

REGLAMENTO (UE) 2022/1439 DE LA COMISIÓN**de 31 de agosto de 2022****por el que se modifica el Reglamento (UE) n.º 283/2013 en lo que se refiere a la información que debe presentarse en relación con las sustancias activas y a los requisitos específicos sobre datos aplicables a los microorganismos****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n.º 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las Directivas 79/117/CEE y 91/414/CEE del Consejo ⁽¹⁾, y en particular su artículo 78, apartado 1, letra b),

Considerando lo siguiente:

- (1) El Reglamento (UE) n.º 283/2013 de la Comisión ⁽²⁾ establece los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas. Tales requisitos se establecen para las sustancias activas químicas en la parte A del anexo de dicho Reglamento y para las sustancias activas que son microorganismos, en la parte B de ese anexo; en la parte introductoria del mismo anexo se establecen requisitos comunes.
- (2) La Estrategia «De la granja a la mesa» para un sistema alimentario justo, saludable y respetuoso con el medio ambiente ⁽³⁾ busca reducir la dependencia de los productos fitosanitarios químicos y el uso de tales productos, en particular facilitando la comercialización de sustancias activas biológicas, como los microorganismos. Para alcanzar esos objetivos es necesario especificar los requisitos sobre datos relativos a los microorganismos teniendo en cuenta los conocimientos científicos y técnicos más recientes, que han evolucionado significativamente.
- (3) Los conocimientos científicos actualmente disponibles sobre los metabolitos producidos por los microorganismos permiten comprender mejor el papel que esos metabolitos desempeñan en el modo de acción de los microorganismos que los producen. Teniendo en cuenta que los metabolitos producidos por los microorganismos son sustancias químicas, su posible contribución al modo de acción puede dar lugar a incertidumbre jurídica sobre si las solicitudes deben cumplir los requisitos establecidos en la parte A de dicho anexo, relativa a las sustancias activas químicas, o en su parte B, que trata los microorganismos. Por lo tanto, debe modificarse la introducción del anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013 para especificar mejor, en función de las propiedades de las sustancias activas, y en particular de los metabolitos producidos por los microorganismos, si las solicitudes deben cumplir los requisitos establecidos en la parte A de ese anexo o en su parte B.
- (4) Dado que los microorganismos son organismos vivos, es necesario un enfoque específico, diferente del que se adopta con las sustancias químicas, para tener también en cuenta los nuevos conocimientos científicos que han surgido sobre la biología de los microorganismos. Esos conocimientos científicos consisten en nueva información sobre las principales características de los microorganismos, como su patogenicidad e infectividad, la posible producción de metabolitos preocupantes y la capacidad de transferir genes de resistencia a los antimicrobianos a otros microorganismos que son patógenos y aparecen en ambientes europeos, que puede afectar a la efectividad de los antimicrobianos utilizados en la medicina humana o veterinaria.

⁽¹⁾ DO L 309 de 24.11.2009, p. 1.

⁽²⁾ Reglamento (UE) n.º 283/2013 de la Comisión, de 1 de marzo de 2013, que establece los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas, de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios (DO L 93 de 3.4.2013, p. 1).

⁽³⁾ Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones titulada «Estrategia “De la granja a la mesa” para un sistema alimentario justo, saludable y respetuoso con el medio ambiente» [COM (2020) 381 final, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1590404602495&uri=CELEX%3A52020DC0381>].

- (5) El estado actual de los conocimientos científicos sobre los microorganismos permite un enfoque mejor y más específico para su evaluación, basado en su modo de acción y las características ecológicas de las respectivas especies y, en su caso, de las respectivas cepas de microorganismos. Esos conocimientos científicos, que permiten una evaluación de riesgos más específica, deben tenerse en cuenta al evaluar los riesgos que plantean las sustancias activas que son microorganismos.
- (6) A fin de reflejar mejor los últimos avances científicos y las propiedades biológicas específicas de los microorganismos, manteniendo al mismo tiempo un nivel elevado de protección de la salud humana y animal y del medio ambiente, es necesario adaptar en consecuencia los requisitos sobre datos vigentes.
- (7) En general, los microorganismos de uso fitosanitario son activos contra un grupo concreto de plagas, y sus modos de acción específicos pueden no ser relevantes por sí mismos en cuanto a sus efectos en la salud humana y animal. Pueden producir metabolitos que requieran una evaluación específica de la exposición y los riesgos. Su especificidad en cuanto al espectro de hospedadores puede limitar el riesgo de efectos persistentes en organismos no objetivo, en comparación con las sustancias químicas, reduciendo también la pertinencia de los ensayos con animales para establecer su perfil patógeno. Todas estas características específicas de los microorganismos son importantes para diferenciar la manera de efectuar la evaluación de riesgos de los microorganismos de la que se efectúa actualmente con las sustancias químicas. Procede, por tanto, modificar la parte B del anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013 para actualizar los requisitos sobre datos atendiendo a los últimos avances científicos y adaptarlos a las propiedades biológicas específicas de los microorganismos.
- (8) El título actual de la parte B del anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013 se refiere a los microorganismos, incluidos los virus. Sin embargo, en el artículo 3, punto 15, del Reglamento (CE) n.º 1107/2009 ya se definen los microorganismos, y la definición incluye los virus. Por lo tanto, conviene adaptar ese título para que sea coherente con el artículo 3, punto 15, de dicho Reglamento.
- (9) Debe introducirse una definición de «agente de control de plagas microbiano fabricado (MPCA fabricado)», puesto que determinados ensayos deben realizarse utilizando una muestra del MPCA fabricado, en lugar de utilizar la sustancia activa u otros componentes del MPCA fabricado después de su purificación. Es efectivamente más adecuado referirse, con un término único, al microorganismo fabricado y a los componentes incluidos en el lote de fabricación que podrían tener importancia para la evaluación de riesgos, como los microorganismos contaminantes relevantes y las impurezas relevantes.
- (10) Han surgido nuevos conocimientos científicos sobre la capacidad de los microorganismos para transferir genes de resistencia a los antimicrobianos a otros microorganismos que son patógenos y aparecen en ambientes europeos, que puede afectar a la efectividad de los antimicrobianos utilizados en la medicina humana o veterinaria. Estos nuevos conocimientos científicos permiten un enfoque mejor y más específico para evaluar qué genes que codifican la resistencia a los antimicrobianos pueden transferirse a otros microorganismos y cuáles son los antimicrobianos relevantes para la medicina humana o veterinaria. Por otra parte, la Estrategia «De la granja a la mesa» de la Unión Europea ha establecido objetivos relacionados con la resistencia a los antimicrobianos. Por tanto, es necesario hacer más específicos los requisitos sobre datos, de modo que se apliquen los últimos conocimientos científicos y técnicos sobre la transferibilidad de la resistencia a los antimicrobianos y sea posible evaluar si la sustancia activa podría tener efectos nocivos en la salud humana o animal, como se establece en los criterios de aprobación del artículo 4 del Reglamento (CE) n.º 1107/2009.
- (11) Conviene dejar que transcurra un período razonable antes de que los requisitos modificados sobre datos sean aplicables, a fin de que los solicitantes se preparen para cumplirlos.
- (12) Para permitir que los Estados miembros y las partes interesadas se preparen para cumplir los nuevos requisitos, conviene establecer medidas transitorias relativas a los datos presentados con las solicitudes de aprobación, renovación de la aprobación o modificación de las condiciones de aprobación de las sustancias activas que son microorganismos, y a los datos presentados con las solicitudes de autorización, renovación de la autorización o modificación de la autorización de los productos fitosanitarios que contienen sustancias activas que son microorganismos.

- (13) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Vegetales, Animales, Alimentos y Piensos.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Modificaciones del Reglamento (UE) n.º 283/2013

El anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013 se modifica como sigue:

- 1) La introducción se sustituye por el texto del anexo I del presente Reglamento.
- 2) La parte B se sustituye por el texto del anexo II del presente Reglamento.

Artículo 2

Medidas transitorias aplicables a determinados procedimientos relativos a las sustancias activas que son microorganismos

1. Los solicitantes podrán presentar datos de conformidad con la parte B del anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013, en su versión anterior a las modificaciones introducidas por el presente Reglamento, en los siguientes casos:
 - a) en los procedimientos relativos a la aprobación, o a la modificación de la aprobación, de una sustancia activa que sea un microorganismo en cuyo marco los expedientes previstos en el artículo 8, apartados 1 y 2, del Reglamento (CE) n.º 1107/2009 hayan sido presentados antes del 21 de mayo de 2023;
 - b) en los procedimientos relativos a la renovación de la aprobación de una sustancia activa que sea un microorganismo cuando la solicitud de renovación contemplada en el artículo 5 del Reglamento de Ejecución (UE) 2020/1740 de la Comisión (*) haya sido presentada antes del 21 de mayo de 2023.
2. Cuando los solicitantes opten por aplicar la opción prevista en el apartado 1, lo especificarán por escrito en el momento de presentar la solicitud. Esta elección será irrevocable para el procedimiento correspondiente.

Artículo 3

Medidas transitorias aplicables a determinados procedimientos relativos a los productos fitosanitarios que contienen sustancias activas que son microorganismos

1. Para la autorización de productos fitosanitarios, en el sentido del Reglamento (CE) n.º 1107/2009, que contengan una o varias sustancias activas que son microorganismos, si los expedientes han sido presentados de conformidad con el artículo 2 del presente Reglamento o no se ha adoptado una decisión sobre la renovación de la aprobación de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 1107/2009 sobre la base de la parte B del anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013, modificado por el presente Reglamento, los solicitantes:
 - a) deberán presentar los datos de conformidad con la parte B del anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013, en su versión anterior a las modificaciones introducidas por el presente Reglamento, salvo que actúen de conformidad con la letra b) del presente apartado;
 - b) podrán optar, a partir del 21 de noviembre de 2022, por presentar los datos de conformidad con la parte B del anexo del Reglamento (UE) n.º 283/2013, modificado por el presente Reglamento.
2. Cuando los solicitantes opten por aplicar la opción prevista en el apartado 1, letra b), lo especificarán por escrito al presentar la solicitud. Esta elección será irrevocable para el procedimiento en cuestión.

(*) Reglamento de Ejecución (UE) 2020/1740 de la Comisión, de 20 de noviembre de 2020, por el que se establecen las disposiciones necesarias para la aplicación del procedimiento de renovación de la aprobación de las sustancias activas de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se deroga el Reglamento de Ejecución (UE) n.º 844/2012 de la Comisión (DO L 392 de 23.11.2020, p. 20).

*Artículo 4***Entrada en vigor y aplicación**

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 21 de noviembre de 2022.

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

Hecho en Bruselas, el 31 de agosto de 2022.

Por la Comisión
La Presidenta
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO I

«INTRODUCCIÓN

Información que debe aportarse y generación y presentación de esa información

Se presentará un expediente de conformidad con la parte A si la sustancia activa es:

- a) una sustancia química (incluidos los semioquímicos y los extractos de material biológico), o
- b) un metabolito producido por un microorganismo, en caso de que:
 - el metabolito sea purificado a partir del microorganismo; o
 - el metabolito no sea purificado a partir de un microorganismo productor que ya no es capaz de replicarse ni de transferir material genético.

Se presentará un expediente de conformidad con la parte B si la sustancia activa es:

- a) un microorganismo, de una sola cepa o una combinación de cepas definida cualitativamente tal como aparecen de forma natural o por fabricación, o
- b) un microorganismo, de una sola cepa o una combinación de cepas definida cualitativamente tal como aparecen de forma natural o por fabricación, y uno o varios metabolitos producidos por el microorganismo sobre los que se alega que forman parte de la acción fitosanitaria (es decir, cuando la aplicación de los metabolitos purificados a partir del microorganismo no causaría la acción fitosanitaria alegada).

1. A los efectos del presente anexo, se aplicarán las siguientes definiciones:

- 1) **“eficacia”**: medida del efecto global de la aplicación de un producto fitosanitario en el sistema agrícola en el que se utiliza (incluidos los efectos positivos del tratamiento en la realización de la actividad fitosanitaria deseada y los efectos negativos, como el desarrollo de resistencias, la fitotoxicidad o la reducción del rendimiento cualitativo o cuantitativo);
- 2) **“impureza relevante”**: impureza química que es preocupante para la salud humana, la salud animal o el medio ambiente;
- 3) **“efectividad”**: capacidad del producto fitosanitario para producir un efecto positivo en relación con la actividad fitosanitaria deseada;
- 4) **“toxicidad”**: grado de lesión o daño para un organismo causado por una toxina o una sustancia tóxica;
- 5) **“toxina”**: sustancia que se produce en células u organismos vivos y es capaz de lesionar o dañar a un organismo vivo.

