

Guida complementare per allestire la documentazione sui possibili rischi per le persone e l'ambiente (dati sull'ambiente) nell'ambito delle domande di autorizzazione per sperimentazioni cliniche di terapia genica somatica e con agenti terapeutici contenenti microrganismi geneticamente modificati

secondo gli articoli 22 e 35 nonché l'allegato 4 OSRUm

elaborato da:

Istituto svizzero per gli agenti terapeutici (Swissmedic),

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP)

Ufficio federale dell'ambiente (UFAM),

Commissione federale per la sicurezza biologica (CFSB)

Indice

1	Riassunto	2
2	Base decisionale per la documentazione relativa ai dati sull'ambiente	3
3	Osservazioni preliminari / basi legali	4
4	Definizione di microrganismi geneticamente modificati (OGM)	5
5	Documentazione dei dati sull'ambiente	5
5.1	Informazioni generali	5
5.2	Identificazione e valutazione del rischio per le persone e l'ambiente (valutazione del rischio)...	6
5.2.1	Indicazioni sulla valutazione del rischio.....	6
5.2.1.1	Valutazione del rischio con prodotti della terapia genica contenenti geni resistenti agli antibiotici ..	7
5.2.2	Documentazione della valutazione del rischio secondo il caso A	7
5.2.2.1	Informazioni sulla distribuzione biologica e sull'eliminazione.....	7
5.2.2.2	Descrizione del rischio per le persone e l'ambiente	7
5.2.2.3	Descrizione delle misure di sicurezza necessarie.....	8
5.2.3	Documentazione della valutazione del rischio nel caso B1	8
5.2.3.1	Informazioni sulle condizioni di soggiorno dei soggetti dello studio	8
5.2.3.2	Descrizione del rischio per le persone e l'ambiente	8
5.2.3.3	Descrizione delle misure di sicurezza necessarie.....	8
5.2.4	Documentazione della valutazione del rischio nel caso B2	8
5.2.4.1	Informazioni dettagliate sulle proprietà del prodotto in sperimentazione	8
5.2.4.2	Descrizione del rischio per le persone e l'ambiente	8
5.2.4.3	Descrizione delle misure di sicurezza necessarie.....	9
6	Allegato 1	10
7	Allegato 2	11
8	Allegato 3	12
9	Allegato 4	13
10	Allegato 5	15
11	Allegato 6	17
12	Allegato 7	18

1 Riassunto

La guida complementare sulla terapia genica/dati sull'ambiente OGM descrive quali informazioni devono essere inoltrate all'autorità competente per le autorizzazioni (Swissmedic) al fine della valutazione dei rischi per le persone e l'ambiente (dati sull'ambiente) nelle sperimentazioni cliniche di terapia genica somatica e con agenti terapeutici contenenti microrganismi geneticamente modificati (OGM). Tenendo inoltre conto del fatto che i prodotti in sperimentazione sono generalmente vettori virali, plasmidi o batteri, la presente guida complementare mette l'accento sui rischi di una possibile eliminazione del prodotto da parte dei soggetti dello studio e quindi di una potenziale emissione nell'ambiente.

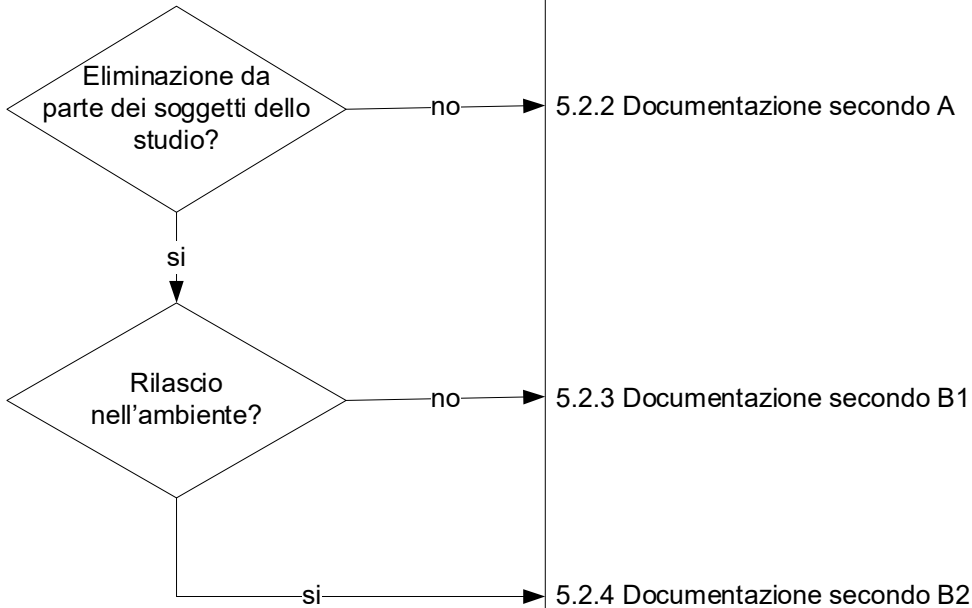
A tal proposito, nella valutazione del rischio la presente guida complementare sottolinea in particolare l'eventuale capacità replicativa o reversione sulla capacità replicativa del prodotto.

Nella valutazione del rischio la guida complementare fa distinzione tra i seguenti casi:

- nei casi secondo la parte «Documentazione della valutazione del rischio secondo A» il prodotto in sperimentazione non è eliminato dai soggetti dello studio;
- nei casi secondo la parte B il prodotto in sperimentazione è eliminato dai soggetti dello studio; la «Documentazione della valutazione del rischio secondo B1» si riferisce ai casi in cui il prodotto in sperimentazione è eliminato ma non nell'ambiente;
- la «Documentazione della valutazione del rischio secondo B2» si riferisce ai casi in cui il prodotto in sperimentazione è eliminato nell'ambiente.

La presente guida complementare non prende in considerazione i requisiti concernenti il processo di fabbricazione, l'eventuale commercializzazione del prodotto in sperimentazione e la valutazione del rischio per i soggetti dello studio.

