciones del genotipo x ambiente. Además, podrá tenerse en cuenta el intervalo de niveles observado en una amplia gama de alimentos y piensos representativos de la dieta humana y animal, pues refleja los niveles de los compuestos específicos a los que pueden estar expuestos los consumidores.

Si se constata que componentes únicos y/o los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente inducen a efectos perjudiciales en estudios específicos, debe facilitarse información sobre las relaciones dosis-respuesta, los niveles de umbral, la aparición tardía de efectos perjudiciales, los riesgos para determinados grupos de población y la utilización de factores de incertidumbre en la extrapolación de los datos sobre animales a las personas.

El solicitante estudiará los datos sobre las características de los nuevos compuestos presentes en la planta modificada genéticamente, que incluirán posibles efectos biológicos en las personas y los animales. Si los compuestos tienen efectos perjudiciales conocidos para la salud y se han establecido, en la legislación específica, niveles máximos para la presencia de estos compuestos en la planta o sus productos, se tendrán en cuenta dichos niveles máximos. De lo contrario, en relación con la ingesta prevista, se considerarán los valores de referencia para unos niveles de ingesta admisible o aceptable, como la ingesta diaria admisible (IDA) o el nivel superior de ingesta tolerable (NS). En los casos en que el compuesto se haya consumido en los alimentos de forma inocua, se consideran inocuos los niveles de ingesta de los consumidores a partir de una dieta convencional.

El solicitante deberá evaluar la información sobre los efectos de la elaboración en los nuevos compuestos. Deberán tenerse en cuenta la acumulación/el agotamiento potenciales de los productos de alimentación humana y animal que entren en la dieta humana o animal. El solicitante también deberá evaluar la pertinencia de las diferencias resultantes de las reacciones químicas que consta que se producen en condiciones de elaboración.

En caso de que se produzcan modificaciones genéticas más complejas —por ejemplo mediante la transferencia de genes múltiples en una construcción única, la retransformación de líneas modificadas genéticamente que ya existían y el apilamiento de eventos de transformación a través de cultivos convencionales de las plantas madre modificadas genéticamente—, el solicitante deberá analizar las estrategias para determinar los riesgos asociados a las posibles interacciones entre las proteínas de nueva expresión, los nuevos metabolitos y los componentes de la planta original. En la determinación se tendrá en cuenta toda la información disponible, entre otras cosas sobre el modo de acción de las proteínas de nueva expresión, las características moleculares y composicionales/agronómicas de la planta modificada genéticamente, así como el resultado de los estudios de toxicidad y los ensayos de alimentación con animales.

El solicitante deberá evaluar los datos obtenidos para determinar el potencial alergénico de las proteínas de nueva expresión en las plantas modificadas genéticamente respecto a la introducción de nuevas proteínas alergénicas en las plantas destinadas a los alimentos y piensos, una posible provocación de reacciones alérgicas de personas sensibles, así como información que demuestre que la modificación genética no produce cambios no intencionales en las características ni los niveles de expresión de proteínas alergénicas endógenas en el alimento modificado genéticamente. En particular, la elección de los modelos de ensayo deberá estar debidamente justificada respecto a la especificidad, la previsibilidad y la situación de la validación.

En cuanto a las estimaciones sobre la ingesta de alimentos modificados genéticamente, el solicitante deberá evaluar las metodologías aplicadas respecto a las incertidumbres asociadas a la predicción de la ingesta a largo plazo. Se prestará atención especial a las plantas modificadas genéticamente que estén destinadas a modificar las características nutricionales del alimento o el pienso. En el caso de esos productos modificados genéticamente, se analizará el requisito del seguimiento postcomercialización como mecanismo para determinar los cambios reales en los patrones de ingesta alimentaria global del alimento modificado genéticamente, hasta qué punto esto ha ocurrido y si el producto da lugar a efectos (secundarios) conocidos o a efectos secundarios imprevistos. Si se considera necesario efectuar un seguimiento postcomercialización, se informará sobre la fiabilidad, la sensibilidad y la especificidad de los métodos propuestos.

