

## II

(Atti per i quali la pubblicazione non è una condizione di applicabilità)

## COMMISSIONE

## RACCOMANDAZIONE DELLA COMMISSIONE

del 29 luglio 1997

relativa agli aspetti scientifici delle informazioni a sostegno delle domande di autorizzazione all'immissione sul mercato di nuovi prodotti e nuovi ingredienti alimentari, della presentazione di queste informazioni e della preparazione delle relazioni di valutazione iniziale, in forza del regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(97/618/CE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

visto il regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 1997, sui nuovi prodotti e i nuovi ingredienti alimentari<sup>(1)</sup>, in particolare l'articolo 4, paragrafo 4,

considerando che, a tutela della salute pubblica, è necessario che i nuovi prodotti e i nuovi ingredienti alimentari siano sottoposti ad un'unica valutazione sulla loro sicurezza tramite una procedura comunitaria prima di essere immessi sul mercato nella Comunità;

considerando che delle raccomandazioni riguardanti gli aspetti scientifici delle informazioni necessarie a sostegno di una domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato di nuovi prodotti o nuovi ingredienti alimentari faciliteranno la preparazione di una domanda da parte degli operatori economici; che raccomandazioni riguardanti la presentazione di tali informazioni e la preparazione delle relazioni di valutazione iniziale da parte degli organismi competenti degli Stati membri faciliteranno la valutazione delle suddette domande;

considerando che il comitato scientifico dell'alimentazione umana ha formulato raccomandazioni sulle informazioni necessarie a sostegno delle domande di immissione sul mercato di nuovi prodotti e nuovi ingredienti alimentari, sulla presentazione di tali informazioni e sulla preparazione delle relazioni di valutazione iniziale delle domande;

considerando che attualmente l'esperienza in materia di valutazione dei nuovi prodotti e dei nuovi ingredienti è

limitata; che pertanto tutte le raccomandazioni in materia devono essere regolarmente riesaminate al fine di tenere conto di nuove informazioni scientifiche e delle attività delle organizzazioni internazionali pertinenti;

considerando che gli Stati membri sono stati consultati circa la presente raccomandazione nel quadro del comitato permanente dell'alimentazione umana,

RACCOMANDA QUANTO SEGUE:

1. Nella preparazione di una domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato di nuovi prodotti e nuovi ingredienti alimentari gli operatori economici dovrebbero seguire le raccomandazioni riguardo agli aspetti scientifici delle informazioni necessarie a sostegno delle domande di immissione sul mercato di nuovi prodotti e nuovi ingredienti alimentari, di cui all'allegato I.
2. Gli operatori economici dovrebbero assicurare che le informazioni necessarie a sostegno delle domande di cui al punto 1 siano presentate in conformità con le raccomandazioni di cui all'allegato II.
3. Gli Stati membri dovrebbero assicurare che le relazioni iniziali di valutazione preparate dai rispettivi organismi competenti in materia in conformità dell'articolo 6, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 258/97 siano preparate in conformità delle raccomandazioni di cui all'allegato III.

Fatto a Bruxelles, il 29 luglio 1997.

*Per la Commissione*

Martin BANGEMANN

*Membro della Commissione*

<sup>(1)</sup> GU L 43 del 14. 2. 1997, pag. 1.

## ALLEGATO

## PARTE I

**RACCOMANDAZIONI CONCERNENTI GLI ASPETTI SCIENTIFICI DELLE INFORMAZIONI  
NECESSARIE A SOSTEGNO DELLE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE SUL  
MERCATO DI NUOVI PRODOTTI E NUOVI INGREDIENTI ALIMENTARI**