2 Base decisionale per la documentazione relativa ai dati sull'ambiente

Decisione	Documentazione necessaria
<p>Classificazione della sperimentazione clinica a seconda del comportamento del prodotto in sperimentazione dopo l'uso sui soggetti dello studio</p>  <pre> graph TD D1{Eliminazione da parte dei soggetti dello studio?} -- no --> A[5.2.2 Documentazione secondo A] D1 -- si --> D2{Rilascio nell'ambiente?} D2 -- no --> B[5.2.3 Documentazione secondo B1] D2 -- si --> C[5.2.4 Documentazione secondo B2] </pre>	<p>5.2.2 Documentazione secondo A</p> <p>5.2.3 Documentazione secondo B1</p> <p>5.2.4 Documentazione secondo B2</p> <p>Descrizione delle misure di sicurezza (secondo A, B1 o B2)</p> <p>Inoltre, per ogni domanda vanno inoltrati:</p> <p>Composizione dei dati per le informazioni generali di cui al n. 5.1 e per le altre fasi con il prodotto in sperimentazione (stoccaggio, trasporto, preparazione, uso, smaltimento)</p>

3 Osservazioni preliminari / basi legali

La presente guida complementare sulla terapia genica/dati sull'ambiente OGM si basa sulla legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (legge sugli agenti terapeutici, LATer ¹), sulla legge federale del 30 settembre 2011 (stato 1° gennaio 2014 ²) concernente la ricerca sull'essere umano (legge sulla ricerca umana, LRUm), sulla relativa ordinanza del 20 settembre 2013 (stato 1° gennaio 2014) sulle sperimentazioni cliniche nella ricerca umana (ordinanza sulle sperimentazioni cliniche, OSRUm ³) e sulla legge federale del 21 marzo 2003 sull'ingegneria genetica nel settore non umano (legge sull'ingegneria genetica, LIG ⁴). L'articolo 35 capoverso 7 OSRUm incarica Swissmedic, l'UFSP e l'UFAM di emanare le direttive comuni per le sperimentazioni di cui all'articolo 22 OSRUm concernenti la valutazione del rischio per le persone e l'ambiente (vedi il testo dell'art. 35 OSRUm nell'all. 1 della presente guida complementare).

La presente guida complementare si applica alle sperimentazioni cliniche nelle quali informazioni genetiche sono introdotte nelle cellule somatiche (terapia genica somatica secondo l'art. 22 cpv. 1 OSRUm), alle sperimentazioni cliniche con agenti terapeutici contenenti microrganismi geneticamente modificati (art. 22 cpv. 2 OSRUm) e alle sperimentazioni cliniche con organismi patogeni ai sensi della presente ordinanza le sperimentazioni con medicinali contenenti organismi patogeni ai sensi dell'ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (art. 22 cpv. 3 OSRUm). Entrambi i tipi di sperimentazioni saranno in seguito denominate semplicemente sperimentazioni cliniche.

La guida complementare sulla terapia genica/dati sull'ambiente OGM costituisce un'ordinanza amministrativa che non stabilisce direttamente diritti e obblighi di privati, ma ha lo scopo di consentire alle autorità di autorizzazione di valutare equamente il rischio delle sperimentazioni cliniche. Questa pubblicazione illustra ai privati quali informazioni relative ai dati sull'ambiente devono essere inoltrate alle autorità di autorizzazione insieme alla domanda di cui all'articolo 35 OSRUm. Permette inoltre di trattare le domande di autorizzazione il più rapidamente ed efficientemente possibile. Per ulteriori documenti da allegare alla domanda di autorizzazione, occorre osservare allegato 4 numero 4 OSRUm e il documento lista di controllo I-315.AA.01-A12 Documenti per sperimentazioni cliniche con espianti standardizzati/terapia genica/OGM di Swissmedic.

L'allegato 4 numero 4 OSRUm sancisce che la domanda di autorizzazione del promotore di una sperimentazione clinica debba comprendere in particolare i dati sulla valutazione dei possibili rischi per le persone e l'ambiente (i cosiddetti dati sull'ambiente, vedi allegato 1 della guida complementare). I dati sull'ambiente sono tutte le informazioni necessarie per dimostrare che le persone e l'ambiente sono protetti da pericoli o danni causati dalle sperimentazioni cliniche.

Dato che secondo l'articolo 21 capoverso 1 LIG l'utilizzazione di organismi geneticamente modificati necessita un consenso dei servizi federali interessati, l'UFSP, l'UFAM e la CFBS (Commissione federale per la sicurezza biologica) devono consentire al rilascio dell'autorizzazione da parte di Swissmedic. Il consenso richiede una valutazione della sicurezza biologica del prodotto riguardo alla persona partecipante, come pure all'essere umano e all'ambiente da parte della CFBS (art. 35 cpv. 4 lett. a e b OSRUm) e dei dati sull'ambiente (art. 35 cpv. 4 lett. a e b OSRUm) da parte dell'UFSP e dell'UFAM. Swissmedic è l'autorità direttiva competente che esegue con il promotore la procedura necessaria per il rilascio dell'autorizzazione.

Per i lavoratori che vengono a contatto con il prodotto in sperimentazione si applicano le disposizioni dell'ordinanza del 25 agosto 1999 sulla protezione dei lavoratori dal pericolo derivante da microrganismi (OPLM ⁵).

Va notato che l'Unione europea conosce una normativa simile al diritto svizzero, in particolare alle norme della LIG, dell'ordinanza del 25 agosto 1999 sull'utilizzazione di organismi in sistemi chiusi (ordinanza sull'impiego confinato, OIConf ⁶) e dell'OPLM (vedi direttiva 98/81/CE ⁷ sull'impiego di

¹ [Legge sugli agenti terapeutici, LATer](#)

² [Legge sulla ricerca umana, LRUm](#)

³ [Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche, OSRUm](#)

⁴ [Legge sull'ingegneria genetica, LIG](#)

⁵ [OPLM](#)

⁶ [Ordinanza sull'impiego confinato, OIConf](#)

⁷ [Direttiva 98/81/CE del Consiglio del 26 ottobre 1998 che modifica la direttiva 90/219/CEE sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati](#)

microrganismi geneticamente modificati, direttiva 2000/54/CE⁸ relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti biologici durante il lavoro, e direttiva 2001/18/CE⁹ sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati).

