

**MEDICINALI PER USO UMANO CONTENENTI OGM O DA ESSI  
COSTITUITI: INTERAZIONE TRA LA LEGISLAZIONE DELL'UE IN  
MATERIA DI MEDICINALI E LA NORMATIVA DELL'UNIONE SUGLI OGM<sup>1</sup>**

**DOMANDE FREQUENTI**

**VERSIONE 1**

<b>Iter del documento</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Data</b>
Versione 1		25 giugno 2018

---

<sup>1</sup> Il presente documento non è stato adottato dalla Commissione europea e, pertanto, non costituisce la sua posizione ufficiale.

## Indice

Introduzione.....	3
I. DOMANDE RELATIVE ALLE PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE PER LO SVOLGIMENTO DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE .....	4
1. L'autorizzazione ai sensi del quadro sugli OGM costituisce un prerequisito per la presentazione di una domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica?.....	4
2. È possibile presentare un'unica domanda per richiedere l'autorizzazione per gli aspetti relativi agli OGM per più sperimentazioni cliniche (corrispondenti a diverse fasi dello stesso sviluppo clinico)?...	5
3. È necessario richiedere l'autorizzazione a norma del quadro sugli OGM per sperimentazioni multiple con lo stesso medicinale?.....	6
II. DOMANDE RELATIVE ALL'AMBITO DI APPLICAZIONE DEL QUADRO SUGLI OGM ..	6
4. È necessaria un'autorizzazione nell'ambito del quadro sugli OGM in caso di sperimentazioni cliniche con medicinali sperimentali autorizzati all'immissione in commercio? .....	6
4.1. <i>Sperimentazioni con un medicinale usato in conformità dell'RCP.</i> .....	6
4.2. <i>Sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato con un'indicazione terapeutica non prevista nell'RCP.</i> .....	7
4.3. <i>Sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato ma per una forma farmaceutica/via di somministrazione non prevista nell'RCP.</i> .....	8
4.4. <i>Sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato ma alla cui composizione sono state apportate modifiche (principio attivo).</i> .....	9
5. I medicinali costituiti da plasmidi sono soggetti al quadro sugli OGM? .....	11
6. I medicinali contenenti cellule umane geneticamente modificate o da esse costituiti sono soggetti al quadro sugli OGM? .....	11
6.1. <i>Cellule umane geneticamente modificate con vettori virali.</i> .....	11
6.2. <i>Cellule umane geneticamente modificate con plasmidi</i> .....	12
Allegato .....	13

## Introduzione

I medicinali per uso umano possono contenere organismi geneticamente modificati ("OGM"<sup>2</sup>) o essere da essi costituiti. Nell'UE, la commercializzazione di tali medicinali è autorizzata dalla Commissione europea e i relativi aspetti ambientali sono trattati nell'ambito della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio.<sup>3</sup>

L'autorizzazione di sperimentazioni cliniche con medicinali sperimentali contenenti OGM o da essi costituiti rientra fra le competenze degli Stati membri. La legislazione dell'UE che disciplina l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche<sup>4</sup> non riguarda specificamente gli aspetti ambientali. Tuttavia, le sperimentazioni cliniche con medicinali contenenti OGM o da essi costituiti devono essere conformi ai requisiti applicabili previsti dal quadro sugli OGM. Nello specifico, l'esecuzione di sperimentazioni cliniche può essere disciplinata ai sensi della direttiva 2001/18/CE sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati<sup>5</sup> ("quadro di emissione deliberata") e/o ai sensi della direttiva 2009/41/CE sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati ("quadro di impiego confinato")<sup>6</sup>.

Ai fini del presente documento, per "quadro sugli OGM" si intende il quadro di emissione deliberata e/o il quadro di impiego confinato, a seconda dei casi. Una panoramica dei requisiti nazionali (comprese le informazioni sui paesi che applicano il quadro di emissione deliberata e su quelli che applicano il quadro di impiego confinato) è disponibile all'indirizzo [https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/gmo\\_investigational\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/gmo_investigational_en).

