

II

(Atti non legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 503/2013 DELLA COMMISSIONE

del 3 aprile 2013

relativo alle domande di autorizzazione di alimenti e mangimi geneticamente modificati in applicazione del regolamento (CE) n. 1829/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio e che modifica i regolamenti (CE) n. 641/2004 e n. 1981/2006

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

sufficiente che gli alimenti o i mangimi geneticamente modificati soddisfano le prescrizioni stabilite in tale regolamento in relazione agli usi proposti.

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (CE) n. 1829/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2003, relativo agli alimenti e ai mangimi geneticamente modificati ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 5, paragrafo 7, l'articolo 11, paragrafo 5, l'articolo 17, paragrafo 7, e l'articolo 23, paragrafo 5,

- (3) Per garantire la coerenza della legislazione dell'Unione, devono essere applicate anche al presente regolamento talune definizioni stabilite dal regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 28 gennaio 2002, che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare ⁽²⁾.

sentita l'Autorità europea per la sicurezza alimentare,

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (CE) n. 1829/2003 stabilisce la procedura dell'Unione per l'autorizzazione, il controllo e l'etichettatura di alimenti e mangimi geneticamente modificati. Il regolamento prevede una valutazione scientifica dei potenziali rischi degli alimenti o dei mangimi geneticamente modificati per la salute umana e animale e, a seconda dei casi, per l'ambiente. Esso stabilisce inoltre che gli alimenti o i mangimi geneticamente modificati non devono indurre in errore i consumatori o gli utilizzatori, né devono differenziarsi dagli alimenti o dai mangimi che intendono sostituire in misura tale da comportare uno svantaggio sul piano nutrizionale per gli animali o gli esseri umani in presenza di un consumo normale.

- (4) Il regolamento (CE) n. 641/2004, del 6 aprile 2004 ⁽³⁾, recante norme attuative del regolamento (CE) n. 1829/2003, stabilisce norme dettagliate per le domande di autorizzazione presentate a norma del regolamento (CE) n. 1829/2003. Per facilitare la preparazione delle domande e garantire che esse contengano tutte le informazioni necessarie per la valutazione occorrono norme più complete e sistematiche per le domande di autorizzazione; tali regole devono inoltre essere specifiche per ogni tipo di organismo geneticamente modificato (OGM), vale a dire piante, animali e microrganismi.

- (2) Secondo il regolamento (CE) n. 1829/2003, le domande di autorizzazione devono dimostrare in modo adeguato e

- (5) Le norme stabilite dal presente regolamento devono riguardare solo le domande relative a piante geneticamente modificate utilizzate per gli alimenti o i mangimi, alimenti o mangimi che contengono o sono costituiti da piante geneticamente modificate e alimenti o mangimi prodotti da tali piante. Le piante geneticamente modificate, per le quali è disponibile attualmente un'esperienza sufficiente, costituiscono la grande maggioranza delle domande.

⁽¹⁾ GU L 268 del 18.10.2003, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 31 dell'1.2.2002, pag. 1.

⁽³⁾ GU L 102 del 7.4.2004, pag. 14.

- (6) Le disposizioni del presente regolamento devono stabilire i requisiti generali per la presentazione e la preparazione delle domande, specificando le informazioni generali e scientifiche da fornire, inclusi i metodi di rilevazione e identificazione, nonché i materiali di riferimento, in modo da garantire che le domande rispettino le condizioni di cui agli articoli 5, 17 e 30 del regolamento (CE) n. 1829/2003.
- (7) Conformemente ai principi per la valutazione del rischio ambientale di cui all'allegato II della 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 ⁽¹⁾, nonché alle linee guida applicabili pubblicate dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), il richiedente deve includere nella domanda i dati scientifici della valutazione del rischio ambientale degli OGM o degli alimenti o mangimi contenenti o costituiti da OGM.
- (8) Oltre alle prescrizioni generali relative alla presentazione e alla preparazione delle domande, è opportuno stabilire norme specifiche in modo da garantire che le informazioni scientifiche richieste nella domanda dimostrino in modo adeguato e sufficiente la conformità dell'alimento o mangime geneticamente modificato, in relazione agli usi proposti, alle prescrizioni del regolamento (CE) n. 1829/2003.
- (9) È pertanto opportuno che tali norme stabiliscano gli studi da includere nelle domande e i metodi di prova prescritti per l'esecuzione di tali studi, tenendo conto delle norme internazionali pertinenti, quali le linee guida del *Codex Alimentarius* per la valutazione della sicurezza degli alimenti derivati da piante con DNA ricombinante ⁽²⁾.
- (10) Conformemente alle linee guida dell'EFSA ⁽³⁾ applicabili, la valutazione della sicurezza degli alimenti o dei mangimi geneticamente modificati deve includere studi sui nuovi componenti risultanti dalla modificazione genetica, la caratterizzazione molecolare della pianta modificata geneticamente, l'analisi comparativa della composizione e del fenotipo della pianta geneticamente modificata rispetto alla sua controparte convenzionale. A seconda delle caratteristiche della pianta geneticamente modificata e dei risultati della prima serie di studi, le linee guida dell'EFSA indicano che potrebbero essere necessari studi supplementari. A tale riguardo l'EFSA ritiene che, nonostante i suoi limiti, uno studio di alimentazione di 90 giorni realizzato su roditori utilizzando alimenti o mangimi interi sia il più indicato per risolvere le incertezze individuate nel corso della valutazione della sicurezza.
- (11) Tuttavia, non è stato possibile definire con la necessaria precisione il livello di incertezza che richiederebbe la presentazione di studi di alimentazione di 90 giorni. Inoltre, alcuni organismi di valutazione degli alimenti e dei mangimi degli Stati membri ritengono che tali studi andrebbero eseguiti per tutte le domande riguardanti piante geneticamente modificate contenenti singoli eventi di trasformazione. Onde tener conto di questi pareri divergenti e accrescere la fiducia dei consumatori, per ora tali studi devono essere richiesti per tutte le domande riguardanti piante geneticamente modificate con singoli eventi di trasformazione e, se del caso, piante geneticamente modificate contenenti eventi di trasformazione multipli (*stacked events*).
- (12) Gli studi condotti per dimostrare che un alimento o un mangime geneticamente modificato soddisfa le prescrizioni del regolamento (CE) n. 1829/2003 che prevedono l'uso di animali da laboratorio devono essere eseguiti nel rispetto delle disposizioni della direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici ⁽⁴⁾. Il ricorso a tali studi deve essere minimo, purché sia adeguatamente dimostrata la sicurezza dell'alimento o del mangime geneticamente modificato. Le attuali incertezze riguardanti la necessità e la struttura degli studi di alimentazione di 90 giorni saranno oggetto di un ampio progetto di ricerca nell'ambito del programma di lavoro 2012, tema 2 «Agricoltura e pesca, alimentazione e biotecnologie», del settimo programma quadro per la ricerca (7° PQ). Le prescrizioni riguardanti gli studi di alimentazione su animali nel contesto delle valutazioni dei rischi degli OGM dovranno essere rivedute alla luce dei risultati di questo progetto, che dovrebbero essere disponibili entro il 2015, tenendo conto anche delle altre conoscenze scientifiche che saranno disponibili in quel momento.
- (13) Le norme stabilite dal presente regolamento devono valere per tutte le domande riguardanti piante geneticamente modificate, ma il tipo e la necessità degli studi effettuati per valutare le caratteristiche e la sicurezza dell'alimento o del mangime geneticamente modificato possono variare in funzione della natura della modificazione genetica del prodotto. Ad esempio, le modificazioni genetiche che hanno un impatto trascurabile sulla composizione di un alimento o mangime geneticamente modificato o prodotti altamente raffinati che possono risultare identici ai prodotti derivati dalla controparte convenzionale richiedono studi diversi rispetto a un prodotto che deriva da una complessa modificazione genetica mirante a modificarne le caratteristiche nutrizionali.
- (14) Le prescrizioni del presente regolamento riguardanti gli studi da includere nella domanda di autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 1829/2003 non devono precludere all'EFSA la possibilità di invitare, se del caso, il richiedente a integrare gli elementi che corredano la domanda, come previsto dall'articolo 6, paragrafo 2, e dall'articolo 18, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1829/2003.

⁽¹⁾ GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

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

⁽³⁾ *The EFSA Journal* 2011; 9(5):2150.

⁽⁴⁾ GU L 276 del 20.10.2010, pag. 33.

- (15) Affinché gli studi siano di elevata qualità e documentati in modo trasparente, è indispensabile che siano eseguiti nell'ambito di adeguati sistemi di garanzia della qualità e che i dati grezzi siano sempre messi a disposizione e siano in un formato elettronico appropriato. Gli studi tossicologici devono essere eseguiti conformemente ai principi di garanzia della qualità stabiliti dalla direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche ⁽¹⁾. Se tali studi sono effettuati al di fuori dell'Unione, devono osservare i moderni principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE (BPL). Gli studi diversi da quelli tossicologici devono essere eseguiti nel rispetto delle norme ISO o dei principi BPL.
- (16) È inoltre necessario definire le prescrizioni riguardanti la presentazione di informazioni supplementari sulla sicurezza degli OGM e sulla letteratura scientifica *peer-reviewed* relativa agli effetti potenziali sulla salute e sull'ambiente dei prodotti oggetto della domanda.
- (17) Nei processi di modificazione genetica di piante e altri organismi spesso vengono utilizzati geni marcatori per facilitare la selezione e l'identificazione, tra la grande maggioranza di cellule non trasformate, delle cellule geneticamente modificate contenenti il gene d'interesse inserito nel genoma dell'organismo ospite. I geni marcatori devono essere selezionati con cura; oggi è inoltre possibile sviluppare OGM senza l'uso di geni marcatori della resistenza agli antibiotici. In quest'ambito e conformemente all'articolo 4, paragrafo 2, della direttiva 2001/18/CE il richiedente deve quindi mirare a sviluppare OGM senza usare geni marcatori della resistenza agli antibiotici.
- (18) La raccolta di piante geneticamente modificate segreganti (colture segreganti) contenenti eventi di trasformazione multipli (*stacked events*) comprende varie sottocombinazioni di eventi di trasformazione. Inoltre, le procedure di controllo non consentono di identificare l'origine delle combinazioni di eventi di trasformazione. Quindi per garantire che le autorizzazioni siano coerenti con i prodotti la cui immissione sul mercato è inevitabile e per la fattibilità dei controlli, le domande relative ad alimenti o mangimi geneticamente modificati derivanti da colture segreganti devono includere tutte le sottocombinazioni indipendentemente dall'origine e non ancora autorizzate.
- (19) Il regolamento (CE) n. 1829/2003 dispone che il richiedente presenti una proposta di monitoraggio successivo all'immissione sul mercato dell'uso dell'alimento o del mangime geneticamente modificato solo in caso di necessità. Occorre pertanto stabilire le condizioni in cui tale proposta deve, secondo il risultato della valutazione dei rischi, corredare la domanda. Il monitoraggio successivo all'immissione sul mercato deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui, nonostante sia stata dimostrata la sicurezza dell'alimento o del mangime geneticamente modificato, è opportuno confermare il consumo previsto, l'applicazione di condizioni d'uso o gli effetti identificati. Questo è il caso se, ad esempio, l'alimento o il mangime geneticamente modificato ha una composizione nutrizionale alterata o se il suo valore nutrizionale è diverso dall'alimento o dal mangime convenzionale che dovrebbe sostituire, oppure se esiste la probabilità di una maggiore allergenicità dovuta alla modificazione genetica.
- (20) Il presente regolamento deve tenere conto degli impegni commerciali internazionali assunti dall'Unione e delle disposizioni del protocollo di Cartagena sulla biosicurezza della convenzione sulla diversità biologica («protocollo di Cartagena»), approvato con la decisione del Consiglio, del 25 giugno 2002, relativa alla conclusione, a nome della Comunità europea, del protocollo di Cartagena sulla biosicurezza ⁽²⁾, nonché delle disposizioni del regolamento (CE) n. 1946/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 luglio 2003, sui movimenti transfrontalieri degli organismi geneticamente modificati ⁽³⁾.
- (21) Affinché i metodi di prova indicati nella domanda siano idonei a dimostrare la conformità dell'alimento o del mangime alle condizioni per l'autorizzazione di cui al regolamento (CE) n. 1829/2003, devono essere applicati conformemente al presente regolamento o, se esistono, alle linee guida concordate a livello internazionale, come quelle dell'OCSE. Al fine di garantire che le domande di rinnovo soddisfino le stesse norme relative ai metodi di prova è opportuno che tali prescrizioni siano applicabili anche alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione di alimenti e mangimi geneticamente modificati.
- (22) Per designare in modo preciso l'alimento o il mangime geneticamente modificato oggetto di una domanda a norma del regolamento (CE) n. 1829/2003, le domande devono contenere una proposta di identificatore unico per ciascun OGM interessato, come previsto dal regolamento (CE) n. 65/2004 della Commissione, del 14 gennaio 2004, che stabilisce un sistema per la determinazione e l'assegnazione di identificatori unici per gli organismi geneticamente modificati ⁽⁴⁾.
- (23) Il presente regolamento sostituisce alcune disposizioni del regolamento (CE) n. 641/2004 per quanto riguarda le piante geneticamente modificate utilizzate come alimenti o mangimi, gli alimenti o i mangimi che contengono o sono costituiti da piante geneticamente modificate e gli alimenti o i mangimi prodotti da piante geneticamente modificate. Il regolamento (CE) n. 641/2004 deve tuttavia continuare ad applicarsi agli altri tipi di prodotti geneticamente modificati, vale a dire agli animali e ai microrganismi geneticamente modificati. Poiché talune sue disposizioni sono obsolete, è opportuno modificare il regolamento (CE) n. 641/2004.

⁽¹⁾ GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44.

⁽²⁾ GU L 201 del 31.7.2002, pag. 48.

⁽³⁾ GU L 287 del 5.11.2003, pag. 1.

⁽⁴⁾ GU L 10 del 14.1.2004, pag. 5.

- (24) Il regolamento (CE) n. 1981/2006 della Commissione, del 22 dicembre 2006, sulle norme dettagliate per l'attuazione dell'articolo 32 del regolamento (CE) n. 1829/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio relativamente al laboratorio comunitario di riferimento per gli organismi geneticamente modificati ⁽¹⁾ deve essere modificato per includervi i riferimenti al presente regolamento.
- (25) Il regolamento (CE) n. 1829/2003 dispone che la Commissione deve consultare l'EFSA prima di stabilire le modalità di applicazione relative alle domande di autorizzazione a norma di tale regolamento. L'EFSA è stata consultata in merito a tali modalità.
- (26) Il presente regolamento si basa sulle conoscenze scientifiche e tecniche attuali. La Commissione deve quindi monitorare l'evoluzione delle conoscenze in questo settore e la pubblicazione di linee guida nuove o aggiuntive da parte dell'EFSA.
- (27) Il presente regolamento si applica alle domande presentate dopo la sua entrata in vigore. È necessario prevedere misure transitorie per dar modo ai richiedenti di conformarsi al presente regolamento e per consentire il disbrigo senza inutili ritardi delle domande già presentate o sul punto di esserlo.
- (28) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per la catena alimentare e la salute degli animali,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 1

Ambito di applicazione

Il presente regolamento si applica alle domande presentate a norma degli articoli 5, 11, 17 e 23 del regolamento (CE) n. 1820/2003 per l'autorizzazione di:

- a) piante geneticamente modificate destinate all'alimentazione umana o animale;
- b) alimenti o mangimi che contengono o sono costituiti da piante geneticamente modificate;
- c) alimenti prodotti a partire da o contenenti ingredienti prodotti a partire da piante geneticamente modificate o mangimi prodotti a partire da tali piante.

⁽¹⁾ GU L 368 del 23.12.2006, pag. 99.

Articolo 2

Definizioni

Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni di cui al regolamento (CE) n. 1829/2003.

Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni di «rischio», «valutazione del rischio» e «pericolo» di cui all'articolo 3 del regolamento (CE) n. 178/2002.

CAPO II

PRESCRIZIONI GENERALI

Articolo 3

Preparazione e presentazione delle domande presentate a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, e dell'articolo 17, paragrafo 1

1. La domanda presentata a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, e dell'articolo 17, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1829/2003:

- a) è presentata conformemente alle disposizioni relative alla preparazione e alla presentazione delle domande di cui all'allegato I;
- b) contiene tutte le informazioni prescritte dall'allegato I, conformemente alle prescrizioni specifiche degli articoli 4, 5 e 6.

2. La domanda include, per ciascuna prescrizione specifica di cui agli articoli 4, 5 e 6:

- a) i riassunti e i risultati degli studi cui si riferisce la domanda;
- b) allegati in cui sono fornite informazioni dettagliate su tali studi.

3. La domanda contiene un elenco di controllo da cui risulta che sono state fornite tutte le informazioni prescritte dagli articoli 4, 5 e 6.

4. Se la domanda è limitata all'uso di un prodotto come alimento o come mangime, indica i motivi verificabili per i quali l'autorizzazione non riguarda entrambi gli usi conformemente all'articolo 27 del regolamento (CE) n. 1829/2003.

5. Il richiedente indica chiaramente nella domanda, all'atto della sua presentazione, quali parti di essa devono essere considerate riservate e fornisce le relative motivazioni verificabili conformemente all'articolo 30 del regolamento (CE) n. 1829/2003.

Se nel corso della procedura di autorizzazione sono fornite ulteriori informazioni, il richiedente indica chiaramente, all'atto della loro presentazione, quali parti di esse devono essere considerate riservate e fornisce le relative motivazioni verificabili conformemente all'articolo 30 del regolamento (CE) n. 1829/2003.

6. Se sono stati già presentati studi all'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ai fini di una domanda e, se del caso, nella misura in cui il richiedente può utilizzarli a norma dell'articolo 31 del regolamento (CE) n. 1829/2003, può essere fatto riferimento a tali studi e ai risultati della valutazione dell'EFSA, con l'accordo di quest'ultima, nell'ambito di un'altra domanda.

CAPO III

PRESCRIZIONI SPECIFICHE

Articolo 4

Prescrizioni relative all'esecuzione degli studi per le domande presentate a norma dell'articolo 5, paragrafo 3, e dell'articolo 17, paragrafo 3

1. Gli studi tossicologici sono condotti in strutture conformi:

- a) alle prescrizioni della direttiva 2004/10/CE; oppure
- b) ai principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE (BPL) se sono effettuati al di fuori dell'Unione.

Il richiedente fornisce le prove di tale conformità.

2. Gli studi diversi da quelli tossicologici:

- a) sono conformi ai principi di buona pratica di laboratorio (BPL) di cui alla direttiva 2004/10/CE; oppure
- b) sono effettuati da organizzazioni accreditate secondo la pertinente norma ISO.

3. Le informazioni sui protocolli di studio e sui risultati ottenuti dagli studi di cui ai paragrafi 1 e 2 sono complete e includono i dati grezzi in un formato elettronico appropriato, adatto all'analisi statistica o di altro tipo.

Articolo 5

Prescrizioni scientifiche relative alla valutazione dei rischi degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati per le domande presentate a norma dell'articolo 5, paragrafo 3, e dell'articolo 17, paragrafo 3

1. Le informazioni e gli studi che devono corredare la domanda, di cui all'articolo 5, paragrafo 3, lettere da a) a f) e h), e all'articolo 17, paragrafo 3, lettere da a) a f) e h), del regolamento (CE) n. 1829/2003, sono conformi alle prescrizioni scientifiche relative alla valutazione dei rischi degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati figuranti nell'allegato II del presente regolamento.

2. In deroga al paragrafo 1, una domanda può essere presentata anche se non è conforme a tutte le prescrizioni indicate in tale paragrafo, purché:

- a) non siano necessarie informazioni particolari data la natura della modificazione genetica o del prodotto; oppure
- b) non sia scientificamente necessario o tecnicamente possibile fornire tali informazioni.

Il richiedente presenta motivazioni verificabili per giustificare la deroga.

3. I paragrafi 1 e 2 non precludono all'EFSA la possibilità di invitare, se del caso, il richiedente a integrare gli elementi che corredano la domanda, come previsto dall'articolo 6, paragrafo 2, e dall'articolo 18, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1829/2003.

Articolo 6

Informazioni supplementari riguardanti la valutazione dei rischi di alimenti o mangimi geneticamente modificati per le domande presentate a norma dell'articolo 5, paragrafo 3, e dell'articolo 17, paragrafo 3

1. Oltre alle informazioni prescritte dall'articolo 5 e dall'allegato II, la domanda contiene un esame sistematico degli studi pubblicati nella letteratura scientifica e degli studi eseguiti dal richiedente nei 10 anni precedenti la data di presentazione del fascicolo sugli effetti potenziali sulla salute umana e animale dell'alimento o del mangime geneticamente modificato oggetto della domanda.

2. Nel corso della procedura di autorizzazione il richiedente comunica senza indugio all'EFSA le informazioni supplementari che potrebbero influenzare la valutazione dei rischi dell'alimento o del mangime geneticamente modificato di cui si è avuta conoscenza dopo la presentazione della domanda. In particolare, il richiedente trasmette all'EFSA le informazioni concernenti divieti o restrizioni imposti da un'autorità competente di un paese terzo in base ad una valutazione dei rischi dell'alimento o del mangime geneticamente modificato.

Articolo 7

Prescrizioni relative al monitoraggio di alimenti o mangimi geneticamente modificati successivo alla loro immissione sul mercato per le domande presentate a norma dell'articolo 5, paragrafo 3, e dell'articolo 17, paragrafo 3

1. Il richiedente presenta una proposta di monitoraggio successivo all'immissione sul mercato riguardante l'uso dell'alimento o del mangime ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, lettera k), e dell'articolo 17, paragrafo 3, lettera k), del regolamento (CE) n. 1829/2003, se le informazioni fornite ai sensi degli articoli 4, 5 e 6 dimostrano che l'alimento o il mangime geneticamente modificato è conforme all'articolo 4, paragrafo 1, e all'articolo 16, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1829/2003 e quando, conformemente al risultato della valutazione dei rischi, è opportuno confermare:

- a) che le raccomandazioni specifiche sugli usi sono rispettate dal consumatore/proprietario dell'animale;
- b) il consumo previsto dell'alimento o del mangime geneticamente modificato; oppure

c) la rilevanza e l'intensità degli effetti e degli effetti non intenzionali constatati nel corso della valutazione dei rischi precedente l'immissione sul mercato, che solo il monitoraggio successivo all'immissione sul mercato consente di caratterizzare meglio.