Le informazioni sulla valutazione del rischio per i soggetti dello studio non fanno parte dei dati sull'ambiente e pertanto non sono comprese nella presente guida complementare (vedi lista di controllo I-315.AA.01-A12 Documenti per sperimentazioni cliniche con espianti standardizzati/terapia genica/OGM¹⁰) così come non lo sono i requisiti sul processo di fabbricazione e sull'eventuale commercializzazione del prodotto in sperimentazione.

4 Definizione di microrganismi geneticamente modificati (OGM)

Secondo l'articolo 22 capoverso 2 OSRUm alle definizioni di OGM e organismi patogeni si applicano le definizioni di cui all'articolo 3 lettere a (organismi), b (microrganismi), d (organismi geneticamente modificati) ed e (organismi patogeni) dell'ordinanza del 10 settembre 2008 (stato 1° gennaio 2014) sull'utilizzazione di organismi nell'ambiente (ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente, OEDA¹¹).

I microrganismi sono entità microbiologiche cellulari e non cellulari capaci di moltiplicarsi o trasmettere materiale genetico, in particolare batteri, alghe, funghi, protozoi, virus e viroidi. Sono loro equiparati le colture cellulari, i parassiti, i prioni e il materiale genetico biologicamente attivo nonché i miscugli e gli oggetti che contengono tali unità.

Gli organismi patogeni sono organismi che possono causare malattie nell'uomo, negli animali domestici e nelle piante, nella flora e nella fauna selvatiche o in altri organismi, nonché organismi alloctoni che sono nel contempo patogeni.

Sono considerati geneticamente modificati i microrganismi il cui materiale genetico è stato modificato con tecniche di modificazione genetica in un modo non naturale, diverso cioè dall'incrocio o dalla ricombinazione naturale (per la definizione di tecniche di modificazione genetica vedi il testo dell'ordinanza nell'allegato 2 delle presenti istruzioni).

In questa guida complementare sono designate come materiale biologicamente attivo le sequenze di DNA e RNA che non sono capaci di replicarsi autonomamente (ad es. plasmidi), ma che possono trasmettersi e diventare infettive o sono costituite in modo da essere in grado di provocare in un organismo o in una persona effetti quali ad esempio un'espressione proteinica mirata, una risposta immunitaria o un'inibizione della divisione cellulare.

A livello delle sperimentazioni cliniche sono in generale microrganismi geneticamente modificati o materiale biologicamente attivo:

- i vettori virali;
- gli acidi nucleici nudi (ad es. plasmidi);
- gli acidi nucleici complessati (ad es. con il DEAE destrano) oppure
- i batteri.

Questi sono qui di seguito designati in modo riassuntivo e abbreviato come «prodotti in sperimentazione».

5 Documentazione dei dati sull'ambiente

5.1 Informazioni generali

Per l'autorizzazione di una sperimentazione devono essere inoltrate le informazioni generali concernenti la caratterizzazione del prodotto in sperimentazione e lo svolgimento della sperimentazione, indicate nell'allegato 3 della presente guida complementare.

⁸ [Direttiva 2000/54/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 settembre 2000, relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti biologici durante il lavoro \(settima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE\)](#)

⁹ [Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio - Dichiarazione della Commissione](#)

¹⁰ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/services/documents/trapianti.html>

¹¹ [Ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente, OEDA](#)

Queste informazioni non devono essere ripetute nella documentazione dei dati sull'ambiente, se sono già menzionate altrove nella domanda di autorizzazione; in questi casi è sufficiente rimandare ai relativi passaggi.

Nella documentazione dei dati sull'ambiente vanno incluse le seguenti fasi che coinvolgono il prodotto in questione:

- stoccaggio;
- trasporto;
- preparazione per l'uso nei soggetti;
- uso nei soggetti;
- comportamento dopo l'uso nei soggetti;
- smaltimento del prodotto in sperimentazione.

Devono essere documentate le misure di sicurezza osservate per queste fasi per evitare che il prodotto giunga nell'ambiente e metta in pericolo sia questo che le persone.

5.2 Identificazione e valutazione del rischio per le persone e l'ambiente (valutazione del rischio)

5.2.1 Indicazioni sulla valutazione del rischio

La valutazione del rischio comprende per ogni fase di attività l'esame:

- dei possibili effetti negativi del prodotto in sperimentazione (danno potenziale);
- dell'entità dei danni causati dal prodotto in sperimentazione;
- della probabilità o possibilità del verificarsi dei danni e della possibile esposizione di persone e ambiente al prodotto in sperimentazione;
- del rischio per persone e ambiente (identificato mediante i 3 punti sopraindicati);
- delle misure di sicurezza necessarie (misure di minimizzazione del rischio identificato);
- del rischio residuo in caso di applicazione delle misure di sicurezza necessarie.

Lo scopo della valutazione del rischio consiste nell'identificare e valutare i possibili effetti negativi diretti, indiretti, immediati o differiti che potrebbero essere causati dal prodotto su persone e ambiente in caso di emissione.

Nella valutazione del rischio devono essere inclusi in particolare gli effetti cumulativi a lungo termine e la capacità replicativa o reversione della capacità replicativa del prodotto in questione.

La portata e il grado di precisione delle informazioni sulla valutazione del rischio dipendono dalle proprietà del prodotto in sperimentazione e soprattutto dal fatto se questo viene o non viene eliminato dai soggetti dello studio.

La valutazione del rischio è effettuata caso per caso e sulla base dei metodi e dati scientifici e tecnici più recenti.

Va inoltre ripetuta non appena sono disponibili nuove informazioni sul prodotto in sperimentazione e sui relativi effettivi sulle persone e sull'ambiente.

Devono figurare anche le conoscenze riguardo il rischio per persone e ambiente ottenute da precedenti sperimentazioni cliniche con gli stessi prodotti.

Indicazioni più precise sulla valutazione dei rischi sono indicate nell'allegato 4 della presente guida complementare.

Come presentata qui di seguito, la documentazione della valutazione del rischio deve soddisfare i requisiti diversi a seconda se il prodotto in sperimentazione viene eliminato o meno dai soggetti dello studio. Se si suppone che il prodotto non venga eliminato, la valutazione del rischio è effettuata

secondo il caso A. Se si suppone che il prodotto in sperimentazione venga eliminato, la valutazione del rischio è effettuata secondo i casi B1 o B2.