## INDICE

	<i>Pagina</i>
1. Introduzione .....	4
2. Categorie di nuovi prodotti e ingredienti alimentari individuate nel regolamento (CE) n. 258/97	4
3. Fondamenti della valutazione dei nuovi prodotti e ingredienti alimentari .....	5
3.1. Osservazioni generali .....	5
3.2. Organismi geneticamente modificati (OGM) .....	5
3.3. Equivalenza sostanziale .....	5
3.4. Analisi della composizione .....	6
3.5. Assunzione .....	6
3.6. Aspetti nutrizionali dei test di tossicità sugli animali .....	6
3.7. Requisiti tossicologici .....	7
3.8. Impatto dei nuovi prodotti alimentari sulla nutrizione umana .....	7
3.9. Nuovi microrganismi utilizzati nei prodotti alimentari .....	7
3.10. Potenziale allergenico .....	8
3.11. Valutazione dei geni marcatori .....	8
4. Classificazione scientifica dei nuovi prodotti alimentari in vista della valutazione della loro sicurezza .....	9
Classe 1: Prodotti chimici puri o composti semplici non derivati da fonti geneticamente modificate .....	9
Classe 2: Nuovi prodotti complessi non derivati da fonti geneticamente modificate .....	9
Classe 3: Vegetali geneticamente modificati e loro prodotti .....	9
Classe 4: Animali geneticamente modificati e loro prodotti .....	10
Classe 5: Microrganismi geneticamente modificati e loro prodotti .....	10
Classe 6: Alimenti prodotti mediante un nuovo processo .....	10
5. Identificazione delle informazioni essenziali necessarie alla valutazione della sicurezza di un nuovo prodotto alimentare .....	10
I. Specifiche del nuovo prodotto alimentare .....	11
II. Effetti del processo produttivo applicato al nuovo prodotto alimentare .....	11
III. Precedenti utilizzazioni dell'organismo come fonte di nuovi prodotti alimentari .....	11
IV. Effetti della modifica genetica sulle proprietà dell'organismo ospite .....	12
V. Stabilità genetica dell'OGM utilizzato come fonte del nuovo prodotto alimentare .....	13
VI. Specificità dell'espressione del materiale genetico nuovo .....	13
VII. Trasferimento di materiale genetico a partire da un OGM .....	13

	<i>Pagina</i>
VIII. Capacità dei microrganismi geneticamente modificati di sopravvivere nell'intestino umano e colonizzarlo .....	13
IX. Livelli di assunzione ed uso previsti per il nuovo prodotto alimentare .....	13
X. Informazioni date da precedenti esposizioni dell'uomo al nuovo prodotto alimentare o alla sua fonte .....	13
XI. Informazioni di ordine nutrizionale sul nuovo prodotto alimentare .....	14
XII. Informazioni di ordine microbiologico sul nuovo prodotto alimentare .....	14
XIII. Informazioni di ordine tossicologico sul nuovo prodotto alimentare .....	14
6. Riesame delle raccomandazioni .....	15
7. Bibliografia .....	15
8. Glossario .....	16
Tabella I Corrispondenza fra la classificazione del regolamento relativo ai nuovi prodotti e ingredienti alimentari e la suddivisione in classi definita dal comitato scientifico dell'alimentazione umana .....	17
Tabella II Tabella dei protocolli da seguire per ciascuna classe di nuovi prodotti alimentari ...	18
Protocolli da I a XIII .....	19

## 1. INTRODUZIONE

Nel momento in cui si modificano i metodi di commercializzazione, produzione o trasformazione degli alimenti o si introducono nuovi ingredienti, vanno prese in esame le implicazioni per la sicurezza del consumatore ed il valore nutritivo; è dunque necessario disporre di informazioni che coprano questi due argomenti sotto tutti gli aspetti. In tutto il mondo oggi si affronta il problema della sicurezza alimentare in relazione ai nuovi prodotti: l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici (OCSE) ed altri organismi nazionali ed internazionali stanno analizzando il problema della sicurezza dei nuovi prodotti alimentari sia nel generale che nello specifico. Esiste del resto un'ampia bibliografia (cfr. capitolo 7) che descrive gli approcci e i progressi al riguardo.