Il presente documento risponde ad alcune domande frequenti relative all'interazione fra il quadro sui medicinali e quello sugli OGM. Le risposte fornite riflettono l'interpretazione delle autorità nazionali competenti responsabili dell'applicazione del quadro sui medicinali e del quadro sugli OGM<sup>7</sup>. Nei casi in cui non esista un'interpretazione comune in tutta l'UE, tale

---

<sup>2</sup> Nel presente documento, per "OGM" si intendono sia gli organismi geneticamente modificati definiti all'articolo 2, paragrafo 2, della direttiva 2001/18/CE, sia i microrganismi geneticamente modificati ai sensi dell'articolo 2, lettera a), della direttiva 2009/41/CE.

<sup>3</sup> Cfr. l'articolo 6 del regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

<sup>4</sup> Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GU L 158 del 27.5.2014, pag. 1). Fino all'entrata in vigore del regolamento, si applica la direttiva 2001/20/CE (direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34).

<sup>5</sup> 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 (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1).

<sup>6</sup> Direttiva 2009/41/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (GU L 125 del 21.5.2009, pag. 75).

<sup>7</sup> Riunione ad hoc congiunta delle autorità competenti responsabili dell'esecuzione di sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano e delle autorità competenti responsabili dell'applicazione della legislazione sugli OGM, tenutasi a Bruxelles il 25 giugno 2018.

circostanza è oggetto di un'opportuna spiegazione. Si prevede pertanto che il presente documento contribuisca a migliorare la trasparenza e la prevedibilità per gli sviluppatori di medicinali contenenti o costituiti da OGM.

Si sottolinea che le risposte fornite sono valide unicamente per i medicinali per uso umano. In nessun caso possono essere estese, per estrapolazione, ai medicinali per uso veterinario o agli OGM che non sono medicinali.

La responsabilità ultima dell'interpretazione della legislazione dell'UE è attribuita alla Corte di giustizia europea e, pertanto, il contenuto del presente documento non pregiudica un'eventuale diversa interpretazione della Corte di giustizia europea.

## **I. DOMANDE RELATIVE ALLE PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE PER LO SVOLGIMENTO DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

### **1. L'autorizzazione ai sensi del quadro sugli OGM costituisce un prerequisito per la presentazione di una domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica?**

È possibile che la realizzazione di sperimentazioni cliniche con medicinali sperimentali contenenti OGM o da essi costituiti debba essere preceduta dall'autorizzazione delle autorità competenti responsabili del quadro sulle sperimentazioni cliniche e di quello sugli OGM:

- l'autorizzazione preventiva ai sensi del quadro sulle sperimentazioni cliniche è sempre necessaria perché si possa avviare una sperimentazione clinica nell'UE;
- l'autorizzazione preventiva ai sensi della direttiva 2001/18/CE è obbligatoria negli Stati membri che disciplinano la realizzazione delle sperimentazioni cliniche in conformità del quadro di emissione deliberata;
- può essere richiesto il consenso preventivo delle autorità competenti ai sensi della direttiva 2009/41/CE negli Stati membri che disciplinano la realizzazione di sperimentazioni cliniche in conformità del quadro di impiego confinato, a seconda del livello di rischio e se i locali sono già stati autorizzati per attività che comportano lo stesso livello di rischio.

La sequenza in cui devono essere presentate le pertinenti domande di autorizzazione non è oggetto di disposizioni specifiche nella legislazione dell'UE. Allo stato attuale, nessuno Stato membro considera l'autorizzazione ai sensi del quadro sulle sperimentazioni cliniche un prerequisito per la presentazione di domande nell'ambito del quadro sugli OGM. Tuttavia, in alcuni Stati membri gli sponsor sono attualmente tenuti a ottenere l'autorizzazione nell'ambito del quadro sugli OGM prima di presentare la domanda di autorizzazione della sperimentazione clinica<sup>8</sup>. Va altresì osservato che alcuni Stati membri hanno adottato una procedura di domanda unica, che consente al richiedente di ottenere l'autorizzazione sia ai fini

---

<sup>8</sup> L'autorizzazione preventiva ai sensi del quadro sugli OGM è richiesta in Bulgaria, Polonia, Romania, Slovenia e Slovacchia (situazione a giugno 2018).

del quadro sugli OGM che a norma del quadro sulle sperimentazioni cliniche in un'unica decisione<sup>9</sup>.