5.2.1.1 *Valutazione del rischio con prodotti della terapia genica contenenti geni resistenti agli antibiotici*

In generale si sconsiglia l'impiego di geni resistenti agli antibiotici nei prodotti per la terapia genica, soprattutto se ciò può compromettere la riuscita delle terapie cliniche nella popolazione target. L'applicazione rara e il settore d'indicazione limitato non possono essere considerati di moderato interesse clinico poiché, con l'aumento globale dei batteri resistenti agli antibiotici, l'importanza di antibiotici specifici potrà aumentare.

Se i geni resistenti agli antibiotici non possono essere eliminati dai prodotti sperimentali, per ottenere un'autorizzazione devono essere soddisfatte le seguenti condizioni:

- occorre spiegare perché non può essere impiegata una procedura di selezione alternativa corrispondente allo scopo senza geni resistenti agli antibiotici;
- il prodotto sperimentale non deve essere eliminato nell'ambiente (caso A o B1);
- il prodotto sperimentale e la sperimentazione clinica devono essere estremamente importanti.

In aggiunta all'esame e alla valutazione del rischio per l'essere umano e l'ambiente devono essere determinati, oltre a quanto previsto dalle sezioni 5.2.2 o 5.2.3, i rischi importanti soprattutto sotto il profilo di un pericolo dell'applicabilità degli antibiotici nella medicina umana e veterinaria. In merito si deve procedere secondo le istruzioni contenute nell'allegato 6.

5.2.2 Documentazione della valutazione del rischio secondo il caso A

Si suppone che i prodotti in sperimentazione non vengono eliminati dai soggetti dello studio

5.2.2.1 *Informazioni sulla distribuzione biologica e sull'eliminazione*

La valutazione del rischio secondo A si basa su:

- informazioni ottenute da studi clinici precedenti che convalidano l'ipotesi secondo la quale i soggetti dello studio non eliminano il prodotto in sperimentazione o un prodotto equivalente;
- studi preclinici sulla distribuzione biologica con il prodotto in sperimentazione (inclusi i dati sull'eliminazione e sul suo potenziale di integrarsi nella via germinale);
- studi sulla distribuzione biologica con il prodotto in sperimentazione (inclusi i dati sull'eliminazione e sul suo potenziale di integrarsi nella via germinale);
- valutazione della sensibilità dei metodi d'analisi di questi studi;
- altri motivi che convalidano l'ipotesi, se non sono ancora disponibili studi sulla distribuzione biologica relativa al prodotto in sperimentazione, quali:
 - profilo favorevole degli effetti collaterali, ad esempio una rapida riduzione, per determinati prodotti in sperimentazione;
 - il prodotto in sperimentazione ha poca capacità replicativa con poca probabilità di reversione nonché assenza di capacità di ricombinazione con wild type (nei soggetti dello studio);
 - decomposizione elevata o esiguo campione di distribuzione del tessuto a seconda della natura e del posto della somministrazione;
 - esigua stabilità o elevata decomposizione del prodotto in sperimentazione nei soggetti dello studio in generale;
- ulteriori informazioni rilevanti.

5.2.2.2 *Descrizione del rischio per le persone e l'ambiente*

Se si può sufficientemente provare che non avviene un'eliminazione del prodotto in sperimentazione da parte dei soggetti dello studio e che non esiste un potenziale d'integrazione nella via germinale, il rischio della sperimentazione clinica per le persone e l'ambiente viene considerato trascurabile o nullo. Se non si può escludere con forte probabilità l'eliminazione del prodotto in sperimentazione, si deve effettuare una valutazione del rischio secondo i casi B1 o B2.

5.2.2.3 *Descrizione delle misure di sicurezza necessarie*

Dalla descrizione delle misure di sicurezza deve risultare che queste impediscono l'emissione di OGM nell'ambiente. Vanno quindi descritti il tipo dei prodotti di degradazione derivati, le loro quantità presumibili, il procedimento di smaltimento previsto e le disposizioni per la tutela delle persone a contatto con i soggetti dello studio (vedi allegato 4 n. 4.3 OSRUm).

5.2.3 Documentazione della valutazione del rischio nel caso B1

Si suppone che i prodotti in sperimentazione vengono eliminati dai soggetti dello studio, ma si può impedire l'emissione nell'ambiente

5.2.3.1 *Informazioni sulle condizioni di soggiorno dei soggetti dello studio*

La valutazione del rischio secondo B1 si basa sui risultati degli studi sulla distribuzione biologica che indicano un'eliminazione del prodotto in sperimentazione. Sono inoltre compresi:

- le condizioni alle quali i soggetti dello studio soggiornano affinché si possa impedire un'emissione nell'ambiente del prodotto in sperimentazione (ad es. locali, tipo di wc/doccia nella camera del paziente, ecc.).
- le misure per evitare l'emissione del prodotto in sperimentazione sulle persone a contatto;
- lo stato immunitario delle persone a contatto verso il prodotto in sperimentazione (se necessario).

5.2.3.2 *Descrizione del rischio per le persone e l'ambiente*

Se si deve supporre che il prodotto in sperimentazione viene eliminato dai soggetti dello studio su un certo periodo, ma i soggetti soggiornano durante questo periodo d'eliminazione in condizioni che impediscono un'emissione del prodotto nell'ambiente, allora si può ritenere che il rischio della sperimentazione clinica è trascurabile o nullo per le persone e l'ambiente. Deve essere determinato il rischio residuo per le persone a contatto.

5.2.3.3 *Descrizione delle misure di sicurezza necessarie*

La documentazione comprende la descrizione:

- delle misure di sicurezza adottate per impedire l'emissione del prodotto eliminato nell'ambiente;
- dei metodi con i quali i soggetti dello studio sono monitorati per stabilire il momento in cui non avviene più l'eliminazione;
- delle misure per proteggere le persone a contatto.

5.2.4 Documentazione della valutazione del rischio nel caso B2

Si suppone che i prodotti in sperimentazione vengono eliminati dai soggetti dello studio e non si può escludere l'emissione nell'ambiente.