2. Il richiedente garantisce che il monitoraggio successivo all'immissione sul mercato:

- a) avvenga in modo da raccogliere informazioni attendibili, riguardo ad uno degli aspetti riportati nel paragrafo 1, che permettano di individuare l'esistenza di un nesso tra effetti (avversi) sulla salute e consumo dell'alimento o del mangime geneticamente modificato;
- b) sia basato su strategie di raccolta delle informazioni pertinenti presso soggetti specifici, inclusi i consumatori, e su un flusso affidabile e convalidato di informazioni tra i diversi soggetti. Strategie più specifiche devono permettere di raccogliere dati sui livelli di assunzione individuale di un alimento specifico o dati sull'assunzione in determinate fasce di età;
- c) sia accompagnato da motivazioni appropriate e da una descrizione dettagliata delle metodologie selezionate per il monitoraggio successivo all'immissione sul mercato proposto, compresi gli aspetti relativi all'analisi delle informazioni raccolte.

Articolo 8

Prescrizioni relative ai metodi di rilevazione, identificazione e quantificazione, ai campioni di controllo e ai materiali di riferimento di alimenti o mangimi geneticamente modificati per le domande presentate a norma dell'articolo 5, paragrafo 3, dell'articolo 11, paragrafo 2, dell'articolo 17, paragrafo 3, e dell'articolo 23, paragrafo 2

1. La domanda presentata a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, e dell'articolo 17, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1829/2003 è conforme alle prescrizioni seguenti, di cui all'articolo 5, paragrafo 3, lettere i) e j), e all'articolo 17, del regolamento (CE) n. 1829/2003 e all'allegato III del presente regolamento, per quanto riguarda:

- a) i metodi di rilevazione, campionamento e identificazione dell'evento di trasformazione;
- b) i campioni dell'alimento o del mangime e i rispettivi campioni di controllo e le informazioni sul luogo in cui il materiale di riferimento è reso disponibile.

2. Per la domanda presentata a norma dell'articolo 11, paragrafo 1, e dell'articolo 23, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1829/2003, le prescrizioni di cui all'allegato III del presente regolamento per quanto riguarda:

- a) i metodi di rilevazione e identificazione dell'evento di trasformazione;
- b) i campioni dell'alimento o del mangime e i rispettivi campioni di controllo e le informazioni sul luogo in cui il materiale di riferimento è reso disponibile

si applicano solo ai fini dell'applicazione dell'articolo 11, paragrafo 2, lettera d), e dell'articolo 23, paragrafo 2, lettera d).

CAPO IV

DISPOSIZIONI TRANSITORIE E FINALI

Articolo 9

Disposizioni transitorie

1. Fino al 8 dicembre 2013, le domande rientranti nel campo di applicazione del presente regolamento possono essere presentate ai sensi del regolamento (CE) n. 641/2004, nella sua versione in vigore in data 8 giugno 2013.

2. In deroga all'articolo 4, paragrafo 2, nel caso di studi iniziati prima della data di entrata in vigore del presente regolamento e condotti nell'ambito di sistemi di garanzia della qualità diversi dalle BPL e dalle norme ISO il richiedente fornisce:

- a) una descrizione dettagliata del sistema di garanzia della qualità utilizzato per tali studi;
- b) informazioni esaurienti sui protocolli e sui risultati ottenuti dagli studi, compresi i dati grezzi.

Articolo 10

Modifiche del regolamento (CE) n. 641/2004

Il regolamento (CE) n. 641/2004 è così modificato:

- 1) L'articolo 1 è sostituito dal seguente:

«Articolo 1

Il presente capo contiene norme dettagliate relative alle domande di autorizzazione presentate ai sensi degli articoli 5 e 17 del regolamento (CE) n. 1829/2003, ad eccezione delle domande presentate ai sensi del regolamento di esecuzione (UE) n. 503/2013 (*).

(*) GU L 157 dell'8.6.2013, pag. 1.»

- 2) Gli articoli da 5 a 19 sono soppressi.

Articolo 11

Modifiche del regolamento (CE) n. 1981/2006

Il regolamento (CE) n. 1981/2006 è così modificato:

- 1) All'articolo 2, la lettera a) è sostituita dalla seguente:

«a) "procedimento di validazione completo"

i) la valutazione, mediante una prova interlaboratorio alla quale partecipano i laboratori nazionali di riferimento, dei criteri di efficienza del metodo fissati dal richiedente in conformità del documento intitolato "Definition of minimum performance requirements for analytical methods of GMO testing (definizione di requisiti minimi di efficienza dei metodi analitici di verifica degli OGM)" di cui:

— al punto 3.1.C.4. dell'allegato III del regolamento di esecuzione (UE) n. 503/2013, della Commissione (*), nel caso di piante geneticamente modificate destinate a essere utilizzate come alimenti o mangimi, di alimenti o mangimi contenenti o costituiti da piante geneticamente modificate e di alimenti prodotti a partire da o contenenti ingredienti prodotti a partire da piante geneticamente modificate o di mangimi prodotti a partire da piante geneticamente modificate;

— al punto 1, lettera B, dell'allegato I del regolamento (CE) n. 641/2004 in tutti gli altri casi;

e

ii) la valutazione della precisione e dell'esattezza del metodo indicato dal richiedente.

(*) GU L 157 dell'8.6.2013, pag. 1.»

2) All'articolo 3, paragrafo 2, il primo e il secondo comma sono sostituiti dal testo seguente:

«2. Il LCR chiede al richiedente il versamento di un contributo supplementare di 60 000 EUR ove sia necessario un procedimento di validazione completo di un metodo di rilevazione e di identificazione di un singolo evento OGM secondo le prescrizioni di cui:

a) all'allegato III del regolamento di esecuzione (UE) n. 503/2013 se la domanda riguarda:

i) piante geneticamente modificate destinate a essere utilizzate come alimenti o mangimi;

ii) alimenti o mangimi contenenti o costituiti da piante geneticamente modificate;

iii) alimenti prodotti a partire da o contenenti ingredienti prodotti a partire da piante geneticamente modificate o mangimi prodotti a partire da tali piante; oppure

b) al punto 1, lettera B, dell'allegato I del regolamento (CE) n. 641/2004, in tutti gli altri casi.

Tale importo è moltiplicato per il numero di eventi OGM da sottoporre a procedimento di validazione completa.»

Articolo 12

Riesame

1. La Commissione provvede a monitorare l'applicazione del presente regolamento, l'evoluzione delle conoscenze scientifiche riguardanti la sostituzione, la riduzione e il perfezionamento dell'uso di animali nelle procedure scientifiche nonché la pubblicazione di nuove linee guida da parte dell'EFSA. La Commissione provvede in particolare a monitorare i risultati del progetto di ricerca GRACE (Valutazione dei rischi degli OGM e comunicazione delle informazioni) nell'ambito del programma di lavoro 2012 del settimo programma quadro per la ricerca (7PQ).

2. La Commissione riesaminerà la prescrizione di eseguire studi di alimentazione di 90 giorni su roditori con alimenti e mangimi geneticamente modificati interi (allegato II, punto 1.4.4.1) in base alle nuove informazioni scientifiche disponibili. I risultati del riesame saranno pubblicati entro il 30 giugno 2016.

Articolo 13

Entrata in vigore

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 3 aprile 2013

Per la Commissione

Il presidente

José Manuel BARROSO

ALLEGATO I

PREPARAZIONE E PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE

La domanda deve contenere le seguenti informazioni:

PARTE I

INFORMAZIONI GENERALI

1. Nome e indirizzo del richiedente (società o istituto).
2. Nome, qualifica e esperienza degli scienziati responsabili e coordinate della persona responsabile per tutti i contatti con l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA).
3. Designazione e specifica della pianta geneticamente modificata e dei prodotti derivati.
4. Oggetto della domanda

a) Alimenti geneticamente modificati

- ☐ Alimenti contenenti o costituiti da piante geneticamente modificate
- ☐ Alimenti prodotti a partire da piante geneticamente modificate o contenenti ingredienti prodotti a partire da piante geneticamente modificate

b) Mangimi geneticamente modificati

- ☐ Mangimi contenenti o costituiti da piante geneticamente modificate
- ☐ Mangimi prodotti a partire da piante geneticamente modificate

c) Piante geneticamente modificate destinate a essere utilizzate come alimenti o mangimi

- ☐ Prodotti diversi dagli alimenti e dai mangimi contenenti o costituiti da piante geneticamente modificate, non destinati alla coltivazione
- ☐ Sementi e altri materiali di propagazione delle piante destinati alla coltivazione nell'Unione.

5. Identificatore unico

Proposta di identificatore unico per la pianta geneticamente modificata, determinato conformemente al regolamento (CE) n. 65/2004.

6. Se del caso, descrizione dettagliata del metodo di produzione e fabbricazione

Sono descritti dettagliatamente, ad esempio, i metodi specifici di produzione degli alimenti o dei mangimi corrispondenti alla natura della modificazione genetica o che conferiscono agli alimenti o ai mangimi particolari caratteristiche.

7. Se del caso, le condizioni d'immissione sul mercato degli alimenti o dei mangimi geneticamente modificati, comprese le condizioni specifiche di uso e manipolazione.

8. Se del caso, lo status dell'alimento o del mangime o delle sostanze connesse secondo altre disposizioni della legislazione dell'Unione.

Altre condizioni per l'autorizzazione previste dalla legislazione dell'Unione, relative all'immissione sul mercato dell'alimento o del mangime o «limite massimo di residui» (LMR) applicabile se l'alimento o il mangime contiene residui di prodotti fitosanitari.

PARTE II

INFORMAZIONI SCIENTIFICHE

La domanda deve contenere tutte le informazioni indicate nella presente parte II, ad eccezione di quelle che non corrispondono all'oggetto della domanda (ad esempio, se la domanda si limita agli alimenti o ai mangimi prodotti a partire da OMG).

1. IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DEI PERICOLI

1.1. Informazioni sulle piante riceventi o (se del caso) parentali:

- a) nome completo:
 - i) nome della famiglia;
 - ii) genere;
 - iii) specie;
 - iv) sottospecie;
 - v) cultivar/linea di selezione;
 - vi) denominazione comune;
- b) zone geografiche di distribuzione e coltivazione della pianta nell'Unione;
- c) informazioni sulle piante riceventi o parentali per quanto riguarda la loro sicurezza, incluse le tossicità o allergenicità note;
- d) dati sull'uso precedente e attuale della pianta ricevente, ad esempio sulla sicurezza documentata del consumo come alimento o mangime, incluse le informazioni sulle modalità tipiche di coltivazione, trasporto e conservazione della pianta, sull'eventuale necessità di una trasformazione speciale per rendere la pianta sicura per l'alimentazione e sul ruolo abituale della pianta nell'alimentazione (ad esempio, quale parte della pianta è utilizzata come alimento, se il suo consumo è rilevante in particolari sottogruppi della popolazione, qual è il suo apporto di macro- o micro-nutrienti);
- e) altre informazioni relative alle piante riceventi o parentali riguardanti gli aspetti della sicurezza ambientale:
 - i) informazioni sulla riproduzione:
 - modi di riproduzione,
 - eventuali fattori specifici che influiscono sulla riproduzione,
 - tempo di generazione;
 - ii) compatibilità sessuale con altre specie vegetali coltivate o selvatiche;
 - iii) capacità di sopravvivenza:
 - capacità di sviluppare strutture di sopravvivenza o dormienza,
 - eventuali fattori specifici che influiscono sulla capacità di sopravvivenza;
 - iv) disseminazione:
 - modi e portata della disseminazione (ad esempio, stima della diminuzione dei pollini e/o dei semi vitali con la distanza),
 - eventuali fattori specifici che influiscono sulla disseminazione;
 - v) distribuzione geografica nell'Unione delle specie sessualmente compatibili;

vi) per le specie vegetali abitualmente non coltivate nell'Unione, descrizione dell'habitat naturale della pianta, con informazioni sui predatori naturali, i parassiti, i concorrenti e i simbionti;

vii) altre potenziali interazioni della pianta geneticamente modificata con organismi presenti negli ecosistemi in cui è abitualmente coltivata o utilizzata altrove, con informazioni sugli effetti tossici per gli esseri umani, gli animali e gli altri organismi.

1.2. **Caratterizzazione molecolare**

1.2.1. *Informazioni relative alla modificazione genetica*

1.2.1.1. Descrizione dei metodi utilizzati per la modificazione genetica

1.2.1.2. Natura e fonte del vettore utilizzato

1.2.1.3. Fonte degli acidi nucleici donatori utilizzati per la trasformazione, dimensione e funzione prevista di ciascun frammento costitutivo della regione di inserimento prevista

1.2.2. *Informazioni sulla pianta geneticamente modificata*

1.2.2.1. Descrizione generale dei tratti e delle caratteristiche introdotti o modificati

1.2.2.2. Informazioni sulle sequenze effettivamente inserite o eliminate

1.2.2.3. Informazioni sull'espressione degli inserti

1.2.2.4. Stabilità genetica dell'inserto e stabilità fenotipica della pianta geneticamente modificata

1.2.2.5. Rischio potenziale associato al trasferimento genico orizzontale

1.2.3. *Altre informazioni sulla pianta geneticamente modificata riguardanti gli aspetti della sicurezza ambientale*

1.2.3.1. Informazioni sulle differenze tra la pianta geneticamente modificata e la pianta ricevente per quanto riguarda la riproduzione, la disseminazione, la capacità di sopravvivenza o altre caratteristiche

1.2.3.2. Eventuale mutamento della capacità della pianta geneticamente modificata di trasferire materiale genetico ad altri organismi:

a) trasferimento genico da pianta a batterio;

b) trasferimento genico da pianta a pianta

1.2.4. *Conclusioni della caratterizzazione molecolare*

1.3. **Analisi comparativa**

1.3.1. *Scelta della controparte convenzionale e di altri comparatori*

1.3.2. *Disegno sperimentale e analisi statistica dei dati derivanti da prove di campo per l'analisi comparativa*

1.3.2.1. Descrizione dei protocolli per il disegno sperimentale

1.3.2.2. Analisi statistica

1.3.3. *Selezione del materiale e dei composti per l'analisi*

1.3.4. *Analisi comparativa della composizione*

1.3.5. *Analisi comparativa delle caratteristiche agronomiche e fenotipiche*

1.3.6. *Effetti della trasformazione*

1.3.7. *Conclusioni*

1.4. Tossicologia

- 1.4.1. *Analisi delle nuove proteine espresse*
- 1.4.2. *Analisi dei nuovi costituenti diversi dalle proteine*
- 1.4.3. *Informazioni sui costituenti naturali degli alimenti e dei mangimi*
- 1.4.4. *Analisi dell'intero alimento o mangime geneticamente modificato*
 - 1.4.4.1. Studio di alimentazione di 90 giorni su roditori
 - 1.4.4.2. Studi su animali riguardanti la tossicità per la riproduzione, la tossicità per lo sviluppo o la tossicità cronica
 - 1.4.4.3. Altri studi su animali per verificare la sicurezza e le caratteristiche di alimenti e mangimi geneticamente modificati
- 1.4.5. *Conclusioni della valutazione tossicologica*

1.5. Allergenicità

- 1.5.1. *Valutazione dell'allergenicità della nuova proteina espressa*
- 1.5.2. *Valutazione dell'allergenicità dell'intera pianta geneticamente modificata*
- 1.5.3. *Conclusioni della valutazione dell'allergenicità*

1.6. Valutazione nutrizionale

- 1.6.1. *Valutazione nutrizionale dell'alimento geneticamente modificato*
- 1.6.2. *Valutazione nutrizionale del mangime geneticamente modificato*
- 1.6.3. *Conclusioni della valutazione nutrizionale*

- 2. VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE — LIVELLO D'ASSUNZIONE O D'USO PREVISTO
- 3. CARATTERIZZAZIONE DEI RISCHI
- 4. MONITORAGGIO DEGLI ALIMENTI O DEI MANGIMI GENETICAMENTE MODIFICATI SUCCESSIVO ALLA LORO IMMISSIONE SUL MERCATO
- 5. VALUTAZIONE AMBIENTALE
- 6. PIANO DI MONITORAGGIO AMBIENTALE
- 7. ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE ALLA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI O MANGIMI GENETICAMENTE MODIFICATI

La domanda deve essere corredata di un esame sistematico degli studi pubblicati nella letteratura scientifica e degli studi eseguiti dal richiedente nei dieci anni precedenti la data di presentazione del fascicolo sugli effetti potenziali sulla salute umana e animale degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati oggetto della domanda. Questo esame sistematico deve essere eseguito tenendo conto delle linee guida dell'EFSA sull'applicazione della metodologia di esame sistematico alle valutazioni della sicurezza degli alimenti e dei mangimi su cui si basano le decisioni ⁽¹⁾.

Se le informazioni ottenute da tali studi non sono coerenti con le informazioni risultanti dagli studi eseguiti secondo le prescrizioni dell'allegato II, il richiedente deve fornire un'analisi approfondita dei rispettivi studi e una spiegazione plausibile delle discrepanze osservate.

Il richiedente deve comunicare le eventuali nuove informazioni acquisite successivamente alla presentazione della domanda che potrebbero influenzare la valutazione della sicurezza dell'alimento o del mangime geneticamente modificato, nonché le informazioni concernenti eventuali divieti o restrizioni imposti da un'autorità competente di un paese terzo in base ad una valutazione della sicurezza.

PARTE III**PROTOCOLLO DI CARTAGENA**

La domanda deve contenere le informazioni di cui all'articolo 5, paragrafo 3, lettera c), e all'articolo 17, paragrafo 3, lettera c), del regolamento (CE) n. 1829/2003, in modo da essere conforme all'allegato II protocollo di Cartagena sulla biosicurezza della convenzione sulla diversità biologica.

⁽¹⁾ The EFSA Journal 2010; 8(6):1637.

Le informazioni fornite devono essere almeno quelle specificate nell'allegato II del regolamento (CE) n. 1946/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾:

- a) nome e dati completi del richiedente una decisione di autorizzazione ad uso interno;
- b) nome e dati completi dell'autorità cui spetta la decisione;
- c) nome e identità dell'OGM;
- d) descrizione della modificazione genetica, della tecnica utilizzata e delle caratteristiche dell'OGM risultanti;
- e) eventuale identificazione unica dell'OGM;
- f) tassonomia, nome comune, punto di raccolta o di acquisizione e caratteristiche dell'organismo ricevente o degli organismi parentali relative alla biosicurezza;
- g) centri di origine e centri di diversità genetica, se noti, dell'organismo ricevente e/o degli organismi parentali e descrizione degli habitat in cui tali organismi possono persistere o proliferare;
- h) tassonomia, nome comune, punto di raccolta o di acquisizione e caratteristiche dell'organismo o degli organismi donatori relative alla biosicurezza;
- i) usi approvati dell'OGM;
- j) relazione sulla valutazione dei rischi conforme all'allegato II della direttiva 2001/18/CE;
- k) metodi proposti per garantire la sicurezza di manipolazione, conservazione, trasporto e uso, anche per quanto riguarda, se del caso, imballaggio, etichettatura, documentazione, procedure di smaltimento e di emergenza.

PARTE IV

ETICHETTATURA

La domanda deve contenere:

- a) una proposta di etichettatura in tutte le lingue ufficiali dell'Unione, quando è prescritta una proposta di etichettatura specifica ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, lettera f), e dell'articolo 17, paragrafo 3, lettera f), del regolamento (CE) n. 1829/2003;
- b) una dichiarazione motivata attestante che l'alimento o il mangime non dà luogo a preoccupazioni di ordine etico o religioso o una proposta di etichettatura in tutte le lingue dell'Unione ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, lettera g), e dell'articolo 17, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1829/2003;
- c) se del caso, una proposta di etichettatura conforme alle prescrizioni dell'allegato IV, punto A(8) della direttiva 2001/18/CE.

PARTE V

METODI DI RILEVAZIONE, CAMPIONAMENTO E IDENTIFICAZIONE E MATERIALE DI RIFERIMENTO

Il richiedente deve comunicare i metodi di rilevazione, campionamento e identificazione e fornire campioni degli alimenti o dei mangimi e i relativi campioni di controllo al laboratorio di riferimento dell'Unione europea di cui all'articolo 32 del regolamento (CE) n. 1829/2003.

La domanda deve includere una copia compilata del modulo per la trasmissione di tali campioni al laboratorio di riferimento dell'Unione europea e una prova della spedizione.

La domanda deve indicare il luogo in cui il materiale di riferimento è reso disponibile.

Per la preparazione e per la trasmissione dei campioni il richiedente deve seguire le istruzioni fornite dal laboratorio di riferimento UE di cui all'articolo 32 del regolamento (CE) n. 1829/2003. Queste istruzioni sono pubblicate al seguente indirizzo web: <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>

⁽¹⁾ GU L 287 del 5.11.2003, pag. 1.

PARTE VI

ALTRE INFORMAZIONI DA FORNIRE PER LE PIANTE E/O GLI ALIMENTI O I MANGIMI GENETICAMENTE MODIFICATI CONTENENTI O COSTITUITI DA PIANTE GENETICAMENTE MODIFICATE

Se non fanno parte di quelle da fornire in altre parti della domanda, devono essere fornite le informazioni obbligatorie per la notifica di cui all'allegato III della direttiva 2001/18/CE.

PARTE VII

RIASSUNTO DELLA DOMANDA

In questa parte è riportato lo schema che deve seguire il riassunto della domanda.

A seconda dell'oggetto della domanda, alcune delle informazioni richieste possono non essere necessarie.

Il riassunto non deve contenere parti considerate riservate ai sensi dell'articolo 30 del regolamento (CE) n. 1829/2003.