Laddove risulti applicabile il regolamento (UE) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche, l'autorizzazione preventiva ai sensi del quadro sugli OGM non può più essere un prerequisito affinché una domanda di autorizzazione di sperimentazione clinica sia ritenuta valida. In particolare, ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, lettera b), del regolamento, la valutazione della completezza del fascicolo della domanda deve essere effettuata conformemente alle disposizioni specifiche dell'allegato I. L'allegato I, peraltro, non enumera l'autorizzazione preventiva ai sensi del quadro sugli OGM quale elemento da considerare ai fini del controllo della completezza. Inoltre, la valutazione degli Stati membri interessati si limita agli aspetti enumerati negli articoli 6 e 7 del regolamento e la mancanza di autorizzazione per gli OGM non può giustificare una decisione negativa da parte di uno Stato membro interessato<sup>10</sup>.

Ne consegue che, quando si applica il regolamento (UE) n. 536/2014, una domanda di autorizzazione di una sperimentazione clinica non può essere respinta sulla base del mancato ottenimento dell'autorizzazione a norma del quadro sugli OGM al momento della presentazione della domanda di autorizzazione della sperimentazione clinica.

Si ricorda tuttavia che, quando il medicinale sperimentale contiene OGM o è da essi costituito, prima che possa iniziare la sperimentazione clinica è richiesta la conformità ai requisiti previsti sia dal quadro sulle sperimentazioni cliniche sia da quello sugli OGM. Ciò significa che gli sponsor che hanno ottenuto l'autorizzazione nell'ambito del quadro sulle sperimentazioni cliniche non possono avviare la sperimentazione clinica fino a quando non siano stati rispettati i requisiti legali previsti dal quadro sugli OGM.

## **2. È possibile presentare un'unica domanda per richiedere l'autorizzazione per gli aspetti relativi agli OGM per più sperimentazioni cliniche (corrispondenti a diverse fasi dello stesso sviluppo clinico)?**

Ciascuna sperimentazione clinica corrispondente a una fase diversa di uno sviluppo clinico richiede un'autorizzazione separata nell'ambito del quadro sulle sperimentazioni cliniche. Analogamente, anche l'autorizzazione per gli aspetti relativi agli OGM è richiesta in linea di principio per ciascuna delle sperimentazioni cliniche.

Tuttavia, alcune autorità competenti per gli OGM sono aperte alla possibilità di riunire in un'unica domanda di autorizzazione per gli aspetti relativi agli OGM la valutazione delle varie sperimentazioni cliniche corrispondenti alle diverse fasi dello stesso sviluppo clinico.

È risaputo che, per la maggior parte degli sponsor, sarà difficile pianificare un programma di sviluppo completo (a causa dell'incertezza relativa alle prestazioni del medicinale sperimentale, della mancanza di risorse per finanziare studi più ampi, ecc.). Tuttavia, gli

---

<sup>9</sup> Una procedura di domanda unica è stata istituita in Estonia, Germania, Grecia, Lituania e Svezia (situazione a giugno 2018).

<sup>10</sup> Cfr. l'articolo 8 del regolamento, in combinato disposto con gli articoli 6 e 7.

sponsor che hanno un chiaro programma di sviluppo sono invitati a discutere con le autorità competenti per gli OGM la possibilità di integrare la valutazione sugli OGM delle fasi successive della sperimentazione clinica nella domanda per la prima fase. L'autorità competente pertinente assumerà una decisione caso per caso.

**3. È necessario richiedere l'autorizzazione a norma del quadro sugli OGM per sperimentazioni multiple con lo stesso medicinale?**

Alcune autorità competenti per gli OGM sono aperte a considerare la possibilità di applicare una procedura semplificata in relazione a più sperimentazioni con lo stesso medicinale.

Gli sponsor interessati da questo scenario sono invitati a discuterne con l'autorità competente per gli OGM interessata. L'autorità competente pertinente assumerà una decisione caso per caso.