5.2.4.1 *Informazioni dettagliate sulle proprietà del prodotto in sperimentazione*

La valutazione del rischio secondo B2 si basa sugli studi preclinici e clinici sulla distribuzione biologica e l'eliminazione. Vanno inoltre indicate e presentate le seguenti informazioni:

- informazioni secondo l'allegato 5 della presente guida complementare. Devono essere quindi particolarmente ponderati le vie di eliminazione, il numero di unità biologiche attive eliminate, la durata dell'eliminazione e la persistenza dei prodotti eliminati nell'ambiente (stabilità).

5.2.4.2 *Descrizione del rischio per le persone e l'ambiente*

Nel caso B2 si deve supporre che il rischio della sperimentazione clinica non sia trascurabile per le persone e l'ambiente, se il prodotto in sperimentazione viene eliminato dai soggetti dello studio su un lungo periodo di tempo. Questa ipotesi è valida, se:

- a) questi soggetti non soggiornano, nel periodo della possibile eliminazione, in condizioni che impediscono l'emissione del prodotto nell'ambiente e
- b) il prodotto è sufficientemente stabile da far presumere la sua presenza nell'ambiente per un certo lasso di tempo e ad esempio:

- presenta un vasto campo ospite, un esteso tropismo cellulare o una via di trasmissione modificata;
- possiede un'elevata infettività o patogenicità, ad esempio un'esigua sensibilità verso il sistema immunitario dell'ospite;
- è capace di replicarsi o può, con probabilità relativamente elevata acquisire nuovamente la capacità di replicarsi mediante reversezione;
- può ricombinarsi con wild type oppure
- possiede inserti che codificano una tossina, una citochina, un fattore della crescita o altri fattori che ledono i controlli del ciclo cellulare e producono un promotore forte (ad es. oncogene e proto-oncogene ¹²).

Questo caso richiede una valutazione del rischio dettagliata secondo l'allegato 4 della presente guida complementare.

5.2.4.3 *Descrizione delle misure di sicurezza necessarie*

Se avviene un'eliminazione del prodotto in sperimentazione nell'ambiente da parte dei soggetti dello studio, la documentazione da inoltrare deve comprendere in particolare le misure di sicurezza adottate per garantire la protezione delle persone e dell'ambiente, tra cui:

- i metodi per ridurre o eventualmente impedire l'eliminazione;
- le misure per proteggere le persone a contatto;
- le misure per proteggere le persone e l'ambiente in altri sensi (misure per lottare contro una diffusione non deliberata e per escluderla);
- i metodi per rilevare la presenza del prodotto in sperimentazione nell'ambiente e per monitorare il suo impatto;
- la specificità per l'identificazione del prodotto in sperimentazione, la sensibilità e l'attendibilità delle tecniche di monitoraggio.

¹² Nell'argomentazione della valutazione del rischio è possibile riferirsi al parere della Commissione federale per la sicurezza biologica (<https://www.efbs.ch>) concernente la valutazione di rischio e le misure di sicurezza per le attività con sequenze codificanti di citochina e oncogene (<https://www.efbs.admin.ch/it/raccomandazioni/raccomandazioni-della-cfsb/>).

6 Allegato 1

Articolo 22 OSRUm¹³ Sperimentazioni cliniche della terapia genica e sperimentazioni cliniche con organismi geneticamente modificati o patogeni:

- 1 Sono considerate sperimentazioni cliniche della terapia genica ai sensi della presente ordinanza le sperimentazioni nel corso delle quali sono introdotte informazioni genetiche nelle cellule somatiche (terapia genica somatica).
- 2 Sono considerate sperimentazioni cliniche con organismi geneticamente modificati ai sensi della presente ordinanza le sperimentazioni con medicinali contenenti organismi geneticamente modificati ai sensi dell'ordinanza del 10 settembre 2008 sull'emissione deliberata nell'ambiente, in particolare con virus competenti per la replicazione.
- 3 Sono considerate sperimentazioni cliniche con organismi patogeni ai sensi della presente ordinanza le sperimentazioni con medicinali contenenti organismi patogeni ai sensi dell'ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente.
- 4 Alle sperimentazioni cliniche della terapia genica e alle sperimentazioni cliniche con organismi geneticamente modificati o patogeni si applicano per analogia le disposizioni della presente ordinanza relative alle sperimentazioni cliniche con medicinali.

Articolo 35 OSRUm Sperimentazioni cliniche della terapia genica e sperimentazioni cliniche con organismi geneticamente modificati o con agenti patogeni:

- 1 Per le sperimentazioni cliniche delle categorie B e C della terapia genica e per le sperimentazioni cliniche con organismi geneticamente modificati o con agenti patogeni secondo l'articolo 22, occorre presentare a Swissmedic i documenti previsti nell'allegato 4 numero 4.
- 2 Prima di rilasciare l'autorizzazione Swissmedic chiede il parere della Commissione federale di esperti per la sicurezza biologica (CFSB), dell'Ufficio federale dell'ambiente (UFAM) e dell'UFSP.
- 3 Oltre agli ambiti di verifica di cui all'articolo 32, Swissmedic esamina se la qualità e la sicurezza biologica del preparato riguardo alla persona partecipante e agli esseri umani e all'ambiente sono garantite.
- 4 Esso rilascia l'autorizzazione se:
 - a. la CFSB ha confermato la qualità e la sicurezza biologica del prodotto riguardo alla persona partecipante, come pure all'essere umano e all'ambiente;
 - b. l'UFSP e l'UFAM non hanno presentato obiezioni alla sperimentazione clinica in base alla valutazione dei dati sull'ambiente.
- 5 Swissmedic rilascia l'autorizzazione entro 60 giorni dalla conferma del ricevimento dei documenti formalmente corretti. Esso comunica la sua decisione alle autorità federali e cantonali competenti.
- 6 L'autorizzazione è valida per la durata della sperimentazione clinica, ma al massimo per 5 anni dal rilascio della stessa.
- 7 Swissmedic, l'UFSP e l'UFAM emanano congiuntamente direttive sulla valutazione dei rischi per gli esseri umani e l'ambiente.