1. INFORMAZIONI GENERALI

1.1. **Dati relativi alla domanda**

- a) Stato membro in cui è presentata la domanda
- b) Numero della domanda
- c) Nome del prodotto (denominazione commerciale e altre denominazioni)
- d) Data di riconoscimento della validità della domanda

1.2. **Richiedente**

- a) Nome del richiedente
- b) Indirizzo del richiedente
- c) Nome e indirizzo del rappresentante del richiedente stabilito nell'Unione (se il richiedente non è stabilito nell'Unione)

1.3. **Oggetto della domanda**

- a) Alimento geneticamente modificato
 - ☐ Alimento contenente o costituito da piante geneticamente modificate
 - ☐ Alimento prodotto a partire da piante geneticamente modificate o contenente ingredienti prodotti a partire da piante geneticamente modificate
- b) Mangime geneticamente modificato
 - ☐ Mangime contenente o costituito da piante geneticamente modificate
 - ☐ Mangime prodotto a partire da piante geneticamente modificate
- c) Piante geneticamente modificate destinate a essere utilizzate come alimenti o mangimi
 - ☐ Prodotti diversi dagli alimenti e dai mangimi contenenti o costituiti da piante geneticamente modificate non destinate alla coltivazione
 - ☐ Sementi e materiali di propagazione delle piante destinati alla coltivazione nell'Unione

1.4. Il prodotto o gli impieghi dei prodotti fitosanitari associati sono già autorizzati o sono oggetto di un'altra procedura di autorizzazione nell'Unione?

No ☐

Sì ☐ (specificare)

1.5. La pianta geneticamente modificata è stata notificata a norma della parte B della direttiva 2001/18/CE?

Sì ☐

No ☐ (in tal caso fornire i dati dell'analisi dei rischi sulla base degli elementi della parte B della direttiva 2001/18/CE)

1.6. La pianta geneticamente modificata o i prodotti derivati sono stati già notificati in precedenza ai fini dell'immissione sul mercato dell'Unione a norma della parte C della direttiva 2001/18/CE?

No ☐

Sì ☐ (specificare)

1.7. Il prodotto è stato oggetto di una domanda e/o è stato autorizzato in un paese terzo in precedenza o contemporaneamente alla presente domanda?

No ☐

Sì ☐ In tal caso specificare il paese terzo, la data di presentazione della domanda e, se disponibile, allegare una copia delle conclusioni della valutazione dei rischi, la data dell'autorizzazione e l'oggetto della domanda

1.8. Descrizione generale del prodotto

- a) Nome della pianta ricevente o parentale e funzione prevista della modificazione genetica
- b) Tipi di prodotto che s'intendono immettere sul mercato in base all'autorizzazione richiesta ed eventuali forme specifiche in cui, secondo le condizioni proposte per l'autorizzazione richiesta, il prodotto non deve essere immesso su mercato (semi, fiori recisi, parti vegetative ecc.)
- c) Uso cui è destinato il prodotto e tipi di utilizzatori
- d) Istruzioni e raccomandazioni per l'uso, la conservazione e la manipolazione, incluse le restrizioni obbligatorie proposte come condizione per l'autorizzazione richiesta
- e) Se del caso, zone geografiche nell'Unione alle quali il prodotto è destinato a essere confinato ai termini dell'autorizzazione richiesta
- f) Tipo di ambiente al quale il prodotto non è adatto
- g) Prescrizioni proposte per l'imballaggio
- h) Prescrizioni proposte per l'etichettatura oltre a quelle previste da norme UE diverse dal regolamento (CE) n. 1829/2003 e, se del caso, proposta di etichettatura specifica conformemente all'articolo 13, paragrafi 2 e 3, all'articolo 25, paragrafo 2, lettere c) e d), e paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 1829/2003

Nel caso di prodotti, diversi dagli alimenti o dai mangimi, contenenti o costituiti da piante geneticamente modificate, la domanda deve contenere una proposta di etichettatura conforme alle prescrizioni di cui all'allegato IV, punto A(8) della direttiva 2001/18/CE

- i) Domanda potenziale stimata
 - i) nell'UE
 - ii) nei mercati di esportazione dell'UE
- j) Identificatore unico a norma del regolamento (CE) n. 65/2004

- 1.9. **Misure proposte dal richiedente in caso di emissione accidentale o di uso improprio del prodotto e misure di smaltimento e trattamento**
2. INFORMAZIONI SULLE PIANTE RICEVENTI O (SE DEL CASO) PARENTALI
 - 2.1. **Nome completo**
 - a) Famiglia
 - b) Genere
 - c) Specie
 - d) Sottospecie
 - e) Cultivar/linea di selezione
 - f) Nome comune
 - 2.2. **Zone geografiche di distribuzione e coltivazione della pianta, inclusa la sua distribuzione nell'Unione**
 - 2.3. **Informazioni riguardanti la riproduzione (per gli aspetti di sicurezza ambientale)**
 - a) Modi di riproduzione
 - b) Fattori specifici che influenzano la riproduzione
 - c) Tempo di generazione
 - 2.4. **Compatibilità sessuale con altre specie di piante coltivate o selvatiche (per gli aspetti di sicurezza ambientale)**
 - 2.5. **Capacità di sopravvivenza (per gli aspetti di sicurezza ambientale)**
 - a) Capacità di sviluppare strutture di sopravvivenza o dormienza
 - b) Fattori specifici che influenzano la capacità di sopravvivenza
 - 2.6. **Disseminazione (per gli aspetti di sicurezza ambientale)**
 - a) Modi e portata della disseminazione
 - b) Fattori specifici che influenzano la disseminazione
 - 2.7. **Distribuzione geografica nell'Unione delle specie sessualmente compatibili (per gli aspetti di sicurezza ambientale)**
 - 2.8. **Per le specie vegetali abitualmente non coltivate nell'Unione, descrizione dell'habitat naturale della pianta e informazioni sui predatori naturali, i parassiti, i concorrenti e i simbionti (per gli aspetti di sicurezza ambientale)**
 - 2.9. **Altre potenziali interazioni della pianta, rilevanti per la pianta geneticamente modificata, con organismi presenti negli ecosistemi in cui è abitualmente coltivata o utilizzata altrove, con informazioni sugli effetti tossici per gli esseri umani, gli animali e gli altri organismi (per gli aspetti di sicurezza ambientale)**
3. CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE
 - 3.1. **Informazioni relative alla modificazione genetica**
 - a) Descrizione dei metodi utilizzati per la modificazione genetica
 - b) Natura e fonte del vettore usato
 - c) Fonte degli acidi nucleici donatori utilizzati per la trasformazione, dimensione e funzione prevista di ciascun frammento costitutivo della regione di inserimento prevista
 - 3.2. **Informazioni sulla pianta geneticamente modificata**
 - 3.2.1. *Descrizione dei tratti e delle caratteristiche introdotti o modificati*

3.2.2. *Informazioni sulle sequenze degli acidi nucleici effettivamente inserite o eliminate*

- a) Numero di copie di tutti gli inserti rilevabili, completi e parziali
- b) In caso di delezioni, dimensione e funzione delle regioni sopresse
- c) Posizione subcellulare degli inserti (nucleo, cloroplasti, mitocondri o mantenuti in forma non integrata) e metodi di determinazione
- d) Organizzazione del materiale genetico inserito nel sito di inserimento
- e) In caso di modificazioni diverse dall'inserzione o dalla delezione, descrivere la funzione del materiale genetico modificato prima e dopo la modificazione e i cambiamenti diretti nell'espressione dei geni risultanti dalla modificazione

3.2.3. *Informazioni sull'espressione dell'inserto*

- a) Informazioni sull'espressione evolutiva dell'inserto durante il ciclo vitale della pianta
- b) Parti della pianta nelle quali l'inserto è espresso

3.2.4. *Stabilità genetica dell'inserto e stabilità fenotipica della pianta geneticamente modificata*

3.2.5. *Informazioni (per gli aspetti di sicurezza ambientale) sulle differenze tra la pianta geneticamente modificata e la pianta ricevente, per quanto riguarda:*

- a) modi e velocità di riproduzione
- b) disseminazione
- c) capacità di sopravvivenza
- d) altre differenze

3.2.6. *Eventuale mutamento della capacità della pianta geneticamente modificata di trasferire materiale genetico ad altri organismi (per gli aspetti di sicurezza ambientale):*

- a) trasferimento genico da pianta a batterio
- b) trasferimento genico da pianta a pianta

4. ANALISI COMPARATIVA

4.1. **Scelta della controparte convenzionale e di altri comparatori**

4.2. **Disegno sperimentale e analisi statistica dei dati derivanti da prove di campo per l'analisi comparativa**

Descrizione del disegno sperimentale (numero di siti, stagioni di coltivazione, diffusione geografica, repliche e numero di varietà commerciali in ogni sito) e dell'analisi statistica

4.3. **Selezione del materiale e dei composti per l'analisi**

4.4. **Analisi comparativa delle caratteristiche agronomiche e fenotipiche**

4.5. **Effetti della trasformazione**

5. TOSSICOLOGIA

- a) Analisi tossicologica delle nuove proteine espresse
- b) Analisi dei nuovi costituenti diversi dalle proteine
- c) Informazioni sui costituenti naturali degli alimenti o dei mangimi
- d) Analisi dell'alimento o mangime geneticamente modificato intero

6. ALLERGENICITÀ
 - a) Valutazione dell'allergenicità della nuova proteina espressa
 - b) Valutazione dell'allergenicità della pianta geneticamente modificata
7. VALUTAZIONE NUTRIZIONALE
 - a) Valutazione nutrizionale dell'alimento geneticamente modificato
 - b) Valutazione nutrizionale del mangime geneticamente modificato
8. VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE — LIVELLO D'ASSUNZIONE O D'USO PREVISTO
9. CARATTERIZZAZIONE DEI RISCHI
10. MONITORAGGIO DEGLI ALIMENTI O DEI MANGIMI GENETICAMENTE MODIFICATI SUCCESSIVO ALLA LORO IMMISSIONE SUL MERCATO
11. VALUTAZIONE AMBIENTALE
 - 11.1. **Meccanismi di interazione tra la pianta geneticamente modificata e gli organismi bersaglio**
 - 11.2. **Potenziali cambiamenti risultanti dalla modificazione genetica nelle interazioni tra la pianta geneticamente modificata e l'ambiente biotico**
 - a) Persistenza e invasività
 - b) Vantaggio o svantaggio selettivo
 - c) Potenziale trasferimento genico
 - d) Interazioni tra la pianta geneticamente modificata e gli organismi bersaglio
 - e) Interazioni tra la pianta geneticamente modificata e gli organismi non bersaglio
 - f) Effetti sulla salute umana
 - g) Effetti sulla salute animale
 - h) Effetti sui processi biogeochimici
 - i) Impatti delle tecniche specifiche di coltivazione, gestione e raccolta
 - 11.3. **Potenziali interazioni con l'ambiente abiotico**
 - 11.4. **Caratterizzazione dei rischi**
12. PIANO DI MONITORAGGIO AMBIENTALE
 - a) Informazioni generali (valutazione dei rischi, informazioni di base)
 - b) Interazione tra valutazione del rischio ambientale e monitoraggio
 - c) Monitoraggio specifico di una pianta geneticamente modificata (approccio, strategia, metodo e analisi)
 - d) Sorveglianza generale dell'impatto della pianta geneticamente modificata (approccio, strategia, metodo e analisi)
 - e) Trasmissione dei risultati del monitoraggio
13. TECNICHE DI RILEVAZIONE E IDENTIFICAZIONE DELLA PIANTA GENETICAMENTE MODIFICATA
14. INFORMAZIONI RELATIVE ALLE PRECEDENTI EMISSIONI DELLA PIANTA GENETICAMENTE MODIFICATA (PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO AMBIENTALE)

14.1. Precedenti emissioni della pianta geneticamente modificata notificate ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE o della parte B della direttiva 90/220/CEE del Consiglio (⁽¹⁾) dallo stesso notificante

- a) Numero della notifica
- b) Conclusioni del monitoraggio successivo all'emissione
- c) Risultati dell'emissione rispetto agli eventuali rischi per la salute umana e per l'ambiente, trasmessi all'autorità competente ai sensi dell'articolo 10 della direttiva 2001/18/CE

14.2. Precedenti emissioni della pianta geneticamente modificata effettuate al di fuori dell'Unione dallo stesso notificante

- a) Paese dell'emissione
 - b) Autorità di controllo dell'emissione
 - c) Sito dell'emissione
 - d) Scopo dell'emissione
 - e) Durata dell'emissione
 - f) Scopo del monitoraggio successivo all'emissione
 - g) Durata del monitoraggio successivo all'emissione
 - h) Conclusioni del monitoraggio successivo all'emissione
 - i) Risultati dell'emissione rispetto agli eventuali rischi per la salute umana e per l'ambiente
-

⁽¹⁾ GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 15.

ALLEGATO II

PRESCRIZIONI SCIENTIFICHE PER LA VALUTAZIONE DEI RISCHI DEGLI ALIMENTI E DEI MANGIMI GENETICAMENTE MODIFICATI

I. INTRODUZIONE

1. DEFINIZIONI

Ai fini del presente allegato si intende per:

1. «identificazione del pericolo» l'identificazione degli agenti biologici, chimici e fisici in grado di produrre effetti avversi sulla salute e che possono essere presenti in un particolare alimento o mangime o gruppo di alimenti o mangimi;
2. «caratterizzazione del pericolo» la valutazione qualitativa e/o quantitativa della natura degli effetti avversi sulla salute associati agli agenti biologici, chimici e fisici che possono essere presenti negli alimenti o nei mangimi;
3. «caratterizzazione del rischio» la stima qualitativa e/o quantitativa, comprese le relative incertezze, della probabilità di occorrenza e della gravità di effetti avversi sulla salute, noti o potenziali, in una data popolazione, basata sull'identificazione e sulla caratterizzazione del pericolo e sulla valutazione dell'esposizione.

2. CONSIDERAZIONI SPECIFICHE

2.1. **Inserimento di geni marcatori e altre sequenze di acidi nucleici non essenziale per ottenere il tratto desiderato**

Per facilitare la valutazione del rischio, il richiedente deve adoperarsi per minimizzare la presenza di sequenze di acidi nucleici inseriti non essenziali per ottenere il tratto desiderato.

Durante il processo di modificazione genetica di piante e altri organismi vengono spesso utilizzati geni marcatori per facilitare la selezione e l'identificazione, tra la stragrande maggioranza di cellule non trasformate, delle cellule geneticamente modificate contenenti il gene d'interesse inserito nel genoma dell'organismo ospite. Il richiedente deve selezionare attentamente tali geni marcatori, nel rispetto dell'articolo 4, paragrafo 2, della direttiva 2001/18/CE, e mirare a sviluppare OGM senza utilizzare geni marcatori della resistenza agli antibiotici.

2.2. **Valutazione dei rischi di alimenti e mangimi geneticamente modificati contenenti eventi di trasformazione multipli (*stacked events*)**

Per la valutazione dei rischi di alimenti e mangimi geneticamente modificati contenenti *stacked events*, ottenuti mediante l'incrocio convenzionale di piante geneticamente modificate contenenti uno o più eventi di trasformazione, il richiedente deve fornire una valutazione dei rischi di ogni singolo evento di trasformazione oppure, conformemente all'articolo 3, paragrafo 6 del presente regolamento, fare riferimento a domande già presentate. La valutazione dei rischi di alimenti e mangimi geneticamente modificati contenenti *stacked events* deve includere anche una valutazione dei seguenti aspetti:

- a) la stabilità degli eventi di trasformazione;
- b) l'espressione degli eventi di trasformazione;
- c) i potenziali effetti sinergici o antagonisti risultanti dalla combinazione degli eventi di trasformazione saranno oggetto di una valutazione secondo i punti 1.4 (Tossicologia), 1.5 (Allergenicità) e 1.6 (Valutazione nutrizionale).

Per gli alimenti e i mangimi geneticamente modificati, costituiti o prodotti a partire da piante geneticamente modificate, la cui coltivazione è associata alla produzione di materiale geneticamente modificato contenente varie sottocombinazioni di eventi di trasformazione (colture segreganti), la domanda deve includere tutte le sottocombinazioni non ancora autorizzate indipendentemente dalla loro origine. In tal caso, il richiedente deve dare una spiegazione scientifica del fatto che non è necessario fornire i dati sperimentali con le sottocombinazioni interessate oppure, in assenza di tale spiegazione, fornire i dati sperimentali.

Per gli alimenti e i mangimi geneticamente modificati, costituiti o prodotti a partire da piante geneticamente modificate, la cui coltivazione non comporta la produzione di materiale geneticamente modificato contenente varie sottocombinazioni di eventi di trasformazione (colture non segreganti), la domanda deve includere solo la combinazione che sarà immessa sul mercato.

Le norme stabilite nella presente sezione si applicano *mutatis mutandis* agli eventi di trasformazione che sono combinati con altri mezzi, quali la co- e la ri-trasformazione.

II. PRESCRIZIONI SCIENTIFICHE

1. IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DEI PERICOLI

1.1. **Informazioni sulle piante riceventi o (se del caso) parentali**

1.1.1. Il richiedente deve fornire informazioni esaurienti sulle piante riceventi o (se del caso) parentali che permettano di:

- a) valutare tutti gli elementi potenzialmente preoccupanti, come la presenza di tossine o allergeni naturali;
- b) determinare la necessità di analisi specifiche.

1.1.2. Ai fini di cui al punto 1.1.1, il richiedente deve fornire le informazioni seguenti:

- a) nome completo;
 - i) nome della famiglia;
 - ii) genere;
 - iii) specie;
 - iv) sottospecie;
 - v) cultivar/linea di selezione o ceppo;
 - vi) nome comune;
- b) zone geografiche di distribuzione e coltivazione della pianta, inclusa la sua distribuzione nell'Unione;
- c) informazioni sulla sicurezza delle piante riceventi o parentali, incluse tossicità o allergenicità note;
- d) dati sull'uso precedente e attuale della pianta ricevente, tra cui: la sicurezza documentata dell'impiego come alimento o mangime, informazioni su come la pianta è abitualmente coltivata, trasportata e conservata, l'eventuale necessità di una trasformazione speciale per rendere la pianta sicura per l'alimentazione e il ruolo abituale della pianta nell'alimentazione (ad esempio, quale parte della pianta è utilizzata come alimento, se il suo consumo è rilevante in particolari sottogruppi della popolazione, qual è il suo apporto di macro- o micro-nutrienti importanti).

1.2. **Caratterizzazione molecolare**1.2.1. *Informazioni relative alla modificazione genetica*

Il richiedente deve fornire informazioni sulla modificazione genetica sufficienti:

- a) per identificare gli acidi nucleici destinati alla trasformazione e le sequenze vettore connesse potenzialmente trasmesse alla pianta ricevente;
- b) per caratterizzare gli acidi nucleici effettivamente inseriti nella pianta.

1.2.1.1. *Descrizione dei metodi utilizzati per la modificazione genetica*

Il richiedente deve fornire informazioni sui seguenti elementi:

- a) il metodo di trasformazione genetica, inclusi i riferimenti pertinenti;
- b) il materiale della pianta ricevente;
- c) la specie e il ceppo di *Agrobacterium* e altri microbi, se utilizzati durante il processo di trasformazione genetica;
- d) i plasmidi *helper*, se utilizzati durante il processo di trasformazione genetica;
- e) la fonte degli acidi nucleici vettori, se utilizzati durante il processo di trasformazione genetica;

1.2.1.2. Natura e fonte del vettore utilizzato

Il richiedente deve fornire le seguenti informazioni:

- a) una mappa fisica degli elementi funzionali e degli altri componenti del plasmide/vettore, con le informazioni necessarie per l'interpretazione dell'analisi molecolare (ad esempio, i siti di restrizione, la posizione dei *primer* utilizzati nella reazione a catena della polimerasi (PCR), la posizione delle sonde utilizzate nell'analisi Southern). La regione di inserimento prevista deve essere chiaramente indicata;
- b) una tabella che identifichi ciascun componente del plasmide/vettore (inclusa la regione di inserimento prevista), la sua dimensione, la sua origine e la funzione prevista.

1.2.1.3. Fonte degli acidi nucleici utilizzati per la trasformazione, dimensione e funzione prevista di ogni frammento costituente della regione di inserimento prevista

Il richiedente deve fornire informazioni sugli organismi donatori e sulle sequenze di acidi nucleici destinate a essere inserite che permettano di determinare se la natura degli organismi donatori o delle sequenze di acidi nucleici può comportare problemi di sicurezza.

Le informazioni riguardanti la funzione delle regioni di acido nucleico in cui è previsto l'inserimento devono comprendere gli elementi seguenti:

- a) la sequenza completa degli acidi nucleici destinati a essere inserita, con informazioni sulle alterazioni intenzionali delle sequenze corrispondenti negli organismi donatori;
- b) la sicurezza d'impiego documentata dei prodotti genici derivanti dalle regioni in cui è previsto l'inserimento;
- c) dati sull'eventuale relazione dei prodotti genici con tossine, antinutrienti e allergeni noti.

Le informazioni concernenti ogni organismo donatore devono comprendere:

- la classificazione tassonomica;
- la sicurezza d'impiego documentata degli alimenti e dei mangimi.

1.2.2. Informazioni sulla pianta geneticamente modificata

1.2.2.1. Descrizione generale dei tratti e delle caratteristiche introdotti o modificati

Le informazioni fornite possono limitarsi ad una descrizione generale dei tratti introdotti e delle risultanti alterazioni del fenotipo e del metabolismo della pianta.

Ad esempio, se il tratto introdotto è la tolleranza agli erbicidi, il richiedente deve fornire informazioni sul modo d'azione della sostanza attiva e sul suo metabolismo nella pianta.

1.2.2.2. Informazioni sulle sequenze effettivamente inserite o sopresse

Il richiedente deve fornire le seguenti informazioni:

- a) la dimensione e il numero di copie di tutti gli inserti rilevabili, completi e parziali; di norma la determinazione avviene mediante l'analisi Southern.

Le combinazioni di sonde/enzimi di restrizione utilizzate a tale scopo devono coprire completamente le sequenze che possono essere inserite nella pianta geneticamente modificata, ad esempio ogni parte del plasmide/vettore o ogni acido nucleico portatore o estraneo restante nella pianta geneticamente modificata.