La información presentada deberá cumplir los requisitos establecidos en los puntos 1.1 a 1.14.

- 1.1. La información será suficiente para evaluar los riesgos previsibles, tanto inmediatos como a largo plazo, que pueda entrañar la sustancia activa para las personas, en especial los grupos vulnerables, para los animales y para el medio ambiente, y contener al menos los datos y los resultados de los estudios a los que se hace referencia en el presente anexo.
- 1.2. Se incluirá toda la información, incluidos todos los datos conocidos, sobre los posibles efectos nocivos de la sustancia activa, sus metabolitos y sus impurezas para la salud humana y animal, o sobre su posible presencia en las aguas subterráneas.
- 1.3. Se incluirá toda la información, incluidos todos los datos conocidos, sobre los posibles efectos inaceptables de la sustancia activa, sus metabolitos y sus impurezas para el medio ambiente, los vegetales y los productos vegetales.
- 1.4. La información incluirá todos los datos pertinentes procedentes de la bibliografía científica de acceso libre y arbitrada acerca de la sustancia activa, sus metabolitos relevantes y, cuando proceda, sus productos de degradación o reacción, y acerca de los productos fitosanitarios que la contengan, y que se refieran a los efectos secundarios en la salud humana y animal, el medio ambiente y las especies no objetivo. Deberá proporcionarse un resumen de esos datos.

- 1.5. La información incluirá un informe completo y sin sesgo de los estudios efectuados, así como una descripción completa de esos estudios. No se exigirá tal información cuando se presente una justificación que demuestre que:
- a) no es necesaria debido a la naturaleza del producto fitosanitario o de sus usos propuestos, o no lo es desde un punto de vista científico; o
 - b) es técnicamente imposible aportarla.
- 1.6. Se informará sobre la utilización simultánea de la sustancia activa como biocida o en medicina veterinaria. Si el solicitante de la aprobación de la sustancia activa incluida en el producto fitosanitario es también el responsable de la notificación de la sustancia activa como biocida o como medicamento veterinario, deberá aportarse un resumen de todos los datos pertinentes presentados para la aprobación del biocida o el medicamento veterinario. Cuando proceda, ese resumen incluirá los valores de referencia toxicológicos y las propuestas de límites máximos de residuos, teniendo en cuenta la posible exposición acumulativa debida a usos diferentes de la misma sustancia, sobre la base de métodos científicos aceptados por las autoridades competentes de la Unión, junto con información sobre los residuos, los datos toxicológicos y el uso del producto fitosanitario. Si el solicitante de la aprobación de la sustancia activa incluida en el producto fitosanitario no es el responsable de la notificación de la sustancia activa como biocida o como medicamento veterinario, deberá aportarse un resumen de todos los datos disponibles.
- 1.7. Cuando proceda, la información se generará utilizando métodos de ensayo que figuren en la lista contemplada en el punto 6.
- En ausencia de directrices de ensayo adecuadas, validadas a nivel internacional o nacional, se utilizará el protocolo de ensayo debatido con las autoridades competentes de la Unión y aceptado por ellas. Cualquier divergencia con respecto a estas directrices de ensayo deberá describirse y justificarse.
- 1.8. La información deberá contener una descripción completa de los métodos de ensayo utilizados.
- 1.9. La información incluirá una lista de los criterios de valoración aplicables a la sustancia activa, cuando proceda.
- 1.10. Cuando proceda, la información se generará de conformidad con la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾.
- 1.11. La información sobre la sustancia activa, junto con la información relativa a uno o varios productos fitosanitarios que la contengan y con la información, si procede, relativa a los protectores, sinérgicos y otros componentes del producto fitosanitario, deberá ser suficiente para:
- a) permitir evaluar los riesgos para las personas asociados con la manipulación y el uso de productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa;
 - b) en el caso de las sustancias activas químicas: permitir evaluar los riesgos para la salud humana y animal derivados de los residuos de la sustancia activa y de sus metabolitos relevantes, impurezas y, en su caso, productos de degradación y reacción que queden en el agua, el aire, los alimentos y los piensos;
 - c) en el caso de las sustancias activas que son microorganismos: permitir evaluar los riesgos para la salud humana y animal derivados de los residuos de los metabolitos preocupantes en el agua, el aire, los alimentos y los piensos;
 - d) en el caso de las sustancias activas químicas: prever la distribución, el destino y el comportamiento en el medio ambiente de la sustancia activa y los metabolitos y productos de degradación y reacción, cuando tengan importancia toxicológica o medioambiental, así como las evoluciones temporales correspondientes;
 - e) permitir una evaluación del impacto en especies no objetivo (de flora y fauna) que con probabilidad estén expuestas a la sustancia activa, sus metabolitos relevantes y, cuando proceda, sus productos de degradación y reacción, cuando tengan importancia toxicológica, patogénica o medioambiental, incluido el impacto en su comportamiento; el impacto podrá ser el resultado de una exposición única, prolongada o repetida, y podrá ser directo o, cuando proceda, indirecto, reversible o irreversible;

⁽¹⁾ 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 científico (DO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

- f) evaluar el impacto en la biodiversidad y en el ecosistema;
- g) determinar las especies y poblaciones no objetivo para las que plantee riesgos una posible exposición;
- h) permitir una evaluación de los riesgos a corto y largo plazo para poblaciones, comunidades y procesos de las especies no objetivo;
- i) clasificar la sustancia activa química atendiendo a su peligro de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾;
- j) especificar los pictogramas, las palabras de advertencia, así como las indicaciones de peligro y los consejos de prudencia pertinentes, que deben utilizarse en las etiquetas a fin de proteger la salud humana y animal, las especies no objetivo y el medio ambiente;
- k) fijar, cuando proceda, una ingesta diaria admisible (IDA) para las personas;
- l) fijar, cuando proceda, niveles aceptables de exposición del operario (NAEO);
- m) fijar, cuando proceda, una dosis aguda de referencia (DARf) para las personas;
- n) determinar los primeros auxilios pertinentes y las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas que deben aplicarse en caso de intoxicación o infección humana;
- o) en el caso de las sustancias activas químicas: establecer la composición isomérica y la posible conversión metabólica de los isómeros, si procede;
- p) establecer definiciones de residuo apropiadas para la evaluación de riesgos, si procede;
- q) establecer definiciones de residuo apropiadas con fines de seguimiento y garantía de cumplimiento, si procede;
- r) permitir evaluar los riesgos de la exposición de los consumidores, incluidos, cuando proceda, los riesgos acumulativos que se derivan de la exposición a más de una sustancia activa;
- s) permitir una estimación de la exposición de operarios, trabajadores, residentes y circunstantes, incluida, cuando proceda, la exposición acumulativa a más de una sustancia activa;
- t) establecer, si procede, límites máximos de residuos y factores de concentración o dilución de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾;
- u) permitir una evaluación de la naturaleza y la amplitud de los riesgos para las personas, los animales (las especies normalmente alimentadas y mantenidas por las personas, o los animales destinados a la producción de alimentos) y los riesgos para otras especies de vertebrados no objetivo;
- v) señalar las medidas necesarias para mitigar los riesgos detectados para la salud humana y animal, el medio ambiente o las especies no objetivo;
- w) en el caso de las sustancias activas químicas: decidir si la sustancia activa debe o no considerarse un contaminante orgánico persistente (COP), una sustancia persistente, bioacumulativa y tóxica (PBT) o una sustancia muy persistente y muy bioacumulativa (mPmB), de conformidad con los criterios establecidos en el anexo II del Reglamento (CE) n.º 1107/2009;
- x) decidir si la sustancia activa ha de aprobarse o no;
- y) en el caso de las sustancias activas químicas: decidir si la sustancia activa debe o no considerarse candidata a la sustitución, de conformidad con los criterios establecidos en el anexo II del Reglamento (CE) n.º 1107/2009;
- z) decidir si la sustancia activa debe o no considerarse de bajo riesgo, de conformidad con los criterios establecidos en el anexo II del Reglamento (CE) n.º 1107/2009;
- aa) especificar las condiciones o restricciones que deben estar asociadas con la aprobación.

⁽²⁾ Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n.º 1907/2006 (DO L 353 de 31.12.2008, p. 1).

⁽³⁾ Reglamento (CE) n.º 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de febrero de 2005, relativo a los límites máximos de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal y que modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo (DO L 70 de 16.3.2005, p. 1).

- 1.12. Cuando proceda, los ensayos deberán ser diseñados y los datos analizados utilizando métodos estadísticos apropiados. Los detalles del análisis estadístico se comunicarán de forma transparente.
- 1.13. Los cálculos de la exposición se remitirán a los métodos científicos aceptados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, si están disponibles. La utilización de otros métodos deberá justificarse.
- 1.14. Con respecto a cada sección del presente anexo deberá presentarse un resumen de todos los datos e informaciones y de la evaluación realizada. El resumen incluirá una evaluación detallada y crítica conforme a lo dispuesto en el artículo 4 del Reglamento (CE) n.º 1107/2009.

2. Los requisitos establecidos en el presente anexo constituyen el conjunto mínimo de datos que deben presentarse. Los Estados miembros podrán establecer requisitos adicionales a nivel nacional para abordar circunstancias específicas, escenarios de exposición específicos y pautas de uso específicas diferentes de las consideradas para la aprobación. El solicitante prestará una atención cuidadosa a las condiciones medioambientales, climáticas y agronómicas cuando se establezcan ensayos sujetos a la aprobación del Estado miembro en el que se haya presentado la solicitud.

3. Buenas prácticas de laboratorio (BPL)

3.1. Los ensayos y análisis deberán realizarse con arreglo a los principios establecidos en la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁴⁾, en los casos en que los ensayos se efectúen con el fin de obtener datos sobre las propiedades o la seguridad para la salud humana o animal o para el medio ambiente.

3.2. No obstante lo dispuesto en el punto 3.1:

- a) en el caso de las sustancias activas que sean microorganismos, los ensayos y análisis realizados para obtener datos sobre sus propiedades y seguridad en relación con aspectos que no sean la salud humana podrán ser efectuados por instalaciones u organizaciones de ensayo oficiales o reconocidas oficialmente que cumplan, como mínimo, los requisitos establecidos en los puntos 3.2 y 3.3 de la introducción del anexo del Reglamento (UE) n.º 284/2013 de la Comisión ⁽⁵⁾;
- b) en el caso de los ensayos y análisis efectuados para obtener datos relativos a cultivos menores exigidos en la parte A, puntos 6.3 y 6.5.2:
 - la fase de campo podrá haber sido efectuada por instalaciones u organizaciones de ensayo oficiales o reconocidas oficialmente que cumplan los requisitos establecidos en los puntos 3.2 y 3.3 de la introducción del anexo del Reglamento (UE) n.º 284/2013;
 - la fase analítica, si no se realiza conforme a los principios de buenas prácticas de laboratorio (“principios BPL”), deberá ser efectuada por laboratorios acreditados para el método pertinente con arreglo a la norma europea EN ISO/IEC 17025 “Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración”;
- c) los estudios efectuados antes de la aplicación del presente Reglamento, aunque no se ajusten plenamente a los principios BPL o a los métodos de ensayo actuales, podrán integrarse en la evaluación si se llevaron a cabo de acuerdo con directrices de ensayo validadas científicamente, de manera que se evite la repetición de ensayos con animales, especialmente en los estudios de carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción; esta excepción a lo dispuesto en el punto 3.1 se aplicará, en particular, a los estudios con especies de vertebrados.

4. Material de ensayo

4.1. Deberá proporcionarse una descripción detallada (especificación) del material de ensayo utilizado. En los ensayos que se hagan utilizando la sustancia activa, el material de ensayo utilizado deberá ajustarse a la especificación empleada en la fabricación de los productos fitosanitarios que vayan a autorizarse, excepto cuando se trate de material radiomarcado o la sustancia activa química purificada.

⁽⁴⁾ 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 (DO L 50 de 20.2.2004, p. 44).