3.3. Resultado de la caracterización del riesgo

Conforme a lo dispuesto en los artículos 4 y 16 del Reglamento (CE) n° 1829/2003, el solicitante deberá asegurarse de que la caracterización final del riesgo demuestre claramente que:

- a) los alimentos y piensos modificados genéticamente no tienen efectos negativos sobre la salud humana y animal;
- b) los alimentos modificados genéticamente no se diferencian de los alimentos que están destinados a sustituir en tal medida que su consumo normal resulte desventajoso, desde el punto de vista nutricional, para los consumidores;
- c) los alimentos modificados genéticamente no inducen a error al consumidor;
- d) los piensos modificados genéticamente no perjudican o inducen a error al consumidor menoscabando las características distintivas de los productos animales;
- e) los piensos modificados genéticamente no se diferencian de los piensos que están destinados a sustituir en tal medida que su consumo normal resulte desventajoso, desde el punto de vista nutricional, para los animales o las personas.

El solicitante deberá indicar claramente en qué hipótesis se ha basado durante la determinación del riesgo para predecir la probabilidad de que se produzcan efectos negativos, así como la gravedad de los mismos, en una población determinada, y la naturaleza y la magnitud de las incertidumbres asociadas a la determinación de estos riesgos.

Asimismo, el solicitante deberá proporcionar información detallada que justifique si se incluye o no una propuesta de etiquetado en la solicitud, de conformidad con el artículo 13, apartado 2, letra a), y apartado 3, y el artículo 25, apartado 2, letra c), y apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1829/2003.

ANEXO III

VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN, IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL EVENTO DE TRANSFORMACIÓN, Y REQUISITOS RELATIVOS A LAS MUESTRAS DE CONTROL Y EL MATERIAL DE REFERENCIA

1. INTRODUCCIÓN

1. A efectos de la aplicación del artículo 5, apartado 3, letras i) y j), y el artículo 17, apartado 3, letras i) y j), del Reglamento (CE) n° 1829/2003, en el presente anexo se exponen los requisitos sobre:
 - a) las características de rendimiento del método o los métodos presentados;
 - b) los requisitos técnicos respecto al tipo de información que el solicitante deberá presentar, para comprobar que se cumplen dichos requisitos;
 - c) las muestras de los alimentos y los piensos y sus muestras de control;
 - d) el material de referencia certificado.
2. El solicitante deberá incluir información sobre el método en sí y sobre los ensayos del método llevados a cabo por el solicitante.
3. El solicitante también deberá tener en cuenta las nuevas orientaciones e informaciones sobre los procedimientos operativos del proceso de validación que facilite el Laboratorio de Referencia de la UE (LRUE) mencionado en el artículo 32 del Reglamento (CE) n° 1829/2003, con la asistencia de la Red Europea de Laboratorios de OMG ⁽¹⁾.

2. DEFINICIONES

A efectos del presente anexo, se entenderá por:

- a) «material de referencia certificado»: el material de referencia mencionado en el artículo 5, apartado 3, letra j), y el artículo 17, apartado 3, letra j), del Reglamento (CE) n° 1829/2003; corresponde a cualquier material o sustancia en el que uno o más de los valores de sus propiedades están certificados respecto a la calibración o el control de calidad de los métodos; va acompañado de un certificado que establece el valor de la propiedad especificada, su incertidumbre asociada y una declaración de la trazabilidad metrológica;
- b) «requisitos de rendimiento del método»: los criterios de rendimiento mínimos que el método deberá demostrar una vez que finalice el estudio de validación llevado a cabo por el LRUE, conforme a disposiciones técnicas internacionalmente aceptadas.

3. VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS

3.1. Información sobre el método

- A. El método o los métodos deben hacer referencia a todas las etapas metodológicas necesarias para analizar el material para alimentos y piensos pertinente con arreglo al artículo 5, apartado 3, letra i), y el artículo 17, apartado 3, letra i), del Reglamento (CE) n° 1829/2003.