L'analisi Southern deve coprire i loci transgenici nella loro interezza e le sequenze fiancheggianti e includere tutti i controlli appropriati.

Per determinare il numero di copie dell'inserto possono essere utilizzati anche metodi complementari (ad esempio PCR in tempo reale);

- b) l'organizzazione e la sequenza del materiale genetico inserito in ogni sito di inserimento in un formato elettronico standard, allo scopo di individuare i cambiamenti nelle sequenze inserite rispetto alla sequenza destinata all'inserimento;
- c) in caso di delezioni, dimensione e funzione delle regioni sopresse, se possibile;
- d) posizione subcellulare degli inserti (nucleo, cloroplasti, mitocondri o mantenuti in forma non integrata) e metodi per la sua determinazione;
- e) informazioni sulla sequenza in un formato elettronico standard per entrambe le regioni fiancheggianti 5' e 3' in ogni sito di inserimento, per identificare interruzioni di geni noti.

Devono essere effettuate analisi bioinformatiche utilizzando basi dati aggiornate per eseguire ricerche di similarità all'interno delle specie e tra le specie.

Nel caso di piante geneticamente modificate contenenti eventi di trasformazione *stacked* occorre valutare la sicurezza delle interazioni potenziali tra eventuali modifiche non intenzionali a ogni sito di inserimento;

- f) le fasi di lettura aperte (*Open Reading Frames* — qui di seguito «ORF», definite come sequenze di nucleotidi che contengono una serie di codoni non interrotta dalla presenza di un codone di stop nello stesso ORF) create dalla modificazione genetica o nei siti di giunzione con il DNA genomico o a causa della riorganizzazione interna degli inserti.

Gli ORF devono essere analizzati tra due codoni di stop, senza limitazioni di lunghezza. Devono essere effettuate analisi bioinformatiche utilizzando basi dati aggiornate per individuare possibili similarità con tossine o allergeni noti.

Devono essere fornite le caratteristiche e le versioni delle basi dati.

A seconda delle informazioni raccolte, possono rendersi necessarie ulteriori analisi (ad esempio analisi di trascrizione) per completare la valutazione dei rischi.

1.2.2.3. Informazioni sull'espressione degli inserti

Il richiedente deve fornire informazioni che permettano di:

- dimostrare se la sequenza inserita/modificata produce le modificazioni volute ai livelli della proteina, del RNA e/o del metabolita;
- caratterizzare la potenziale espressione non voluta di nuovi ORF, che in base alle analisi di cui al punto 1.2.2.2, lettera f), comportano problemi di sicurezza.

A tale scopo il richiedente deve fornire le informazioni seguenti:

- a) i metodi utilizzati per l'analisi dell'espressione e le loro caratteristiche di prestazione;
- b) informazioni sull'espressione evolutiva dell'inserto durante il ciclo vitale della pianta.

Le informazioni da fornire sull'espressione evolutiva sono determinate caso per caso, tenendo conto del promotore utilizzato, degli effetti voluti della modificazione e dell'oggetto della domanda;

- c) le parti della pianta nelle quali l'inserto/le sequenze modificate sono espressi;
- d) la potenziale espressione non intenzionale di nuovi ORF, che in base alle analisi di cui al punto 1.2.2.2, lettera f), comportano problemi di sicurezza;
- e) dati sull'espressione della proteina, inclusi i dati grezzi, ottenuti con le prove di campo e messi in relazione alle condizioni di coltura.

In tutti i casi devono essere forniti dati sui livelli di espressione delle parti della pianta utilizzate come alimento o mangime.

Inoltre, devono essere fornite informazioni sull'espressione dei geni bersaglio in altre parti della pianta se sono stati utilizzati promotori specifici al tessuto e se tali dati sono pertinenti per la valutazione della sicurezza.

Per l'espressione della proteina devono essere forniti dati provenienti da almeno tre siti di coltura o da un solo sito per almeno tre stagioni. Gli scambi dei siti e delle stagioni sono ammessi purché sia soddisfatto il requisito minimo. Se la natura dell'inserito lo giustifica (ad esempio, in caso di silenziamento dei geni o modifica intenzionale delle vie biochimiche), devono essere analizzati i RNA o i metaboliti specifici.

Per i casi di silenziamento dei geni mediante espressione RNAi, i potenziali geni *off-target* vanno ricercati mediante analisi *in silico* per valutare se la modificazione genetica potrebbe influenzare l'espressione di altri geni che presentano problemi di sicurezza;

- f) per quanto riguarda lo *stacking* di eventi di trasformazione mediante incroci convenzionali, devono essere forniti dati di espressione per valutare le potenziali interazioni tra eventi che potrebbero comportare ulteriori problemi di sicurezza relativi all'espressione delle proteine e dei tratti rispetto ai singoli eventi di trasformazione. Il confronto deve essere effettuato con i dati ottenuti dalle piante coltivate nelle stesse prove di campo. In singoli casi, e qualora emergano problemi, potranno essere necessarie ulteriori informazioni.

1.2.2.4. Stabilità genetica dell'inserito e stabilità fenotipica della pianta geneticamente modificata

Il richiedente deve fornire informazioni che permettano di:

- a) dimostrare la stabilità genetica dei loci transgenici, la stabilità fenotipica e gli schemi ereditari dei tratti introdotti;
- b) nel caso di *stacked events*, stabilire che ciascuno degli eventi di trasformazione *stacked* nella pianta ha le stesse proprietà e caratteristiche molecolari presenti nella pianta con evento di trasformazione singolo.

A questo scopo i richiedenti devono fornire dati che dimostrino stabilità per più generazioni (in genere cinque) o cicli vegetativi per le piante contenenti eventi di trasformazione singoli. Sono sufficienti i dati dalla prima e dall'ultima generazione di cicli vegetativi. Deve essere specificata la fonte del materiale utilizzato per l'analisi. I dati devono essere analizzati utilizzando metodi statistici appropriati.

Per gli *stacked events* sono comparati gli eventi di trasformazione originali e gli eventi di trasformazione *stacked* utilizzando materiali vegetali rappresentativi di quelli destinati alla produzione commerciale. Il richiedente deve giustificare la scelta dei materiali vegetali utilizzati. Devono essere comparate anche le sequenze degli inserti e delle regioni fiancheggianti ottenute da piante geneticamente modificate contenenti eventi singoli e piante contenenti eventi di trasformazione *stacked*.

Per valutare la stabilità genetica degli eventi di trasformazione, i richiedenti devono basarsi sugli appropriati approcci molecolari di cui al punto 1.2.2.2.

1.2.2.5. Rischio potenziale associato al trasferimento genico orizzontale

Il richiedente valuta la probabilità di trasferimenti genici orizzontali dal prodotto agli esseri umani, agli animali e ai microrganismi e ogni potenziale rischio associato se acidi nucleici intatti e funzionali rimangono nell'alimento o nel mangime geneticamente modificato.

1.2.3. Conclusioni della caratterizzazione molecolare

La caratterizzazione molecolare fornisce dati sulla struttura e sull'espressione degli inserti nonché sulla stabilità dei tratti voluti. Questo vale anche per le situazioni in cui gli eventi di trasformazione sono stati *stacked* mediante selezione convenzionale.

Deve essere indicato espressamente se la caratterizzazione molecolare delle modificazioni genetiche sollevi problemi di sicurezza in relazione all'interruzione dei geni endogeni o delle sequenze regolatrici.

La caratterizzazione molecolare deve inoltre mirare a determinare se le modificazioni genetiche pongono problemi riguardanti il potenziale di produzione di proteine/sostanze diverse da quelle volute, in particolare di nuove tossine o nuovi allergeni.

I potenziali mutamenti non voluti qui individuati devono essere esaminati nelle corrispondenti parti complementari della valutazione della sicurezza.

1.3. Analisi comparativa

L'analisi comparativa della composizione e delle caratteristiche agronomiche e fenotipiche costituisce, con la caratterizzazione molecolare, il punto di partenza della strutturazione e dell'esecuzione della valutazione dei rischi di un nuovo alimento o mangime geneticamente modificato.

Essa ha lo scopo di individuare similarità e differenze:

- a) nella composizione, nella *performance* agronomica e nelle caratteristiche fenotipiche (alterazioni volute e no) tra la pianta geneticamente modificata e la sua controparte convenzionale;
- b) nella composizione tra l'alimento o il mangime geneticamente modificato e la sua controparte convenzionale.

Se non può essere identificata una controparte convenzionale, non è possibile eseguire una valutazione comparativa della sicurezza, nel qual caso la valutazione della sicurezza e la valutazione nutrizionale dell'alimento o del mangime geneticamente modificato devono essere effettuate a norma del regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾, come per i nuovi prodotti alimentari che non hanno controparti convenzionali (ad esempio se l'alimento o il mangime geneticamente modificato non è strettamente connesso a un alimento o un mangime con un impiego sicuro documentato o se tratti specifici sono introdotti con l'intenzione di indurre mutamenti complessi nella composizione dell'alimento o del mangime geneticamente modificato).

1.3.1. Scelta della controparte convenzionale e di altri comparatori

Nel caso di colture a propagazione vegetativa, la controparte convenzionale è, di norma, la varietà quasi isogenica utilizzata per generare la linea transgenica.

Nel caso di colture a riproduzione sessuata, la controparte convenzionale deve avere un corredo genetico comparabile a quello della pianta geneticamente modificata. Se la pianta geneticamente modificata è stata ottenuta per reincrocio deve essere selezionata una controparte convenzionale con un corredo genetico il più possibile simile a quello della pianta geneticamente modificata.

Il richiedente può includere un comparatore con un corredo genetico più simile a quello della pianta geneticamente modificata di quanto lo sia quello della sua controparte convenzionale (come un segregante negativo).

Nel caso di piante geneticamente modificate tolleranti agli erbicidi e per valutare se le pratiche agricole previste incidono sull'espressione degli *endpoint* studiati, devono essere comparati tre materiali di prova: la pianta geneticamente modificata esposta all'erbicida considerato, la controparte convenzionale trattata con erbicidi convenzionali e la pianta geneticamente modificata trattata con gli stessi erbicidi convenzionali.

Nel caso di *stacked events*, non è sempre possibile usare una controparte convenzionale con un corredo genetico simile alla pianta geneticamente modificata quanto quello di una controparte convenzionale normalmente usata per gli eventi di trasformazione singoli. In tali circostanze il richiedente deve giustificare e motivare la scelta della controparte convenzionale e valutare i suoi limiti per la valutazione dei rischi. Inoltre, possono essere incluse come comparatori supplementari le singole linee parentali geneticamente modificate o le linee geneticamente modificate contenenti una sottocombinazione di *stacked events* oggetto di una domanda già presentata o i segreganti negativi derivati da queste linee geneticamente modificate. Il richiedente deve fornire una motivazione dettagliata per giustificare la scelta dei comparatori supplementari.

In ogni caso, il richiedente deve fornire informazioni sullo schema di selezione (pedigree) in relazione alla pianta geneticamente modificata, alla sua controparte convenzionale e, se del caso, ai comparatori supplementari e motivarne la scelta. La documentazione dell'impiego sicuro della controparte convenzionale deve basarsi su dati qualitativi e quantitativi.

Istruzioni più dettagliate per l'applicazione delle prescrizioni della presente sezione figurano nel parere scientifico dell'EFSA *Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed* ⁽²⁾.

⁽¹⁾ GU L 43 del 14.2.1997, pag. 1.

⁽²⁾ The EFSA Journal 2011; 9(5):2149.

1.3.2. Disegno sperimentale e analisi statistica dei dati derivanti da prove di campo per l'analisi comparativa

1.3.2.1. Descrizione dei protocolli per il disegno sperimentale

a) Principi del disegno sperimentale

Devono essere effettuate prove di campo utilizzate per determinare se la pianta geneticamente modificata e/o l'alimento o il mangime geneticamente modificato siano diversi dalla controparte convenzionale e/o equivalenti alle varietà di riferimento non geneticamente modificate che hanno un impiego sicuro ben documentato.

Per ogni *endpoint* l'analisi comparativa deve comprendere i seguenti due approcci:

- i) il test di differenza, per verificare se la pianta geneticamente modificata differisce dalla sua controparte convenzionale e può quindi essere considerata un pericolo a seconda del tipo di differenza identificata e dell'ampiezza e del tipo di esposizione;
- ii) il test di equivalenza, per verificare se la pianta geneticamente modificata è equivalente alle varietà di riferimento non geneticamente modificate, a parte i tratti introdotti.

Nei test di differenza l'ipotesi nulla è l'inesistenza di una differenza tra l'OGM e la sua controparte convenzionale, mentre l'ipotesi alternativa è l'esistenza di una differenza.

Se comparatori supplementari sono utilizzati per la valutazione dei rischi, un test di differenza deve essere eseguito tra la pianta geneticamente modificata e ognuno dei comparatori supplementari secondo le prescrizioni di cui al punto 1.3.2.2 per il test di differenza tra la pianta geneticamente modificata e la sua controparte convenzionale.

Nei test di equivalenza l'ipotesi nulla è l'esistenza di una differenza tra l'OGM e l'insieme delle varietà di riferimento di ampiezza almeno pari alla dimensione minima specificata (cfr. punto 1.3.2.2), mentre l'ipotesi alternativa è l'inesistenza di una differenza tra l'OGM e l'insieme delle varietà di riferimento o l'esistenza di una differenza inferiore al minimo specificato.

Per concludere che l'OGM e l'insieme delle varietà di riferimento sono univocamente equivalenti per l'*endpoint* considerato, l'ipotesi nulla deve essere respinta. I limiti di equivalenza utilizzati per il test di equivalenza devono rappresentare adeguatamente l'ampiezza della variazione naturale prevista per le varietà di riferimento che hanno un impiego sicuro documentato.

b) Protocolli specifici per il disegno sperimentale

La variazione naturale può avere origini diverse: la variazione all'interno di una varietà è dovuta a fattori ambientali; la variazione tra varietà è dovuta a una combinazione di fattori genetici e ambientali. Per identificare e stimare le differenze attribuibili solo ai genotipi, è essenziale controllare la variabilità ambientale. Le varietà di riferimento devono quindi essere incluse nel disegno sperimentale delle prove di campo, in numero sufficiente da permettere una stima adeguata della variabilità necessaria per fissare i limiti di equivalenza. Tutto il materiale di prova, costituito da piante geneticamente modificate, controparti convenzionali, varietà di riferimento e se del caso comparatori supplementari, deve essere randomizzato su parcelle di un unico campo in ogni sito, di norma in un disegno sperimentale completamente randomizzato o a blocco randomizzato. I diversi siti selezionati per le prove di campo devono riflettere le diverse condizioni meteorologiche e agronomiche in cui sarà coltivata la pianta; la scelta deve essere espressamente motivata. La scelta delle varietà di riferimento non geneticamente modificate deve essere adeguata ai siti selezionati ed espressamente motivata. Se i siti coprono una variazione limitata di condizioni di coltura, il richiedente deve replicare le prove di campo su più anni.

In ogni sito i materiali di prova, costituiti da piante geneticamente modificate, controparti convenzionali e, se del caso, comparatori supplementari, devono essere identici per tutte le repliche. Inoltre in ogni sito devono essere presenti, salvo eccezioni debitamente motivate, almeno tre varietà di riferimento appropriate non geneticamente modificate della coltura che hanno un impiego sicuro documentato, che devono essere identiche per tutte le repliche. La replicazione in ogni sito è il numero di risultati ottenuti per ogni materiale di prova; in ogni sito le repliche devono essere almeno quattro. Tuttavia, se sono disponibili solo due varietà di riferimento appropriate in un sito particolare, le repliche saranno sei in quel sito; se è disponibile solo una, le repliche devono essere otto.

Se la pianta geneticamente modificata è testata insieme a altre piante geneticamente modificate della stessa specie di coltura (ad esempio *Zea mays*), la produzione del materiale per la valutazione comparativa di queste diverse piante geneticamente modificate può avvenire contemporaneamente nello stesso sito e nella stessa prova di campo, disponendo le diverse piante geneticamente modificate e i loro comparatori nello stesso blocco randomizzato. Devono essere rispettate rigorosamente le due seguenti condizioni:

- i) la controparte convenzionale e, se del caso, i comparatori supplementari devono sempre trovarsi con la pianta geneticamente modificata nello stesso blocco;
- ii) tutte le piante geneticamente modificate e i loro comparatori e tutte le varietà di riferimento non geneticamente modificate utilizzate per determinare l'equivalenza con tali piante geneticamente modificate devono essere completamente randomizzate all'interno di ogni blocco.

Se il numero di parcelle per blocco necessario per questa prova di campo è superiore a 16, può essere utilizzato un disegno a blocchi incompleti parzialmente bilanciato per ridurre il numero di parcelle per blocco, escludendo alcune piante geneticamente modificate e i loro comparatori da ogni blocco. Devono essere rispettate rigorosamente le due seguenti condizioni:

- i) la controparte convenzionale deve sempre trovarsi nello stesso blocco con la corrispondente particolare pianta geneticamente modificata;
- ii) tutte le varietà di riferimento non geneticamente modificate devono trovarsi in ciascuno dei blocchi incompleti ed essere completamente randomizzate con le piante e i loro comparatori.

Le prove di campo devono essere adeguatamente descritte, con informazioni su parametri importanti quali la gestione del campo prima della semina, la data della semina, il tipo di suolo, l'uso di erbicidi, le condizioni climatiche e altre condizioni di coltivazione e ambientali durante la crescita e alla raccolta, nonché le condizioni di conservazione del materiale raccolto.

Ulteriori linee guida per l'applicazione dei requisiti del presente punto sono disponibili nel parere dell'EFSA *Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs* ⁽¹⁾.

1.3.2.2. Analisi statistica

L'analisi dei dati deve essere presentata in un formato chiaro, utilizzando unità scientifiche standardizzate. I dati grezzi e il codice di programmazione utilizzati per l'analisi statistica devono essere forniti in forma modificabile.

Una trasformazione dei dati può essere necessaria per garantire la normalità e per fornire una scala appropriata su cui gli effetti statistici sono additivi. Per molte variabili di risposta *endpoint*, è da prevedersi una appropriata trasformazione logaritmica. In questi casi ogni differenza tra il materiale geneticamente modificato e altri materiali di prova deve essere interpretata in forma di rapporto sulla scala naturale. Tuttavia, se la trasformazione logaritmica non fornisce risultati adeguati, si deve prendere in considerazione la scala naturale o un'altra scala.

La variabilità totale di ogni *endpoint* osservato nelle prove di campo deve essere stimata e suddivisa utilizzando adeguati modelli statistici in modo da derivare due serie di limiti di confidenza e fissare un limite di equivalenza inferiore e superiore in base alla variabilità osservata tra le varietà di riferimento. Una serie di limiti di confidenza deve essere utilizzata nel test di differenza; l'altra serie e i limiti di equivalenza devono essere utilizzati nel test di equivalenza.

Per calcolare i limiti di confidenza per entrambi i test (test di differenza e test di equivalenza) deve essere utilizzato un modello statistico lineare misto; per stimare i limiti di equivalenza da utilizzare nel test di equivalenza deve essere utilizzato un modello leggermente diverso.

⁽¹⁾ The EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

La variabile dell'indicatore deve essere indicata con I (non centrato nei modelli misti) in modo che $I = 1$ per una parcella che ha una qualunque delle varietà di riferimento non geneticamente modificate e $I = 0$ per gli altri casi. I fattori casuali per il modello 1 sono quelli, ma non sono necessariamente limitati a quelli, che rappresentano la variazione: i) tra i materiali di prova (un insieme che include la pianta geneticamente modificata, la sua controparte convenzionale, ognuna delle varietà di riferimento non geneticamente modificate e ogni comparatore supplementare); ii) nell'interazione tra i materiali di prova e I ; iii) tra siti; e iv) tra blocchi all'interno dei siti. Il modello 2 deve essere identico al modello 1, tranne per il fatto che viene omesso il fattore casuale che rappresenta l'interazione tra i materiali di prova e I .

Il fattore fisso per entrambi i modelli deve avere un numero di livelli corrispondente al numero di materiali di prova e rappresentare i contrasti tra le medie dei materiali di prova. Come indicato sopra, i materiali di prova sono: la pianta geneticamente modificata; la sua controparte convenzionale; l'insieme di varietà di riferimento non geneticamente modificate; e ogni materiale di prova supplementare. L'insieme di varietà di riferimento non geneticamente modificate è considerato un unico livello del fattore fisso. Per il test di differenza la componente del fattore fisso interessante è il contrasto del grado di libertà singolo tra la pianta geneticamente modificata e la sua controparte convenzionale. Per il test di equivalenza la componente del fattore fisso interessante è il contrasto del grado di libertà singolo tra la pianta geneticamente modificata e l'insieme delle varietà di riferimento non geneticamente modificate.

Il test di differenza e il test di equivalenza devono essere effettuati utilizzando la corrispondenza tra la verifica dell'ipotesi e la costruzione dei limiti di confidenza. Nel caso del test di equivalenza, la metodologia seguita è quella dei due test unilaterali (TOST) e l'ipotesi nulla di non equivalenza è respinta se entrambi i limiti di confidenza si situano entro i limiti di equivalenza. La scelta di limiti di confidenza del 90 % corrisponde all'usuale livello del 95 % per il test statistico di equivalenza.

I risultati dei test di differenza e di equivalenza devono essere rappresentati graficamente per tutti gli *endpoint* simultaneamente, su un unico diagramma o su più diagrammi.

I diagrammi indicano la linea di differenza zero tra il materiale geneticamente modificato e la sua controparte convenzionale, e per ogni *endpoint* i limiti di equivalenza superiore e inferiore aggiustati, la differenza media tra il materiale geneticamente modificato e la sua controparte convenzionale, i limiti di confidenza per questa differenza (cfr. i risultati possibili per un dato *endpoint* nella fig. 1).

Se oltre alla controparte convenzionale viene utilizzato un altro materiale di prova come comparatore, per ogni comparatore supplementare nei diagrammi è indicata la differenza media tra il materiale geneticamente modificato e quel comparatore, i relativi limiti di confidenza e i limiti di equivalenza aggiustati, facendo riferimento alla stessa linea di differenza zero definita dalla controparte convenzionale. La linea di differenza zero sulla scala logaritmica corrisponde a un fattore di moltiplicazione dell'unità sulla scala naturale. Sull'asse delle ascisse sono riportati i valori che indicano la variazione sulla scala naturale. Nel caso di una trasformazione logaritmica, le variazioni di $2 \times$ e $\frac{1}{2} \times$ appariranno a eguale distanza da una parte e dall'altra della linea di differenza zero.