⁽⁵⁾ Reglamento (UE) n.º 284/2013 de la Comisión, de 1 de marzo de 2013, que establece los requisitos sobre datos aplicables a los productos fitosanitarios, de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios (DO L 93 de 3.4.2013, p. 85).

- 4.2. Cuando se efectúen estudios utilizando una sustancia activa fabricada en el laboratorio o en un sistema de producción en planta piloto, los estudios deberán repetirse utilizando la sustancia activa fabricada, a menos que el solicitante muestre que el material de ensayo utilizado es esencialmente el mismo a efectos de ensayo y evaluación toxicológicos, patológicos, ecotoxicológicos, medioambientales y de residuos. En caso de incertidumbre, deberán presentarse estudios de extrapolación que sirvan para decidir si es necesario repetir los estudios.
 - 4.3. Cuando se efectúen estudios utilizando una sustancia activa de pureza diferente o que contenga impurezas diferentes o niveles de impurezas diferentes con respecto a la especificación técnica, o cuando la sustancia activa sea una mezcla de componentes, la importancia de esas diferencias deberá abordarse con una argumentación fáctica o científica. En caso de incertidumbre, deberán presentarse estudios adecuados que utilicen la sustancia activa fabricada para la producción comercial, de modo que sirvan de base para tomar una decisión.
 - 4.4. En caso de estudios en los que la administración se prolongue durante un período determinado (por ejemplo, estudios de administración repetida), se utilizará el mismo lote de sustancia activa, si su estabilidad lo permite. Cuando un estudio implique el uso de dosis diferentes, deberá indicarse la relación entre la dosis y los efectos adversos.
 - 4.5. En el caso de las sustancias activas químicas, cuando los ensayos se efectúen utilizando una sustancia activa química purificada (≥ 980 g/kg) de la especificación declarada, la pureza de ese material de ensayo deberá ser la máxima que permita la mejor tecnología disponible, y deberá indicarse. Deberá proporcionarse una justificación en los casos en los que el grado de pureza alcanzado sea inferior a 980 g/kg. Tal justificación deberá demostrar que se han agotado todas las posibilidades razonables y viables desde el punto de vista técnico para la producción de la sustancia activa química purificada.
 - 4.6. En el caso de las sustancias activas químicas, cuando se utilice material de ensayo radiomarcado de la sustancia activa química, los radiomarcadores deberán colocarse en lugares (uno o varios, según sea necesario) que faciliten la elucidación de las vías metabólicas y de transformación y la investigación de la distribución de la sustancia activa y de sus metabolitos y productos de reacción y degradación.
 5. **Ensayos en vertebrados**
 - 5.1. Solo se efectuarán ensayos en vertebrados cuando no se disponga de ningún otro método validado. Entre los métodos alternativos se incluirán métodos *in vitro* o métodos *in silico*. También se fomentarán los métodos de reducción y refinamiento en los ensayos *in vivo*, a fin de reducir al mínimo el número de animales empleados.
 - 5.2. Al diseñar los métodos de ensayo deberán tenerse en cuenta los principios de sustitución, reducción y refinamiento del uso de vertebrados, en particular cuando se disponga de métodos validados adecuados para sustituir, reducir o refinar los ensayos con animales.
 - 5.3. Los diseños de los estudios se estudiarán cuidadosamente desde el punto de vista ético, teniendo en cuenta las posibilidades de reducción, refinamiento y sustitución de los ensayos con animales. Por ejemplo, si en un estudio se incluyen uno o varios grupos tratados o momentos adicionales de extracción de sangre, puede evitarse la necesidad de realizar otro estudio.
 6. A efectos de información y armonización, la lista de métodos de ensayo y de documentos orientativos pertinentes para la aplicación del presente Reglamento se publicará en el *Diario Oficial de la Unión Europea*. Esta lista se actualizará periódicamente.».
-

ANEXO II

«PARTE B

SUSTANCIAS ACTIVAS QUE SON MICROORGANISMOS

INTRODUCCIÓN A LA PARTE B

- i) La presente introducción a la parte B complementa la introducción del presente anexo con puntos específicos para las sustancias activas que son microorganismos.
- ii) A los efectos de la parte B, se aplicarán las siguientes definiciones:
- 1) **“cepa”**: variante genética de un organismo en su nivel taxonómico (especie) compuesto por los descendientes de un aislamiento único en cultivo puro de la matriz original (por ejemplo, el medio ambiente) y que suele estar formado por una sucesión de cultivos derivados en última instancia de una colonia única inicial;
 - 2) **“unidad formadora de colonias (UFC)”**: unidad de medida utilizada para estimar el número de células bacterianas o fúngicas de una muestra que tienen la capacidad de multiplicarse en condiciones de cultivo controladas, con la consecuencia de que una o varias células se reproducen y se multiplican para formar una sola colonia visible;
 - 3) **“Unidad internacional (UI)”**: cantidad de una sustancia que produce un efecto específico cuando se somete a ensayo con arreglo a un procedimiento biológico internacionalmente aceptado;
 - 4) **“Agente de control de plagas microbiano fabricado (MPCA fabricado)”**: resultado del proceso de fabricación del microorganismo o los microorganismos destinados a ser utilizados como sustancia activa en productos fitosanitarios que consta de los microorganismos y todos los aditivos, metabolitos (incluidos los metabolitos preocupantes), impurezas químicas (incluidas las impurezas relevantes), microorganismos contaminantes (incluidos los microorganismos contaminantes relevantes) y el medio agotado / fracción resto resultante del proceso de fabricación o, en el caso de procesos de fabricación continuos en los que no es posible una separación estricta entre la fabricación de los microorganismos y el proceso de producción del producto fitosanitario, una sustancia intermedia no aislada;
 - 5) **“aditivo”**: componente añadido a la sustancia activa durante su fabricación para preservar la estabilidad microbiana o facilitar la manipulación;
 - 6) **“pureza”**: contenido del microorganismo presente en el MPCA fabricado, expresado en una unidad pertinente, y contenido máximo de sustancias preocupantes en caso de que se detecten;
 - 7) **“microorganismo contaminante relevante”**: microorganismo patógeno o infeccioso presente involuntariamente en el MPCA fabricado;
 - 8) **“reserva de inóculos”**: cultivo iniciador de cepas microbianas utilizado para fabricar el MPCA fabricado o el producto fitosanitario final;
 - 9) **“medio agotado / fracción resto”**: fracción del MPCA fabricado consistente en materiales de base restantes o transformados, excluidos el microorganismo o microorganismos que son la sustancia activa, los metabolitos preocupantes, los aditivos, los microorganismos contaminantes relevantes y las impurezas relevantes;
 - 10) **“material de base”**: sustancias utilizadas en el proceso de fabricación del MPCA fabricado como sustrato o agente amortiguador;
 - 11) **“nicho ecológico”**: función ecológica y espacios físicos reales ocupados por una especie concreta dentro de la comunidad o el ecosistema;
 - 12) **“espectro de hospedadores”**: gama de distintas especies hospedadoras que pueden ser colonizadas por una especie o cepa microbiana;
 - 13) **“infectividad”**: capacidad de un microorganismo para causar una infección;

- 14) **“infección”**: introducción o entrada no oportunista de un microorganismo en un hospedador sensible, en el que el microorganismo puede reproducirse para formar nuevas unidades infecciosas y persistir, independientemente de que cause o no efectos patológicos o una enfermedad;
- 15) **“patogenicidad”**: capacidad no oportunista de un microorganismo para infligir lesiones y daños al hospedador tras la infección;
- 16) **“no oportunista”**: condición en la que un microorganismo provoca una infección o inflige una lesión o daño cuando el hospedador no está debilitado por un factor predisponente (por ejemplo, un sistema inmunitario alterado por una causa no relacionada);
- 17) **“infección oportunista”**: infección que se produce en un hospedador debilitado por un factor predisponente (por ejemplo, un sistema inmunitario alterado por una causa no relacionada);
- 18) **“virulencia”**: grado de patogenicidad que un microorganismo patógeno puede ejercer en el hospedador;
- 19) **“factor de virulencia”**: factor que aumenta la patogenicidad o la virulencia de un microorganismo;
- 20) **“metabolito preocupante”**: metabolito producido por el microorganismo objeto de evaluación, con toxicidad conocida o actividad antimicrobiana relevante conocida, que está presente en el MPCA fabricado a niveles que pueden plantear un riesgo para la salud humana, la salud animal o el medio ambiente o para el cual no puede justificarse adecuadamente que su producción *in situ* no sea relevante para la evaluación de riesgos;
- 21) **“producción *in situ*”**: producción de un metabolito por el microorganismo tras la aplicación del producto fitosanitario que lo contiene;
- 22) **“nivel de fondo de un metabolito”**: nivel de un metabolito que probablemente se produzca en determinados ambientes europeos (incluidas también las fuentes distintas de los productos fitosanitarios) o en los alimentos y piensos (por ejemplo, partes comestibles de vegetales), cuando los microorganismos están en condiciones de crecer, reproducirse y producir ese metabolito en presencia de un hospedador o con disponibilidad de fuentes de carbono y nutrientes, considerando densidades elevadas de huéspedes y nutrientes;
- 23) **“resistencia a los antimicrobianos”**: capacidad intrínseca o adquirida de un microorganismo para multiplicarse en presencia de un antimicrobiano en concentraciones que son relevantes para las medidas terapéuticas en medicina humana o veterinaria, lo que hace que esa sustancia sea inefectiva desde el punto de vista terapéutico;
- 24) **“antimicrobiano”**: todo antibacteriano, antiviral, antimicótico, antihelmíntico o antiprotozoario que sea una sustancia de origen natural, semisintético o sintético y que, en concentraciones *in vivo*, mate microorganismos o inhiba su crecimiento al interactuar con un objetivo específico;
- 25) **“resistencia a los antimicrobianos adquirida”**: resistencia novedosa no intrínseca y adquirida que permite a un microorganismo sobrevivir o multiplicarse en presencia de un antimicrobiano en concentraciones superiores a las que inhiben cepas de tipo natural de la misma especie;
- 26) **“resistencia a los antimicrobianos intrínseca”**: todas las propiedades inherentes de una especie microbiana que limitan la acción de los antimicrobianos, permitiéndole así sobrevivir y multiplicarse en presencia de antimicrobianos en concentraciones que son relevantes para sus usos terapéuticos; se considera que las propiedades inherentes de los microorganismos no son transferibles y pueden incluir características estructurales como la ausencia de dianas farmacológicas, la impermeabilidad de las membranas celulares, la actividad de bombas de expulsión polivalentes o la actividad de las enzimas metabólicas; un gen de resistencia antimicrobiana se considera intrínseco si está situado en un cromosoma en ausencia de un elemento genético móvil y lo comparten la mayoría de las cepas de tipo natural de la misma especie;
- 27) **“actividad antimicrobiana relevante”**: actividad antimicrobiana causada por antimicrobianos relevantes;