Allegato 4 numero 4 OSRUm Ulteriori documenti relativi alle sperimentazioni cliniche delle categorie B e C riguardanti la terapia genica, nonché con organismi geneticamente modificati e agenti patogeni:

- 4.1 Dati sui rischi legati al prodotto della sperimentazione con organismi geneticamente modificati o agenti patogeni;
- 4.2 analisi dei rischi della sperimentazione clinica dal punto di vista della tutela dell'essere umano e dell'ambiente;
- 4.3 una descrizione delle misure di sicurezza necessarie per la tutela degli esseri umani, degli animali e dell'ambiente, segnatamente le misure volte a impedire la liberazione di microrganismi nell'ambiente durante e dopo il trapianto o durante il trasporto, la conservazione e l'eliminazione.

¹³ [Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche, OSRUm](#)

7 Allegato 2

Definizione delle tecniche di modificazione genetica (secondo l'allegato 1 OEDAf ¹⁴, OIConf ¹⁵ e OPLM ¹⁶):

- 1 Sono considerate tecniche di modificazione genetica segnatamente:
 - a. le tecniche di ricombinazione degli acidi nucleici mediante le quali, grazie all'inserzione di molecole di acido nucleico ottenute all'esterno di un organismo, si formano in un virus, in un plasmide batterico o in un altro sistema vettore nuove combinazioni di materiale genetico che vengono a loro volta incorporate in un organismo ospite, nel quale non sono presenti in condizioni naturali, ma nel quale sono capaci di riprodursi;
 - b. le tecniche mediante le quali in un organismo viene incorporato direttamente materiale genetico che è stato ottenuto all'esterno dell'organismo, segnatamente la microiniezione, la macroiniezione e la macroincapsulazione, nonché l'elettroporazione e l'impiego di microproiettili;
 - c. le tecniche di fusione cellulare o di ibridazione durante le quali, con l'ausilio di metodi non presenti in condizioni naturali, mediante fusione di due o più cellule vengono ottenute cellule che presentano nuove combinazioni di materiale genetico.

- 2 Alle tecniche di modificazione genetica è equiparata l'autoclonazione di organismi patogeni. Essa consiste nell'eliminazione di sequenze di acidi nucleici dalla cellula di un organismo e in un'inserzione totale o parziale di tali acidi nucleici o di un equivalente sintetico (eventualmente dopo un trattamento enzimatico o meccanico preventivo) in cellule della stessa specie, o in cellule strettamente imparentate sul piano filogenetico e che sono in grado di scambiarsi reciprocamente materiale genetico attraverso processi fisiologici naturali.

- 3 Non sono considerate tecniche di modificazione genetica l'autoclonazione di organismi non patogeni e le tecniche seguenti se non sono connesse all'impiego di molecole ricombinanti di acido nucleico o di organismi geneticamente modificati:
 - a. la mutagenesi;
 - b. la fusione di cellule e di protoplasti di microrganismi procarioti che si scambiano reciprocamente materiale genetico attraverso processi fisiologici naturali;
 - c. la fusione di cellule e di protoplasti di cellule eucariote, compresi l'ottenimento di ibridomi e la fusione di cellule vegetali;
 - d. la fecondazione in vitro;
 - e. i processi naturali come la coniugazione, la trasduzione o la lavorazione;
 - f. il cambiamento del grado di ploidia, compresa l'aneuploidia, e l'eliminazione di cromosomi

¹⁴ [Ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente, OEDA](#)

¹⁵ [Ordinanza sull'impiego confinato, OIConf](#)

¹⁶ [OPLM](#)

8 Allegato 3

Informazioni generali:

Le informazioni generali non devono figurare nell'ambito dei dati sull'ambiente, se sono già menzionate altrove nella domanda di autorizzazione; in questi casi è sufficiente rimandare ai relativi passaggi. Queste informazioni generali comprendono:

- nome e indirizzo del richiedente;
- nome, indirizzo e qualificazione di chi esegue la sperimentazione;
- titolo e descrizione del progetto, compreso lo scopo;
- numero dei soggetti dello studio e durata della sperimentazione;
- nome del prodotto in sperimentazione;
- descrizione dettagliata delle proprietà del prodotto in sperimentazione e della sua fabbricazione.

I dati sulle proprietà del prodotto in sperimentazione devono coprire segnatamente i seguenti punti:

1. organismo donatore e organismo ricevente
 - designazione scientifica e dati tassonomici;
 - proprietà del microrganismo:
 - patogenicità e altri effetti negativi;
 - descrizione del fenotipo ed eventuali modifiche genetiche in confronto al materiale di partenza (in particolare resistenza agli antibiotici);
 - stabilità genetica;
 - tecniche di individuazione e d'identificazione.
2. Sistemi del vettore
 - vettori usati per fabbricare il prodotto in sperimentazione;
 - natura e fonte del vettore;
 - proprietà della combinazione vettore-inserito;
 - metodi di trasferimento impiegati.
3. Inserito o sequenza di acidi nucleici usata
 - Sequenza/e codificante/i, marcatori genetici o fenotipici;
 - grado di espressione della sequenza inserita, proprietà e attività della proteina espressa (effetti negativi);
 - localizzazione della sequenza inserita o modificata;
 - purezza dell'inserito da ogni sequenza ignota e informazioni sulla misura in cui la sequenza inserita si limita al DNA necessario per ottenere la funzione desiderata.
4. Descrizione del prodotto in sperimentazione, in particolare le caratteristiche genetiche, la loro stabilità e le nuove proprietà fenotipiche (reversione sulla competenza di replicazione, ricombinazione con wild type, complementazione) nonché descrizione delle tecniche di individuazione e d'identificazione.
5. Devono inoltre figurare come componenti delle informazioni generali, le conoscenze riguardo il rischio per persone e ambiente ottenute da precedenti sperimentazioni cliniche con gli stessi prodotti o prodotti equivalenti.

9 Allegato 4

Basi per l'esecuzione della valutazione del rischio di sperimentazioni cliniche di terapia genica somatica e con agenti terapeutici che contengono microrganismi geneticamente modificati:

Le informazioni sotto indicate si attengono all'ordinanza del 10 settembre 2008 (stato 1° gennaio 2014) sull'utilizzazione di organismi nell'ambiente (ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente, OEDA ¹⁷) e tengono conto della direttiva europea 2001/18/CE e delle istruzioni dell'UE «Environmental Risk Assessment for Human Medicinal Products Containing or Consisting of GMOs» (referenza nell' allegato 7).