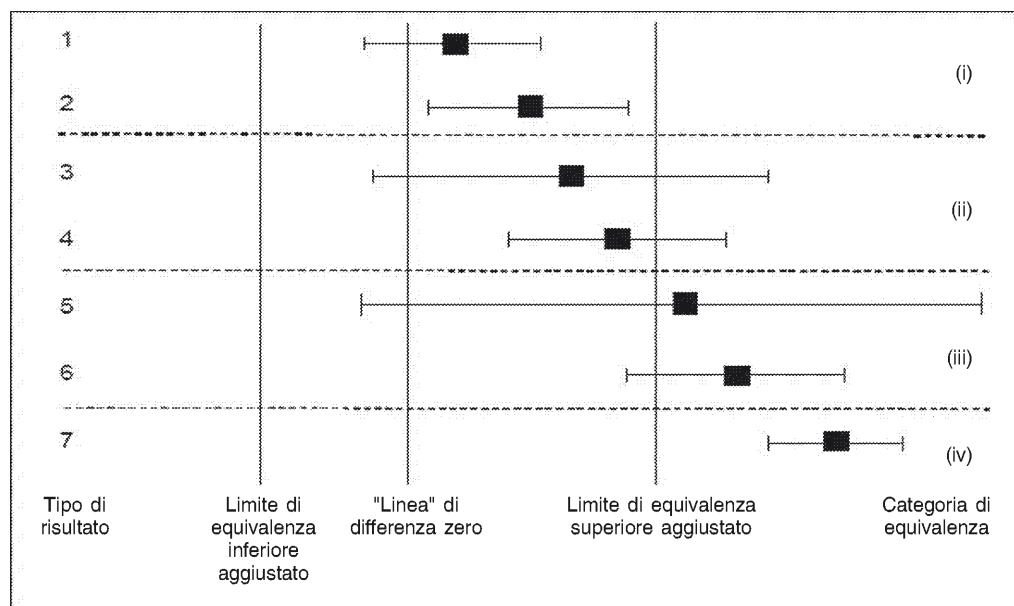
Nonostante la proporzione prevista di differenze significative spurie, il richiedente deve indicare e analizzare tutte le differenze significative osservate tra la coltura geneticamente modificata, la sua controparte convenzionale e, se del caso, gli altri materiali di prova, considerando in particolare la loro rilevanza biologica (cfr. il punto 3 Caratterizzazione dei rischi).

Per ogni *endpoint* analizzato devono essere indicati:

- a) le ipotesi alla base dell'analisi;
- b) la specifica completa dei modelli misti scelti, con indicazione degli effetti fissi e aleatori;
- c) i risultati dei test di interazione tra i materiali di prova e i siti;
- d) gli effetti fissi, con l'appropriata variazione residua stimata a cui sono comparati, e i componenti della varianza per i fattori aleatori;
- e) i gradi di libertà stimati;
- f) altre statistiche pertinenti.

Deve essere inoltre esaminata la probabile incidenza di altre condizioni di coltura non analizzate nella prova di campo.

Figura 1: Versione semplificata di un diagramma per la valutazione comparativa indicante i sette tipi di risultati possibili per ciascun *endpoint*. Dopo l'aggiustamento dei limiti di equivalenza, un unico limite di confidenza (per la differenza) permette di valutare il risultato di entrambi i test (differenza ed equivalenza). In questo caso è considerato solo il limite di equivalenza superiore aggiustato. Sono raffigurati: la media della coltura geneticamente modificata su una scala adeguata (quadrato), i limiti di confidenza «baffi» per la differenza tra la coltura geneticamente modificata e la sua controparte convenzionale (la barra indica l'intervallo di confidenza), una linea verticale che indica la differenza zero (per il test di differenza) e le linee verticali che indicano i limiti di equivalenza aggiustati (per il test di equivalenza). Per i risultati di tipo 1, 3 e 5 l'ipotesi nulla di differenza zero non può essere scartata; per i risultati 2, 4, 6 e 7 la coltura geneticamente modificata è diversa dalla sua controparte convenzionale. Per quanto riguarda l'interpretazione dell'equivalenza, sono identificate quattro categorie, da i) a iv): nella categoria i), l'ipotesi nulla di non equivalenza è scartata a favore dell'equivalenza; nelle categorie ii), iii) e iv) la non equivalenza non può essere scartata.



A. Per quanto riguarda il test di differenza, ogni risultato rappresentato dal grafico deve essere classificato nel modo seguente e devono essere tratte le corrispondenti conclusioni.

- i) Risultati di tipo 1, 3 e 5: la barra dell'intervallo di confidenza interseca la linea di differenza zero. L'ipotesi nulla di differenza zero non può essere scartata; la conclusione appropriata è che non vi sono prove sufficienti di una differenza tra la coltura geneticamente modificata e la sua controparte convenzionale.
- ii) Risultati di tipo 2, 4, 6 e 7: la barra dell'intervallo di confidenza non interseca la linea di differenza zero. L'ipotesi nulla di differenza zero deve essere scartata; la conclusione appropriata è che la coltura geneticamente modificata differisce significativamente dalla sua controparte convenzionale.

B. Per quanto riguarda il test di equivalenza, ogni risultato rappresentato dal grafico deve essere classificato nel modo seguente e devono essere tratte le corrispondenti conclusioni.

- i) Risultati di tipo 1 e 2 [categoria i), fig. 1]: entrambi i limiti di confidenza si situano entro i limiti di equivalenza aggiustati e l'ipotesi nulla di non equivalenza è scartata. La conclusione appropriata è che la coltura geneticamente modificata è equivalente all'insieme delle varietà non geneticamente modificate.
- ii) Risultati di tipo 3 e 4 [categoria ii), fig. 1]: la media della coltura geneticamente modificata si situa entro i limiti di equivalenza aggiustati, ma la barra dell'intervallo di confidenza interseca nel diagramma almeno uno dei limiti di equivalenza aggiustati. La non equivalenza non può essere scartata, ma la conclusione appropriata è che l'equivalenza tra la coltura geneticamente modificata e l'insieme delle varietà di riferimento non geneticamente modificate è più probabile che la non equivalenza.
- iii) Risultati di tipo 5 e 6 [categoria iii), fig. 1]: la media della coltura geneticamente modificata si situa al di fuori dei limiti di equivalenza aggiustati, ma la barra dell'intervallo di confidenza interseca almeno uno dei limiti di equivalenza aggiustati. La non equivalenza non può essere scartata e la conclusione appropriata è che la non equivalenza tra la coltura geneticamente modificata e l'insieme della varietà di riferimento non geneticamente modificate è più probabile che l'equivalenza.

- iv) Risultato di tipo 7 [categoria iv), fig. 1]: entrambi i limiti di confidenza si situano al di fuori dei limiti di equivalenza aggiustati. La conclusione appropriata è l'assenza di equivalenza tra la coltura geneticamente modificata e l'insieme delle varietà di riferimento non geneticamente modificate.

In caso di differenza significativa e/o non equivalenza per un particolare *endpoint*, l'analisi statistica deve essere approfondita per valutare se vi sono interazioni tra i materiali di prova e il sito, utilizzando ad esempio una semplice analisi della varianza. Quale che sia il metodo adottato, per ogni *endpoint* analizzato devono essere indicati: a) le ipotesi alla base dell'analisi e, se del caso; b) i gradi di libertà; c) la variazione residua stimata per ogni fonte di variazione e i componenti della varianza; d) altre statistiche pertinenti. Tali analisi supplementari hanno lo scopo di facilitare l'interpretazione delle eventuali differenze significative riscontrate e di studiare le potenziali interazioni tra i materiali di prova e altri fattori.

Indicazioni più dettagliate per l'applicazione delle prescrizioni del presente punto figurano nel parere dell'EFSA *Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs* ⁽¹⁾.

1.3.3. Selezione del materiale e dei composti per l'analisi

L'analisi della composizione del materiale vegetale è fondamentale nella comparazione dell'alimento o del mangime geneticamente modificato con la sua controparte convenzionale. Il materiale da utilizzare per la valutazione comparativa deve essere selezionato tenendo conto degli impieghi della pianta geneticamente modificata e della natura della modificazione genetica. Nel caso di piante geneticamente modificate tolleranti agli erbicidi vanno utilizzati tre materiali di prova: la pianta geneticamente modificata esposta all'erbicida previsto; la controparte convenzionale trattata con erbicidi tradizionali; e la pianta geneticamente modificata trattata con gli stessi erbicidi tradizionali. Salvo eccezioni debitamente motivate, l'analisi deve essere effettuata sul prodotto agricolo non trasformato, che costituisce di norma il principale punto d'ingresso del materiale nella catena di produzione e trasformazione degli alimenti e dei mangimi. Se opportuno, un'analisi supplementare dei prodotti trasformati (alimenti e mangimi, ingredienti alimentari, materie prime per mangimi, additivi per alimenti e mangimi o aromi alimentari) deve essere effettuata caso per caso (cfr. anche punto 1.3.6). Il campionamento, l'analisi e la preparazione del materiale di prova devono essere effettuati secondo standard di qualità appropriati.

1.3.4. Analisi comparativa della composizione

Oltre all'analisi per misurare il livello delle nuove proteine espresse (cfr. punto 1.2.2.3), su una gamma adeguata di composti deve essere effettuata l'analisi della composizione. In ogni caso il richiedente deve fornire almeno un'analisi dei costituenti (comprese umidità e ceneri totali), dei principali macro- e micro-nutrienti, dei composti antinutritivi, delle tossine naturali e degli allergeni già identificati, nonché degli altri metaboliti vegetali secondari caratteristici di particolari specie di colture, conformemente ai documenti consensuali dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici (OCSE) sulla composizione di nuove varietà vegetali («documenti consensuali OCSE») ⁽²⁾. Le vitamine e i minerali selezionati per l'analisi devono essere quelli presenti a livelli nutrizionali significativi e/o che danno un contributo nutrizionale significativo all'alimentazione ai livelli di consumo della pianta. Le analisi specifiche richieste dipendono dalla specie vegetale esaminata, ma devono includere una valutazione dettagliata dell'effetto previsto della modificazione genetica, il valore nutrizionale considerato e l'impiego della pianta. Il richiedente deve prestare particolare attenzione ai nutrienti principali (proteine, carboidrati, lipidi/grassi, fibre, vitamine e minerali). Ad esempio, deve essere fornito un profilo degli acidi grassi per le piante oleose (principali acidi grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi) e un profilo degli aminoacidi (aminoacidi proteici e principali aminoacidi non proteici) per le piante utilizzate come fonte importante di proteine. Per le parti vegetative delle piante utilizzate come mangime deve inoltre essere effettuata l'analisi dei componenti della membrana delle cellule vegetali.

Il richiedente deve fornire un'analisi delle principali tossine naturalmente presenti nella pianta ricevente che possono avere effetti avversi sulla salute umana/animale a determinati tenori o livelli di potenza tossica. Le concentrazioni di tali composti sono valutate in funzione della specie vegetale e dell'uso proposto dell'alimento o mangime. Analogamente, devono essere studiati i composti antinutritivi, quali gli inibitori degli enzimi digestivi, e gli allergeni già individuati.

Le caratteristiche del tratto introdotto possono richiedere altre analisi di composti specifici, compresi i metaboliti di vie metaboliche potenzialmente modificate. Se del caso, il richiedente prenderà in considerazione anche l'analisi di altri composti diversi dai nutrienti principali, dalle tossine principali, dagli antinutrienti e dagli allergeni indicati nei documenti consensuali OCSE, motivandone la scelta.

⁽¹⁾ The EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

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

1.3.5. *Analisi comparativa delle caratteristiche agronomiche e fenotipiche*

Il richiedente deve fornire una comparazione tra la pianta geneticamente modificata e la sua controparte convenzionale. Questa comparazione deve permettere al richiedente di identificare effetti non voluti dovuti alla modificazione genetica, nonché le caratteristiche biologiche e agronomiche della pianta, inclusi i parametri di selezione comuni (resa, morfologia della pianta, periodo di fioritura, gradi-giorno alla maturità, durata della vitalità del polline, risposta agli agenti patogeni delle piante e agli insetti infestanti, sensibilità allo stress abiotico). I protocolli di queste prove di campo devono essere conformi alle specifiche del punto 1.3.2.

Se gli eventi di trasformazione sono *stacked* mediante incroci convenzionali, possono subire modifiche anche le caratteristiche agronomiche e fenotipiche. Le eventuali differenze nelle caratteristiche fenotipiche e nelle proprietà agronomiche degli eventi di trasformazione *stacked* devono essere valutate nelle prove di campo. Se del caso, il richiedente fornirà ulteriori informazioni sui caratteri agronomici degli *stacked events* provenienti da altre prove di campo.

1.3.6. *Effetti della trasformazione*

Il richiedente deve valutare se le tecnologie di trasformazione e/o conservazione applicate possono modificare le caratteristiche dei prodotti finali geneticamente modificati rispetto alle loro controparti convenzionali. Il richiedente deve inoltre fornire una descrizione sufficientemente dettagliata delle diverse tecnologie di trasformazione, dedicando particolare attenzione alle fasi che potrebbero causare alterazioni significative del contenuto, della qualità o della purezza del prodotto.

La modificazione genetica può avere come bersaglio vie metaboliche e quindi dar luogo a modificazioni della concentrazione di sostanze non proteiche o a nuovi metaboliti (come negli alimenti arricchiti di nutrienti). La valutazione dei prodotti trasformati può avvenire contestualmente alla valutazione della sicurezza della modificazione genetica della pianta geneticamente modificata o separatamente. Il richiedente deve fornire la spiegazione scientifica della valutazione dei rischi di questi prodotti e considerare, caso per caso, l'opportunità di presentare ulteriori dati sperimentali.

Potranno essere necessarie, in funzione del prodotto, informazioni sulla composizione, sul tenore di sostanze indesiderate, sul valore nutrizionale e sul metabolismo, nonché sull'impiego previsto.

Potrà essere necessario, in funzione della natura delle nuove proteine espresse, valutare la misura in cui le fasi di trasformazione portano alla concentrazione o all'eliminazione, alla denaturazione e/o alla degradazione di queste proteine nel prodotto finale.

1.3.7. *Conclusioni*

Le conclusioni dell'analisi comparativa devono indicare chiaramente:

- a) se le caratteristiche agronomiche e fenotipiche della pianta geneticamente modificata differiscono dalle caratteristiche della sua controparte convenzionale e/o sono equivalenti a quelle delle varietà di riferimento, tranne che per i tratti introdotti e tenendo conto della variazione naturale;
- b) se le caratteristiche della composizione dell'alimento o del mangime geneticamente modificato differiscono dalle caratteristiche della sua controparte convenzionale e/o sono equivalenti a quelle delle varietà di riferimento, tranne che per i tratti introdotti e tenendo conto della variazione naturale;
- c) le caratteristiche della pianta geneticamente modificata o dell'alimento o mangime geneticamente modificato che differiscono da quelle della controparte convenzionale e/o non sono equivalenti a quelle delle varietà di riferimento, tenendo conto della variazione naturale, per le quali è necessario un ulteriore esame;
- d) se, nel caso di eventi di trasformazione *stacked* per incrocio convenzionale, vi sono indicazioni di interazioni tra gli eventi di trasformazione combinati.

1.4. **Tossicologia**

Deve essere valutato l'impatto tossicologico di ogni mutamento sull'alimento o sul mangime geneticamente modificato risultante dalla modificazione genetica (ad esempio, l'introduzione di nuovi geni, il silenziamento genico o la sovraespressione di un gene endogeno).

La valutazione tossicologica è eseguita al fine di:

- a) dimostrare che gli effetti voluti delle modificazioni genetiche non hanno effetti avversi sulla salute umana o animale;

- b) dimostrare che gli effetti non voluti delle modificazioni genetiche, identificati o che si presumono avvenuti in base alle precedenti analisi comparative molecolari, composizionali o fenotipiche, non hanno effetti avversi sulla salute umana o animale;
- c) identificare i potenziali effetti negativi di nuovi costituenti e determinare il massimo livello di dosaggio che non comporta effetti avversi. È possibile determinare la dose giornaliera ammissibile (DGA) dei singoli composti per gli esseri umani in base ai dati ottenuti da uno studio su animali appropriato, utilizzando fattori di incertezza o di sicurezza che tengono conto delle differenze tra le specie animali su cui è avvenuta la sperimentazione e gli esseri umani e delle variazioni esistenti tra gli esseri umani;
- d) identificare i potenziali effetti avversi nell'alimento o nel mangime geneticamente modificato intero o trattare le incertezze rimanenti mediante l'esecuzione di studi di alimentazione di 90 giorni.

Il richiedente deve considerare la natura di test tossicologici da condurre sui nuovi costituenti e sugli alimenti e sui mangimi geneticamente modificati interi in base ai risultati dell'analisi molecolare e comparativa di cui ai punti 1.2 e 1.3, ossia in funzione delle differenze identificate tra il prodotto geneticamente modificato e la sua controparte convenzionale e dei mutamenti, voluti o no. Il richiedente deve anche valutare i risultati dei test tossicologici eseguiti al fine di considerare la necessità di condurre ulteriori test sui nuovi costituenti e sugli alimenti e sui mangimi geneticamente modificati interi conformemente ai punti 1.4.4.2. e 1.4.4.3.

Il richiedente deve tenere conto della presenza di nuove proteine espresse, della possibile presenza di altri nuovi costituenti e/o degli eventuali mutamenti del livello di costituenti naturali al di là della variazione normale. Le informazioni richieste e le strategie di prova specifiche sono indicate ai punti da 1.4.1 a 1.4.4.

Nel caso delle domande che includono o sono limitate ad alimenti e mangimi geneticamente modificati prodotti a partire da piante geneticamente modificate, il richiedente è tenuto a presentare studi tossicologici sui prodotti trasformati, tranne i casi in cui fornisca una valutazione dei rischi della pianta geneticamente modificata (o delle parti della pianta interessate) che ne dimostri la sicurezza e non vi siano indicazioni che l'alimento o il mangime geneticamente modificato, trasformato, differisce dalla sua controparte convenzionale. Il richiedente deve fornire al riguardo un'adeguata giustificazione.

Gli studi tossicologici miranti a valutare i rischi per la salute umana e/o animale devono essere complementari. La maggior parte degli studi richiesti per la valutazione della sicurezza degli alimenti geneticamente modificati sono validi anche per la valutazione dei mangimi geneticamente modificati.

Oltre all'esposizione dei consumatori e degli animali risultante dall'assunzione di alimenti e mangimi, il richiedente deve indicare anche gli eventuali effetti avversi sugli individui dovuti a un'esposizione a materiali per alimenti e mangimi geneticamente modificati nel quadro delle loro attività professionali (ad esempio lavori agricoli, trattamento di semi). Studi appropriati devono essere eseguiti per caratterizzare con più precisione le indicazioni di possibili effetti avversi.

Il richiedente deve utilizzare i protocolli e metodi di prova per l'analisi della tossicità concordati a livello internazionale (cfr. tabelle 1 e 2 del punto 1.7). Eventuali adattamenti di questi protocolli o l'impiego di metodi diversi da tali protocolli devono essere motivati nella domanda.

1.4.1. *Analisi delle nuove proteine espresse*

Il richiedente deve fornire una valutazione di tutte le nuove proteine espresse. Gli studi necessari per determinare la potenziale tossicità di una nuova proteina espressa devono essere selezionati caso per caso, in funzione delle conoscenze disponibili riguardo alla fonte, alla funzione o all'attività della proteina e ai precedenti del consumo umano o animale. Per quanto riguarda le proteine espresse nella pianta geneticamente modificata, qualora sia adeguatamente documentata la sicurezza del consumo come alimento e/o mangime sia della pianta che delle nuove proteine espresse, le analisi specifiche della tossicità di cui al presente punto non sono necessarie. In tal caso, il richiedente deve presentare le informazioni necessarie sui precedenti di uso sicuro delle proteine.

Se è necessaria un'analisi specifica, la proteina analizzata deve essere equivalente alla nuova proteina espressa, come espressa nella pianta geneticamente modificata. Se per l'insufficiente quantità dei materiali di prova (dalla pianta) è utilizzata una proteina prodotta da microrganismi, deve essere dimostrata l'equivalenza strutturale, biochimica e funzionale del sostituto microbico e della nuova proteina espressa della pianta. Per dimostrare l'equivalenza occorre confrontare il peso molecolare, la sequenza degli aminoacidi, la modificazione post-traduzionale (PTM), la reattività immunologica e, nel caso degli enzimi, l'attività enzimatica. Se vi sono differenze tra la proteina espressa nella pianta e il suo sostituto microbico, deve esserne valutata la rilevanza per gli studi sulla sicurezza.

Per dimostrare la sicurezza delle nuove proteine espresse il richiedente deve fornire:

- a) una caratterizzazione molecolare e biochimica della nuova proteina espressa, con la determinazione della struttura primaria, il peso molecolare (utilizzando ad esempio la spettrometria di massa), studi sulle modificazioni post-traduzionali (PTM) e una descrizione della sua funzione. Nel caso di nuovi enzimi espressi, devono essere fornite anche informazioni sulle attività enzimatiche, tra cui la temperatura e il range del pH per l'attività ottimale, la specificità del substrato e gli eventuali prodotti di reazione. Deve inoltre essere valutata la possibile interazione con altri costituenti della pianta.
- b) una ricerca aggiornata dell'omologia con proteine di cui sono noti gli effetti avversi, come le proteine tossiche. Anche la ricerca dell'omologia con proteine che esercitano una funzione metabolica o strutturale normale può fornire informazioni importanti. Devono essere specificate le basi dati e la metodologia impiegate per eseguire la ricerca;
- c) una descrizione della stabilità della proteina nelle condizioni pertinenti di trasformazione e conservazione e del trattamento previsto dell'alimento o mangime. Deve essere esaminata l'influenza dei cambiamenti di temperatura e di pH e devono essere caratterizzate le possibili modificazioni delle proteine (come la denaturazione) e/o la produzione di frammenti di proteine stabili generati da tali trattamenti;
- d) dati relativi alla resistenza della nuova proteina espressa agli enzimi proteolitici (come la pepsina) ottenuti ad esempio mediante esami in vitro con test appropriati e standardizzati. I prodotti di degradazione stabili devono essere caratterizzati e valutati in relazione ai possibili effetti avversi sulla salute della loro attività biologica;
- e) uno studio di tossicità orale a dosi ripetute di 28 giorni con la nuova proteina espressa su roditori. Se del caso, in base ai risultati di tale studio, devono essere effettuati ulteriori esami mirati, compresa un'analisi dell'immunotossicità.