En relación con un material concreto para alimentos o piensos, las etapas metodológicas deberán incluir los métodos de extracción de ADN y la posterior cuantificación en un sistema de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en tiempo real. En tal caso, la totalidad del proceso, desde la extracción hasta la técnica de RCP constituirá un método. El solicitante deberá aportar información sobre todo el método.

- B. Se permitirá al solicitante hacer referencia a protocolos validados, si están disponibles y son adecuados, para módulos de métodos utilizados en el procedimiento analítico, como un protocolo de extracción de ADN a partir de una matriz determinada.

En tal caso, el solicitante deberá aportar datos experimentales procedentes de una validación interna en la que el módulo metodológico se haya aplicado con éxito en el contexto de la solicitud de autorización.

⁽¹⁾ <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>

- C. El solicitante deberá demostrar que el método o los métodos se ajustan a los requisitos siguientes:
1. El método o los métodos deberán ser específicos para el evento de transformación (en lo sucesivo denominados «específicos del evento») y, por tanto, solo serán funcionales con el organismo modificado genéticamente o el producto basado en la modificación genética considerado y no cuando se apliquen a otros eventos de transformación ya autorizados; de lo contrario el método no podrá aplicarse para la detección/identificación/cuantificación inequívoca. Esto deberá demostrarse mediante una selección de eventos de transformación transgénicos autorizados no objetivo y sus homólogos convencionales. Estos ensayos deberán incluir eventos de transformación estrechamente relacionados.
 2. El método o los métodos deberán ser aplicables a las muestras del alimento o pienso, a las muestras de control y al material de referencia certificado.
 3. El solicitante deberá tomar en consideración los documentos siguientes para elaborar el método de detección:
 - a) Productos alimenticios. Métodos de análisis para la detección de organismos genéticamente modificados y productos derivados. Requisitos generales y definiciones: ISO 24276.
 - b) Productos alimenticios. Métodos de análisis para la detección de organismos modificados genéticamente y productos derivados. Extracción de ácidos nucleicos: ISO 21571.
 - c) Productos alimenticios. Métodos de análisis para la detección de organismos modificados genéticamente y productos derivados. Métodos cuantitativos basados en ácidos nucleicos: ISO 21570.
 - d) Productos alimenticios. Métodos de análisis para la detección de organismos modificados genéticamente y productos derivados. Métodos cualitativos basados en ácidos nucleicos: proyecto de norma europea ISO 21569.
 4. El método también deberá tener en cuenta los requisitos más detallados expuestos en los criterios comunes fijados por el LRUE y la Red Europea de Laboratorios OMG en relación con los requisitos mínimos de rendimiento de los métodos de análisis para los ensayos de OMG. Estos criterios forman parte de las orientaciones facilitadas por el LRUE.
- D. A efectos de la aplicación del artículo 5, apartado 3, letra i), y el artículo 17, apartado 3, letra i), del Reglamento (CE) nº 1829/2003, el solicitante deberá facilitar el método o métodos cuantitativos de detección, específicos del evento, del material modificado genéticamente. El solicitante deberá analizar la validez y las limitaciones de los métodos de detección en los distintos tipos de alimentos y piensos (las distintas matrices) que está previsto comercializar.
- E. El solicitante deberá facilitar una descripción completa y detallada del método.
- El solicitante deberá precisar claramente los puntos siguientes:
1. Base científica: El solicitante deberá proporcionar una perspectiva general de los principios en los que se basa el método. Esta perspectiva general deberá incluir referencias a publicaciones científicas pertinentes.
 2. Ámbito de aplicación del método: El solicitante deberá indicar la matriz o matrices (por ejemplo, alimentos elaborados o materias primas), el tipo de muestras y la gama porcentual a la que podrá aplicarse el método.
 3. Características operativas del método: Deberá especificarse el equipo necesario para la aplicación del método, tanto para el análisis en sí como para la preparación de la muestra. Deberá constar también toda información adicional sobre cualquier aspecto específico que sea determinante para la aplicación del método.
 4. Protocolo: El solicitante deberá facilitar un protocolo optimizado completo del método. El protocolo deberá recoger todos los datos necesarios para transferir y aplicar el método de manera independiente en otros laboratorios.
 5. Deberá describirse con todo detalle un modelo de predicción (o una herramienta similar) necesario para interpretar los resultados y extraer conclusiones. El solicitante dará instrucciones para la correcta aplicación del modelo.
 6. El solicitante facilitará los sistemas de reproducción que deban aplicarse para la producción de los alimentos y piensos modificados genéticamente y su impacto en la interpretación de los resultados.