**II. DOMANDE RELATIVE ALL'AMBITO DI APPLICAZIONE DEL QUADRO SUGLI OGM**

**4. È necessaria un'autorizzazione nell'ambito del quadro sugli OGM in caso di sperimentazioni cliniche con medicinali sperimentali autorizzati all'immissione in commercio?**

Il quadro sugli OGM non si applica ai medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio<sup>11</sup>. L'esclusione dei medicinali autorizzati dal quadro sugli OGM è subordinata allo svolgimento, nell'ambito della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, di una valutazione specifica del rischio ambientale. L'uso del medicinale in conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto ("RCP") è pertanto esentato dal quadro sugli OGM.

Tuttavia, l'uso di un medicinale autorizzato in una sperimentazione clinica al di fuori dei termini dell'RCP può comportare rischi ambientali che non sono stati affrontati durante la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio e può pertanto richiedere una valutazione nell'ambito del quadro sugli OGM.

Al fine di stabilire se la realizzazione di una sperimentazione clinica con un medicinale autorizzato richieda una valutazione nell'ambito del quadro sugli OGM, si possono distinguere i seguenti scenari:

**4.1. Sperimentazioni con un medicinale usato in conformità dell'RCP.**

Le sperimentazioni cliniche condotte con un medicinale usato in conformità dell'RCP non richiedono l'autorizzazione ai sensi del quadro sugli OGM poiché gli aspetti della sperimentazione che riguardano gli OGM sono interamente disciplinati dall'autorizzazione all'immissione in commercio.

---

<sup>11</sup> Cfr. l'articolo 5 della direttiva 2001/18/CE e l'articolo 3, paragrafo 3, della direttiva 2009/41/CE.

#### **4.2. *Sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato con un'indicazione terapeutica non prevista nell'RCP.***

*L'approccio illustrato nella presente sezione è stato approvato da Austria, Belgio, Cipro, Croazia, Repubblica ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Lussemburgo, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna, Regno Unito e Norvegia.*

Le sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato che ha un'indicazione terapeutica che non rientra nell'RCP devono essere autorizzate nell'ambito del quadro sugli OGM solo per quanto riguarda i nuovi rischi ambientali che non rientrano nella valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio. I seguenti scenari sono forniti a scopo illustrativo:

- se l'RCP di un medicinale autorizzato di terapia genica prevede che il prodotto debba essere usato come trattamento di terza linea e nella sperimentazione clinica il prodotto è usato come trattamento di seconda linea, la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio può essere ritenuta sufficiente;
- se l'RCP di un medicinale autorizzato di terapia genica prevede che il prodotto debba essere usato su popolazioni adulte e la sperimentazione clinica è condotta su minori, la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio può essere ritenuta sufficiente;
- se l'RCP di un medicinale autorizzato di terapia genica riguarda il trattamento del melanoma ma nella sperimentazione clinica il prodotto è utilizzato per il trattamento della leucemia, si rende necessaria una valutazione nell'ambito del quadro sugli OGM in relazione ai rischi (se presenti) che non rientrano nella valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli sponsor che intendono condurre sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato ma con un'indicazione terapeutica che non rientra nell'autorizzazione all'immissione in commercio sono tenuti a presentare la loro intenzione alle autorità competenti per gli OGM (a eccezione degli Stati membri che adottano una procedura unica di presentazione<sup>12</sup>).

La domanda nell'ambito del quadro sugli OGM deve essere incentrata sui nuovi rischi e non duplicare la valutazione effettuata nel contesto della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio. In particolare, la domanda deve fornire i) elementi a sostegno dell'argomentazione che l'uso del prodotto nella nuova indicazione non comporta alcun rischio aggiuntivo rispetto a quelli già contemplati dalla valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure ii) la descrizione dei nuovi rischi. In

---

<sup>12</sup> Nel caso di paesi che hanno stabilito una procedura unica di presentazione, la notifica deve essere indirizzata alle autorità del punto di contatto unico.

caso di nuovi rischi, devono essere previste misure di minimizzazione del rischio e, ove applicabile, un modello per la sintesi delle notifiche<sup>13</sup>.