Nel quadro dell'elaborazione del regolamento sui nuovi prodotti e i nuovi ingredienti alimentari, la Commissione europea ha chiesto al comitato scientifico dell'alimentazione umana di formulare delle raccomandazioni relative agli aspetti scientifici dei seguenti punti:

- I) le informazioni di supporto necessarie per la presentazione di una richiesta di commercializzazione dei nuovi prodotti e ingredienti alimentari,
- II) le modalità di presentazione di tali informazioni,
- III) l'elaborazione delle relazioni di valutazione iniziali.

La presente relazione riguarda il punto I.

## 2. CATEGORIE DI NUOVI PRODOTTI E INGREDIENTI ALIMENTARI INDIVIDUATE NEL REGOLAMENTO (CE) N. 258/97

Conformemente al regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 1997, sui nuovi prodotti e i nuovi ingredienti alimentari<sup>(1)</sup> (in prosieguo: «il regolamento»), esso si applica all'immissione sul mercato di prodotti e ingredienti alimentari non ancora utilizzati in misura significativa per il consumo umano nella Comunità che rientrano in una delle seguenti categorie:

- a) prodotti e ingredienti alimentari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati ai sensi della direttiva 90/220/CEE del Consiglio<sup>(2)</sup>;
- b) prodotti e ingredienti alimentari prodotti a partire da organismi geneticamente modificati, ma che non li contengono;
- c) prodotti e ingredienti alimentari con una struttura molecolare primaria nuova o volutamente modificata;
- d) prodotti e ingredienti alimentari costituiti o isolati a partire da microrganismi, funghi o alghe;
- e) prodotti e ingredienti alimentari costituiti o isolati da vegetali e ingredienti alimentari isolati da animali, esclusi i prodotti e gli ingredienti alimentari ottenuti mediante pratiche tradizionali di moltiplicazione o di riproduzione il cui uso alimentare sicuro è ben documentato;
- f) prodotti e ingredienti alimentari sottoposti ad un processo di produzione non generalmente utilizzato, per i quali tale processo comporti un cambiamento significativo della composizione o della struttura del prodotto o ingrediente alimentare che si ripercuote sul valore nutritivo, sul metabolismo o sul tenore di sostanze indesiderabili.

Il presente regolamento non si applica agli additivi alimentari disciplinati dalla direttiva 89/107/CEE del Consiglio<sup>(3)</sup>; agli aromi destinati ad essere utilizzati nei prodotti alimentari disciplinati dalla direttiva 88/388/CEE del Consiglio<sup>(4)</sup>; ai solventi da estrazione impiegati nella preparazione dei prodotti alimentari disciplinati dalla direttiva 88/344/CEE del Consiglio<sup>(5)</sup>.

<sup>(1)</sup> GU L 43 del 14. 2. 1997, pag. 1.

<sup>(2)</sup> GU L 117 dell'8. 5. 1990, pag. 15.

<sup>(3)</sup> GU L 40 dell'11. 2. 1989, pag. 27.

<sup>(4)</sup> GU L 184 del 15. 7. 1988, pag. 61.

<sup>(5)</sup> GU L 157 del 24. 6. 1988, pag. 28.

