

# **La nuova normativa sull'impiego confinato di microorganismi geneticamente modificati (MOGM)**

## **Introduzione**

Con Decreto Legislativo 12 aprile 2001, n. 206, viene data attuazione in Italia alla direttiva 98/81/CE, che modifica la precedente Direttiva 90/219/CE sull'impiego confinato di MOGM.

Il nuovo decreto supera, abrogandolo, il Decreto Legislativo 3 Marzo 1993 n. 91, che recepiva la precedente direttiva. In quel che segue viene dato conto della nuova normativa e degli obblighi che essa impone, ed illustra i formulari predisposti per le notifiche (appendici 1-4). Vengono infine analizzate le variazioni rispetto alla situazione antecedente l'entrata in vigore del D. L.vo 206/01.

## **1. Campo di applicazione**

Ricadono sotto la nuova normativa (come nel passato) tutte le attività che implicano l'uso di MOGM, inclusa la semplice conservazione (stoccaggio) di ceppi o linee cellulari. Sono esclusi dal campo di applicazione i microorganismi modificati con tecniche di mutagenesi tradizionale e MOGM ottenuti tramite autoclonazione (self-cloning), purché non patogeni per uomo, animali o piante.

Per microorganismo si intende ogni entità microbiologica (inclusi i virus e le cellule animali o vegetali in coltura) capace di replicarsi o di trasferire geni. Ricadono quindi nell'ambito della normativa vettori virali, pur se difettivi per la replicazione, proposti per terapia genica.

A livello comunitario è prevista una procedura per giungere alla compilazione di un elenco di MOGM che -soddisfacendo a restrittivi criteri di sicurezza- saranno esclusi dal campo di applicazione della direttiva 98/81/CE. Sono inoltre esclusi gli MOGM che siano stati immessi sul mercato secondo la parte C della Direttiva 90/220/CE o secondo normative a questa equivalenti sotto il profilo della valutazione di impatto ambientale (es.: i prodotti medicinali contenenti MOGM approvati dall'EMEA con procedura centralizzata).

## **2. Autorità competente**

Il D. L.vo 206/01 identifica l'Autorità competente a livello nazionale, menzionata nella Direttiva 98/81/CE, con il Ministero della sanità, presso il quale viene istituita una

commissione interministeriale di valutazione in cui sono rappresentati i Ministeri dell'ambiente, delle politiche agricole e forestali, del lavoro e previdenza sociale, dell'industria, commercio e artigianato, dell'interno, dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, e della Conferenza Stato/Regioni. Fanno inoltre parte della Commissione di valutazione esperti dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, dell'Agenzia nazionale per la protezione ambientale e dell'Agenzia nazionale per la protezione civile.

### **3. Notifiche**

Il decreto legislativo 206/01 prevede un regime di notifica e autorizzazione per gli impieghi confinati che ricadono nel suo campo di applicazione e per gli impianti ove si intende mettere in atto tali impieghi. Tutte le notifiche, sia di impiego che di impianto, devono essere presentate al Ministero della sanità, Direzione Generale della Prevenzione, Via della Sierra Nevada 60, 00144, Roma. Le notifiche di impianto devono essere inviate per conoscenza anche alla Regione o Provincia autonoma interessata.

#### **3.1 La valutazione dell'impiego**

Elemento essenziale per la preparazione di una notifica di impiego è la valutazione della classe dell'impiego confinato che si intende eseguire (art. 5 del D. L.vo 206/01). In analogia con i gruppi di rischio 1-4 previsti dal D. L.vo 626/94, sono infatti previste quattro classi di impiego, definite sulla base del livello di contenimento necessario a proteggere la salute umana e l'ambiente dai possibili rischi connessi con l'uso del particolare MOGM. Si noti che mentre a norma del D. L.vo 626/94 si classificano in gruppi di rischio gli agenti biologici, ed è fornita nell'allegato XI allo stesso decreto, una lista positiva di tutti i patogeni umani conosciuti con l'assegnazione al relativo gruppo di rischio, qui l'oggetto della classificazione non sono gli MOGM (né è pensabile una elencazione dei possibili MOGM) bensì gli impieghi previsti. E' compito del notificante quello di valutare -seguendo le linee indicate nell'allegato III al D. L.vo 206/01- quali sono le misure di contenimento minime adeguate al caso, scegliendole tra i quattro progressivi livelli di contenimento specificati nell'allegato IV allo stesso decreto. E' il livello di contenimento adeguato a garantire la sicurezza che determina la classe dell'impiego confinato. Nel processo di valutazione, delineato nell'allegato III, si tiene conto anche della presenza o meno, nei pressi dell'impianto, di specie animali o vegetali suscettibili ad una eventuale azione patogena del MOGM.