L'analisi della tossicità acuta delle nuove proteine espresse delle piante geneticamente modificate è di scarsa utilità per la valutazione dei rischi del consumo ripetuto da parte di esseri umani e di animali di alimenti e mangimi geneticamente modificati e quindi non occorre presentarla con gli studi prescritti dal presente punto.

Quando la modificazione genetica dà luogo all'espressione di due o più proteine nella pianta geneticamente modificata ed è individuata, in base alle conoscenze scientifiche, la possibilità di interazioni sinergiche o antagonistiche che pongono problemi di sicurezza, il richiedente deve eseguire studi con somministrazione combinata di proteine.

1.4.2. *Analisi dei nuovi costituenti diversi dalle proteine*

Il richiedente deve fornire una valutazione dei rischi dei nuovi costituenti identificati diversi dalle proteine e, caso per caso, della loro potenza tossica e della necessità di test tossicologici, e determinare la loro concentrazione nell'alimento o nel mangime geneticamente modificato. Per stabilire la sicurezza dei nuovi costituenti per i quali non esistono precedenti di uso sicuro nel consumo di alimenti e mangimi, il richiedente deve fornire informazioni simili a quelle descritte nel documento *Guidance for submissions for food additive evaluations by the EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food* del 16 agosto 2012 ⁽¹⁾ e nel regolamento (CE) n. 429/2008 della Commissione, del 25 aprile 2008, sulle modalità di applicazione del regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la preparazione e la presentazione delle domande e la valutazione e l'autorizzazione di additivi per mangimi ⁽²⁾. Tali informazioni devono riguardare tra l'altro studi sul metabolismo e la tossicocinetica, la tossicità subcronica, la genotossicità, la tossicità cronica, la cancerogenicità, la tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo e altri tipi di studi appropriati. Per le linee guida specifiche relative alla sperimentazione, si veda la tabella 1 del punto 1.7 del presente allegato. I protocolli dei test di genotossicità figurano nella tabella 2 del punto 1.7 del presente allegato.

1.4.3. *Informazioni sui livelli alterati dei costituenti naturali degli alimenti e dei mangimi*

Il presente punto si applica solo nel caso in cui gli effetti voluti o no della modificazione genetica determinano un'alterazione del livello dei costituenti degli alimenti e dei mangimi che va al di là della variazione naturale.

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

⁽²⁾ GU L 133 del 22.5.2008, pag. 1.

Per dimostrare la sicurezza del livello alterato dei costituenti degli alimenti e dei mangimi (macro- e micro-nutrienti, antinutrienti e tossine naturali) e degli altri metaboliti vegetali secondari, il richiedente deve presentare una valutazione dettagliata dei rischi basata sulla conoscenza della funzione fisiologica e/o delle proprietà tossiche di tali costituenti.

Il risultato della valutazione dei rischi permetterà di stabilire se, e in quale misura, il richiedente dovrà fornire test tossicologici supplementari allo studio di alimentazione di 90 giorni su roditori utilizzando alimenti e mangimi geneticamente modificati interi su determinati costituenti degli alimenti e dei mangimi.

1.4.4. *Analisi degli alimenti o mangimi geneticamente modificati interi*

Il richiedente deve basare la sua valutazione dei rischi degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati in primo luogo sulla caratterizzazione molecolare, sull'analisi comparativa agronomica, fenotipica e composizionale, nonché sulla valutazione tossicologica degli effetti voluti e non voluti identificati, incluso uno studio di alimentazione di 90 giorni su roditori utilizzando alimenti e mangimi geneticamente modificati interi conformemente al punto 1.4.4.1. Nelle circostanze indicate ai punti 1.4.4.2 e 1.4.4.3 devono essere effettuati ulteriori studi tossicologici specifici sull'alimento o mangime geneticamente modificato intero.

1.4.4.1. Studio di alimentazione di 90 giorni su roditori con alimenti e mangimi geneticamente modificati interi

Il richiedente deve includere uno studio di alimentazione di 90 giorni su roditori con alimenti e mangimi interi per la valutazione degli alimenti e mangimi contenenti, costituiti o prodotti a partire da piante geneticamente modificate con un unico evento di trasformazione o con eventi di trasformazione *stacked* che non sono ottenuti per incrocio convenzionale di piante geneticamente modificate contenenti un unico evento di trasformazione.

Nel caso di *stacked events* ottenuti per incrocio convenzionale di piante geneticamente modificate contenenti uno o più eventi di trasformazione, deve essere incluso uno studio di alimentazione di 90 giorni su roditori con alimenti e mangimi interi per ciascuna delle piante geneticamente modificate con un unico evento di trasformazione utilizzate. Un ulteriore studio di alimentazione di 90 giorni su roditori con alimenti e mangimi interi con la pianta geneticamente modificata con *stacked events* deve essere incluso se dalla valutazione i) della stabilità degli inserti; ii) dell'espressione degli inserti; e iii) dei possibili effetti sinergici o antagonisti risultanti dalla combinazione degli eventi di trasformazione emergono indicazioni di possibili effetti avversi.

La struttura dello studio di tossicità con alimenti e mangimi geneticamente modificati deve essere conforme al «test di tossicità orale subcronica con somministrazione ripetuta di dosi per 90 giorni sui roditori» (tabella 1) seguendo un protocollo adattato. In generale sarà utilizzato un minimo di due dosi di test e un controllo negativo. La dose più elevata sarà quella massima raggiungibile senza causare squilibri nutrizionali; la dose più bassa conterrà l'alimento e/o il mangime testato in una quantità sempre superiore al livello di apporto previsto per gli umani/l'animale bersaglio. L'alimento e il mangime geneticamente modificato analizzato deve essere pertinente al prodotto da consumare. Nel caso di piante geneticamente modificate altamente tolleranti agli erbicidi, il materiale di prova deve provenire dalla pianta geneticamente modificata esposta all'erbicida in questione. Quando possibile, informazioni sulla variazione naturale dei parametri di prova devono essere derivati da dati storici, che consistono in alimenti e mangimi commercializzati derivati da piante non geneticamente modificate con un impiego sicuro e ben documentato, piuttosto che dall'inclusione negli esperimenti di varietà di riferimento. L'analisi statistica va incentrata sull'individuazione di possibili differenze tra il materiale di prova e il suo controllo. È opportuno usare un'analisi della potenza per stimare la dimensione campione capace di individuare una dimensione predeterminata di effetto biologicamente pertinente con una potenza e un livello di significato specificati. Ulteriori dettagli per l'esecuzione di questo studio sono forniti nel *Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed* dell'EFSA ⁽¹⁾.

1.4.4.2. Studi su animali relativi alla tossicità per la riproduzione e alla tossicità per lo sviluppo

Se le informazioni di cui ai punti 1.4.1, 1.4.2 e 1.4.3 sugli alimenti e mangimi geneticamente modificati lasciano supporre una possibile tossicità per la riproduzione, per lo sviluppo o cronica o se dallo studio di alimentazione di 90 giorni su roditori emergono indicazioni di effetti avversi (come modificazioni funzionali e/o istologiche dei tessuti o degli organi nervosi, endocrini, riproduttivi o immunologici), devono essere eseguite analisi appropriate. I protocolli per le prove di tossicità per la riproduzione, per lo sviluppo e cronica (cfr. tabella 1 del punto 1.7) possono essere adattati ai fini dell'analisi degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati interi.

Dato che lo studio di alimentazione di 90 giorni su roditori mira solo ad individuare gli effetti sul peso e sull'istopatologia degli organi riproduttivi degli animali adulti e non rileva altri effetti sulla riproduzione o sullo sviluppo, se vengono identificati pericoli a questo riguardo deve essere eseguito uno studio sull'alimento o mangime intero che vada oltre lo studio di alimentazione di 90 giorni su roditori.

⁽¹⁾ The EFSA Journal 2011; 9(12):2438.

1.4.4.3. Altri studi su animali destinati a esaminare la sicurezza e le caratteristiche degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati (cfr. anche punti 1.6.1 e 1.6.2)

Se dalle informazioni di cui ai punti 1.4.1, 1.4.2 e 1.4.3 sugli alimenti e sui mangimi geneticamente modificati o dai risultati dello studio di alimentazione di 90 giorni su roditori emergono indicazioni di possibili effetti avversi, devono essere presentati studi di alimentazione con specie bersaglio. Tali studi devono essere incentrati sulla sicurezza dei nuovi costituenti (nuove proteine espresse e altri nuovi costituenti), sull'identificazione e sulla caratterizzazione degli effetti non voluti e sull'impatto nutrizionale di ogni modificazione intenzionale e sostanziale della composizione della pianta geneticamente modificata (cfr. anche punto 1.6).

Gli studi di questo tipo devono essere limitati ai materiali vegetali adatti all'alimentazione di questi animali e che possono essere associati sul piano nutrizionale a un'adeguata alimentazione di controllo.

1.4.4.4. Interpretazione della pertinenza degli studi su animali

Gli effetti pertinenti osservati negli studi su animali devono essere valutati per identificare le conseguenze potenziali per la salute umana e animale e per valutare la loro rilevanza per la sicurezza degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati. Questa valutazione può basarsi su altre informazioni e considerazioni. Occorre fare attenzione al fatto che taluni effetti possono essere specifici al test su animali e non rilevanti per gli esseri umani a causa delle differenze tra le specie.

Il richiedente deve considerare in particolare le relazioni dose-risposta nei parametri che sono mutati (corrispondenza tra aumento dei mutamenti e aumento delle dosi), perché danno una chiara indicazione dell'effetto del composto esaminato. Se una differenza è notata solo alla dose massima, devono essere considerati altri fattori per determinare l'esistenza di una relazione con il trattamento. Il richiedente può ottenere informazioni sulla variabilità di fondo in un dato parametro dai dati relativi ad altri animali della stessa specie/dello stesso ceppo sottoposti agli stessi o ad altri esperimenti, o da basi dati armonizzate a livello internazionale.

Nei test con animali dei due sessi, i mutamenti che intervengono negli animali di un solo sesso possono essere indicatori significativi di un effetto, a seconda del parametro che è mutato e del meccanismo da cui il mutamento può essere stato causato. Può essere, ad esempio, che gli animali di un sesso siano più soggetti o anche specificamente soggetti ai mutamenti causati da un dato costituente rispetto agli animali dell'altro sesso, come nel caso degli effetti endocrini.

Il richiedente deve inoltre identificare le eventuali interrelazioni tra i mutamenti osservati nei singoli parametri che possono suffragare l'indicazione del verificarsi di un effetto. Ad esempio, i danni epatici che possono essere osservati nel fegato stesso come mutamento dell'istopatologia, della patologia macroscopica e del peso degli organi, possono anche risultare evidenti dal mutamento dei livelli di taluni composti derivati dal fegato, come gli enzimi o la bilirubina serica.

Per quanto riguarda la possibile causa dell'effetto osservato, deve essere tenuto conto della probabilità della causalità, non solo per quanto riguarda il composto studiato, ma anche per altri fattori che possono aver influenzato i risultati (come la diminuzione del peso corporeo dovuta alla minore assunzione di alimenti meno gradevoli). I dati che corroborano un'ipotesi di causalità tra il composto studiato e gli effetti negli animali studiati possono essere costituiti, ad esempio, da dati predittivi di effetti plausibili tratti da esperimenti in vitro e in silico e dalle relazioni dose-risposta osservate negli studi su animali.

1.4.5. Conclusioni della valutazione tossicologica

Le conclusioni della valutazione tossicologica devono indicare:

- a) se i potenziali effetti avversi identificati in altre parti della valutazione della sicurezza sono stati confermati o no;
- b) se le informazioni disponibili sulle nuove proteine espresse e sugli altri nuovi costituenti risultanti dalla modificazione genetica danno indicazioni di potenziali effetti avversi e in particolare se e a quale dosaggio sono stati identificati effetti avversi in studi specifici;
- c) se le informazioni sui costituenti naturali che sono presenti a livelli diversi da quelli della controparte convenzionale forniscono indicazioni di potenziali effetti avversi e in particolare se e a quale dosaggio sono stati identificati effetti avversi in studi specifici;
- d) se gli studi effettuati sull'alimento o sul mangime geneticamente modificato intero hanno permesso di identificare, e a quale dosaggio, effetti avversi;

Il richiedente deve valutare il risultato della valutazione tossicologica tenendo conto dell'assunzione prevista dell'alimento o del mangime geneticamente modificato (cfr. punto 2).

1.5. Allergenicità

L'allergia alimentare è una reazione avversa ad un alimento e rappresenta un notevole problema di salute pubblica. L'allergia alimentare è diversa dalle reazioni tossiche e dall'intolleranza. L'allergia è una deviazione patologica della risposta immunitaria a una particolare sostanza, che colpisce soltanto certi individui quando l'effetto combinato di variazioni dell'ambiente e di una predisposizione genetica induce una sensibilizzazione allergica.

Negli individui allergici piccole quantità di un alimento ben tollerato dalla grande maggioranza della popolazione possono talvolta causare gravi sintomi e il decesso. Non è l'allergene di per sé, ma la reazione anormale della persona all'allergene che produce l'effetto avverso per la salute.

L'allergia alimentare può essere causata da vari meccanismi immunitari. L'allergia alimentare IgE-mediata è la principale forma di allergia alimentare ed è quella che causa le reazioni più gravi, e la sola che causa reazioni che possono essere letali. La valutazione dei rischi di allergenicità degli OGM è incentrata sull'allergia alimentare IgE-mediata. L'allergia alimentare si compone di due fasi distinte: dapprima la fase di sensibilizzazione, che non provoca sintomi e in cui la capacità di reazione del sistema immunitario aumenta fortemente, quindi la fase di elicitazione, in cui compaiono i sintomi clinici.

Quando sono ingeriti, gli allergeni (l'alimento o costituente alimentare sensibilizzante) sono parzialmente degradati dagli enzimi digestivi, assorbiti dalle mucose intestinali (e in piccole quantità dalle mucose orali), trasformati nelle cellule specializzate del sistema immunitario e poi presentate alle cellule immunitarie reattive che producono una risposta immunitaria. La sensibilizzazione può verificarsi anche se l'allergene alimentare entra in contatto con la pelle o se viene inalato.

Le proteine rappresentano la maggioranza dei costituenti responsabili dell'allergenicità degli alimenti e dei pollini. Alcuni prodotti della degradazione delle proteine (frammenti peptidici) possono conservare parte dell'allergenicità della proteina nativa e quindi possono essere considerati allergeni.

Il rischio allergenico specifico degli OGM è associato: i) all'esposizione a nuove proteine espresse che possono essere presenti nelle parti commestibili delle piante o nel polline (aspetto connesso alla fonte biologica del transgene); e ii) alle alterazioni dell'allergenicità della pianta intera e dei suoi prodotti, ad esempio dovute a una sovraespressione degli allergeni endogeni naturali quale effetto non voluto della modificazione genetica (aspetto connesso alla biologia della pianta ricevente stessa).

Indicazioni più dettagliate per l'applicazione delle prescrizioni di questo punto figurano nel parere scientifico dell'EFSA *Assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed*, adottato il 30 giugno 2010 ⁽¹⁾.

1.5.1. Valutazione dell'allergenicità della nuova proteina espressa

L'allergenicità non è una proprietà intrinseca, completamente prevedibile di una data proteina, ma è un'attività biologica che richiede un'interazione con individui che hanno una predisposizione genetica. Dipende quindi dalla diversità e variabilità genetica negli esseri umani atopici. La frequenza, la gravità e la specificità delle reazioni allergiche dipendono anche da fattori geografici e ambientali. Data questa mancanza di completa prevedibilità, nella valutazione dell'allergenicità devono essere presi in considerazione diversi aspetti per accumulare prove che permettano di ridurre al minimo le incertezze relative alle proteine in questione.

Quando si studiano le caratteristiche strutturali e le proprietà biologiche e fisicochimiche di una nuova proteina espressa, è essenziale che la struttura e l'attività della proteina studiata siano equivalenti a quelle della nuova proteina espressa nella pianta geneticamente modificata. Gli studi condotti utilizzando proteine bersaglio purificate, preparate per espressione in organismi quali *Escherichia coli*, sono accettabili, purché le proprietà della proteina microbica di sostituzione siano identiche a quelle della proteina espressa nella pianta, e quindi tengano conto di tutte le modificazioni post-traduzionali (PTM) che si verificano specificamente nella pianta.

Il richiedente deve verificare se la fonte del transgene è allergenica. Se il materiale genetico introdotto è ottenuto da grano, segale, orzo, avena o cereali analoghi, il richiedente deve anche valutare se le nuove proteine espresse possono avere un ruolo nell'elicitazione di enteropatie da glutine o di altre enteropatie non IgE-mediate. In caso di *stacking* degli eventi di trasformazione, il richiedente deve fornire una valutazione caso per caso del potenziale aumento dell'allergenicità per gli esseri umani e gli animali. Tali effetti potenziali possono risultare da effetti additivi, sinergici o antagonisti dei prodotti genici.

⁽¹⁾ The EFSA Journal 2010; 8(7):1700.

Nella valutazione di una possibile allergenicità delle nuove proteine espresse il richiedente deve seguire un approccio integrato, caso per caso, vale a dire un approccio basato sul peso della prova, comprendente:

a) Comparazione dell'omologia della sequenza degli aminoacidi tra la nuova proteina espressa e gli allergeni noti

In ogni caso deve essere eseguita una ricerca delle omologie di sequenza e/o delle similarità strutturali tra la proteina espressa e gli allergeni noti per identificare una potenziale reattività IgE incrociata tra la nuova proteina espressa e gli allergeni noti. Il richiedente deve garantire un'adeguata qualità e completezza delle basi dati. Il criterio basato sull'allineamento che comporta un'identità di sequenza del 35 % a un allergene noto in un campo di almeno 80 aminoacidi è considerato un requisito minimo. Devono essere forniti tutti i parametri di allineamento delle sequenze utilizzati nell'analisi, incluso il calcolo della percentuale di identità (PID). Il calcolo della PID va eseguito su un campo di 80 aminoacidi con intervalli, in modo che gli intervalli inseriti siano trattati come disallineamenti. In alcuni casi per valutare i frammenti peptidici corti quali gli ORF può essere effettuata una ricerca di sequenze di residui di aminoacidi contigui identici o chimicamente simili. Tuttavia, data la sua scarsa sensibilità o specificità, questa ricerca non può essere effettuata come routine per individuare eventuali epitopi lineari di legame alle IgE.

b) Screening specifico del siero

In presenza di un'indicazione di omologia della sequenza o di similarità della struttura, una procedura importante per valutare la possibilità che l'esposizione alle nuove proteine espresse provochi una reazione allergica in individui già sensibilizzati a proteine cross-reattive si basa su test in vitro che misurano la capacità di una IgE specifica del siero di pazienti allergici di legarsi alle proteine testate. La specificità e l'affinità della risposta all'IgE umana variano da un individuo all'altro. In particolare, la specificità degli anticorpi IgE ai diversi allergeni presenti in un alimento/una fonte e/o ai diversi epitopi presenti in una data proteina può variare tra gli individui allergici. Per ottimizzare la sensibilità del test devono essere utilizzati sieri di soggetti allergici ben caratterizzati. Il richiedente deve eseguire uno screening specifico del siero nei casi seguenti:

- i) la fonte del gene introdotto è considerata allergenica anche se non è stata dimostrata un'omologia di sequenza tra la nuova proteina espressa e un allergene noto; oppure
- ii) la fonte non è notoriamente allergenica, ma vi sono indicazioni di una relazione tra la nuova proteina espressa e un allergene noto basate sull'omologia di sequenza o sulla similarità di struttura.

Lo screening specifico del siero deve essere eseguito utilizzando appropriati test immunochimici su sieri individuali provenienti da soggetti con allergia dimostrata e ben caratterizzata alla fonte o all'allergene potenzialmente cross-reattivo. Sono metodi appropriati i dosaggi di legame IgE come i test RAST (*radio-allergosorbent test*), EAST (*enzyme-allergosorbent test*), ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e l'elettroforesi seguita da immunoblotting con sieri specifici contenenti IgE.

c) Test di resistenza alla pepsina e test di digeribilità in vitro

La stabilità alla digestione con enzimi proteolitici è da tempo considerata una caratteristica delle proteine allergeniche. Sebbene sia stato stabilito che non esiste una correlazione assoluta, la resistenza delle proteine alla digestione pepsinica è un criterio supplementare da considerare nella valutazione dell'allergenicità basata sul peso delle prove. Il test di resistenza alla pepsina è condotto generalmente in condizioni standardizzate, a valori pH bassi ed elevati rapporti pepsina/proteina. È riconosciuto che il test di resistenza alla pepsina non riflette le condizioni fisiologiche della digestione. La digeribilità delle nuove proteine espresse in segmenti specifici della popolazione, come lattanti e individui con disturbi delle funzioni digestive, può essere valutata utilizzando test di digeribilità in vitro effettuati in condizioni diverse. Inoltre, poiché la proteina codificata dai nuovi geni introdotti sarà presente nel prodotto come matrice complessa, l'incidenza della possibile interazione tra la proteina e altri componenti della matrice e gli effetti della trasformazione devono essere presi in considerazione in ulteriori test di digeribilità in vitro. In funzione dei risultati del test di digeribilità in vitro, occorre valutare le differenze del legame IgE tra le proteine intatte, denaturate dal calore e digerite dalla pepsina, perché una digeribilità alterata può incidere sull'allergenicità della nuova proteina espressa.

d) Altri test

Benché finora non convalidati a fini di regolamentazione, altri test (dosaggi cellulari in vitro o test in vivo su modelli animali) possono fornire informazioni utili, ad esempio sul potenziale di nuova sensibilizzazione della nuova proteina espressa.