Nei casi in cui lo sponsor ritiene che la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio continui a coprire tutti i rischi (cioè non vi è nessun nuovo rischio derivante dalla nuova indicazione), l'autorità competente valuterà le informazioni fornite dal richiedente entro un periodo massimo di 30 giorni. L'autorità competente informerà il richiedente se concorda (o meno) con la valutazione dello sponsor secondo la quale la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio continua a coprire tutti i rischi del prodotto. Se l'autorità competente è d'accordo, non sarà richiesta una valutazione specifica della realizzazione della sperimentazione clinica nell'ambito del quadro sugli OGM.<sup>14</sup>

Se l'autorità competente non risponde entro 30 giorni, si riterrà che essa concordi (tacito accordo) con l'analisi dello sponsor, e cioè che la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio continua a coprire tutti i rischi del prodotto e che non è necessaria una valutazione specifica della conduzione della sperimentazione clinica nell'ambito del quadro sugli OGM<sup>14</sup>.

Il modulo per la presentazione della domanda è riportato nell'allegato. Può essere usato in tutte le giurisdizioni che hanno approvato l'approccio stabilito in questa sezione, ad eccezione della Repubblica ceca.

#### ***4.3. Sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato ma per una forma farmaceutica/via di somministrazione non prevista nell'RCP.***

*L'approccio illustrato nella presente sezione è stato approvato da Austria, Belgio, Cipro, Croazia, Repubblica ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Lussemburgo, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna, Regno Unito e Norvegia.*

Le sperimentazioni cliniche con nuove forme farmaceutiche e/o vie di somministrazione devono essere valutate nell'ambito del quadro sugli OGM solo per quanto riguarda i nuovi rischi ambientali non contemplati nella valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli sponsor che intendono realizzare sperimentazioni cliniche con una nuova forma farmaceutica/via di somministrazione per un medicinale autorizzato sono tenuti a comunicare la loro intenzione alle autorità competenti per gli OGM (ad eccezione degli Stati membri che hanno adottato una procedura unica di presentazione<sup>15</sup>).

<sup>13</sup> Il modello per la sintesi delle notifiche deve essere previsto nel caso di presentazione delle domande nelle seguenti giurisdizioni: Belgio, Cipro, Croazia, Repubblica ceca, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Romania, Slovenia, Spagna o Norvegia.

<sup>14</sup> Il termine di 30 giorni non si applica ai paesi che hanno adottato una procedura unica di presentazione. Se si ritengono necessarie informazioni aggiuntive per valutare gli aspetti relativi agli OGM, tale circostanza dovrebbe essere comunicata al richiedente entro i tempi previsti dal quadro sulle sperimentazioni cliniche.

<sup>15</sup> Nel caso di paesi che hanno stabilito una procedura unica di presentazione, la notifica deve essere indirizzata alle autorità del punto di contatto unico.

La domanda nell'ambito del quadro sugli OGM deve essere incentrata sui nuovi rischi e non duplicare la valutazione effettuata nel contesto della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio. In particolare, la domanda deve fornire i) elementi a sostegno dell'argomentazione che l'uso del prodotto nella nuova indicazione non comporta alcun rischio aggiuntivo rispetto a quelli già contemplati dalla valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure ii) la descrizione dei nuovi rischi. In caso di nuovi rischi, devono essere previste misure di minimizzazione del rischio e, ove applicabile, un modello per la sintesi delle notifiche<sup>16</sup>.

Nei casi in cui lo sponsor ritiene che la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio continui a coprire tutti i rischi (e cioè che non vi è alcun nuovo rischio derivante dalla nuova forma farmaceutica/via di somministrazione), l'autorità competente valuterà le informazioni fornite dal richiedente entro un periodo massimo di 30 giorni. L'autorità competente informerà il richiedente se concorda (o meno) con la valutazione dello sponsor secondo la quale la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio continua a coprire tutti i rischi del prodotto. In caso affermativo, non sarà richiesta una valutazione specifica della conduzione della sperimentazione clinica nell'ambito del quadro sugli OGM<sup>14</sup>.