- 28) **“antimicrobianos relevantes”**: todos los antimicrobianos importantes para el uso terapéutico en personas o animales, descritos en las últimas versiones disponibles en el momento de la presentación del expediente:
- de una lista adoptada mediante el Reglamento (UE) 2021/1760 de la Comisión ⁽¹⁾ de conformidad con el artículo 37, apartado 5, del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾, o
 - de la lista de antimicrobianos de importancia médica, categorizados como de importancia crítica, muy importantes o importantes, establecida por la Organización Mundial de la Salud ⁽³⁾;
- 29) **“viroide”**: agente infeccioso que consta de una cadena corta de ARN no asociada con ninguna proteína; el ARN no codifica proteínas ni se traduce; se replica mediante las enzimas de las células hospedadoras;
- 30) **“densidad ambiental prevista”**: estimación conservadora de la densidad de población del microorganismo en el suelo o en las aguas superficiales tras la aplicación conforme a las condiciones de uso, calculada sobre la base de la tasa máxima de aplicación y el número máximo de aplicaciones anuales del producto fitosanitario que contiene el microorganismo.
- iii) La información procedente de bibliografía científica arbitrada con arreglo al punto 1.4 de la introducción deberá proporcionarse al nivel taxonómico pertinente (por ejemplo, cepa, especie, género). Se explicará por qué el nivel taxonómico escogido se considera pertinente para el requisito sobre datos.
- iv) También pueden proporcionarse y presentarse, en forma resumida, otras fuentes de información disponibles, como los informes médicos.
- v) Cuando proceda o se indique específicamente en los requisitos sobre datos, las directrices de ensayo descritas en la parte A se utilizarán también para esta parte, tras adaptarlas de manera que sean adecuadas para los compuestos químicos presentes en el MPCA fabricado.
- vi) En caso de que se hagan ensayos, deberá presentarse una descripción detallada (especificación) del material utilizado y sus impurezas, de conformidad con el punto 1.4. Cuando se efectúen estudios utilizando microorganismos producidos en el laboratorio o en un sistema de producción a escala piloto, los estudios deberán repetirse utilizando el MPCA fabricado, a menos que pueda demostrarse que el material de ensayo utilizado es esencialmente el mismo a efectos de ensayo y evaluación.
- vii) Si la sustancia activa es un microorganismo modificado genéticamente, deberá presentarse una copia de la evaluación de los datos relativos a la evaluación de riesgos, de acuerdo con el artículo 48 del Reglamento (CE) n.º 1107/2009.
- viii) La evaluación de la patogenicidad y la infectividad de los microorganismos adoptará un enfoque de ponderación de las pruebas, teniendo en cuenta que:
- los ensayos con animales pueden no ser siempre adecuados para la extrapolación a las personas debido a las diferencias entre las personas y los animales de laboratorio (por ejemplo, sistema inmunitario, microbioma), y
 - los microorganismos pueden tener un espectro reducido de hospedadores, por lo que no siempre puede suponerse que un microorganismo que no cause enfermedad en los animales analizados tenga el mismo resultado en las personas, y a la inversa.
- ix) La información sobre el microorganismo deberá ser suficiente para permitir una evaluación del riesgo relacionado con la resistencia a los antimicrobianos.
- x) Mientras no se disponga de métodos validados de ensayo de la sensibilización cutánea y respiratoria causada por microorganismos, todos los microorganismos se considerarán posibles sensibilizantes.

⁽¹⁾ Reglamento Delegado (UE) 2021/1760 de la Comisión, de 26 de mayo de 2021, que completa el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo mediante el establecimiento de los criterios para la designación de los antimicrobianos que deben reservarse para el tratamiento de determinadas infecciones en las personas (DO L 353 de 6.10.2021, p. 1).

⁽²⁾ Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE (DO L 4 de 7.1.2019, p. 43).

⁽³⁾ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.

1. IDENTIDAD DEL SOLICITANTE, IDENTIDAD DE LA SUSTANCIA ACTIVA E INFORMACIÓN SOBRE LA FABRICACIÓN

1.1. Solicitante

Deberán indicarse el nombre y la dirección del solicitante, así como el nombre, dirección, número de teléfono y dirección de correo electrónico de un punto de contacto.

1.2. Productor

Deberá proporcionarse la información siguiente:

- a) nombre y dirección del productor de la sustancia activa;
- b) nombre y dirección de cada planta de fabricación en la que se produzca o vaya a producirse la sustancia activa;
- c) un punto de contacto (preferiblemente un punto de contacto central), con su nombre, número de teléfono y dirección de correo electrónico.

Si la dirección de los productores o su número cambia después de la aprobación del microorganismo, la información correspondiente deberá notificarse de nuevo a la Comisión y a los Estados miembros.

1.3. Identidad, taxonomía y filogenia del microorganismo

La información proporcionada deberá permitir identificar y caracterizar inequívocamente el microorganismo.

- i) En el momento de la presentación del expediente, el microorganismo deberá estar depositado en una colección de cultivos reconocida internacionalmente. Se presentarán los datos de contacto de la colección de cultivos y el número de acceso.
- ii) El microorganismo se identificará como inequívocamente perteneciente a una especie determinada, conforme a la información científica más reciente, y se indicará su denominación a nivel de cepa, así como cualquier otra designación que pueda ser pertinente (por ejemplo, a nivel de cepa aislada, si procede para los virus). Se indicarán su nombre científico y su grupo taxonómico. Para ello se utilizará la taxonomía linneana tradicional (reino, filo, clase, orden, familia, género, especie y cepa), así como taxones filogénicos no categorizados establecidos entre estas categorías linneanas, y cualquier otra denominación pertinente para el microorganismo (por ejemplo, serovar, patovar o biovar).
- iii) Se indicarán todos los nombres sinónimos, alternativos u obsoletos conocidos. Si se han utilizado códigos durante el desarrollo, también se proporcionarán.
- iv) Deberá proporcionarse un árbol filogénico que incluya al microorganismo. La escala del árbol filogénico se seleccionará para incluir las cepas y especies pertinentes (por ejemplo, en caso de extrapolaciones entre cepas o especies relacionadas para cumplir los requisitos sobre datos). Podrán indicarse en el árbol filogénico nombres obsoletos de los microorganismos o grupos taxonómicos incluidos.
- v) Se indicará si el microorganismo es de tipo natural, es un mutante (espontáneo o inducido) o ha sido modificado genéticamente. Si el microorganismo es un mutante o ha sido modificado, deberán indicarse todas las diferencias conocidas en cuanto a sus propiedades, incluidas las genéticas, entre el microorganismo modificado y la cepa natural madre. Se comunicará la técnica utilizada para la modificación.

1.4. Especificación del agente de control de plagas microbiano fabricado

1.4.1. Contenido de la sustancia activa

El contenido mínimo y máximo del microorganismo en el MPCA fabricado se obtendrá a partir del análisis de cinco lotes representativos, como se indica en el punto 1.4.3, y se notificará. El contenido se expresará en una unidad microbiana adecuada que refleje con la mayor exactitud la acción fitosanitaria, como el número de unidades activas, unidades formadoras de colonias o unidades internacionales por volumen o peso, o cualquier otra forma que sea pertinente para la evaluación de riesgos del microorganismo. Deberá motivarse la pertinencia de la unidad microbiana utilizada en el contexto de los ensayos que vayan a efectuarse. El uso de esa unidad deberá ser coherente en todos los estudios y los datos procedentes de la bibliografía proporcionados. En caso de que se proporcionen datos procedentes de la bibliografía con unidades diferentes, se proporcionará un nuevo cálculo basado en las unidades utilizadas.

En caso de que se alegue que uno o más metabolitos presentes en el MPCA fabricado forman parte de la acción fitosanitaria, el contenido de estos metabolitos se indicará conforme a lo dispuesto en la parte A, punto 1.9.

1.4.2. *Identidad y cuantificación de los aditivos, microorganismos contaminantes relevantes e impurezas relevantes*

Los datos sobre aditivos, microorganismos contaminantes relevantes, impurezas relevantes y metabolitos preocupantes presentes en el MPCA fabricado se obtendrán directamente a partir del análisis de cinco lotes representativos, como se indica en el punto 1.4.3, y se comunicarán.

1.4.2.1. Identidad y cuantificación de los aditivos

Deberán indicarse la identidad y el contenido mínimo y máximo, en g/kg, de cada aditivo en el MPCA fabricado.

1.4.2.2. Identidad y contenido de los microorganismos contaminantes relevantes

Deberán comunicarse la identidad y el contenido máximo, expresado en la unidad apropiada, de los microorganismos contaminantes relevantes en el MPCA fabricado.

1.4.2.3. Identidad y cuantificación de las impurezas relevantes

Deberán comunicarse la identidad y el contenido máximo, en g/kg, de las impurezas químicas presentes en el MPCA fabricado y relevantes por sus propiedades toxicológicas, ecotoxicológicas o medioambientales indeseables, incluidos los metabolitos preocupantes producidos por el microorganismo como impurezas en el lote de fabricación.

1.4.3. *Perfil analítico de los lotes*

Se analizarán al menos cinco lotes representativos de la producción reciente y actual del microorganismo. Todos los lotes representativos deberán llevar una fecha que sitúe su fabricación en los últimos cinco años. Se comunicarán las fechas de fabricación de los lotes representativos y el tamaño de los lotes.

En caso de que la sustancia activa se produzca en distintas plantas de fabricación, la información exigida en el presente punto deberá proporcionarse en relación con cada una de ellas por separado.

Si la información proporcionada se refiere a un sistema de producción en planta piloto de fabricación, la información exigida volverá a proporcionarse una vez que los métodos y procedimientos de producción a escala industrial se hayan estabilizado. Si están disponibles, se proporcionarán datos relativos a la producción a escala industrial antes de la aprobación conforme al Reglamento (CE) n.º 1107/2009. Si no se dispone de datos relativos a la producción a escala industrial, deberá presentarse una justificación.

1.5. **Información sobre el proceso de fabricación y las medidas de control de la sustancia activa**

1.5.1. *Producción y control de calidad*

Se proporcionará información sobre cómo se produce el microorganismo a granel en todas las fases del proceso de fabricación. Tal información incluirá descripciones pertinentes de:

- los materiales de base,
- la esterilización de los medios de cultivo (por ejemplo, autoclave),
- el nivel inicial de inóculos para los medios de cultivo (por ejemplo, número de conidios/g de medios de cultivo secos),
- condiciones de los cultivos y los medios [por ejemplo, pH, temperatura, actividad acuosa (a_w)],
- fase de la curva de crecimiento y fase de crecimiento del microorganismo durante el proceso de producción,
- cociente entre células vegetativas y esporas o endosporas,
- proceso de fermentación,
- purificación y deshidratación celular,
- otros parámetros técnicos (por ejemplo, protocolos de centrifugación).

Deberá indicarse el tipo de proceso de fabricación (por ejemplo, proceso continuo o por lotes).

Tanto el método o proceso de producción como el producto estarán sujetos a un control de calidad continuo, y se presentarán los criterios de aseguramiento de la calidad. En particular, deberá seguirse la posible aparición de cambios espontáneos en las características del microorganismo. Se indicará en qué parte del proceso se implementan las fases de aseguramiento de la calidad y se describirá cómo se toman las muestras para el control de aseguramiento de la calidad.

Se describirán y especificarán las técnicas utilizadas para garantizar la uniformidad del producto, así como los métodos de ensayo relativos a su normalización, mantenimiento y pureza, a fin de evitar la presencia de microorganismos contaminantes relevantes e impurezas relevantes en el MPCA fabricado.

Deberá proporcionarse información sobre la posible pérdida de actividad de los cultivos de base junto con los métodos correspondientes para evaluarla. Se describirá cualquier método cuya finalidad sea impedir que el microorganismo pierda sus efectos en el organismo objetivo.

1.5.2. *Métodos y precauciones recomendados para la manipulación, el almacenamiento o el transporte, o en caso de incendio*

Deberá proporcionarse una ficha de datos de seguridad, de conformidad con el artículo 31 del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 ⁽⁴⁾, junto con el MPCA fabricado.

1.5.3. *Procedimientos de destrucción o descontaminación*

Se describirán los métodos para descartar de forma segura el MPCA fabricado o, en caso necesario, para hacer inviable el microorganismo antes de descartar el MPCA fabricado (por ejemplo, métodos químicos o autoclave), así como los métodos para descartar los envases contaminados y otros materiales.

Deberá proporcionarse información que permita determinar la efectividad y la seguridad de estos métodos.

2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL MICROORGANISMO

2.1. Origen, aparición e historial de uso

2.1.1. *Origen y fuente de aislamiento*

Deberá indicarse la localización geográfica y el compartimento ambiental (por ejemplo, sustrato, organismos hospedadores) del que se haya aislado el microorganismo. Deberá indicarse el método de aislamiento y el procedimiento de selección del microorganismo.

2.1.2. *Aparición*

Se describirá la distribución geográfica del microorganismo.

Se describirán los compartimentos ambientales en los que ya se prevé su aparición (por ejemplo, suelo, agua, rizosfera, filosfera, organismo hospedador).

Cuando proceda, se describirán los alimentos o piensos en los que ya se prevea la aparición del microorganismo.

La información contemplada en el presente punto se proporcionará al nivel taxonómico más elevado que sea pertinente (por ejemplo, cepa, especie, género) y se justificará la elección de ese nivel.

2.1.3. *Historial de uso*

Deberán describirse los usos conocidos anteriores y actuales del microorganismo (por ejemplo, investigación, usos comerciales, usos evaluados para recomendar la Presunción Cualificada de Seguridad ⁽⁵⁾). La descripción incluirá tanto la protección fitosanitaria como otros usos (por ejemplo, usos o evaluaciones con arreglo a otros marcos reglamentarios, biorremediación, usos en alimentos y piensos).