3.2. Información sobre los ensayos del método llevados a cabo por el solicitante

- A. El solicitante deberá facilitar todos los datos disponibles y pertinentes sobre la optimización y los ensayos del método. Dichos datos y resultados deben presentarse, en la medida de lo posible y cuando proceda, utilizando los parámetros de rendimiento a los que se hace referencia en el punto 3.1.C.4. El solicitante deberá aportar también un resumen de los ensayos llevados a cabo y de los principales resultados, así como todos los datos, incluidos los valores aberrantes.
- B. El solicitante deberá asegurarse de que la información proporcionada demuestra la validez del método en cuanto a su transferibilidad entre laboratorios. Para ello, el solicitante deberá presentar los resultados de los ensayos del método llevados a cabo, como mínimo, por un laboratorio distinto de aquel que haya elaborado el método.
- C. El solicitante deberá facilitar la información sobre la elaboración y la optimización del método que se especifica a continuación:
- 1) parejas de cebadores y sonda, si procede; se debe justificar cómo y por qué se ha seleccionado la pareja de cebadores propuesta;
 - 2) ensayos de estabilidad; se presentarán resultados experimentales obtenidos del ensayo del método con distintas variedades vegetales;
 - 3) especificidad; se presentará la secuencia completa del inserto o insertos en un formato electrónico normalizado, junto con las parejas de base de las secuencias hospedadoras flanqueadoras, a fin de permitir al LRUE evaluar la especificidad del método propuesto realizando búsquedas de homología en una base de datos moleculares;
 - 4) precisión; la desviación típica de la repetibilidad relativa deberá ser inferior o igual al 25 % de la fracción de masa durante toda la gama dinámica del método.
- D. Además de la información requerida en las secciones A, B y C, el solicitante deberá facilitar la información relativa a los ensayos que se especifica a continuación:
- 1) laboratorios participantes, tiempo del análisis y descripción a grandes rasgos del modelo experimental, incluidos los datos relativos al número de series, muestras, repeticiones, etc.;
 - 2) descripción de las muestras del laboratorio (por ejemplo, tamaño, calidad, fecha de la toma de muestras), controles positivos y negativos, así como material de referencia certificado, plásmidos y equivalentes utilizados;
 - 3) descripción de los enfoques seguidos para analizar los resultados y los valores aberrantes de los ensayos;
 - 4) todas las particularidades observadas durante los ensayos;
 - 5) referencias a la literatura o a las disposiciones técnicas pertinentes utilizadas en los ensayos.

3.3. Muestras de los alimentos y piensos y sus muestras de control

A fin de aplicar lo dispuesto en el artículo 5, apartado 3, letra j), y el artículo 17, apartado 3, letra j), del Reglamento (CE) n° 1829/2003, el solicitante deberá facilitar, además de la información indicada en los puntos 1, 2 y 3 del presente anexo, muestras de los alimentos y piensos y sus muestras de control, del tipo y en la cantidad que determine el LRUE para la solicitud de autorización específica.

La información que acompañe a las muestras de control deberá incluir datos sobre la reproducción de la planta que se haya utilizado para la producción de las muestras de control y sobre la cigosidad del inserto o insertos.

El solicitante podrá utilizar la misma materia prima para la producción de material de referencia certificado y para la producción de muestras de control.

4. MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO

El material de referencia certificado deberá ser producido de conformidad con la Guía ISO 34 (requisitos generales para la competencia de los productores de material de referencia) y por un productor acreditado con arreglo a dicha Guía.

El solicitante deberá informar sobre el lugar donde se puede acceder al material de referencia certificado. Esta información irá acompañada de información adecuada que demuestre que el material de referencia certificado seguirá estando disponible durante el período de validez de la autorización. En cuanto a la verificación y la asignación de valores, deberá utilizarse un método que haya sido debidamente validado (véase la norma ISO/IEC 17025: Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración).