### 3. FONDAMENTI DELLA VALUTAZIONE DEI NUOVI PRODOTTI E INGREDIENTI ALIMENTARI

#### 3.1. Osservazioni generali

Gli alimenti sono generalmente costituiti da un complesso insieme di macrocomponenti e microcomponenti che, fornendo energia e nutrimento, contribuisce al benessere degli esseri umani. Tradizionalmente li si è sempre considerati prodotti naturali, benefici e necessari, né si è mai avvertita l'esigenza di metterne in discussione la sicurezza o il valore nutritivo; tale atteggiamento si riflette negli approcci normativi nei confronti della sicurezza alimentare, che si incentrano sugli additivi, sugli strumenti di trasformazione e sugli agenti patogeni di origine naturale o industriale; gli alimenti in se stessi, invece, non sono finora stati sottoposti ad una valutazione sistematica delle caratteristiche nutrizionali e tossicologiche, salvo rari casi in cui si sono rilevati effetti tossici acuti per l'uomo (vedi solanina, glicosidi cianoforici) o in cui lo studio sugli animali o l'esperienza sull'uomo suggeriscono effetti nocivi di alcuni materiali alimentari allo stato grezzo (vedi farina di soia). Ciò non significa che non si siano svolte analisi nutrizionali di singoli alimenti o di diete complete, ma piuttosto che queste non fungono da base per la valutazione della sicurezza dei singoli alimenti. Gli additivi alimentari, invece, sono ammessi nei prodotti solo a seguito di approfondita analisi tossicologica.

È noto che alcuni alimenti contengono composti tossici, tra cui agenti mutageni e cancerogeni, e che l'eziologia di talune patologie croniche dell'uomo rimanda ad elementi dietetici. Ma sebbene sia riconosciuto che gli effetti nocivi della dieta sulla salute dipendono dai modelli di assunzione alimentare, non si conoscono con precisione i meccanismi di tale correlazione. È possibile che alcune patologie siano dovute alla costante esposizione ad un componente degli alimenti tradizionali. Fino a poco tempo fa si è dedicata scarsa attenzione a questa ipotesi o al possibile ruolo dei fattori modificanti degli effetti tossici (ad es. degli anticarcinogeni) che sono per natura presenti nei cibi.

La valutazione della sicurezza degli alimenti, ivi compresi i prodotti e gli ingredienti alimentari nuovi, pone una serie di sfide scientifiche: i metodi di analisi tossicologica convenzionali non possono essere applicati agli alimenti, in quanto questi presentano difficoltà diverse da quelle che si riscontrano nella sperimentazione in vivo e in vitro di additivi e agenti patogeni; nello studio dell'alimentazione animale, ad esempio, la quantità di prodotto che deve essere incorporata nella dieta senza perturbare l'equilibrio nutrizionale si basa su fattori di sicurezza che sarebbero del tutto inappropriati per la valutazione e gestione del rischio di prodotti destinati all'alimentazione umana. Inoltre i tradizionali studi di metabolismo e farmacocinetica non sono direttamente applicabili a composti complessi come gli alimenti. L'applicazione agli alimenti dei test di mutagenicità e degli altri test in vitro presuppone tecniche speciali e particolare cautela nell'interpretazione dei risultati.

Per la verifica e la valutazione della sicurezza dei prodotti e dei principali ingredienti alimentari è quindi necessario sviluppare metodi alternativi. La strategia che permetterà di combinare gli aspetti nutrizionali e quelli tossicologici dovrà estendersi da iniziali test in vivo e in vitro a studi su modelli animali ed eventualmente sugli esseri umani.

#### 3.2. Organismi geneticamente modificati (OGM)

La direttiva 90/219/CEE del Consiglio<sup>(1)</sup> e la direttiva 90/220/CEE, modificata dalla direttiva 94/15/CE della Commissione<sup>(2)</sup>, stabiliscono quali informazioni sia necessario fornire per garantire la sicurezza dell'uso confinato di microrganismi geneticamente modificati (MGM) e la sicurezza dell'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati (OGM) rispettivamente. Il disposto di tali direttive si applica altresì agli OGM disciplinati dal regolamento UE sui nuovi prodotti o nuovi ingredienti alimentari e rispetta i requisiti minimi di informazione ai fini della valutazione della sicurezza dei nuovi prodotti alimentari. Le raccomandazioni qui esposte riguardano specificatamente gli aspetti relativi alla sicurezza dei prodotti alimentari ad uso umano.