⁽⁴⁾ Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (DO L 396 de 30.12.2006, p. 1).

⁽⁵⁾ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>.

La información a la que se refiere el presente punto deberá proporcionarse al nivel taxonómico más elevado que sea pertinente (por ejemplo, cepa, especie, género). Deberá justificarse la elección de ese nivel taxonómico.

2.2. **Ecología y ciclo vital del microorganismo**

Se describirán el ciclo o los ciclos vitales conocidos del microorganismo, su estilo de vida (por ejemplo, parásito, saprófito, endófito, patógeno) y su nicho o nichos ecológicos, junto con todas las formas que puedan aparecer y el tipo de reproducción.

Si se trata de bacteriófagos, se proporcionará información, en su caso, sobre las propiedades lisógenas y líticas.

Si se trata de hongos o bacterias, se proporcionará información sobre:

- condiciones externas para las fases de descanso, resistencia de las esporas a condiciones ambientales adversas, tiempo de supervivencia de las esporas y condiciones de germinación, así como
- formación de biopelícula.

2.3. **Modo de acción sobre el organismo objetivo y espectro de hospedadores**

Deberá aportarse toda la información disponible sobre los modos de acción contra el organismo u organismos objetivo.

En caso de un modo de acción patogénica o parasitaria en el organismo objetivo, deberá proporcionarse información sobre el lugar de la infección y el modo de entrada en el organismo objetivo, la dosis infecciosa y las fases sensibles del organismo objetivo. Deberán comunicarse los resultados de eventuales estudios experimentales.

En el caso de un modo de acción basado en un metabolito preocupante producido por el microorganismo evaluado e identificado con arreglo al punto 2.8, deberá proporcionarse información procedente de bibliografía científica arbitrada o de cualquier otra fuente fiable sobre el modo de acción probable del metabolito preocupante y sobre la vía probable de exposición del organismo objetivo al metabolito preocupante.

Todos los organismos hospedadores conocidos del microorganismo se incluirán en la lista al nivel taxonómico pertinente. Deberá proporcionarse la información disponible sobre la posible densidad de los organismos hospedadores que respalde los indicios de aparición natural de los microorganismos.

2.4. **Requisitos de crecimiento**

Se describirán las condiciones necesarias para el crecimiento y la proliferación del microorganismo (por ejemplo, hospedadores, nutrientes, pH, potencial osmótico, humedad). Deberán comunicarse las temperaturas mínima, óptima y máxima necesarias para el crecimiento y la proliferación. Se indicará el tiempo de generación en condiciones de crecimiento favorables.

2.5. **Infectividad del organismo objetivo**

Si en el punto 2.3 se describen modos de acción patogénica en el organismo objetivo, deberán indicarse y describirse los factores de virulencia y (si procede) los factores ambientales que los afecten. Deberán comunicarse los resultados de los estudios experimentales pertinentes, así como los datos e información procedentes de la bibliografía existente al nivel taxonómico pertinente.

2.6. **Relación con agentes patógenos conocidos para las personas y con agentes patógenos para los organismos no objetivo**

Cuando el microorganismo esté estrechamente relacionado con algún agente patógeno conocido para las personas, los animales, los cultivos u otras especies no objetivo, el solicitante:

- hará una lista de los agentes patógenos y el tipo de enfermedades conocidas causadas,
- describirá los factores de virulencia conocidos pertenecientes a los agentes patógenos,
- describirá los factores de virulencia conocidos pertenecientes al microorganismo que es la sustancia activa,
- describirá la relación filogénica entre el microorganismo y los agentes patógenos relacionados identificados,
- describirá la forma o los medios para distinguir el microorganismo activo de las especies patógenas.

2.7. **Estabilidad genética y factores que la afectan**

Cuando el microorganismo sea una variante no virulenta de un virus patógeno para los vegetales, se informará sobre la probabilidad de que recupere virulencia mediante una mutación tras la aplicación en las condiciones de uso propuestas, así como sobre las medidas que pueden adoptarse para reducir la probabilidad de que esto ocurra y la efectividad de tales medidas.

2.8. **Información sobre los metabolitos preocupantes**

El solicitante identificará los metabolitos preocupantes producidos por el microorganismo y los presentará en una lista, junto con un resumen de la información presentada con arreglo a los puntos 5.5.1, 8.8.1, 6.1, 7.2.1 y 7.2.2 que haya servido para señalar o descartar los metabolitos como preocupantes, a menos que el microorganismo sea un virus.

Los metabolitos preocupantes pueden identificarse sobre la base de la bibliografía científica o de la observación de su toxicidad, ecotoxicidad o actividad antimicrobiana en estudios efectuados con el microorganismo o con cepas estrechamente relacionadas. Se considerará que la ausencia de los genes necesarios para la producción de los metabolitos caracterizados como potencialmente preocupantes, probada utilizando métodos genómicos adecuados (por ejemplo, secuenciación pangénómica), demuestra la ausencia de tal peligro para esos metabolitos.

Toda la información disponible (por ejemplo, bibliografía científica, estudios experimentales) sobre los metabolitos y los peligros relacionados constatados (por ejemplo, la caracterización toxicológica) y, en su caso, sobre la exposición al metabolito deberá presentarse con arreglo a los puntos correspondientes (es decir, los puntos 5.5, 6.1, 6.2 y 7.2, si son relevantes para la salud humana y animal, y los puntos 7.2 y 8.8, si lo son para los organismos no objetivo).

2.9. **Presencia de genes transferibles de resistencia a los antimicrobianos**

Cuando el microorganismo sea una bacteria, se comunicará información sobre cualquier resistencia a los antimicrobianos relevantes a nivel de cepa, y se informará sobre si los genes de resistencia a los antimicrobianos son adquiridos, transferibles y funcionales. La información proporcionada deberá ser suficiente para realizar una evaluación de los riesgos para la salud humana y animal debidos a una posible transferencia de genes de resistencia a los antimicrobianos relevantes.

3. **INFORMACIÓN ADICIONAL**

3.1. **Función y organismo objetivo**

La función biológica se especificará como sigue:

- lucha contra bacterias,
- lucha contra hongos,
- lucha contra virus,
- lucha contra insectos,
- lucha contra ácaros,
- lucha contra moluscos,
- lucha contra nematodos,
- lucha contra vegetales,
- otra (especificar).

3.2. **Ámbito de uso previsto**

Se especificarán los ámbitos de utilización, existentes y propuestos, de los productos fitosanitarios que contengan el microorganismo, de entre los siguientes:

- utilización de campo, como agricultura, horticultura, silvicultura y viticultura,
- cultivos protegidos (por ejemplo, en invernaderos),
- zonas no cultivadas,
- jardinería doméstica,

- plantas de interior,
- alimentos y piensos almacenados,
- tratamiento de semillas,
- otro (especificar).

3.3. **Cultivos o productos protegidos o tratados**

Deberán proporcionarse detalles de los usos actuales o previstos en términos de cultivos, grupos de cultivos, vegetales o productos vegetales protegidos.

3.4. **Información sobre el posible desarrollo de resistencias en los organismos objetivo**

Deberá proporcionarse la información disponible procedente de bibliografía científica arbitrada o de cualquier otra fuente de información fiable sobre la posible aparición de resistencias o resistencias cruzadas en el organismo u organismos objetivo. Cuando sea posible, se describirán las estrategias de gestión adecuadas.

3.5. **Datos procedentes de la bibliografía**

Se proporcionará un resumen sobre la revisión sistemática de la bibliografía científica arbitrada utilizada para proporcionar los datos requeridos en la parte B, con indicación de las bases de datos de bibliografía empleadas, los criterios para la evaluación de la pertinencia y la fiabilidad en relación con los requisitos sobre datos y las estrategias de búsqueda, etc.

El resumen incluirá una lista de las referencias utilizadas para la elaboración del expediente, indicando para qué punto es pertinente cada referencia.

4. **MÉTODOS ANALÍTICOS**

Introducción

Se utilizarán métodos analíticos en el contexto del análisis de la conformidad de los lotes de fabricación con la especificación acordada, cuando proceda (sección 1), y de la generación de datos para la evaluación del riesgo de toxicología humana o ecotoxicología. También se apoyarán en métodos analíticos las fases posteriores a la aprobación, por ejemplo para seguir los residuos en los cultivos (sección 6), si es aplicable. Deberá justificarse el método utilizado.

Deberán describirse los métodos, precisando el equipo y los materiales empleados y las condiciones aplicadas. Deberá informarse sobre la aplicabilidad de los eventuales métodos reconocidos internacionalmente.

También se requieren datos sobre la especificidad, la linealidad, la exactitud y la repetibilidad, como se establece en la parte A, puntos 4.1 y 4.2, de los métodos de química analítica utilizados para analizar las impurezas relevantes, los metabolitos preocupantes y los aditivos incluidos en el MPCA fabricado.

A petición del Estado miembro ponente, se proporcionará lo siguiente:

- i) muestras del MPCA fabricado;
- ii) si es técnicamente posible, patrones analíticos de los metabolitos preocupantes y de todos los demás componentes incluidos en la definición de residuo (en caso de que no se proporcionen tales muestras, deberá aportarse una justificación);
- iii) si están disponibles, muestras de sustancias de referencia de las impurezas relevantes.

4.1. **Métodos para el análisis del MPCA fabricado**

Se describirán los siguientes métodos, proporcionando datos de validación:

- a) métodos para la identificación del microorganismo exigidos con arreglo al punto 1.3, incisos ii) y iv), incluidos los métodos analíticos moleculares o fenotípicos más adecuados, basados en marcadores genotípicos o fenotípicos únicos para distinguir la cepa de otras cepas pertenecientes a la misma especie, con información sobre procedimientos de ensayo adecuados y criterios utilizados para la identificación (por ejemplo, morfología, bioquímica, serología e identificación molecular);

- b) métodos para la caracterización del microorganismo, incluidos los métodos analíticos moleculares o fenotípicos más adecuados, tal como se exige en la sección 2, con información sobre procedimientos de ensayo adecuados y criterios utilizados para la identificación (por ejemplo, morfología, bioquímica, serología e identificación molecular);
- c) métodos para proporcionar información sobre la posible variabilidad de la reserva de inóculos o los microorganismos activos y su estabilidad durante el almacenamiento (incluida la pérdida de actividad y su evaluación), tal como se exige en la sección 1;
- d) métodos para diferenciar un mutante espontáneo o inducido del microorganismo de la cepa natural madre, incluidos, por ejemplo, los métodos analíticos moleculares más apropiados, tal como se exige en la sección 1;
- e) métodos para determinar la pureza de la reserva de inóculos a partir de los cuales se producen los lotes y métodos para controlar esa pureza, incluidos, por ejemplo, los métodos analíticos moleculares más apropiados, tal como se exige en la sección 1;
- f) métodos para determinar el contenido del microorganismo en el lote de fabricación y métodos para detectar y contar los microorganismos contaminantes relevantes, tal como se exige en la sección 1, de manera que sea posible verificar la conformidad del material o lote con un umbral máximo de microorganismo contaminante relevante;
- g) métodos para determinar las impurezas relevantes, los metabolitos preocupantes y los aditivos, cuando estén presentes en el material de fabricación, tal como se exige en la sección 1.

4.2. **Métodos para determinar la densidad del microorganismo y cuantificar los residuos**

Se describirán los métodos utilizados para determinar y cuantificar:

- la densidad de los microorganismos, en su caso, tal como se exige en los puntos 5.3, 5.4, 6.1 y 7.1.4 y en la sección 8,
- los residuos de metabolitos preocupantes, en su caso, tal como se exige en los puntos 2.8, 5.5 y 8.8, y en la sección 6,

en la superficie o el interior de los cultivos, productos alimenticios, piensos y tejidos y fluidos corporales animales y humanos, y en los compartimentos ambientales relevantes.

Cuando proceda, se describirán los métodos de seguimiento posterior a la aprobación. Siempre que sea factible, los métodos posteriores a la aprobación serán lo más sencillos posible, implicarán un coste mínimo y exigirán equipos normalmente disponibles.