1.5.2. *Valutazione dell'allergenicità dell'alimento o del mangime geneticamente modificato*

Se la pianta ricevente è notoriamente allergenica, il richiedente deve valutare ogni possibile mutamento dell'allergenicità dell'alimento o del mangime geneticamente modificato comparando il repertorio allergenico con quello della controparte convenzionale. Deve essere analizzata in particolare la potenziale sovraespressione degli allergeni endogeni naturali nella pianta geneticamente modificata.

Il richiedente deve stabilire come procedere caso per caso, secondo le informazioni disponibili sul potenziale allergenico della pianta ricevente. In generale sono applicate metodologie analitiche come la proteomica, associate all'uso di sieri umani allergici come sonde. I sieri provenienti da soggetti allergici clinicamente ben caratterizzati che costituiscono il materiale di riferimento per gli studi sul legame IgE possono essere disponibili in numero e quantità limitati. Per minimizzare l'uso dei sieri umani, possono essere ottenute importanti informazioni preliminari sulla probabilità di un'alterazione non voluta dell'allergenicità complessiva della pianta geneticamente modificata utilizzando sieri di animali sensibilizzati in condizioni sperimentali ben definite e includendo i pertinenti allergeni endogeni identificati nell'analisi composizionale comparativa.

Inoltre, il richiedente deve fornire, se disponibili, informazioni sulla prevalenza dell'allergia in persone che intervengono nella coltura della pianta geneticamente modificata, entrano in contatto con essa o si trovano in prossimità di essa.

1.5.3. *Adiuvantività*

Gli adiuvanti sono sostanze che, somministrate con un antigene, incrementano la risposta immunitaria a quell'antigene e quindi possono anche aumentare la risposta allergica. Se aspetti funzionali noti della nuova proteina espressa o la similarità strutturale a forti adiuvanti noti indicano una possibile attività adiuvante, il richiedente deve valutare il possibile ruolo di queste proteine come adiuvanti. Come per gli allergeni, le interazioni con altri costituenti della matrice dell'alimento e/o la trasformazione possono alterare la struttura e la biodisponibilità di un adiuvante e quindi modificarne l'attività biologica.

1.5.4. *Conclusioni della valutazione dell'allergenicità*

Le conclusioni della valutazione dell'allergenicità devono indicare:

- a) se è probabile che le nuove proteine siano allergiche;
- b) se è probabile che l'alimento o il mangime geneticamente modificato sia più allergenico della sua controparte convenzionale.

Se esiste la probabilità di un aumento dell'allergenicità dovuto alla modificazione genetica, l'alimento o il mangime geneticamente modificato deve essere ulteriormente caratterizzato tenendo conto dell'assunzione prevista (cfr. punto 2). Il richiedente deve proporre condizioni appropriate per l'immissione sul mercato del prodotto (ad esempio, monitoraggio post-commercializzazione ed etichettatura).

1.6. **Valutazione nutrizionale**

1.6.1. *Obiettivi della valutazione nutrizionale*

Il richiedente deve fornire una valutazione nutrizionale da cui risulti che:

- a) l'immissione dell'alimento o del mangime geneticamente modificato sul mercato non comporta svantaggi nutrizionali per gli esseri umani o per gli animali. La valutazione deve riguardare la rilevanza nutrizionale delle nuove proteine espresse, degli altri nuovi costituenti e delle modificazioni dei tenori di costituenti dell'alimento o del mangime, e le possibili alterazioni del regime alimentare complessivo del consumatore o dell'animale;
- b) gli effetti non voluti della modificazione genetica che sono stati identificati o che si può presumere si siano prodotti sulla base di precedenti analisi molecolari, fenotipiche o composizionali, conformemente ai punti 1.2 e 1.3, non hanno avuto un'incidenza negativa sul valore nutrizionale dell'alimento o del mangime geneticamente modificato.

Per gli *stacked events* combinati per incrocio convenzionale, il richiedente deve fornire una valutazione dei possibili mutamenti di valore nutrizionale che potrebbero essere dovuti a effetti sinergici o antagonisti dei prodotti genici, compresi i mutamenti di composizione. Questa valutazione può essere particolarmente utile quando l'espressione combinata dei geni di nuova introduzione ha effetti inattesi sulle vie biochimiche.

1.6.2. *Elementi da considerare per la valutazione nutrizionale degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati*

La valutazione nutrizionale degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati deve considerare:

- a) la composizione degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati per quanto riguarda i livelli dei nutrienti e degli antinutrienti (cfr. gli studi composizionali descritti al punto 1.3);
- b) la biodisponibilità e l'efficacia biologica dei nutrienti presenti negli alimenti e nei mangimi, tenendo conto della possibile influenza del trasporto, della conservazione e della prevista trasformazione degli alimenti e dei mangimi;
- c) l'assunzione prevista degli alimenti e dei mangimi (cfr. punto 2) e le relative conseguenze nutrizionali.

Se l'analisi comparativa rivela caratteristiche composizionali dell'alimento o del mangime geneticamente modificato che differiscono dalle caratteristiche della controparte convenzionale e/o non sono equivalenti alle caratteristiche delle varietà di riferimento, la loro rilevanza nutrizionale deve essere valutata in base alle attuali conoscenze scientifiche. Se la valutazione conclude che esiste un'equivalenza nutrizionale tra l'alimento o il mangime geneticamente modificato e la controparte convenzionale, non occorrono ulteriori studi. Se invece in base alla valutazione delle informazioni ottenute dall'analisi comparativa non è possibile concludere che esiste un'equivalenza nutrizionale, devono essere effettuati ulteriori studi. Gli studi comparativi della crescita vanno condotti con specie di animali che presentano una rapida crescita degli animali giovani (ad esempio pulcini come animali di riferimento per i non ruminanti, gli agnelli per i ruminanti oppure altre specie a crescita rapida).

1.6.3. *Studi nutrizionali degli alimenti geneticamente modificati*

Il richiedente deve determinare la necessità e il disegno degli studi nutrizionali in base ai tratti introdotti, ai risultati dell'analisi comparativa e a quelli dello studio di alimentazione di 90 giorni, se disponibile. Ulteriori informazioni sul valore nutrizionale possono essere ottenute da studi comparativi della crescita condotti su altre specie animali, come i polli, aventi per oggetto la valutazione nutrizionale dei mangimi geneticamente modificati. Negli studi nutrizionali condotti, l'alimentazione di controllo deve includere la controparte convenzionale e, se del caso, altri comparatori appropriati. Nel caso di piante geneticamente modificate altamente tolleranti agli erbicidi, il materiale di prova deve provenire dalla pianta geneticamente modificata esposta all'erbicida in questione.

Gli alimenti geneticamente modificati per arrecare al consumatore benefici per la salute supplementari rispetto agli alimenti convenzionali possono presentare vantaggi per determinate popolazioni o sottopopolazioni ma rischi per altre. Nei casi in cui deve essere accertata un'alterazione della biodisponibilità che potrebbe porre problemi per una o più sottopopolazioni, occorre determinare il tenore del nutriente nell'alimento, tenendo conto di tutte le diverse forme del composto. I metodi di analisi della biodisponibilità devono essere selezionati caso per caso, in funzione del nutriente o degli altri costituenti, dell'alimento contenente tali costituenti, nonché dello stato di salute e nutrizionale e delle pratiche alimentari delle popolazioni specifiche che si prevede consumeranno l'alimento.

1.6.4. *Studi nutrizionali del mangime geneticamente modificato*

Il richiedente deve determinare la necessità e il disegno degli ulteriori studi nutrizionali in base ai tratti introdotti, ai risultati dell'analisi comparativa e a quelli dello studio di alimentazione di 90 giorni, se disponibili. Ulteriori informazioni sul valore nutrizionale possono essere ottenute da studi comparativi della crescita condotti su altre specie animali, come i polli, aventi per oggetto la valutazione nutrizionale dei mangimi geneticamente modificati. Negli studi nutrizionali condotti, l'alimentazione di controllo deve includere la controparte convenzionale e, se del caso, altri comparatori appropriati.

Nel caso dei mangimi geneticamente modificati con caratteristiche nutrizionali migliorate, devono essere condotti studi di alimentazione con animali bersaglio di specie destinate alla produzione alimentare per valutare l'impatto sui mangimi. Nel caso delle piante geneticamente modificate per migliorare il contenuto e la biodisponibilità di nutrienti, devono essere eseguiti studi su animali bersaglio di specie destinate alla produzione alimentare per determinare la biodisponibilità dei singoli nutrienti nella pianta geneticamente modificata rispetto alla sua controparte convenzionale. Nel caso delle piante geneticamente modificate con tratti specifici destinati a migliorare la resa animale mediante una maggiore densità di nutrienti (ad esempio, maggior contenuto di olio) o un livello più alto di un determinato nutriente (ad esempio, un aminoacido essenziale o una vitamina), deve essere formulata un'appropriata alimentazione di controllo utilizzando la controparte convenzionale integrata con il nutriente specifico in misura corrispondente al mutamento prodotto nella pianta geneticamente modificata. I coprodotti (ad esempio, farine di semi oleosi) dai quali è stato estratto l'ingrediente cui è finalizzata la modificazione genetica possono essere comparati ai coprodotti derivanti dalla controparte convenzionale.

Gli studi di alimentazione su animali bersaglio devono coprire il periodo di crescita e/o di ingrasso fino alla macellazione per polli, suini e bovini da ingrasso o la maggior parte del ciclo di lattazione per le mucche da latte o del ciclo di deposizione per le galline ovaiole o le quaglie. Per i mangimi destinati solo all'acquacoltura, gli studi sulla crescita devono essere effettuati su specie acquatiche come la carpa, il lupo di mare, i salmonidi o erbivori tipici.

Se opportuno, devono essere presentati test eseguiti con diversi disegni sperimentali che dimostrino che l'incremento di valore nutrizionale della pianta geneticamente modificata è effettivamente quello previsto. L'esatto disegno sperimentale e i metodi statistici degli studi di alimentazione sugli animali destinati alla produzione alimentare effettuati per verificare il valore nutrizionale del mangime geneticamente modificato al fine di migliorarne le caratteristiche nutrizionali, dipenderanno dalla specie animale bersaglio, dal tipo di tratti della pianta studiato e dalla dimensione dell'effetto previsto. L'alimentazione utilizzata negli esperimenti deve essere formulata in modo che gli *endpoint* misurati principali siano sensibili a una differenza di quantità e/o disponibilità del nutriente in questione. Le misurazioni degli *endpoint* varieranno secondo la specie bersaglio utilizzata nello studio, ma devono comprendere la razione, il peso corporeo, la resa dell'animale e la biodisponibilità dei nutrienti.

Indicazioni più dettagliate per l'applicazione delle prescrizioni del presente punto figurano nel rapporto del gruppo di lavoro del panel OGM dell'EFSA sugli OGM sugli studi di alimentazione su animali ⁽¹⁾.

1.6.5. Conclusioni della valutazione nutrizionale

Le conclusioni della valutazione nutrizionale degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati devono indicare se essi sono equivalenti alla controparte convenzionale, tenendo conto delle variazioni naturali.

Il richiedente deve valutare il risultato della valutazione nutrizionale tenendo conto del livello di assunzione previsto dell'alimento o del mangime geneticamente modificato (cfr. punto 2).

1.7. Linee guida standardizzate per i test di tossicità

Per i test di tossicità il richiedente deve utilizzare le linee guida e i metodi di prova descritti dal regolamento (CE) n. 440/2008 della Commissione, del 30 maggio 2008, che istituisce dei metodi di prova ai sensi del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) ⁽²⁾ (cfr. tabelle 1 e 2). Nelle tabelle 1 e 2 figura un elenco non esaustivo di metodi di prova validati che, se necessario, devono essere usati, eventualmente in forma adattata, per i test tossicologici sugli OGM.

L'efficacia dei metodi di prova dipende dal tipo di alimento o mangime geneticamente modificato, dal tipo di modificazione genetica e dalle risultanti alterazioni volute e non volute, dall'uso previsto, dall'esposizione/assunzione prevista e dalle conoscenze disponibili. Alcuni dei test sono stati sviluppati per la valutazione dei rischi sul lavoro (cfr. punti 1.4 e 1.5).

Tabella 1

Elenco non esaustivo di metodi di prova validati per le sostanze chimiche di cui al regolamento (CE) n. 440/2008 e che possono essere utilizzati eventualmente in forma adattata per i test tossicologici sugli OGM

Titolo	Riferimento del metodo nella parte B dell'allegato del regolamento (CE) n. 440/2008
TOSSICITÀ ACUTA PER VIA CUTANEA	B.3
SENSIBILIZZAZIONE CUTANEA	B.6
TOSSICITÀ A DOSE RIPETUTA (28 GIORNI) PER VIA ORALE	B.7
TOSSICITÀ A DOSE RIPETUTA (28 GIORNI) PER VIA CUTANEA	B.9
TEST DI TOSSICITÀ ORALE SUBCRONICA STUDIO DELLA TOSSICITÀ ORALE CON SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA DI DOSI PER 90 GIORNI SUI RODITORI	B.26
SAGGIO DI TOSSICITÀ CRONICA	B.30

⁽¹⁾ EFSA, 2008 *Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials*, 2008. *Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed. The role of animal feeding trials*. Food and Chemical Toxicology, 46 (2008) S2–S70.

⁽²⁾ GU L 142 del 31.5.2008, pag. 1.

Titolo	Riferimento del metodo nella parte B dell'allegato del regolamento (CE) n. 440/2008
SAGGIO DI CANCEROGENESI	B.32
SAGGIO COMBINATO DI TOSSICITÀ CRONICA/CANCEROGENESI	B.33
SAGGIO DI TOSSICITÀ SULLA RIPRODUZIONE: UNA GENERAZIONE	B.34
STUDIO DI TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA A DUE GENERAZIONI	B.35
TOSSICOCINETICA	B.36
STUDI DI NEUROTOSSICITÀ NEI RODITORI	B.43

Tabella 2

Test di genotossicità di cui al regolamento (CE) n. 440/2008

Titolo	Riferimento del metodo nella parte B dell'allegato del regolamento (CE) n. 440/2008
MUTAGENICITÀ — TEST IN VIVO DI ABERRAZIONE CROMOSOMICA SUL MIDOLLO OSSEO DI MAMMIFERI	B.11
MUTAGENICITÀ — TEST IN VIVO SUI MICRONUCLEI NEGLI ERITROCITI DI MAMMIFERO	B.12
MUTAGENICITÀ: TEST DI REVERSIONE SU BATTERI	B.13/14
SAGGIO DI MUTAGENESI E PRESCREENING DI CANCEROGENESI MUTAZIONE GENICA: <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	B.15
RICOMBINAZIONE MITOTICA: <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i>	B.16
DANNO E RIPARAZIONE DEL DNA: SINTESI NON PROGRAMMATA DEL DNA — CELLULE DI MAMMIFERO IN VITRO	B.18
MUTAGENICITÀ — TEST IN VITRO DI MUTAZIONE GENICA SU CELLULE DI MAMMIFERO	B.17
SAGGIO DEGLI SCAMBI TRA CROMATIDI FRATELLI IN VITRO	B.19
SAGGIO IN VITRO DI TRASFORMAZIONE DI CELLULE DI MAMMIFERO	B.21
TEST DI ABERRAZIONE CROMOSOMICA SUGLI SPERMATOGONI DI MAMMIFERO	B.23

2. VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE — LIVELLO D'ASSUNZIONE O D'USO PREVISTO

Una stima del livello previsto di assunzione deve essere un elemento essenziale nella valutazione dei rischi di un alimento o mangime geneticamente modificato ed è richiesta per la valutazione nutrizionale. Il richiedente deve fornire informazioni sulla funzione prevista, sul ruolo nell'alimentazione e sul livello d'uso previsto degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati nell'UE. Inoltre, deve fornire il campo di variazione previsto delle concentrazioni di nuove proteine o di proteine esistenti della pianta modificate intenzionalmente negli alimenti e nei mangimi geneticamente modificati da immettere sul mercato.

In base a dati rappresentativi sul consumo dei prodotti ottenuti dalle rispettive piante convenzionali, il richiedente deve stimare l'assunzione media e massima prevista dell'alimento o del mangime geneticamente modificato. Possono essere utilizzati metodi probabilistici per determinare *range* di valori plausibili anziché stime di singoli valori o punti. Il richiedente deve identificare ed esaminare gruppi particolari della popolazione per i quali si prevede un'esposizione più elevata e considerare questa esposizione più elevata nella valutazione dei rischi. Tutte le ipotesi formulate nella valutazione dell'esposizione devono essere descritte. Devono essere utilizzati i metodi più recenti e dati appropriati sul consumo. I dati sulle quantità importate e prodotte possono fornire informazioni supplementari per la valutazione dell'assunzione.

Il richiedente deve determinare con metodi appropriati le concentrazioni delle nuove proteine espresse, degli altri costituenti nuovi e dei costituenti endogeni degli alimenti e dei mangimi i cui livelli sono stati alterati per effetto della modificazione genetica (ad esempio, a causa di mutamenti nelle vie metaboliche) nelle parti della pianta geneticamente modificata destinate all'alimentazione umana o animale. L'assunzione prevista di tali costituenti deve essere stimata tenendo conto dell'influenza della trasformazione, della conservazione e del trattamento previsto dell'alimento o del mangime in questione (ad esempio, dell'accumulazione o riduzione possibili). Se la modificazione genetica dà luogo a un'alterazione del livello di un costituente naturale o se un nuovo costituente è naturalmente presente in altri prodotti alimentari o mangimi, il mutamento previsto nell'assunzione totale di questo costituente deve essere valutato sulla base di ipotesi di assunzione realistiche e delle ipotesi di assunzione peggiori.

Il richiedente deve fornire informazioni sui livelli di assunzione umana/animale, noti o previsti, di alimenti o mangimi geneticamente modificati analoghi e sulle altre vie di esposizione ai rispettivi costituenti nuovi e naturali, indicando anche la quantità, la frequenza e gli altri fattori che incidono sull'esposizione.

3. CARATTERIZZAZIONE DEI RISCHI

3.1. Introduzione

Il richiedente deve basare la caratterizzazione dei rischi delle piante geneticamente modificate e degli alimenti/mangimi geneticamente modificati sui dati provenienti dall'identificazione e dalla caratterizzazione dei pericoli e sui dati relativi all'esposizione/assunzione. Il richiedente deve fornire una caratterizzazione dei rischi completa, tenendo conto di tutti i dati risultanti dalle diverse analisi (analisi molecolare, fenotipica, agronomica e composizionale, test di tossicità e allergenicità). Il richiedente deve tenere conto delle indicazioni risultanti dalla caratterizzazione dei rischi che possono richiedere attività specifiche per il monitoraggio degli alimenti e mangimi geneticamente modificati successivo alla loro immissione sul mercato.

Nell'effettuare la caratterizzazione dei rischi il richiedente deve dimostrare che l'identificazione e la caratterizzazione dei pericoli sono complete. Il richiedente deve esaminare la qualità dei dati e delle informazioni esistenti, indicando chiaramente in che modo è stato tenuto conto di questo complesso di informazioni nella determinazione della caratterizzazione dei rischi definitiva.

Il richiedente deve fornire stime delle incertezze associate a ogni test e alle diverse fasi della valutazione dei rischi e quantificare tali incertezze nella misura del possibile. Una distinzione sarà fatta tra le incertezze che riflettono variazioni naturali nei parametri biologici (incluse le variazioni nella suscettibilità delle popolazioni) e le variazioni delle risposte tra specie diverse.

In funzione della questione in esame e dei dati disponibili, il richiedente deve effettuare una caratterizzazione dei rischi qualitativa e, se possibile, quantitativa. Le condizioni per il rischio stimato e le relative incertezze devono essere il più possibile precise.

3.2. Aspetti da considerare per la caratterizzazione dei rischi

Se del caso e in funzione del tipo di modificazione genetica, il richiedente deve procedere a una valutazione integrata dei rischi delle piante geneticamente modificate come indicato al punto 3.1. La valutazione dei rischi deve essere eseguita caso per caso, in funzione della pianta modificata e del tipo di modificazione genetica, delle pratiche di coltura della pianta geneticamente modificata e degli usi dell'alimento o del mangime geneticamente modificato. Il richiedente deve tenere conto dei diversi aspetti considerati nelle fasi di identificazione dei pericoli, caratterizzazione dei pericoli ed esposizione e considerare l'insieme delle conclusioni raggiunte nella fase di caratterizzazione dei rischi. Gli aspetti indicati nel presente punto non coprono tutti i casi possibili.

3.2.1. Caratterizzazione molecolare

La valutazione delle caratteristiche e degli usi precedenti della pianta donatrice e della pianta ricevente è essenziale per determinare se sono necessarie analisi specifiche per individuare la presenza di particolari tossine o allergeni nella pianta ricevente non modificata, il cui aumento può essere la conseguenza non intenzionale della modificazione genetica.

I protocolli di trasformazione, le strategie di caratterizzazione molecolare, la specificità e la sensibilità dei metodi utilizzati devono essere illustrati dal richiedente in relazione all'inserzione e all'espressione, intenzionali o eventualmente non intenzionali, di sequenze di geni.

Se l'analisi delle sequenze ha identificato un potenziale pericolo, il richiedente deve dimostrare in che modo approcci come l'analisi bioinformatica, l'analisi composizionale/agronomica ed eventualmente studi sull'alimentazione di animali con alimenti o mangimi geneticamente modificati interi contribuiscono alla valutazione della sicurezza. Il valore dei risultati ottenuti deve essere valutato alla luce delle conoscenze disponibili sulla struttura e sulla funzione delle basi dati genomiche delle specie di colture in questione o di specie connesse.

Nel caso di piante geneticamente modificate contenenti eventi di trasformazione *stacked*, occorre valutare i rischi ulteriori che possono emergere dagli effetti combinati dei geni *stacked*.