#### 3.3. Equivalenza sostanziale

Il concetto di «equivalenza sostanziale» è stato introdotto dall'OMS e dall'OCSE in relazione agli alimenti prodotti con le moderne biotecnologie. Nell'accezione dell'OCSE l'equivalenza sostanziale consiste nell'utilizzare organismi esistenti, che sono già usati come alimenti o da cui si derivano alimenti, come pietra di

<sup>(1)</sup> GU L 117 dell'8. 5. 1990, pag. 1.

<sup>(2)</sup> GU L 103 del 22. 4. 1994, pag. 20.

paragone per valutare se un prodotto o un ingrediente nuovo o modificato ponga problemi di sicurezza per il consumo umano. Se si riscontra che un prodotto o un ingrediente alimentare nuovo è sostanzialmente equivalente ad uno esistente, lo si può trattare alla stregua di quest'ultimo in fatto di sicurezza, pur tenendo presente che il metodo dell'equivalenza sostanziale non corrisponde ad una valutazione della sicurezza o del valore nutritivo, ma è solo un'analisi comparativa di un potenziale prodotto nuovo e del suo omologo tradizionale.

Il principio di equivalenza sostanziale può essere esteso all'analisi dei prodotti alimentari derivati da fonti e da processi non convenzionali. In altre parole i nuovi prodotti sostanzialmente equivalenti sono paragonabili, in termini di sicurezza, ai loro omologhi convenzionali. Si può riscontrare un'equivalenza sostanziale per l'alimento nel suo complesso o per l'ingrediente che racchiude la «novità» introdotta, ovvero per l'alimento o l'ingrediente eccetto la «novità» introdotta. Se si riscontra che il nuovo prodotto alimentare non è sostanzialmente equivalente ad alcun prodotto o ingrediente alimentare, ciò non significa necessariamente che è dannoso, ma semplicemente che dovranno esserne esaminate le proprietà e la composizione specifiche.

L'esame dell'equivalenza sostanziale è un esercizio analitico che rientra nella valutazione della sicurezza di un prodotto alimentare nuovo rispetto ad un prodotto o ingrediente alimentare esistente. Esso contiene un elemento dinamico, in quanto la costante modifica del prodotto presuppone che la base comparativa evolva in modo tale che il prodotto più recente sia sempre paragonato all'ex-prodotto nuovo più adeguato anziché al suo omologo più tradizionale.

La comparazione potrà risultare semplice o lunga e complessa, a seconda dell'esperienza e della natura del nuovo prodotto considerato. Sarà necessario adottare approcci tecnici diversi a seconda che si stabilisca l'equivalenza sostanziale di animali, vegetali, microrganismi, ingredienti alimentari chimici o nuovi processi; tali approcci sono descritti in maggior dettaglio nella classificazione riportata nel seguito del documento.

#### 3.4. Analisi della composizione

Lo studio analitico della composizione dei nuovi prodotti è fondamentale non solo ai fini dell'equivalenza sostanziale, ma anche come base dell'analisi nutrizionale e tossicologica. I metodi applicati devono essere standardizzati e convalidati per garantire la qualità e la coerenza dei dati; le analisi e i dati presentati devono fondarsi su principi scientifici validi ed essere modellati in funzione della natura del nuovo alimento. Le indagini devono mirare soprattutto alla determinazione del contenuto di nutrienti essenziali (sia macrocostituenti che oligoelementi) e di eventuali fattori tossici o antinutritivi inerenti al prodotto o derivati dal processo di fabbricazione.

#### 3.5. Assunzione

L'immissione di un nuovo alimento nella dieta può comportare significativi cambiamenti del modello di consumo e influenzare così lo stato nutrizionale dell'uomo. Data la non prevedibilità di questo genere di fenomeni, la commercializzazione di un nuovo prodotto deve essere sempre accompagnata da un programma di monitoraggio, che tenga sotto controllo le modifiche delle condizioni di fabbricazione e trasformazione e gli effetti dell'eventuale sostituzione di altri alimenti o ingredienti nel regime alimentare. Se il monitoraggio rivela cambiamenti degli aspetti correlati alla sicurezza, si impone un riesame dell'accettabilità del nuovo prodotto.