5. **EFFECTOS EN LA SALUD HUMANA**

Introducción

- i) La información que se proporcione, junto con la proporcionada en relación con uno o más productos fitosanitarios que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para realizar una evaluación de los riesgos para la salud humana y animal (es decir, las especies normalmente alimentadas y mantenidas por las personas, o los animales destinados a la producción de alimentos):
 - a) que estén directa o indirectamente asociados con la manipulación y el uso de productos fitosanitarios que contengan el microorganismo;
 - b) que estén asociados con la manipulación de productos tratados; así como
 - c) que se deriven de los residuos o impurezas que queden en los alimentos y en el agua.

Además, la información proporcionada deberá ser suficiente para:

- poder decidir si debe aprobarse o no el microorganismo,
- especificar las condiciones o restricciones adecuadas que deben asociarse con la aprobación,
- especificar las frases de riesgo y seguridad para la protección de la salud humana y animal y del medio ambiente que deben figurar en el envase (recipientes),

- determinar los primeros auxilios pertinentes y las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas que deben aplicarse en caso de infección u otro efecto adverso en las personas.
- ii) Deberán comunicarse todos los efectos adversos observados durante las investigaciones. Se realizarán asimismo las investigaciones que puedan ser necesarias para evaluar el probable mecanismo implicado y el significado de esos efectos.
- iii) Con respecto a todos los estudios, se indicará la dosis real alcanzada de los microorganismos o del metabolito preocupante en unidades adecuadas por kg de peso corporal (por ejemplo, UFC/kg), o en cualquier otra unidad adecuada. Se justificará la unidad escogida.
- iv) La información disponible sobre la identidad y las propiedades biológicas del microorganismo (secciones 1 y 2), así como los informes sanitarios y médicos, pueden ser suficientes para evaluar el potencial de infectividad y patogenicidad del microorganismo.
- v) Pueden ser necesarios estudios adicionales para completar la evaluación de los efectos en la salud humana, y el tipo de estos estudios adicionales deberá decidirse caso por caso basándose en la opinión de los expertos, en función de la información disponible proporcionada, en particular por lo que se refiere a las propiedades biológicas del microorganismo. A la espera de la aceptación de directrices específicas a nivel internacional, la información requerida se generará utilizando las directrices de ensayo disponibles.
- vi) Se efectuarán estudios adicionales (véase el punto 5.4) si la información disponible (véase el punto 5.2) o los ensayos del punto 5.3 requieren más investigaciones o han demostrado efectos adversos en la salud. El tipo de estudio que deba realizarse depende de los efectos observados.

5.1. Datos médicos

5.1.1. Medidas terapéuticas y primeros auxilios

Se describirán los regímenes terapéuticos y los primeros auxilios que deban aplicarse en caso de ingestión, inhalación o contaminación de los ojos o la piel. Deberá proporcionarse la información disponible basada en la experiencia práctica o en bases teóricas.

Cuando estén disponibles y sin perjuicio del artículo 10 de la Directiva 98/24/CE ⁽⁶⁾, deberán presentarse datos prácticos e información relevantes para reconocer los signos de intoxicación, y relativos a la efectividad de las medidas terapéuticas.

Se incluirá una lista de los antimicrobianos que sean efectivos contra los microorganismos, con excepción de los virus. En caso de detectarse metabolitos preocupantes, como se exige en el punto 2.8, se indicará la efectividad de los antagonistas conocidos de esos metabolitos.

5.1.2. Vigilancia médica

Se presentarán los informes disponibles sobre los programas de vigilancia de la salud en el trabajo. Estos informes podrán referirse a la cepa objeto de evaluación, a cepas estrechamente relacionadas o a metabolitos preocupantes, y deberán ir acompañados de información sobre el diseño del programa, sobre el uso de medidas de protección adecuadas, incluidos los equipos de protección individual, y sobre la exposición al microorganismo o a los metabolitos preocupantes. Estos informes incluirán datos sobre los efectos en los individuos expuestos al microorganismo o a los metabolitos preocupantes en las plantas de fabricación o tras la aplicación del microorganismo (por ejemplo, trabajadores agrícolas o investigadores), cuando estén disponibles. Estos informes cubrirán también datos sobre sensibilización y respuestas alérgicas, cuando estén disponibles.

En caso de efectos adversos, se prestará atención a si la sensibilidad de la persona puede haberse visto afectada por circunstancias que causen predisposición, como por ejemplo, una dolencia preexistente, medicación, inmunodepresión, embarazo o lactancia.

⁽⁶⁾ Directiva 98/24/CE del Consejo, de 7 de abril de 1998, relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo (decimocuarta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE) (DO L 131 de 5.5.1998, p. 11).

5.1.3. Información sobre sensibilización y alergenidad

Se presentarán los informes disponibles procedentes de la bibliografía arbitrada publicada sobre el microorganismo o miembros estrechamente relacionados de su grupo taxonómico y relativos a la sensibilización en las personas. Debido a la no disponibilidad de un método adecuado para evaluar la capacidad de sensibilización de los microorganismos, estos se considerarán posibles sensibilizantes hasta que se disponga de un ensayo validado y se demuestre la posible ausencia de capacidad de sensibilización caso por caso.

5.1.4. Observación directa

Deberán presentarse, junto con los informes sobre cualquier estudio de seguimiento efectuado, los informes disponibles procedentes de la bibliografía arbitrada publicada sobre el microorganismo o sobre miembros estrechamente relacionados de su grupo taxonómico y relativos a casos clínicos de infecciones en personas. Tales informes deberán contener descripciones de la naturaleza y el nivel de la exposición, así como de los signos clínicos observados, los primeros auxilios y las medidas terapéuticas que se hayan aplicado y las mediciones y otras observaciones realizadas.

En caso de efectos adversos, se prestará atención a si la sensibilidad de la persona puede haberse visto afectada por circunstancias que causen predisposición, como por ejemplo, una dolencia preexistente, medicación, inmunodepresión, embarazo o lactancia.

5.2. Evaluación de la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para las personas

Los estudios para determinar la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo se realizarán según lo establecido en los puntos 5.3.1 y 5.4, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que no cabe esperar tales efectos. El enfoque de ponderación de las pruebas podrá basarse en la información proporcionada con arreglo a los puntos 2.1, 2.3, 2.4, 2.6 y 5.1 u obtenida de cualquier otra fuente fiable (por ejemplo, la Presunción Cualificada de Seguridad ^(?)). En un resumen se tomará en consideración esta información para demostrar la ausencia de infectividad y patogenicidad para las personas, a fin de justificar la no presentación de los estudios exigidos en los puntos 5.3.1 y 5.4.

5.3. Estudios de infectividad y patogenicidad sobre el microorganismo

5.3.1. Infectividad y patogenicidad

A menos que el solicitante pueda demostrar la ausencia de infectividad y patogenicidad sobre la base de un enfoque de ponderación de las pruebas, como se establece en el punto 5.2, deberán proporcionarse estudios, datos e información, que se evaluarán conforme a lo dispuesto en los puntos 5.3.1.1 a 5.3.1.3. Los estudios, datos e información deberán ser suficientes para constatar los efectos derivados de una exposición única al microorganismo, y en particular para determinar o indicar:

- la infectividad y patogenicidad del microorganismo,
- la evolución temporal y las características de los efectos, con datos completos de los cambios observados (clínicos y de comportamiento) y las eventuales manifestaciones patológicas macroscópicas en la autopsia,
- los peligros relativos asociados con las diferentes vías de exposición y
- los análisis a lo largo de los estudios para evaluar la eliminación del microorganismo.

Si se realizan estos estudios, el solicitante deberá:

- adaptar el período de observación a las propiedades biológicas del microorganismo administrado, en particular su tiempo de incubación, la velocidad de eliminación y el momento de la observación de los efectos adversos,
- estimar, durante los estudios de infectividad y patogenicidad, la eliminación del microorganismo en los órganos que sean pertinentes para el examen microbiano (por ejemplo, en hígado, riñones, bazo, pulmones, cerebro, sangre y lugar de administración),
- tener en cuenta la posible sensibilidad diferencial de las especies (es decir, la pertinencia de la especie escogida para los ensayos) al microorganismo (por ejemplo, según la bibliografía) al evaluar los resultados del estudio y su pertinencia para las personas.

(?) <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6377>.

5.3.1.1. Infectividad y patogenicidad orales

Deberán indicarse la infectividad y la patogenicidad orales tras una exposición única al microorganismo.

Se realizará un estudio con animales de laboratorio de conformidad con las directrices pertinentes, a menos que el solicitante pueda demostrar la ausencia de infectividad y patogenicidad orales sobre la base de un enfoque de ponderación de las pruebas, como se establece en el punto 5.2.

5.3.1.2. Infectividad y patogenicidad intratraqueales o intranasales

Deberán indicarse la infectividad y la patogenicidad intratraqueales o intranasales tras una exposición única al microorganismo. La opinión de los expertos podrá apoyar la evaluación sobre cuál de las dos vías de exposición es la más adecuada para ser investigada, en función de las propiedades biológicas del microorganismo y de la información disponible contemplada en los puntos 5.1 y 5.2.

Se realizará un estudio con animales de laboratorio de conformidad con las directrices pertinentes, a menos que el solicitante pueda demostrar la ausencia de infectividad y patogenicidad intratraqueales o intranasales sobre la base de un enfoque de ponderación de las pruebas, como se establece en el punto 5.2.

5.3.1.3. Exposición única intravenosa, intraperitoneal o subcutánea

El ensayo intravenoso, intraperitoneal o subcutáneo deberá considerarse muy sensible para estudiar en especial la infectividad. El escenario más pesimista (que el microorganismo traspase la barrera cutánea y entre en el organismo en una concentración elevada) podrá considerarse para evaluar los resultados de los ensayos orales, intratraqueales o intranasales en caso de incertidumbre.

La elección de cuál es la vía de exposición más adecuada que deba investigarse se basará en las propiedades biológicas del microorganismo y en la información disponible exigida en los puntos 5.1 y 5.2.

Se realizará un estudio con animales de laboratorio de conformidad con las directrices pertinentes, a menos que el solicitante pueda demostrar la ausencia de infectividad y patogenicidad intravenosas, intraperitoneales o subcutáneas sobre la base de un enfoque de ponderación de las pruebas, como se establece en el punto 5.2.

5.3.2. *Estudio con cultivos celulares*

Esta información deberá indicarse en relación con los microorganismos que se repliquen intracelularmente, como los virus, viroides o, en su caso, bacterias y protozoos, salvo que la información proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2 y 3 demuestre claramente que el microorganismo no se replica en organismos homeotermos (de sangre caliente).

Si se exige esta información, deberá realizarse un estudio con cultivos celulares o tisulares humanos de diferentes órganos. La selección podrá basarse en los órganos objetivo previsible para la infección. Si no se dispone de cultivos celulares o tisulares humanos de determinados órganos, podrán utilizarse cultivos celulares y tisulares de otro mamífero. Respecto a los virus, se prestará especial atención a la capacidad de interacción con el genoma humano.

5.4. **Estudios específicos de infectividad y patogenicidad sobre el microorganismo**

En caso de que, en opinión de expertos, la información disponible (véase el punto 5.2) o los efectos observados en los estudios de infectividad y patogenicidad de dosis única (véase el punto 5.3.1) exijan más investigaciones, se efectuarán estudios específicos de infectividad o patogenicidad, en particular en caso de relación estrecha con microorganismos que son patógenos para las personas o los animales.

Si se exigen esos estudios, deberán diseñarse caso por caso a la vista de los parámetros concretos que deban investigarse y de los objetivos que deban alcanzarse.

5.5. **Información y estudios de toxicidad sobre los metabolitos**

5.5.1. *Información sobre los metabolitos*

Deberá presentarse información (por ejemplo, bibliografía científica o resultados de estudios) sobre la caracterización toxicológica de los metabolitos y los peligros relacionados constatados para la salud humana y animal, recogida o generada con la finalidad de detectar los metabolitos preocupantes o excluirllos como preocupantes.

Para los metabolitos en relación con los cuales se haya detectado un peligro para la salud humana o animal, se proporcionará una estimación de la exposición humana con arreglo a los puntos 6.1 y 7.2.1.