Se l'autorità competente non risponde entro 30 giorni, si riterrà che essa concordi (tacito accordo) con l'analisi dello sponsor, e cioè che la valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio continua a coprire tutti i rischi del prodotto e che non è necessaria una valutazione specifica della conduzione della sperimentazione clinica nell'ambito del quadro sugli OGM<sup>14</sup>.

Il modulo per la presentazione della domanda è riportato nell'allegato. Può essere usato in tutte le giurisdizioni che hanno approvato l'approccio stabilito in questa sezione, ad eccezione della Repubblica ceca.

#### **4.4. *Sperimentazioni cliniche con un medicinale autorizzato ma alla cui composizione sono state apportate modifiche (principio attivo)***<sup>17</sup>.

Determinate modifiche alla composizione del prodotto possono verificarsi durante il ciclo di vita del medicinale e vengono gestite tramite una procedura di variazione senza dover generare dati di studi clinici (ad esempio cambiamenti nelle materie prime o negli eccipienti). Questi cambiamenti non richiedono una valutazione nell'ambito del quadro sugli OGM.

---

<sup>16</sup> Il modello per la sintesi delle notifiche deve essere previsto nel caso di presentazione delle domande nelle seguenti giurisdizioni: Belgio, Cipro, Croazia, Repubblica ceca, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Romania, Slovenia, Spagna o Norvegia.

<sup>17</sup> Si noti che determinate modifiche alla composizione del medicinale possono rendere necessaria la presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio separata, poiché la nuova composizione può essere considerata un medicinale diverso. Tuttavia, questa circostanza non è ulteriormente approfondita poiché non rientra nell'ambito di applicazione del presente documento.

Tuttavia, è possibile che siano realizzate sperimentazioni cliniche per confermare il profilo di sicurezza o efficacia di un medicinale autorizzato a seguito di un cambiamento nella composizione dello stesso e, in tali casi, è possibile che si renda necessaria una valutazione ai sensi del quadro sugli OGM. I seguenti scenari sono forniti a scopo illustrativo:

- se la sperimentazione clinica è volta a confermare il profilo di efficacia o sicurezza del medicinale autorizzato in seguito a un cambiamento nel vettore, tale sperimentazione deve essere valutata per intero nell'ambito del quadro sugli OGM;
- se la sperimentazione clinica è volta a testare un nuovo sistema di incapsulamento della sostanza attiva, è possibile adottare un approccio simile a quello descritto al punto 4.3.

## **5. I medicinali costituiti da plasmidi sono soggetti al quadro sugli OGM?**

*L'interpretazione fornita nella presente sezione è stata approvata da Austria, Belgio, Cipro, Repubblica ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Spagna, Svezia, Regno Unito e Norvegia.*

*Si noti che l'interpretazione fornita in questa sezione è stata approvata anche dal comitato per le terapie avanzate ("CAT"). Pertanto, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio degli ATMP costituiti da plasmidi e che sono presentate all'Agenzia europea per i medicinali, di norma, non saranno considerate come riguardanti medicinali contenenti OGM o da essi costituiti, come di seguito illustrato.*

I plasmidi non sono organismi e gli esseri umani non sono disciplinati dalle norme sugli OGM<sup>18</sup>. Ne consegue che un medicinale per uso umano costituito da uno o più plasmidi non rientra nell'ambito di applicazione del quadro sugli OGM, anche se modifica il genoma del paziente.

Si sottolinea che quanto sopra è applicabile solo se il medicinale per uso umano non contiene altri elementi che giustificano la valutazione nell'ambito del quadro sugli OGM. Ad esempio, un plasmide che ospita un ceppo virale geneticamente modificato sarebbe soggetto al quadro sugli OGM.