1 Identificazione dei possibili effetti negativi del prodotto in sperimentazione (danno potenziale)

Tutte le caratteristiche del prodotto in sperimentazione che possono essere associate a modifiche genetiche e avere effetti potenzialmente negativi sull'uomo o sull'ambiente devono essere identificate (vedi allegati 3 e 5).

Un possibile effetto negativo sull'uomo e sull'ambiente non deve essere omissso soltanto poiché il suo verificarsi è considerato improbabile.

Le informazioni sulle sperimentazioni cliniche precedenti con microrganismi geneticamente modificati simili o con materiali genetici biologicamente attivi simili e le relative interazioni con condizioni simili nell'uomo o nell'ambiente devono essere prese in considerazione nella valutazione del rischio.

Gli effetti negativi diretti o indiretti (ad es. in seguito alla dispersione del prodotto nell'ambiente) sono ad esempio:

- le malattie nelle persone, negli animali e nelle piante, compresi gli effetti allergenici e tossici (inclusa l'attivazione di oncogeni cellulari mediante inserzione di un vettore nel genoma);
- la suscettibilità alterata agli agenti patogeni tale da facilitare la diffusione di malattie infettive e/o creare nuovi organismi di riserva o vettori (ad es. in seguito alle modifiche dello spettro d'ospite, della specificità dei tessuti o dell'interazione con il sistema immunitario);
- le ripercussioni negative sui trattamenti profilattici o terapeutici, nel campo della medicina umana e veterinaria nonché della protezione della piante (ad es. sviluppo di una resistenza agli antibiotici);
- il riottenimento della virulenza mediante instabilità genetica (ad es. reversione sulla competenza di replicazione o capacità di ricombinazione con wild type);
- la diffusione e la moltiplicazione del prodotto in sperimentazione nell'ambiente;
- il possibile trasferimento genico a organismi non bersaglio.

2 Identificazione dell'entità dei danni causati dal prodotto in sperimentazione

Oltre a identificare il danno potenziale, va valutata anche l'entità dei possibili effetti negativi sull'uomo e sull'ambiente. Si deve considerare in particolare se:

- sono interessate singole persone o la maggior parte della popolazione o dell'ambiente;
- l'azione è temporanea o duratura;
- i danni sono reversibili o irreversibili.

L'entità dei danni deve essere classificata in trascurabile, bassa, moderata o grave.

¹⁷ [Ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente, OEDA](#)

3 Identificazione della probabilità del verificarsi dei danni e della possibile esposizione al prodotto in sperimentazione

La probabilità del verificarsi dei singoli possibili effetti negativi deve essere identificata e valutata se possibile (trascurabile, bassa, moderata, alta).

Il tipo della possibile emissione (ad es. somministrazione o eliminazione del prodotto in sperimentazione) e le proprietà dell'ambiente nel quale il prodotto può essere immesso, svolgono un ruolo importante per la valutazione della probabilità del verificarsi dei possibili danni. Questa è influenzata inoltre dal comportamento delle persone che possono venire a contatto con il prodotto in sperimentazione e con gli eventuali prodotti eliminati dai soggetti dello studio. I possibili effetti sugli individui compromessi a livello immunitario o particolarmente ricettivi devono essere pertanto presi in considerazione.

4 Stima del rischio per le persone e l'ambiente in caso di emissione del prodotto in sperimentazione

Il concetto di rischio è una funzione della probabilità del verificarsi di danni e dell'entità degli stessi. I possibili effetti immediati o differiti sull'uomo e sull'ambiente in seguito a interazioni dirette o indirette con il prodotto in sperimentazione devono essere identificati. In particolare, vanno considerate le persone che hanno partecipato alla sperimentazione clinica o che sono probabilmente venute a contatto con il prodotto in sperimentazione, nonché l'ambiente colpito dall'eliminazione. Si deve identificare prima di tutto i singoli rischi e in seguito valutare il rischio generale. A tal scopo, può essere impiegata la seguente tabella.

		Probabilità			
		Alta	Moderata	Bassa	Trascurabile
Entità	Grave	Alta	Alta	Moderata	Nessuna
	Moderata	Alta	Moderata	Moderata/bassa	Nessuna
	Bassa	Moderata/bassa	Bassa	Bassa	Nessuna
	Trascurabile	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Nessuna

5 Identificazione delle misure di sicurezza necessarie (misure di minimizzazione del rischio identificato)

Le misure di sicurezza necessarie per proteggere le persone e l'ambiente devono essere determinate in base al danno potenziale identificato, della relativa entità, della probabilità del verificarsi e del conseguente rischio.

In particolare, vanno determinate le misure per la limitazione nel tempo e nello spazio dell'eventuale emissione nell'ambiente (misure di monitoraggio e di controllo, trattamento dei rifiuti e piani di emergenza).

6 Valutazione finale del rischio per le persone e l'ambiente

Infine, il rischio per l'uomo e l'ambiente deve essere valutato e riassunto tenendo conto dell'entità e della probabilità dei possibili danni e delle misure di sicurezza adottate.

10 Allegato 5

Informazioni sulla valutazione del rischio per l'uomo e l'ambiente, se il prodotto in sperimentazione è eliminato e il rischio di fuoriuscita nell'ambiente è elevato:

Si devono presentare le seguenti informazioni fondandosi sull'allegato III A della direttiva europea 2001/18/CE¹⁸ e della documentazione «Data Sheet for Clinical Trials Involving Gene Therapy Products (GTP) For Human Use» dell'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (referenza nell'allegato 7).