E' chiaro che un impiego di una determinata classe potrà essere eseguito solo in un impianto che realizzi le corrispondenti misure di contenimento. Sarà cura dell'Autorità competente verificare la corrispondenza tra classe di impiego e livello di contenimento realizzato presso l'impianto proposto per la sua esecuzione, avendo anzitutto verificato la correttezza della classe proposta dal notificante sulla base della propria valutazione. Tale valutazione (e la conseguente scelta della classe da assegnare all'impiego) va argomentata per iscritto, e costituisce un documento che va conservato presso l'impianto. L'intero documento (nei casi di notifiche di impieghi di classe 3 o 4) od una sua sintesi (nel caso di notifiche di impieghi di classe 2) forma parte integrante ed essenziale della notifica di impiego.

### **3.2 La notifica di impianto**

In ordine di tempo, la prima notifica da presentare sarà quella relativa all'impianto, per la quale potrà essere utilizzato l'apposito modulo reperibile sul sito web. La notifica dovrà essere firmata e presentata al Ministero della sanità dal titolare dell'impianto, da identificarsi con il datore di lavoro ai sensi del D. L.vo 626/94 (e successive modificazioni). Essa contiene le informazioni relative all'impianto, come specificato nella parte A dell'allegato V al D. L.vo 206/01. Non contiene informazioni relative ai MOGM, che saranno contenute nelle notifiche di impiego, obbligatorie per impieghi di classe 2, 3 o 4. Solo per impieghi di classe 1, per i quali non è prevista ulteriore notifica, la notifica di impianto conterrà un riepilogo della valutazione di cui sopra, oltre ad informazioni sulla gestione dei rifiuti. Per tutti gli impieghi, inclusi quelli di classe 1, i documenti di valutazione completi saranno conservati presso l'impianto.

E' responsabilità del titolare dell'impianto informare il Ministero della sanità circa qualsiasi modifica delle informazioni contenute nella notifica di impianto, in modo che il relativo fascicolo esistente presso il Ministero risulti costantemente aggiornato. Fatti salvi gli aggiornamenti successivi, la notifica di impianto viene eseguita una sola volta, prima del primo impiego. Modifiche sostanziali dell'impianto richiederanno comunque la presentazione di una nuova notifica.

Per impianti destinati esclusivamente ad impieghi di classe 1 vige un regime di silenzio/assenso con un termine di 45 giorni, trascorsi i quali, in assenza di indicazioni contrarie, gli impieghi di classe 1 possono iniziare. Per gli impianti destinati ad impieghi di classi superiori è necessaria una esplicita autorizzazione scritta da parte del Ministero

della sanità, con i termini indicati nell'art. 7. Tali termini decorrono dalla data di ricevimento, da parte del Ministero della sanità, della notifica di impianto completa di attestato di pagamento della relativa tariffa (cfr. paragrafo 5) e si intendono sospesi durante i periodi in cui il Ministero è in attesa di ulteriori informazioni eventualmente richieste.

Nel caso di impianti destinati ad impianti di classe 4 è prevista (art. 11, commi 6 e 7) una procedura che mette in grado la popolazione interessata di esprimere preventivamente il proprio parere in merito alla richiesta di autorizzazione all'impianto.

### **3.3 La notifica di impiego**

La notifica di impiego di un determinato MOGM (con indicazione del microorganismo ricevente -o ospite-, del tipo di inserto e dell'eventuale vettore utilizzato) viene presentata dall'utilizzatore, figura da identificarsi con il responsabile scientifico e gestionale dell'impiego confinato. Si potrà trattare, ad esempio, del ricercatore che coordina l'attività di ricerca con il MOGM in questione (o analoga figura in campo industriale). E' a lui che compete la valutazione e la conseguente assegnazione dell'impiego confinato ad una delle 4 classi. La notifica, per l'inoltro della quale al Ministero della sanità si potrà utilizzare uno dei moduli reperibili sul sito web; dovrà essere vistata dal titolare dell'impianto, cui essa viene consegnata in copia, unitamente al documento di valutazione di cui sopra.

I moduli sono concepiti in modo da poter essere utilizzati per impieghi tra loro assai diversi, e non tutti i punti in essi contenuti si adatteranno ai singoli casi. Nel caso di impieghi di laboratorio implicanti MOGM disegnati per terapia genica, nei formulari si dovrà indicare la linea di packaging utilizzata come ricevente, il vettore virale (o il plasmide), se utilizzato, ed il gene terapeutico inserito. Per gli impieghi clinici di tali MOGM è stato predisposto un modulo separato .

Per quanto riguarda le autorizzazioni, solo per impieghi di classe 2 è previsto un regime di silenzio/assenso, con termine di 60 giorni. Se però sono già stati autorizzati presso lo stesso impianto impieghi di classe più elevata, gli impieghi di classe 2 possono iniziare subito dopo la notifica. Impieghi di classe 3 e 4 devono comunque attendere esplicita autorizzazione scritta, che il Ministero della sanità rilascerà entro 60 o 90 giorni, a seconda che presso l'impianto in cui si intende eseguirli siano già stati autorizzati o meno impieghi della stessa classe o di una classe superiore. Tutti i termini temporali decorrono dalla data di ricevimento, da parte del Ministero della sanità, della notifica di impiego completa di attestato di pagamento della relativa tariffa (cfr. paragrafo 5) e si intendono

sospesi durante i periodi in cui il Ministero è in attesa di ulteriori informazioni eventualmente richieste.