## **6. I medicinali contenenti cellule umane geneticamente modificate o da esse costituiti sono soggetti al quadro sugli OGM?**

### **6.1. Cellule umane geneticamente modificate con vettori virali**

*L'interpretazione fornita nella presente sezione è stata approvata da Austria, Belgio, Croazia, Cipro, Repubblica ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito e Norvegia.*

*Si noti che l'interpretazione fornita in questa sezione è stata approvata anche dal CAT. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio degli ATMP costituiti da cellule umane geneticamente modificate con vettori virali e che sono presentate all'Agenzia europea per i medicinali saranno pertanto valutate dal CAT.*

Le cellule umane non possono proliferare nell'ambiente in quanto possono sopravvivere solo all'interno del corpo umano o in condizioni di coltura in vitro. Tuttavia, i virus usati per modificare le cellule umane sono organismi che potrebbero proliferare nell'ambiente. Pertanto, le cellule umane sperimentali geneticamente modificate con vettori virali devono

<sup>18</sup> Cfr. l'articolo 2, paragrafo 2, della direttiva 2001/18/CE.

essere disciplinate nell'ambito del quadro giuridico sugli OGM, concentrando la valutazione delle stesse sul vettore virale.

Gli sviluppatori di ATMP sono invitati a consultare la buona pratica sulla valutazione degli aspetti relativi agli OGM nell'ambito di sperimentazioni cliniche con cellule umane geneticamente modificate mediante vettori retro-lentivirali.

## **6.2. Cellule umane geneticamente modificate con plasmidi**

*L'interpretazione fornita nella presente sezione è stata approvata da Belgio, Cipro, Repubblica ceca, Danimarca, Francia, Grecia, Ungheria, Irlanda, Lussemburgo, Malta, Polonia, Portogallo, Romania, Spagna, Svezia e Regno Unito.*

*Si noti che l'interpretazione fornita nella presente sezione è stata approvata anche dal CAT. Pertanto, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio degli ATMP costituiti da cellule umane geneticamente modificate con plasmidi non integrativi e non replicativi e che sono presentate all'Agenzia europea per i medicinali non saranno ritenute contenenti OGM o da essi costituite, a meno che il plasmide non contenga il genoma di una sequenza virale completa.*

I medicinali sperimentali costituiti da cellule umane geneticamente modificate con plasmidi non integrativi e non replicativi non sono considerati OGM, a condizione che il plasmide non contenga una sequenza virale completa.

## Allegato

<b>MODULO DI PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA DA UTILIZZARE IN CASO DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE CON MEDICINALI AUTORIZZATI</b>
---

<i>Il presente modulo può essere usato per la presentazione delle domande nelle giurisdizioni di: Austria, Belgio, Cipro, Croazia, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Lussemburgo, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna, Regno Unito e Norvegia.</i>
---

### SEZIONE 1 – INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

#### 1.1. Identificazione del richiedente

<b>Nome dell'organizzazione:</b>	
<b>Indirizzo:</b>	
<b>Persona da contattare:</b>	
<b>Numero di telefono:</b>	
<b>Indirizzo e-mail:</b>	

#### 1.2. Identificazione dello sponsor (se diverso dal richiedente)

<b>Nome dell'organizzazione:</b>	
<b>Indirizzo:</b>	
<b>Persona da contattare:</b>	
<b>Numero di telefono:</b>	
<b>Indirizzo e-mail:</b>	

### 1.3. Informazioni sulla sperimentazione clinica

#### a) Informazioni generali sulla sperimentazione clinica

<b>Numero EudraCT (se disponibile):</b>	
<b>Obiettivo dello studio:</b>	
<b>Date previste di inizio e fine:</b>	
<b>Numero di soggetti che prenderanno parte allo studio:</b>	
<b>Indicare se è stata presentata o se è prevista la presentazione di una domanda relativa allo stesso medicinale sperimentale in altri Stati membri del SEE. In caso affermativo, specificare i paesi interessati:</b>	

#### b) Luogo (o luoghi) di svolgimento dello studio previsto:

*Il richiedente deve fornire informazioni sui siti ubicati nel paese di presentazione della domanda. Oltre al luogo di svolgimento delle attività cliniche<sup>19</sup>, è necessario indicare il luogo (o i luoghi) dei laboratori<sup>20</sup> in cui si svolgono le attività con OGM alle condizioni previste per la presente domanda di autorizzazione (ad esempio il luogo di conservazione del medicinale sperimentale, o il luogo di conservazione di campioni provenienti da soggetti in sperimentazione clinica che contengono OGM).*

<b>Nome dell'organizzazione:</b>	
<b>Indirizzo:</b>	
<b>Persona da contattare:</b>	
<b>Numero di telefono:</b>	
<b>Indirizzo e-mail:</b>	
<b>Attività programmate:</b>	
<b>Livello di</b>	

<sup>19</sup> Non è necessario indicare la posizione del sito (o dei siti) in cui si svolgono la donazione, l'approvvigionamento e i test sulle cellule dei donatori.