I Proprietà del prodotto in sperimentazione in riferimento ai possibili effetti sull'uomo o sull'ambiente

1. Patogenicità per l'uomo, gli animali o le piante:

- malattie causate;
- meccanismo della patogenicità;
- invasività, virulenza, trasmissibilità, dose infettiva;
- disponibilità di terapie idonee;
- resistenza/sensibilità ai reagenti antibiotici;
- effetti causati da prodotti del metabolismo;
- effetti tossici o allergenici;

2. campo ospite, tropismo, capacità di colonizzazione;

3. possibilità di sopravvivenza al di fuori dell'ospite umano;

4. possibili interazioni con organismi non ospiti (animali e piante);

5. emissione di geni virulenti;

6. confronto/analogia con microrganismi presenti nella natura;

7. vantaggio competitivo rispetto a microrganismi presenti nella natura;

8. stabilità genetica, ad es.:

- possibilità di modifica genetica nell'ambiente;
- inserimento e integrazione di materiale genetico (incl. capacità di ricombinazione con wild type);
- competenza di replicazione, probabilità di reversione sulla competenza di replicazione;

9. altre proprietà rilevanti.

II Interazioni tra il prodotto in sperimentazione e le persone

1. Via dell'emissione, forme conosciute o possibili dell'interazione con il prodotto in sperimentazione, inclusi inalazione, ingestione, contatto superficiale, contatto sessuale, iniezione intravenosa, somministrazione di prodotti del sangue;
2. stato immunitario delle persone a contatto (in particolare il personale clinico) rispetto al prodotto in sperimentazione;
3. comportamento del prodotto in sperimentazione nei soggetti dello studio, nelle persone a contatto con questi e nel personale clinico (urina, feci, secrezione nasale, sperma, sputo, sangue);
4. possibile persistenza del prodotto in sperimentazione in specifiche condizioni nei soggetti dello studio e nelle persone a contatto con questi.

III Interazioni tra il prodotto in sperimentazione e l'ambiente

1. Potenziale per la replicazione o la diffusione nell'ambiente;
2. capacità di trasferimento genico tramite inserimento del materiale genetico mediante microrganismi o ricombinazione con altri microrganismi, transcomplementazione, riattivazione, interferenza;
3. presumibile meccanismo e risultato dell'interazione con organismi ospiti e impatto ecologico, in particolare

¹⁸ [Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio - Dichiarazione della Commissione](#)

- capacità di trasferimento genico;
- probabilità di una selezione;
- 4. descrizione delle caratteristiche genetiche che possono prevenire la diffusione del materiale genetico o limitarla al minimo;
- 5. descrizione degli ecosistemi interessati;
- 6. probabilità di cambiamenti nelle interazioni biologiche o nel settore degli organismi ospiti in caso di emissione;
- 7. effetti noti o prevedibili sui processi biogeochimici.

11 Allegato 6

Valutazione del rischio con prodotti della terapia genica contenenti geni resistenti agli antibiotici:

Per la valutazione dei rischi con prodotti della terapia genica contenenti geni resistenti agli antibiotici sono necessarie, oltre le informazioni secondo le sezioni 5.2.2, 5.2.3 o 5.2.4, le seguenti informazioni:

Informazioni sulle caratteristiche delle sequenze geniche:

- Funzionalità: la sequenza genica corrisponde a un prodotto funzionale di resistenza agli antibiotici?
- Possibilità di ricombinazione omologa: si presume un trasferimento genico orizzontale?
- Presenza constatata di promotori procarioti ed eucarioti: con quale probabilità può essere espressa la sequenza genica in microrganismi e nelle cellule del soggetto di ricerca?
- Stabilità: la sequenza genica si degrada in unità non funzionali? Con che velocità e completezza avviene la decomposizione?

Informazioni sull'applicazione medica dei corrispondenti antibiotici:

- Gli antibiotici si applicano nella medicina umana / nella medicina veterinaria?
- Gli antibiotici sono efficaci contro un ampio spettro di microrganismi o un tipo specifico di microrganismi?
- Sono noti sviluppi di resistenze?
- In caso di sviluppo di resistenze sono disponibili antibiotici sostitutivi delle stesse o di altre classi di sostanze?
- In caso di sviluppo di resistenze l'effetto di altri antibiotici è compromesso (resistenza incrociata)?
- Gli antibiotici sono considerati antibiotici «last resort» per determinate malattie infettive (microrganismi resistenti multipli) oppure si sospetta che potrebbero provocare uno sviluppo progressivo di resistenze multiple?

Informazioni sull'eliminazione

- È possibile dimostrare mediante studi sperimentali o studi preclinici che il prodotto sperimentale dopo l'applicazione sui soggetti di ricerca nell'ambito degli studi clinici o dopo la sua eventuale commercializzazione non sia eliminato e liberato nell'ambiente o è possibile impedire l'eliminazione e la liberazione nell'ambiente prendendo le relative misure nel trattamento dei soggetti di ricerca o dopo la commercializzazione del prodotto?

Informazioni sulla disponibilità nell'ambiente

- I geni resistenti agli antibiotici esistono in modo naturale nell'ambiente oppure vi si sono diffusi?

Le informazioni e le conclusioni contenute in questa sezione concernenti i rischi e le misure di sicurezza devono essere integrate, a seconda del tipo di terapia genica (A, B1) nelle valutazioni nell'ambito delle sezioni 5.2.2 e 5.2.3.

12 Allegato 7

Fonti giuridiche estere di interesse che possono servire d'informazione.

1. ACGM UK: Guidance from the Health and Safety Commission's Advisory Committee on Genetic Modification.

<http://www.shef.ac.uk/safety/genereg/acgm.html>

2. Commission de Génie Génétique, Commission d'étude de dissémination de produits issus de Génie Biomoléculaire, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé:

Data Sheet for Clinical Trials Involving Gene Therapy Products (GTP) For Human Use

3. EMA: Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (Effective 13.01.2019)

<https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products>

4. Linee guida EMA: Guideline on Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003964.pdf

5. Euregenethy: Opinion paper on the current status of gene therapy regulation in Europe

<http://test.euregenethy.org/PDF/GT2002.pdf>

6. ICH: ICH Considerations - General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors

<http://www.ich.org/products/consideration-documents.html>

7. NIH: NIH guideline for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules

<https://osp.od.nih.gov/biotechnology/biosafety-and-recombinant-dna-activities/>

8. Raccomandazione della CFSB sull'impiego sicuro delle cellule umane e animali e delle colture cellulari

http://www.imls.uzh.ch/static/CMS_service/Bio_Sicherheit/doc/Zellkulturen_EFBS_D_01.pdf