5.5.2. *Estudios adicionales de toxicidad sobre los metabolitos preocupantes*

En el caso de los metabolitos preocupantes identificados a partir de información proporcionada sobre su peligro para las personas o los animales (véase el punto 5.5.1) y sobre la exposición de personas o animales (véanse los puntos 6.1, 7.2.1 y 7.2.2) y presentados en una lista con arreglo al punto 2.8, se establecerán valores de referencia toxicológicos a partir de la información toxicológica disponible para cada metabolito preocupante. Los valores de referencia deberán permitir realizar evaluaciones de riesgos para los operarios, trabajadores, circunstantes, residentes y consumidores, según proceda, a menos que pueda hacerse una evaluación del riesgo por otros medios [por ejemplo, una evaluación cualitativa o utilizando el concepto de umbral de preocupación toxicológica (TTC)].

Si no pueden establecerse valores de referencia sobre la base de la información ya existente o los efectos comunicados precisan de más investigaciones, pueden ser necesarios estudios, que se realizarán con un enfoque caso por caso (por ejemplo, estudios de toxicidad a corto plazo y estudios de genotoxicidad). Si se efectúan estudios de toxicidad sobre los metabolitos, deberán seguirse los requisitos establecidos en la parte A para el tipo de estudio específico.

En caso de organismos que no hayan sido estudiados ampliamente, es decir, si la cantidad de información publicada no es suficiente para alcanzar una conclusión sobre la producción de metabolitos preocupantes, se efectuará un estudio de toxicidad por administración repetida sobre fracciones relevantes del MPCA fabricado, de conformidad con lo dispuesto en la parte A para el mismo tipo de estudio. La decisión de exigir más estudios se tomará en función del tipo de efectos tóxicos observados durante el estudio de toxicidad por administración repetida y de la opinión de expertos.

6. **RESIDUOS EN EL INTERIOR O LA SUPERFICIE DE LOS PRODUCTOS, ALIMENTOS Y PIENSOS TRATADOS**

Introducción

Se proporcionarán datos sobre los residuos tal como se exige en el punto 6.2, a menos que:

- sobre la base de un enfoque de ponderación de las pruebas relativo a la información presentada de conformidad con las secciones 2, 3, 5 y 7, pueda justificarse que los posibles metabolitos preocupantes detectados (véase el punto 2.8) no son peligrosos para las personas a consecuencia del uso previsto,
- sea posible concluir, mediante la estimación de la exposición de los consumidores a residuos de metabolitos en relación con los cuales se haya detectado un peligro para la salud humana (véase el punto 5.5.1), que el riesgo para los consumidores es aceptable, o
- el microorganismo sea un virus.

6.1. **Estimación de la exposición de los consumidores a los residuos**

Deberá proporcionarse una estimación de la exposición de los consumidores a los metabolitos en relación con los cuales se haya detectado un peligro para la salud humana sobre la base de la información presentada de conformidad con el punto 5.5.1, teniendo en cuenta el uso previsto.

La estimación incluirá un cálculo de los niveles de residuos previstos de los metabolitos en relación con los cuales se haya detectado un peligro para la salud humana en las partes comestibles de los cultivos tratados, conforme a las estimaciones más pesimistas, teniendo en cuenta las buenas prácticas agrícolas críticas, la ecología del microorganismo, como su estilo de vida (por ejemplo, si es saprófito, parásito o endófito), espectro de hospedadores, ciclo vital y requisitos de crecimiento de la población, las condiciones que activan la producción y las propiedades de tales metabolitos.

La estimación de la exposición a los residuos de metabolitos en relación con los cuales se ha detectado un peligro para la salud humana también puede apoyarse en mediciones directas del metabolito, por ejemplo, para mostrar la ausencia del metabolito en las partes comestibles en el momento de la cosecha. Al determinar la necesidad de mediciones directas, se tendrá en cuenta la posibilidad y la pertinencia de la exposición al metabolito producido tras la aplicación en las partes comestibles (producción *in situ*). Esto puede incluir una comparación entre el nivel de fondo del metabolito y su nivel elevado debido al tratamiento con el producto fitosanitario que contiene la sustancia activa. Deberá justificarse la extrapolación.

Una estimación de la exposición a metabolitos en relación con los cuales se ha detectado un peligro para la salud humana puede apoyarse en mediciones directas de la densidad del microorganismo en las partes comestibles de los cultivos tratados, por ejemplo, si no puede justificarse adecuadamente que la producción *in situ* del metabolito no es relevante para los consumidores. Tales mediciones deberán realizarse en condiciones normales de uso y de acuerdo con las buenas prácticas agrícolas.

La estimación tendrá en cuenta, según el caso, todo el ciclo vital del cultivo (por ejemplo, antes y después de la cosecha), a fin de permitir una evaluación adecuada del riesgo para los consumidores. Se aplicará un enfoque de ponderación de las pruebas. Cuando proceda, se justificará adecuadamente la extrapolación (por ejemplo, entre diferentes sustancias, miembros de una especie o condiciones climáticas).

Sobre la base de la estimación de la exposición, deberá realizarse una evaluación indicativa de los riesgos para los consumidores a fin de demostrar que la exposición prevista a metabolitos en relación con los cuales se ha detectado un peligro para la salud humana no constituye un riesgo alimentario inaceptable para los consumidores.

6.2. Generación de datos sobre los residuos

Para los metabolitos preocupantes identificados con arreglo al punto 2.8 y en relación con los cuales no se haya demostrado adecuadamente que el riesgo para los consumidores es aceptable sobre la base de la información proporcionada con arreglo al punto 6.1, se exigirán estudios pertinentes de un conjunto de datos sobre residuos conforme a lo dispuesto en la parte A, sección 6. Los estudios se realizarán con un producto fitosanitario representativo a fin de analizar y, si es posible, cuantificar los diferentes metabolitos preocupantes identificados como se describe en el punto 2.8.

Si se exige un conjunto de datos sobre residuos:

- la mitad de los ensayos de residuos supervisados serán ensayos de disipación de residuos que incluirán al menos una medición posterior a la cosecha, salvo que pueda demostrarse que en el momento de la cosecha solo están presentes microorganismos inviabiles;
- deberá proporcionarse información sobre los niveles del microorganismo y las concentraciones de los metabolitos preocupantes;
- sobre la base de los ensayos de residuos, deberá realizarse una evaluación de los riesgos para los consumidores a fin de demostrar que la exposición no constituye un riesgo inaceptable para los consumidores.

7. APARICIÓN MEDIOAMBIENTAL DEL MICROORGANISMO, INCLUIDOS EL DESTINO Y EL COMPORTAMIENTO DE LOS METABOLITOS PREOCUPANTES

Introducción

- i) En la presente sección se establecen requisitos que permiten determinar las implicaciones ecológicas del microorganismo, teniendo en cuenta su aparición en los compartimentos ambientales relevantes, y evaluar la posible exposición de las personas y los organismos no objetivo a la sustancia activa y, en su caso, a metabolitos preocupantes. La principal fuente de información son los datos sobre las propiedades biológicas y la ecología del microorganismo, así como sobre su uso previsto, es decir, la información presentada con arreglo a las secciones 1 a 6, como la aparición en ambientes europeos. Esto puede complementarse con bibliografía, investigaciones de laboratorio o mediciones de campo.
- ii) La información proporcionada sobre el microorganismo y uno o más preparados que contengan el microorganismo deberá ser suficiente para permitir una evaluación de la exposición de los organismos no objetivo al microorganismo. Además, deberá proporcionarse información suficiente para permitir una evaluación de los metabolitos preocupantes, en caso de que sean identificados con arreglo al punto 2.8.
- iii) La información proporcionada deberá ser suficiente para determinar las medidas necesarias para minimizar el impacto en las especies no objetivo y el medio ambiente.

7.1. Aparición medioambiental del microorganismo

7.1.1. Densidad ambiental prevista del microorganismo

7.1.1.1. Suelo

Deberá estimarse la densidad ambiental prevista del microorganismo en el suelo tras el tratamiento con el producto fitosanitario que contenga ese microorganismo en las condiciones de uso propuestas, a menos que el solicitante justifique adecuadamente la ausencia de peligro con arreglo al punto 8.

7.1.1.2. Agua

Deberá estimarse la densidad ambiental prevista del microorganismo en las aguas superficiales tras el tratamiento con el producto fitosanitario que contenga ese microorganismo en las condiciones de uso propuestas, a menos que el solicitante justifique adecuadamente la ausencia de peligro con arreglo al punto 8.

7.1.2. Exposición a microorganismos de patogenicidad conocida para los vegetales o para otros organismos

En el caso de microorganismos que no aparecen en determinados ambientes europeos al nivel taxonómico más elevado que sea pertinente y que son de patogenicidad conocida para los vegetales o para otros organismos (véanse los puntos 2.2 y 2.3), deberán indicarse los organismos hospedadores en los que se prevé la proliferación del microorganismo. Si los organismos no objetivo contemplados en la sección 8 pueden estar expuestos a los organismos hospedadores colonizados por el patógeno, deberá proporcionarse información sobre la probabilidad y, si procede, el nivel de exposición.

Esta información podrá proporcionarse sobre la base de las propiedades biológicas (véase la sección 2), los datos procedentes de la bibliografía o los estudios exigidos en la sección 8.

7.1.3. Evaluación cualitativa de la exposición al microorganismo

Se efectuará una evaluación cualitativa de la exposición al microorganismo:

- si se observan efectos adversos en organismos no objetivo (véase la sección 8) tras la exposición a concentraciones relevantes para el medio ambiente, sobre la base de la densidad ambiental prevista del microorganismo calculada según lo dispuesto en el punto 7.1.1, o si la información no es suficiente para alcanzar una conclusión al respecto, o bien
- si, teniendo en cuenta la información contemplada en el punto 7.2, se detecta un posible riesgo para las personas o para los organismos no objetivo, o si la información no es suficiente para alcanzar una conclusión al respecto.

Si se exige información justificativa para la evaluación de riesgos, se proporcionará una evaluación cualitativa de la exposición al microorganismo utilizando un enfoque de ponderación de las pruebas. Esta evaluación cualitativa tendrá en cuenta las densidades ambientales previstas calculadas con arreglo al punto 7.1.1 y podrá basarse en la ecología del microorganismo, como su estilo de vida (por ejemplo, si es saprófito, parásito o endófito), espectro de hospedadores y densidades de posibles hospedadores, su ciclo vital, los requisitos de crecimiento de la población o los datos de seguimiento disponibles al nivel taxonómico más elevado que sea pertinente. Deberá justificarse adecuadamente el uso de extrapolaciones (por ejemplo, entre cepas de la misma especie).

7.1.4. Datos sobre la exposición experimental al microorganismo

Si, considerando la información proporcionada con arreglo a los puntos 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 y 7.2, se detecta un posible riesgo para las personas o los organismos no objetivo, o la información no es suficiente para alcanzar una conclusión al respecto, la densidad de población del microorganismo se determinará en los compartimentos ambientales relevantes (por ejemplo, suelo, agua, superficies vegetales).

Los datos experimentales incluirán densidades de población medidas en una evolución temporal que incluya las fases previa e inmediatamente posterior a la aplicación, con el fin de demostrar la posible disminución de la densidad de población.

7.2. Destino y comportamiento de los metabolitos preocupantes

7.2.1. Concentración ambiental prevista

En caso de que en el MPCA fabricado estén presentes metabolitos peligrosos para las personas o los organismos no objetivo (véanse los puntos 5.5.1 y 8.8.1), deberá indicarse la concentración ambiental prevista de los metabolitos en el compartimento ambiental relevante (es decir, el suelo, las aguas superficiales, las aguas subterráneas o el aire). Si no puede demostrarse adecuadamente que la producción *in situ* de los metabolitos no es relevante para la evaluación de riesgos, se seguirá lo dispuesto en el punto 7.2.2.

No es necesario calcular la concentración ambiental prevista de los metabolitos en relación con los cuales se ha detectado un peligro para la salud humana o para organismos no objetivo, producidos *in situ* pero que no están presentes en el MPCA fabricado.

7.2.2. Evaluación cualitativa de la exposición

En caso de identificación de metabolitos en relación con los cuales se ha detectado un peligro para la salud humana o para los organismos no objetivo (véanse los puntos 5.5.1 y 8.8.1), se realizará una evaluación cualitativa de la exposición a tales metabolitos si la información proporcionada con arreglo al punto 7.2.1 no es suficiente para alcanzar una conclusión sobre un riesgo aceptable para los organismos no objetivo o sobre la ausencia de riesgos para la salud humana.