#### 3.6. Aspetti nutrizionali dei test di tossicità sugli animali

Nel quadro di una valutazione globale è fondamentale interpretare con cautela gli eventuali effetti indesiderati osservati sugli animali e distinguere fra gli effetti tossici e quelli dovuti ad uno squilibrio nutrizionale nella dieta sperimentale. Vale a dire che la valutazione di un nuovo prodotto presuppone una stretta correlazione fra gli aspetti nutrizionali e tossicologici. Una conoscenza approfondita delle proprietà nutrizionali del prodotto (ad es. valore energetico, contenuto proteico, biodisponibilità degli oligoelementi), è la conditio sine qua non di qualsiasi serie di test tossicologici. Dovendo concepire uno studio sull'alimentazione animale, il dosaggio massimo deve corrispondere al massimo livello di immissione nella dieta ottenuto senza causare squilibri nutritivi, mentre il dosaggio minimo deve essere paragonabile al livello di consumo previsto per il regime alimentare umano.

Se si prevede un elevato livello di utilizzo e consumo, l'applicazione dei fattori di sicurezza solitamente usati per la valutazione della sicurezza e calcolati secondo il metodo tradizionale può rendere difficile l'elaborazione di studi su animali i cui livelli di consumo permettano di autorizzare l'uso umano ai livelli previsti. Per compensare l'impossibilità di utilizzare fattori di sicurezza adeguati, tutti gli studi di alimentazione animale cronica o subcronica devono essere integrati da studi sull'assorbimento e sul metabolismo negli animali ed eventualmente negli umani.

L'interpretazione scientifica olistica del complesso dei dati risultanti dalla valutazione della sicurezza, basata sull'analisi caso per caso, può ragionevolmente giustificare l'uso, per i prodotti alimentari nuovi, di fattori di sicurezza più bassi di quelli tradizionalmente usati nella valutazione della sicurezza.

### 3.7. Requisiti tossicologici

In linea di principio i requisiti tossicologici dei nuovi prodotti alimentari devono essere analizzati caso per caso; nello stabilire i dati tossicologici di volta in volta prescritti possono verificarsi tre casi:

- 1) è possibile stabilire un'equivalenza sostanziale con un prodotto o ingrediente alimentare tradizionale o accettato, nel qual caso non sono necessari ulteriori prove;
- 2) è possibile stabilire un'equivalenza sostanziale, ad eccezione di alcune caratteristiche specifiche del nuovo prodotto, nel qual caso le successive analisi devono incentrarsi appunto su tali caratteristiche;
- 3) non è possibile stabilire alcuna equivalenza; in tal caso la sicurezza del nuovo alimento o nutriente essenziale deve essere verificata mediante un adeguato approccio combinato nutrizionale-tossicologico.

Qualora sia impossibile stabilire un'equivalenza sostanziale con un omologo tradizionale, la valutazione della sicurezza deve non solo presupporre la conoscenza dell'identità, della struttura chimica e delle proprietà fisico-chimiche del nuovo prodotto, ma anche tener conto di altri aspetti, quali l'origine, la composizione, la potenziale assunzione in funzione dell'uso proposto nella dieta generale, la potenziale esposizione di gruppi di popolazione particolarmente vulnerabili, i probabili effetti della trasformazione. Quanto più è elevata l'esposizione dietetica prevista, tanto più esauriente deve essere il programma di test tossicologici.