3.2.2. *Analisi comparativa*

Il primo obiettivo dell'analisi comparativa è di identificare le possibili differenze tra la pianta geneticamente modificata e la sua controparte convenzionale e, se del caso, i comparatori supplementari. Il secondo obiettivo dell'analisi comparativa è di identificare la possibile assenza di equivalenze tra la pianta geneticamente modificata e le sue varietà di riferimento. Tali differenze e/o assenza di equivalenze devono essere valutati nell'ambito del loro possibile impatto sulla sicurezza e sulle proprietà nutrizionali degli alimenti e dei mangimi, tenendo conto della variazione naturale. Il rischio stimato e le relative incertezze devono essere il più possibile precisi e devono essere presi in considerazione.

Il richiedente deve dimostrare che l'analisi comparativa delle caratteristiche agronomiche, morfologiche e composizionali tra la pianta geneticamente modificata e la controparte convenzionale è stata eseguita secondo le prescrizioni del presente regolamento. La selezione della controparte convenzionale e di eventuali comparatori supplementari deve essere giustificata.

3.2.3. *Sicurezza degli alimenti e dei mangimi in relazione all'assunzione*

Il richiedente deve valutare i dati prodotti per stimare i possibili rischi a breve e lungo termine per la salute umana e animale associati al consumo di alimenti o mangimi geneticamente modificati in relazione all'espressione di proteine/metaboliti nuovi, nonché livelli significativamente alterati delle proteine/dei metaboliti della pianta originaria negli alimenti o nei mangimi geneticamente modificati. Tale valutazione deve comprendere un'analisi approfondita della rilevanza e delle limitazioni di ogni test e di tutte le informazioni.

Il richiedente deve considerare il *range* dei livelli osservati per i composti notoriamente presenti nella controparte convenzionale e nelle varietà di riferimento. Questa variabilità può essere causata da differenze dipendenti dal genotipo, dall'ambiente o da interazioni tra genotipo e ambiente. Inoltre, può essere tenuto conto del *range* dei livelli osservati in un ampio spettro di alimenti e mangimi rappresentativi dell'alimentazione umana e animale, dato che riflette i livelli del composto specifico cui possono essere esposti i consumatori.

Se studi specifici rivelano che singoli costituenti e/o gli alimenti o i mangimi geneticamente modificati interi inducono effetti avversi, il richiedente deve fornire informazioni sulla relazione dose-risposta, sui livelli di soglia, sulla comparsa ritardata di effetti avversi, sui rischi per taluni gruppi della popolazione e sull'uso dei fattori d'incertezza nell'estrapolazione di dati su animali agli esseri umani.

Il richiedente deve considerare i dati sulle caratteristiche dei nuovi composti presenti nella pianta geneticamente modificata, compresi i potenziali effetti biologici negli esseri umani e negli animali. Se i composti hanno effetti avversi noti sulla salute e la legge fissa livelli massimi di tali composti nella pianta o nei suoi prodotti, deve esserne tenuto conto. Negli altri casi devono essere considerati i valori di riferimento per i livelli accettabili o tollerabili di assunzione, come la dose giornaliera ammissibile (DGA) o l'apporto massimo tollerabile (UL). Nei casi in cui il composto è stato consumato in modo sicuro in alimenti, devono essere considerati sicuri i livelli di assunzione dei consumatori corrispondenti a un'alimentazione convenzionale.

Il richiedente deve valutare le informazioni sugli effetti della trasformazione sui nuovi composti e considerare l'eventuale accumulazione/deplezione negli alimenti o nei mangimi che entrano nell'alimentazione umana o animale. Il richiedente deve anche valutare la rilevanza delle differenze risultanti dalle reazioni chimiche che si verificano nelle condizioni di trasformazione.

Nei casi in cui si producono modificazioni genetiche più complesse, ad esempio mediante il trasferimento di geni multipli in un unico costrutto, la ritrasformazione di linee geneticamente modificate preesistenti e lo *stacking* di eventi di trasformazione per selezione convenzionale di piante parentali geneticamente modificate, il richiedente deve illustrare le strategie per la valutazione dei rischi associati alle interazioni possibili tra le nuove proteine espresse, i nuovi metaboliti e i costituenti della pianta originale. La valutazione deve tenere conto di tutte le informazioni disponibili, inclusi il modo d'azione delle nuove proteine espresse, le caratteristiche molecolari e composizionali/agronomiche della pianta geneticamente modificata e i risultati degli studi tossicologici e di alimentazione su animali.

Il richiedente deve esaminare i dati ottenuti per valutare il potenziale allergenico delle nuove proteine espresse nelle piante geneticamente modificate in relazione all'introduzione di nuove proteine allergeniche nelle piante destinate alla produzione di alimenti e mangimi e alle eventuali reazioni allergiche provocate in individui sensibili, nonché le informazioni che permettono di dimostrare che la modificazione genetica non causa mutamenti non intenzionali delle caratteristiche e/o dei livelli di espressione delle proteine allergeniche endogene negli alimenti geneticamente modificati. In particolare, deve essere motivata la scelta dei modelli di prova riguardo alla loro specificità, alla loro prevedibilità e al loro status di validazione.

Per quanto riguarda le stime dell'assunzione di alimenti geneticamente modificati, il richiedente deve valutare le metodologie applicate in relazione alle incertezze associate alla previsione di assunzione a lungo termine. Particolare attenzione deve essere dedicata alle piante geneticamente modificate destinate a modificare le caratteristiche nutrizionali dell'alimento e del mangime. Per questi prodotti geneticamente modificati deve essere esaminato se il monitoraggio successivo all'immissione sul mercato può fungere da meccanismo atto a determinare gli effettivi cambiamenti dei modelli generali di assunzione dell'alimento geneticamente modificato, l'entità di tali cambiamenti e se il prodotto induce effetti (secondari) noti o effetti secondari non previsti. Se il monitoraggio successivo all'immissione sul mercato è considerato necessario, devono essere indicate la prevedibilità, la sensibilità e la specificità dei metodi proposti.

3.3. Risultato della caratterizzazione dei rischi

In conformità a quanto previsto dagli articoli 4 e 16 del regolamento (CE) n. 1829/2003, il richiedente deve assicurarsi che la caratterizzazione definitiva dei rischi dimostri chiaramente che:

- a) l'alimento o il mangime geneticamente modificato non ha effetti nocivi sulla salute umana e la salute degli animali;
- b) l'alimento geneticamente modificato non differisce dagli alimenti che intende sostituire in misura tale che il suo consumo normale sarebbe svantaggioso per i consumatori sul piano nutrizionale;
- c) l'alimento geneticamente modificato non trae in inganno il consumatore;
- d) il mangime geneticamente modificato non danneggia o fuorvia il consumatore modificando negativamente le caratteristiche distintive dei prodotti di origine animale;
- e) il mangime geneticamente modificato non differisce dai mangimi che intende sostituire in misura tale che il suo consumo normale sarebbe svantaggioso sul piano nutrizionale per gli animali o gli esseri umani.

Il richiedente deve indicare chiaramente le ipotesi formulate durante la valutazione dei rischi per prevedere la probabilità di occorrenza e la gravità degli effetti avversi in una data popolazione, nonché la natura e l'entità delle incertezze associate alla determinazione di questi rischi.

Il richiedente deve inoltre fornire informazioni dettagliate per motivare l'inclusione o no di una proposta di etichettatura nella domanda, conformemente all'articolo 13, paragrafo 2, lettera a), e paragrafo 3 e all'articolo 25, paragrafo 2, lettera c), e paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 1829/2003.

ALLEGATO III

VALIDAZIONE DEI METODI DI RILEVAZIONE, IDENTIFICAZIONE E QUANTIFICAZIONE DELL'EVENTO DI TRASFORMAZIONE E PRESCRIZIONI RELATIVE AI CAMPIONI DI CONTROLLO E AL MATERIALE DI RIFERIMENTO CERTIFICATO**1. INTRODUZIONE**

1. Ai fini dell'applicazione dell'articolo 5, paragrafo 3, lettere i) e j), e dell'articolo 17, paragrafo 3, lettere i) e j), del regolamento (CE) n. 1829/2003, il presente allegato contiene disposizioni relative a:
 - a) le caratteristiche della performance dei metodi presentati;
 - b) le prescrizioni tecniche riguardanti il tipo di informazioni che il richiedente deve fornire per consentire la verifica del rispetto di tali prescrizioni;
 - c) campioni degli alimenti e dei mangimi e loro campioni di controllo;
 - d) materiale di riferimento certificato.
2. Il richiedente deve includere informazioni sul metodo in quanto tale e sulla sperimentazione del metodo che egli ha effettuato.
3. Il richiedente deve inoltre tenere conto delle linee guida e delle informazioni sulle procedure operative del procedimento di validazione messe a disposizione dal laboratorio di riferimento dell'UE (EURL) di cui all'articolo 32 del regolamento (CE) n. 1829/2003, assistito dalla rete europea dei laboratori per gli OGM ⁽¹⁾.

2. DEFINIZIONI

Ai fini del presente allegato si intende per:

- a) «materiale di riferimento certificato» il materiale di riferimento di cui all'articolo 5, paragrafo 3, lettera j), e all'articolo 17, paragrafo 3, lettera j), del regolamento (CE) n. 1829/2003, che corrisponde ad ogni materiale o sostanza avente uno o più valori di proprietà certificati per la taratura o il controllo della qualità dei metodi utilizzati. Esso è accompagnato da un certificato che indica il valore della proprietà specificata, la relativa incertezza e una dichiarazione di tracciabilità metrologica;
- b) «requisiti di performance del metodo» i criteri minimi di performance che il metodo deve soddisfare a conclusione dello studio di validazione effettuato dal laboratorio di riferimento dell'UE, conformemente alle disposizioni tecniche riconosciute a livello internazionale.

3. VALIDAZIONE DEI METODI**3.1. Informazioni sui metodi**

- A. I metodi devono indicare tutte le tappe metodologiche necessarie per analizzare il materiale dell'alimento o del mangime conformemente all'articolo 5, paragrafo 3, lettera i), e all'articolo 17, paragrafo 3, lettera i), del regolamento (CE) n. 1829/2003.

Per un particolare materiale dell'alimento o del mangime occorre indicare anche i metodi di estrazione del DNA e la successiva quantificazione in un sistema di reazione a catena della polimerasi (PCR). In tal caso l'intero processo, dall'estrazione fino alla tecnica PCR, costituisce un metodo. Il richiedente deve fornire informazioni su tutto il metodo.

- B. Il richiedente deve essere autorizzato a fare riferimento a protocolli convalidati, se disponibili e appropriati, per i moduli utilizzati nella procedura analitica, quale un protocollo di estrazione del DNA da una matrice specifica.

In tal caso, il richiedente deve fornire dati sperimentali provenienti da una validazione interna nella quale il modulo è stato applicato con successo nel contesto della domanda di autorizzazione.

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

C. Il richiedente deve dimostrare che i metodi soddisfano le seguenti condizioni:

1. I metodi sono specifici all'evento di trasformazione (qui di seguito «specifici all'evento») e sono quindi funzionali soltanto con l'organismo geneticamente modificato o con il prodotto geneticamente modificato considerato e non funzionali se applicati ad altri eventi già autorizzati; in caso contrario non possono essere applicati per una rilevazione/identificazione/quantificazione inequivoca. Questa dimostrazione è fornita con una selezione di eventi di trasformazione transgenici non bersaglio autorizzati e di controparti convenzionali e deve includere anche eventi di trasformazione strettamente collegati.
2. I metodi sono applicabili ai campioni di alimenti o mangimi, ai campioni di controllo e al materiale di riferimento certificato.
3. Per sviluppare il metodo di rilevazione il richiedente deve prendere in considerazione i seguenti documenti:
 - a) Prodotti alimentari — Metodi di analisi per la rilevazione degli organismi geneticamente modificati e dei prodotti derivati — Prescrizioni generali e definizioni: ISO 24276
 - b) Prodotti alimentari — Metodi di analisi per la rilevazione degli organismi geneticamente modificati e dei prodotti derivati — Estrazione degli acidi nucleici: ISO 21571
 - c) Prodotti alimentari — Metodi di analisi per la rilevazione degli organismi geneticamente modificati e dei prodotti derivati — Metodi quantitativi basati sull'acido nucleico: ISO 21570
 - d) Prodotti alimentari — Metodi di analisi per la rilevazione degli organismi geneticamente modificati e dei prodotti — Metodi qualitativi basati sull'acido nucleico: progetto di norma europea ISO 21569
4. Il metodo deve tenere conto anche delle prescrizioni più dettagliate figuranti nei criteri comuni stabiliti dall'EURL e dall'ENGL relative ai requisiti minimi di performance dei metodi analitici per i test OGM. Tali criteri fanno parte delle linee guida fornite dall'EURL.

D. Ai fini dell'applicazione dell'articolo 5, paragrafo 3, lettera i), e dell'articolo 17, paragrafo 3, lettera i), del regolamento (CE) n. 1829/2003 il richiedente deve indicare i metodi di rilevazione quantitativa specifici all'evento del materiale geneticamente modificato. Il richiedente deve esaminare la validità e i limiti dei metodi di rilevazione nei vari tipi di alimenti e mangimi (le varie matrici) di cui è prevista l'immissione sul mercato.

E. Il richiedente deve fornire una descrizione completa e dettagliata del metodo, con informazioni precise sui seguenti punti:

1. Base scientifica: il richiedente deve esporre i principi di funzionamento del metodo, con riferimenti alle pubblicazioni scientifiche pertinenti.
2. Campo di applicazione del metodo: il richiedente deve indicare le matrici (ad esempio alimenti trasformati, materie prime), il tipo di campioni e il *range* percentuale cui il metodo può essere applicato.
3. Caratteristiche operative del metodo: deve essere specificata l'attrezzatura richiesta per l'applicazione del metodo, per quanto riguarda l'analisi in quanto tale e la preparazione del campione. Devono essere fornite informazioni su ogni aspetto specifico essenziale per l'applicazione del metodo.
4. Protocollo: il richiedente deve fornire un protocollo ottimizzato completo del metodo, contenente tutti i dati necessari per trasferire e applicare il metodo in modo indipendente in altri laboratori.
5. Un modello di previsione (o uno strumento analogo) necessario per interpretare i risultati e fare inferenze deve essere descritto dettagliatamente. Il richiedente deve fornire istruzioni per la corretta applicazione del modello.
6. Il richiedente deve indicare gli schemi di selezione da applicare per la produzione di alimenti e mangimi geneticamente modificati e la loro incidenza sull'interpretazione dei risultati.

3.2. Informazioni sulla sperimentazione del metodo effettuata dal richiedente

- A. Il richiedente deve fornire tutti i dati disponibili e pertinenti sull'ottimizzazione e sulla sperimentazione del metodo. Questi dati e risultati devono essere presentati, ove possibile e opportuno, utilizzando i parametri di performance di cui al punto 3.1.C.4. Il richiedente deve fornire inoltre una sintesi della sperimentazione effettuata e dei principali risultati, nonché tutti i dati, compresi i valori erratici.
- B. Le informazioni fornite dal richiedente devono dimostrare la robustezza del metodo dal punto di vista della trasferibilità tra laboratori. A questo scopo il richiedente deve indicare i risultati della sperimentazione del metodo da parte di almeno un laboratorio diverso da quello che ha sviluppato il metodo.
- C. Il richiedente deve fornire le seguenti informazioni sullo sviluppo e sull'ottimizzazione del metodo:
1. le coppie di primer testate e, se del caso, la sonda utilizzata per il test (nel caso di un test PCR), con indicazione dei modi e dei motivi della scelta della coppia di primer proposta;
 2. verifica della stabilità: da stabilire sulla base dei risultati della sperimentazione del metodo con differenti varietà di pianta;
 3. specificità: da stabilire sulla base della sequenza completa degli inserti in un formato elettronico standard e delle coppie di base delle sequenze fiancheggianti ospiti, in modo da permettere all'EURL di valutare la specificità del metodo proposto effettuando una ricerca di omologia in una base dati molecolare;
 4. precisione: la deviazione standard relativa di ripetibilità deve essere pari o inferiore al 25 % in relazione alla frazione di massa su tutto il *range* dinamico del metodo.
- D. Oltre alle informazioni di cui ai punti A, B e C, il richiedente deve fornire le seguenti informazioni riguardanti la sperimentazione:
1. laboratori partecipanti, data dell'analisi e descrizione del disegno sperimentale, con dati sul numero di cicli, campioni, replicazioni ecc.;
 2. descrizione dei campioni di laboratorio (dimensione, qualità, data di campionamento ecc.), controlli positivi e negativi e materiali di riferimento certificati, plasmidi e simili utilizzati;
 3. descrizione degli approcci utilizzati per analizzare i risultati del test e i valori erratici;
 4. particolarità osservate durante la prova;
 5. riferimenti alla letteratura pertinente o alle disposizioni tecniche seguite per la prova.

3.3. Campioni degli alimenti e dei mangimi e loro campioni di controllo

Ai fini dell'applicazione dell'articolo 5, paragrafo 3, lettera j), e dell'articolo 17, paragrafo 3, lettera j), del regolamento (CE) n. 1829/2003, il richiedente deve fornire, oltre alle informazioni di cui ai punti 1, 2 e 3 del presente allegato, campioni degli alimenti e dei mangimi e i loro campioni di controllo, il cui tipo e la cui quantità sono precisati dall'EURL per ciascuna domanda d'autorizzazione.

Le informazioni che accompagnano i campioni di controllo devono in particolare riguardare la selezione della pianta utilizzata per la produzione dei campioni di controllo e la zigosità degli inserti.

Il richiedente può utilizzare la stessa materia prima sia per la produzione del materiale di riferimento certificato, sia per la produzione dei campioni di controllo.

4. MATERIALE DI RIFERIMENTO CERTIFICATO

Il materiale di riferimento certificato deve essere prodotto secondo la Guida ISO 34 (*General requirements for the competence of reference material producers*) da un produttore accreditato secondo tale guida.

Il richiedente deve fornire informazioni sul luogo in cui il materiale di riferimento certificato è accessibile e informazioni indicanti che il materiale di riferimento certificato sarà mantenuto a disposizione per tutto il periodo di validità dell'autorizzazione. Per la verifica e per l'attribuzione dei valori deve essere utilizzato un metodo opportunamente validato (cfr. ISO/IEC 17025: *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*).

Le incertezze devono essere stimate secondo la *ISO Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (GUM).

Le caratteristiche principali di queste disposizioni tecniche internazionali sono indicate qui di seguito.

1. Contenitori di materiale di riferimento geneticamente modificato:

- a) i contenitori di materiale di riferimento geneticamente modificato (bottiglie, fiale, ampole ecc.) devono essere chiusi ermeticamente e contenere una quantità di materiale almeno pari a quella indicata;
- b) la commutabilità del materiale di riferimento geneticamente modificato deve essere garantita;
- c) l'imballaggio deve essere adatto allo scopo;
- d) l'etichettatura deve essere di buona presentazione e qualità.

2. Prova dell'omogeneità:

- a) i campioni devono avere l'appropriata omogeneità;
- b) deve essere esaminata l'omogeneità dei contenitori;
- c) la stima dell'incertezza complessiva del materiale di riferimento deve tenere conto dell'eventuale eterogeneità dei contenitori, anche in assenza di una variazione statisticamente significativa tra i contenitori. In tal caso, l'incertezza complessiva deve tenere conto della variazione del metodo o della variazione effettiva calcolata tra i contenitori (se quest'ultima è superiore).

3. Prova della stabilità:

- a) i campioni devono avere un'appropriata stabilità;
- b) la stabilità deve essere dimostrata positivamente mediante un'appropriata estrapolazione statistica per la durata di conservazione del materiale di riferimento geneticamente modificato e situarsi nei limiti dell'incertezza indicata; la stima dell'incertezza del materiale di riferimento tiene conto dell'incertezza relativa a questa dimostrazione. I valori attribuiti sono validi solo per un tempo limitato e devono essere oggetto di un monitoraggio della stabilità.

4. Caratterizzazione dei lotti:

1. I metodi impiegati per la verifica e per la certificazione devono:

- a) essere applicati in condizioni metrologicamente valide;
- b) essere stati debitamente validati sul piano tecnico prima dell'utilizzo;
- c) presentare una precisione e un'esattezza compatibili con l'incertezza bersaglio.

2. Ogni serie di misurazioni deve:

- a) essere riconducibile ai riferimenti dichiarati;
- b) essere accompagnata, se possibile, da una dichiarazione d'incertezza.

3. I laboratori partecipanti devono:

- a) possedere la competenza richiesta per l'esecuzione dei compiti;

- b) poter assicurare la tracciabilità in rapporto ai riferimenti dichiarati richiesti,
- c) poter stimare l'incertezza delle proprie misure;
- d) disporre di un sistema sufficiente e appropriato di garanzia della qualità.

5. Conservazione finale:

1. Per evitare ogni deterioramento dopo la loro produzione, i campioni devono essere conservati, prima dell'inizio delle misurazioni, nelle condizioni di conservazione finale del materiale di riferimento certificato geneticamente modificato.
2. In alternativa, i campioni devono essere trasportati da porta a porta e mantenuti costantemente in condizioni di conservazione che siano state dimostrate senza influenza sui valori attribuiti.

6. Rilascio di un certificato relativo al materiale di riferimento certificato

È rilasciato un certificato, accompagnato da un rapporto di certificazione, contenente tutte le informazioni pertinenti e necessarie per l'utente.

Il certificato e il rapporto devono essere messi a disposizione al momento della distribuzione del materiale di riferimento certificato geneticamente modificato.

Le informazioni che accompagnano il materiale di riferimento certificato devono in particolare riguardare la selezione della pianta utilizzata per la produzione del materiale di riferimento certificato e la zigosità degli inserti.

Il valore certificato del contenuto di OGM deve essere espresso in frazione di massa e, se il dato è disponibile, in numero di copie per equivalente del genoma aploide.

I valori certificati (come la quantità di materiale geneticamente modificato espresso in frazione di massa) devono essere tracciabili in rapporto ai riferimenti dichiarati ed essere accompagnati da una dichiarazione d'incertezza ampliata valida per tutta la durata di conservazione del materiale di riferimento certificato geneticamente modificato.