<sup>20</sup> Non è necessario enumerare i laboratori che eseguono analisi diagnostiche di routine.

<b>confinamento:</b>	
<b>Nome e recapito del responsabile:</b> <sup>21</sup>	

<b>Nome dell'organizzazione:</b>	
<b>Indirizzo:</b>	
<b>Persona da contattare:</b>	
<b>Numero di telefono:</b>	
<b>Indirizzo e-mail:</b>	
<b>Attività programmate:</b>	
<b>Livello di confinamento:</b>	
<b>Nome e recapito del responsabile</b>	

*(Il richiedente deve completare tutte le tabelle pertinenti)*

---

<sup>21</sup> Il responsabile è la persona incaricata della supervisione e della sicurezza di cui all'allegato V della direttiva 2009/41/CE, oppure il ricercatore responsabile di cui all'allegato IIIA della direttiva 2001/18/CE.

## SEZIONE 2 – INFORMAZIONI SUL MEDICINALE SPERIMENTALE

### 2.1. Caratterizzazione del medicinale sperimentale finito

#### a) Informazioni generali

<b>Descrizione del medicinale finito</b>	Prodotti a base di cellule:	<p>Autologo <input type="checkbox"/></p> <p>Allogenico <input type="checkbox"/></p> <p>Xenogenico <input type="checkbox"/></p> <p>Se xenogenico, specificare le specie di origine: .....</p> <p>Specificare il tipo di cellule (ad esempio cellule staminali ematopoietiche, ecc.): .....</p>
	Terapia genica:	<p>Terapia genica in vivo <input type="checkbox"/></p> <p>Terapia genica ex vivo<sup>22</sup> <input type="checkbox"/></p>
		<p><b>Vettore virale usato:</b></p> <p>Retrovirus <input type="checkbox"/></p> <p>Lentivirus <input type="checkbox"/></p> <p>AAV <input type="checkbox"/></p> <p>Altri. Spiegare: .....</p>
		<p>I vettori usati sono competenti per la replicazione?</p> <p>Sì <input type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p>
Prodotto a base di batteri:	<p>Descrivere le specie e il ceppo: .....</p>	
<b>Forma farmaceutica:</b>		
<b>Modalità di somministrazione:</b>		

<sup>22</sup> Per le cellule geneticamente modificate, è necessario compilare anche la sezione sui prodotti a base di cellule.

**b) Informazioni sull'autorizzazione all'immissione in commercio**

<b>Data di autorizzazione della Commissione europea</b>	
<b>Numero di autorizzazione all'immissione in commercio</b>	
<b>RCP</b> <i>Il richiedente deve fornire la versione più aggiornata dell'RCP.</i>	

**SEZIONE 3 – INFORMAZIONI SUI RISCHI**

Il richiedente ritiene che la conduzione della sperimentazione clinica oggetto della presente domanda comporta rischi che non rientrano nella valutazione del rischio ambientale dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Sì  Se spuntato, vai alla sezione 3.1.

No  Se spuntato, vai alla sezione 3.2.

**3.1. Nuovi rischi identificati.**

*Il richiedente deve fornire una descrizione dei nuovi rischi identificati. In caso di nuovi rischi, misure di minimizzazione del rischio. Inoltre, se la domanda è destinata a Belgio, Cipro, Croazia, Repubblica ceca, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Romania, Slovenia, Spagna o Norvegia, è necessario fornire anche un modello per la sintesi delle notifiche.*

<b>Rischio (o rischi) identificato</b>	<b>Misura (o misure) di minimizzazione del rischio</b>

**3**

**.2. Nessun nuovo rischio identificato.**

*Il richiedente deve fornire una giustificazione del motivo per cui ritiene che la realizzazione della sperimentazione clinica non comporti rischi diversi da quelli già valutati nel contesto della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio.*

--