### 3.8. Impatto dei nuovi prodotti alimentari sulla nutrizione umana

La valutazione globale deve tener conto delle implicazioni sul piano nutrizionale sia nel caso di livelli di assunzione normali o consueti, sia a livelli di consumo massimi. La valutazione si baserà su un approfondito studio della pertinente letteratura, sulle analisi della composizione, sulla comparazione ai fini dell'equivalenza sostanziale e all'occorrenza sui dati della ricerca su modelli animali. Se si prevede che il nuovo prodotto assuma un ruolo significativo nella dieta, dovranno essere forniti esaurienti dati relativi alla valutazione nutrizionale per l'uomo. Occorre inoltre esaminare approfonditamente le particolari caratteristiche fisiologiche ed esigenze metaboliche di alcuni gruppi, come lattanti, bambini, donne in gravidanza o in periodo di allattamento, anziani, pazienti affetti da malattie croniche (ad es. diabete mellito o malassorbimento).

Dovranno essere studiati gli effetti a lungo e a breve termine del consumo del nuovo alimento, raccogliendo le necessarie informazioni mediante un controllo combinato degli aspetti nutrizionali e di sicurezza nella fase successiva alla commercializzazione, e facendo in modo al contempo di leggere gli effetti in chiave di qualità nutrizionale (ad es. effetto a lungo termine dei sostituti dei grassi sul metabolismo delle vitamine liposolubili).

### 3.9. Nuovi microrganismi utilizzati nei prodotti alimentari

I microrganismi possono essere utilizzati per produrre alimenti, ingredienti o additivi alimentari. Molti sono da lungo tempo utilizzati in tutta sicurezza nella fermentazione degli alimenti; possono essere uccisi nel prodotto fermentato o consumati vivi con il prodotto fermentato.

Per definizione, i microrganismi che non sono tradizionalmente usati in Europa non possono avere un omologo sostanzialmente equivalente in Europa e devono quindi fare oggetto di un'analisi i cui criteri principali saranno: confinamento (ad es. limitati al fermento, vivi o uccisi nel processo); potenziale di colonizzazione dell'intestino dei mammiferi; potenziale tossigeno e patogeno nei mammiferi; applicazione o

meno di metodi di ingegneria genetica. Se si utilizzano modifiche genetiche, acquistano rilevanza le considerazioni sul potenziale trasferimento del materiale genetico dagli OGM di cui al capitolo 5, paragrafo VII.

La valutazione della sicurezza di un OGM deve tener conto dell'origine del materiale introdotto, ad es. vettori, elementi regolatori, geni estranei, geni marcatori e geni bersaglio. Vanno considerati due casi:

- il sistema omologo (autoclonazione) nel quale tutti gli elementi genetici interessati sono derivati da ceppi appartenenti alla stessa specie tassonomica,
- il sistema eterologo, nel quale l'organismo donatore degli elementi genetici appartiene ad una specie tassonomica diversa da quella del ricevente.

In linea generale è rilevante anche la stabilità segregazionale ed orizzontale dei costrutti. Per gli organismi autoclonati il concetto di equivalenza sostanziale potrà essere applicabile nella maggioranza dei casi. Nei sistemi eterologhi, devono essere prese in esame sia la sicurezza del prodotto genico in relazione ai suoi effetti sull'alimento, sia l'effetto del nuovo tratto sulle proprietà del microrganismo nell'alimento, e, dopo l'ingestione, sull'intestino. Occorre inoltre analizzare e valutare le implicazioni del trasferimento orizzontale del gene nell'intestino.

### 3.10. Potenziale allergenico

Occorre valutare la possibilità di potenziali reazioni allergiche a nuove proteine o ad altri costituenti del nuovo alimento. Come norma generale si deve testare la reattività immunologica di individui che reagiscono all'omologo alimentare tradizionale mediante esperimenti in vitro ed in vivo con il nuovo alimento. Questi ultimi potrebbero sollevare problemi di natura etica dei quali si deve tener conto. Se la nuova proteina è espressa da geni derivati da una fonte risaputamente associata ad un'allergia alimentare, si può sottoporre il siero di individui allergici ad una serie di test immunologici specifici, ad esempio il Western Blotting o il test di radioallergoassorbimento (RAST). Se l'esito dei test in vitro è negativo, si possono effettuare in vivo su queste persone test di sensibilizzazione cutanea o di stimolazione in doppio cieco con placebo, sotto controllo clinico. Tutti questi studi devono rispettare le regole ed i principi etici delle norme di buona pratica clinica e di buona pratica di laboratorio.