Las incertidumbres deberán calcularse de acuerdo con la Guía ISO para la Expresión de la Incertidumbre en la Medición.

Las características principales de estas disposiciones técnicas internacionalmente aceptadas son las siguientes:

1. Recipientes de material de referencia modificado genéticamente:

- a) el recipiente del material de referencia modificado genéticamente (frascos, viales, ampollas, etc.) deberá estar cerrado herméticamente y no podrá contener una cantidad de material inferior a la declarada;
- b) se deberá garantizar la conmutabilidad del material de referencia modificado genéticamente;
- c) el embalaje deberá ser adecuado para la utilización prevista;
- d) el etiquetado deberá estar bien presentado y ser de buena calidad.

2. Ensayos de homogeneidad:

- a) las muestras deberán tener una homogeneidad adecuada;
- b) se deberá examinar la homogeneidad entre recipientes;
- c) deberá justificarse toda posible heterogeneidad entre recipientes en el cálculo de la incertidumbre global del material de referencia; este requisito se aplicará aun cuando no se haya detectado ninguna variación estadísticamente significativa entre los recipientes; en este caso, la incertidumbre global deberá incluir la variación del método o la variación real calculada entre los recipientes (la que sea mayor de las dos).

3. Ensayos de estabilidad:

- a) las muestras deberán tener una estabilidad adecuada;
- b) la estabilidad debe demostrarse positivamente mediante una extrapolación estadística adecuada para que la vida útil del material de referencia modificado genéticamente esté dentro de la incertidumbre declarada; la incertidumbre relacionada con esta demostración forma parte de la incertidumbre calculada del material de referencia; los valores asignados solo son válidos durante un período de tiempo limitado y deberán estar sujetos a un seguimiento de la estabilidad.

4. Caracterización de los lotes:

1. Los métodos utilizados para la verificación y la certificación deberán:

- a) aplicarse en condiciones válidas desde el punto de vista metrológico;
- b) haber sido debidamente validados desde el punto de vista técnico antes de su utilización;
- c) presentar una precisión y una exactitud compatibles con la incertidumbre objetivo.

2. Cada serie de mediciones deberá:

- a) ser trazable hasta las referencias declaradas;
- b) ir acompañada de una declaración de incertidumbre siempre que sea posible.

3. Los laboratorios participantes deberán:

- a) contar con la competencia exigida para la ejecución de la tarea;

- b) ser capaces de garantizar la trazabilidad hasta las referencias declaradas exigidas;
- c) ser capaces de calcular su incertidumbre en la medición;
- d) disponer de un sistema de aseguramiento de la calidad suficiente y adecuado.

5. Almacenamiento final:

1. A fin de evitar la degradación después de la producción de las muestras, todas ellas deberán almacenarse en las condiciones indicadas para el almacenamiento final del material de referencia certificado modificado genéticamente antes de que se inicien las mediciones.
2. De no ser así, deberán transportarse de puerta a puerta manteniéndolas en todo momento en unas condiciones de almacenamiento para las cuales se haya demostrado que no influyen en los valores asignados.

6. Establecimiento de un certificado para el material de referencia certificado:

Se debe expedir un certificado complementado por un informe de certificación, que incluya toda la información pertinente y necesaria para el usuario.

El certificado y el informe deberán estar disponibles cuando se distribuya el material de referencia certificado modificado genéticamente.

La documentación que acompañe al material de referencia certificado deberá incluir información sobre la reproducción de la planta que se ha utilizado para la producción del material de referencia certificado y sobre la cigosidad de los insertos.

El valor certificado del contenido en OMG se facilitará en fracción de masa y, en su caso, en número de copias por equivalente del genoma haploide.

Los valores certificados (como la cantidad de material modificado genéticamente expresada en fracción de masa) deberán ser trazables hasta las referencias declaradas e ir acompañados de una declaración de incertidumbre ampliada válida para toda la vida útil del material de referencia certificado modificado genéticamente.