Si se exige, la evaluación podrá basarse en los conocimientos existentes sobre:

- el microorganismo, como su ecología, estilo de vida, espectro de hospedadores, ciclo vital, requisitos de crecimiento de la población, datos de seguimiento disponibles al nivel taxonómico más elevado pertinente o condiciones que dan lugar a la producción del metabolito, o bien
- el metabolito, como sus propiedades físicas y químicas o niveles de fondo.

Se aplicará un enfoque de ponderación de las pruebas. Deberá justificarse adecuadamente el uso de extrapolaciones (por ejemplo, entre diferentes sustancias, miembros de una especie o condiciones climáticas).

7.2.3. Datos sobre exposición experimental

Se proporcionarán datos sobre la exposición experimental a los metabolitos preocupantes identificados con arreglo al punto 2.8 en relación con los cuales la información proporcionada con arreglo a los puntos 7.2.1 y 7.2.2 no sea suficiente para alcanzar una conclusión sobre el riesgo aceptable para los organismos no objetivo o sobre la ausencia de riesgos para la salud humana.

En tales casos, y si es técnicamente posible, se proporcionará información suficiente sobre la concentración del metabolito preocupante en los compartimentos ambientales relevantes (por ejemplo, suelo, aguas superficiales, aguas subterráneas, aire, flores, hojas, raíces, organismos hospedadores) para permitir una evaluación. El estudio se efectuará de conformidad con las disposiciones pertinentes de la parte A para el tipo de estudio de que se trate.

8. ESTUDIOS ECOTOXICOLÓGICOS

Introducción

- i) En la presente sección se establecen los requisitos para que los datos permitan:
 - evaluar los posibles efectos adversos en organismos no objetivo que puedan estar expuestos al microorganismo y los metabolitos preocupantes relevantes asociados, y
 - señalar los ensayos relevantes que deben realizarse con organismos específicos no objetivo, sobre la base de la información relativa a las propiedades intrínsecas, a fin de limitar los ensayos a lo necesario para concluir la evaluación de riesgos.

Deberá prestarse especial atención a las especies microbianas de las que no se sabe que aparezcan en determinados ambientes europeos. La información proporcionada deberá ser suficiente para determinar el espectro de hospedadores fisiológicos y ecológicos (junto con el análisis de los rasgos biológicos clave de los microorganismos) a fin de evaluar los impactos sobre los organismos no objetivo.

- ii) La información proporcionada al nivel taxonómico más elevado que sea pertinente, junto con la relativa a uno o varios preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para permitir una evaluación del impacto en especies no objetivo que puedan tener riesgo de exposición al microorganismo. Al presentar esta información, el solicitante tendrá en cuenta que el impacto en especies no objetivo puede deberse a una exposición única, prolongada o repetida y puede ser reversible o irreversible. La información proporcionada deberá ser suficiente para:
- decidir si el microorganismo puede aprobarse o no,
 - especificar las condiciones o restricciones adecuadas que deben asociarse con la aprobación,
 - permitir una evaluación de los riesgos a corto y largo plazo para poblaciones, comunidades y procesos de las especies no objetivo, según el caso, y
 - especificar las precauciones que se consideren necesarias para la protección de las especies no objetivo.
- iii) En general, la duración de los estudios experimentales deberá ser lo suficientemente larga como para dar tiempo a la incubación, la infección y la manifestación de efectos adversos en organismos no objetivo, dependiendo de las propiedades biológicas del microorganismo. Los estudios presentados tendrán en cuenta la tasa máxima de aplicación recomendada o la concentración ambiental previsible, la exposición que puede derivarse de los usos previstos y el potencial del microorganismo para proliferar en el medio ambiente o en el hospedador.

Para distinguir entre la patogenicidad del microorganismo vivo y los efectos tóxicos desencadenados por sus metabolitos preocupantes, se incluirán controles adecuados además del grupo de control sin administración, como formas inactivadas de los microorganismos vivos o controles estériles de filtrado o sobrenadante.

- iv) Si se requieren estudios de patogenicidad e infectividad para cualquiera de los grupos de organismos no objetivo indicados en los puntos 8.1 a 8.6, la elección de la especie adecuada de ese grupo de organismos no objetivo se basará en las propiedades biológicas del microorganismo (como especificidad del espectro de hospedadores, modo de acción y ecología), las pautas de uso propuestas del producto fitosanitario (por ejemplo, cosechas tratadas, frecuencia, distribución temporal, pautas de uso como pulverización o cepillado) y, si se dispone de ellas, tendrá en cuenta las directrices pertinentes.

Podrán efectuarse estudios adicionales si los ensayos contemplados en los puntos 8.1 a 8.6 han mostrado efectos adversos en uno o más organismos no objetivo y pueden incluir estudios con especies adicionales.

- v) Deberán comunicarse todos los efectos adversos conocidos en el medio ambiente. Podrán ser necesarios estudios adicionales para investigar los mecanismos probables implicados y evaluar el significado de esos efectos.
- vi) Podrá ser necesario efectuar estudios separados para los metabolitos preocupantes identificados con arreglo al punto 2.8 que constituyan un riesgo relevante para los organismos no objetivo. El estudio sobre organismos no objetivo se efectuará de conformidad con la disposición pertinente de la parte A.
- vii) Para que sea más fácil evaluar la significación de los resultados obtenidos en los ensayos, siempre que sea posible deberá utilizarse la misma especie, el mismo origen registrado o la misma cepa de cada especie no objetivo relevante en los diferentes ensayos realizados.

8.1. Efectos en los vertebrados terrestres

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para los vertebrados terrestres (por ejemplo, mamíferos, aves, reptiles y anfibios), sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3, 5 y 7 y de la información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes de patogenicidad e infectividad, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para los vertebrados terrestres no objetivo pueden evaluarse sobre la base del resumen presentado.

Si se exigen estos estudios:

- se realizará una necropsia macroscópica y
- en el caso de microorganismos con modo de acción patogénica o de virus (por ejemplo, entomopatógenos) que es previsible proliferen significativamente en el medio ambiente tras una aplicación, la dosis oral administrada en los estudios podrá justificarse sobre la base de la información presentada en los puntos 7.1.1 y 7.1.2.

8.2. Efectos en los organismos acuáticos

8.2.1. Efectos en los peces

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para los peces, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes de patogenicidad e infectividad, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para los peces pueden evaluarse sobre la base del resumen presentado; o
- se prevé que la exposición de los peces al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.2.2. Efectos en los invertebrados acuáticos

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para los invertebrados acuáticos, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes de patogenicidad e infectividad, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para los invertebrados acuáticos pueden evaluarse sobre la base del resumen presentado; o
- se prevé que la exposición de los invertebrados acuáticos al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.2.3. Efectos en las algas

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para las algas, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes sobre los efectos patogénicos o infecciosos en el crecimiento y la tasa de crecimiento de las algas si se sabe que el microorganismo tiene un modo de acción herbicida o que está estrechamente relacionado con un patógeno para los vegetales, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para las algas pueden evaluarse sobre la base del resumen proporcionado, o
- se prevé que la exposición de algas al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.2.4. *Efectos en los macrófitos acuáticos*

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para los macrófitos acuáticos, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes sobre los efectos patogénicos o infecciosos en los macrófitos acuáticos si se sabe que el microorganismo tiene un modo de acción herbicida o que está estrechamente relacionado con un patógeno para los vegetales, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para los macrófitos acuáticos pueden evaluarse sobre la base del resumen proporcionado, o
- se prevé que la exposición de los macrófitos acuáticos al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.3. **Efectos en las abejas**

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para las abejas, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes de patogenicidad e infectividad, también en las fases adulta y larvaria, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para las abejas pueden evaluarse sobre la base del resumen proporcionado, o
- se prevé que la exposición de las abejas al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, estudios de campo en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.4. **Efectos en los artrópodos no objetivo distintos de las abejas**

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para los artrópodos no objetivo distintos de las abejas, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes de patogenicidad e infectividad, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para los artrópodos no objetivo distintos de las abejas pueden evaluarse sobre la base del resumen proporcionado, o
- se prevé que la exposición de los artrópodos no objetivo al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Si se requieren estudios, se realizarán en dos especies de artrópodos distintas de las abejas que desempeñen un papel en el control biológico y comprendan diferentes grupos taxonómicos (órdenes), y en relación con las cuales, si puede ser, se disponga de protocolos de ensayo acordados, y el solicitante deberá justificar el número y la taxonomía de las especies sometidas a ensayo. Además, estos ensayos pueden exigir condiciones que afecten al crecimiento o la viabilidad del microorganismo.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, ensayos de laboratorio ampliados o estudios de campo en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.5. **Efectos en los mesoorganismos y macroorganismos no objetivo del suelo**

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para los mesoorganismos y macroorganismos no objetivo del suelo, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes de patogenicidad y de infectividad, a menos que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para los mesoorganismos y macroorganismos no objetivo del suelo puedan evaluarse sobre la base del resumen proporcionado, o
- se prevea que la exposición de los mesoorganismos y macroorganismos del suelo al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Si se requieren estudios, se realizarán en dos especies de mesoorganismos y macroorganismos no objetivo escogidas por las propiedades biológicas del microorganismo sujeto a ensayo y en relación con las cuales, si puede ser, se disponga de protocolos de ensayo acordados.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.6. Efectos en los vegetales terrestres no objetivo

Se proporcionará un resumen sobre la posible infectividad y patogenicidad del microorganismo para los vegetales terrestres no objetivo, sobre la base de la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 1, 2, 3 y 7 y de otra información que pueda obtenerse de cualquier otra fuente fiable.

Se realizarán estudios pertinentes sobre los efectos patogénicos o infecciosos en los vegetales terrestres no objetivo si se sabe que el microorganismo tiene un modo de acción herbicida o está estrechamente relacionado con un patógeno para los vegetales, a menos que el solicitante demuestre, siguiendo un enfoque de ponderación de las pruebas, que:

- la patogenicidad y la infectividad del microorganismo para los vegetales terrestres no objetivo pueden evaluarse sobre la base del resumen proporcionado, o
- se prevé que la exposición de los vegetales terrestres no objetivo al microorganismo sea nula sobre la base de la información proporcionada con arreglo a la sección 7.

Cuando se observen efectos adversos en esos estudios, se realizarán otros estudios pertinentes (por ejemplo, en condiciones representativas de acuerdo con las condiciones de uso propuestas).

8.7. Estudios adicionales sobre el microorganismo

Puede ser necesario presentar más datos sobre la posible patogenicidad o infectividad del microorganismo en especies no objetivo distintas de las especies evaluadas para cumplir los requisitos establecidos en los puntos 8.1 a 8.6.

Los datos también podrán consistir en un resumen que incluya la información ya proporcionada con arreglo a las secciones 2, 3, 5 y 7 y la que pueda obtenerse de cualquier otra fuente, o de estudios adicionales de infectividad y patogenicidad.

8.8. Información y estudios de toxicidad sobre los metabolitos

8.8.1. Información sobre los metabolitos

Deberá presentarse información (por ejemplo, bibliografía científica o resultados de estudios) sobre la caracterización toxicológica de los metabolitos y los peligros relacionados constatados para los organismos no objetivo, recogida o generada con la finalidad de detectar los metabolitos preocupantes o excluirlos como preocupantes.

En caso de metabolitos en relación con los cuales se ha detectado un peligro para los organismos no objetivo, se proporcionará una estimación de la exposición de los organismos no objetivo relevantes con arreglo a el punto 7.2.1.

8.8.2. Estudios adicionales de toxicidad sobre los metabolitos preocupantes

En el caso de los metabolitos preocupantes identificados a partir de información proporcionada sobre su peligro para los organismos no objetivo (véase el punto 8.8.1) y sobre la exposición de esos organismos (véanse los puntos 7.2.1 y 7.2.2) y presentados en una lista con arreglo al punto 2.8, se proporcionará más información sobre su toxicidad para los organismos no objetivo que sean pertinentes (por ejemplo, basada en la exposición y la indicación de la toxicidad) entre los contemplados en los puntos 8.1 a 8.6. En caso de que sea necesario generar datos experimentales, se presentarán estudios pertinentes sobre ecotoxicología según lo previsto en la parte A, sección 8.»