#### **4. Ulteriori obblighi dell'utilizzatore**

Per tutta la durata dell'impiego confinato, è responsabilità dell'utilizzatore (art 6, comma 1, lettera a) assicurarsi che siano pienamente applicate le misure di contenimento e le altre misure di protezione specificate in allegato IV per la classe assegnata all'impiego confinato, nonché conservare i quaderni (o i file) in cui vengono registrate le operazioni eseguite (art. 6, comma 1, lettera b).

L'utilizzatore dovrà inoltre riesaminare periodicamente (annualmente per impieghi di classe 3 e 4, almeno ogni 3 anni per impieghi di classe 1 e 2) la valutazione della classe di impiego e redigere un documento di riesame che dovrà essere consegnato al titolare dell'impianto. Altrettanto avviene nelle occasioni indicate all'art. 6, comma 2. Per impieghi di classe 3 e 4, l'utilizzatore dovrà inviare al Ministero della sanità una relazione in proposito con cadenza annuale.

Come persona che segue il lavoro quotidiano e che è in grado di valutare le conseguenze di un eventuale rilascio accidentale di MOGM, al verificarsi di un incidente spetta all'utilizzatore informarne immediatamente, per iscritto, il Ministero della sanità (art. 16, comma 1). La comunicazione va estesa alle altre Autorità indicate nel medesimo comma nel caso in cui, in conseguenza dell'incidente, si verifichi un rilascio di MOGM al di fuori della zona utilizzata per l'impiego confinato.

#### **5. Tariffe**

Con Decreto del Ministro per la sanità 2 Maggio 2001 (G.U. del 5 Maggio 2001) vengono fissate le tariffe da versare all'atto della presentazione di ciascuna notifica. Perché la notifica inizi il suo iter di valutazione è necessario infatti che ad essa sia allegata ricevuta dell'avvenuto pagamento sul conto corrente postale 58299009 intestato alla sezione della tesoreria provinciale di Viterbo.

La tariffa è dovuta una sola volta per le diverse sezioni di uno stesso impianto, purché soddisfino alle condizioni specificate all'art. 4 del citato decreto ministeriale. Anche nel caso di impieghi di MOGM che sfruttano uno stesso sistema ospite/vettore per diversi inserti, o uno stesso sistema vettore/inserto in diversi ospiti, questi impieghi possono essere considerati parti di una stessa notifica di impiego, che pagherà una sola tariffa.

## **6. Disposizioni transitorie (art. 19)**

Tutti gli impianti e tutte le operazioni autorizzate dal Ministero della sanità precedentemente all'entrata in vigore del D. L.vo 206/01 dovranno essere oggetto di nuova notifica entro il 27.11.01 se si tratta di impianti, ed entro il 27.05.02 se si tratta di operazioni (impieghi) utilizzando la modulistica in appendice. Tale ri-notifica sarà soggetta al pagamento di tariffa in misura ridotta, come previsto dalla tabella allegata al D.M. 02.06.01.

## **7. Principali modifiche rispetto alla normativa precedente (D. L.vo 3.3.93 n. 91)**

Secondo la Direttiva 90/219/CE, recepita in Italia con il D. L.vo 91/93, la valutazione del rischio, riferita agli MOGM, divideva questi ultimi in due soli gruppi di rischio. In sostanza ricadevano nel gruppo I quegli MOGM per i quali non era da attendersi alcun rischio per la salute umana o per l'ambiente, nel gruppo II tutti gli altri. Non veniva indicato alcun criterio per scegliere, nel caso di MOGM di gruppo II, il livello di contenimento adeguato tra i tre presentati nel vecchio allegato IV. La discordanza di numerazione tra questi tre livelli (numerati da 1 a 3) e le analoghe misure di contenimento previste dal D. L.vo 626/94 (numerate da 2 a 4, in accordo con l'uso ormai internazionale delle sigle P1-P4) era spesso causa di notevole confusione.

Le operazioni con MOGM erano poi distinte in due tipi (A o B) a seconda che si trattasse di operazioni eseguite a scopo di insegnamento, ricerca o sviluppo o di operazioni industriali o commerciali. Operazioni di tipo A o B erano soggette a procedure distinte: ad esempio era richiesta una notifica per operazioni di tipo IB ma non per operazioni di tipo IA. La distinzione tra A e B, di fatto non basata sull'entità del rischio, è scomparsa nella nuova direttiva.

Elementi presenti anche nella normativa precedente, ma trattati più estesamente e approfondita-mente nella nuova normativa, sono la valutazione del rischio, cui è dedicato il nuovo allegato III, ed i requisiti minimi che caratterizzano i vari livelli di contenimento (allegato IV). Tali requisiti minimi, più restrittivi dei precedenti (e di quelli previsti dal D. L.vo 626/94) fanno sì che un impianto già autorizzato, ad esempio, per il livello di contenimento 2 (di fatto un P3) possa non realizzare il nuovo livello 3. Di qui la necessità di ri-notifica di cui si è detto al precedente paragrafo 6 (Norme transitorie).