Vi sono alcuni fattori che possono fungere da indicatori del potenziale allergenico delle nuove proteine: una sequenza epitopa omologa a quella di allergeni noti, la stabilità termica, la sensibilità al pH, la digeribilità dalla proteasi gastrointestinale, quantità individuabili nel plasma e peso molecolare; ulteriori indicazioni possono provenire dai risultati delle prove precedenti alla commercializzazione e dall'eventuale verificarsi di casi di sensibilizzazione tra gli addetti alla trasformazione.

Per valutare il potenziale allergenico dei nuovi prodotti alimentari nell'uomo occorre un'impostazione nuova: all'attuale stato delle conoscenze, lo studio dell'allergenicità di un nuovo prodotto derivato da una fonte geneticamente modificata deve comprendere il potenziale allergenico del donatore e quello dell'organismo ricevente.

### 3.11. Valutazione dei geni marcatori

I geni marcatori sono utilizzati come «etichette» per identificare e selezionare le cellule vegetali o di microrganismi la cui trasformazione genetica è riuscita; solitamente essi non svolgono un ruolo vero e proprio nel prodotto finale o nel nuovo alimento. I geni marcatori maggiormente utilizzati attualmente, soprattutto nei vegetali, sono quelli che conferiscono resistenza agli antibiotici o maggior tolleranza agli erbicidi. Altri conferiscono tolleranza ai metalli pesanti o inducono una selezione fenotipica e biochimica. Le norme per la valutazione della sicurezza dei geni marcatori sono sostanzialmente le stesse che si applicano alla valutazione della sicurezza di qualsiasi gene estraneo.

La valutazione della sicurezza nel caso dei vegetali deve prendere in esame:

- il gene marcatore in se stesso ed il prodotto che esso codifica;
- i metodi di analisi e quantificazione del gene marcatore e dei prodotti che risultano dalla sua espressione negli alimenti;
- i potenziali effetti tossicologici e/o nutrizionali in relazione alla funzione del gene marcatore;
- il potenziale di trasferimento genico orizzontale ai microrganismi intestinali.



L'uso dei geni marcatori nei microrganismi, soprattutto quelli che conferiscono resistenza agli antibiotici, deve essere esaminato in relazione all'organismo ospitante, al confinamento biologico stabilito dal costruito genetico, alla possibilità di colonizzazione dell'intestino umano da parte di questi OGM e al rapporto esistente tra l'efficacia degli antimicrobici e la resistenza acquisita.

È lecito prevedere che sarà possibile redigere un elenco di geni marcatori sulla base dello studio dei loro effetti primari sull'organismo ospitante. I loro effetti secondari su questo dipenderanno, tra l'altro, dal punto di inserimento nel DNA ospitante, e dovranno fare oggetto di un'analisi caso per caso, sebbene non vi sia ragione di supporre che i geni marcatori abbiano un potenziale di effetti secondari maggiore di tutti gli altri geni introdotti.

#### 4. CLASSIFICAZIONE SCIENTIFICA DEI NUOVI PRODOTTI ALIMENTARI IN VISTA DELLA VALUTAZIONE DELLA LORO SICUREZZA

I prodotti e gli ingredienti alimentari che rientrano nel campo di applicazione del regolamento (CE) n. 258/97 sui nuovi prodotti e nuovi ingredienti alimentari sono estremamente eterogenei (cfr. capitolo 2). Al fine di facilitare la valutazione della sicurezza e del valore nutritivo, sono state identificate sei classi di nuovi prodotti, che differiscono per complessità e tipo di problemi da affrontare.

Ai fini delle presenti raccomandazioni, il termine «vegetali» comprende anche le alghe marine, il termine «animali» comprende le specie ittiche e i molluschi, il termine «microrganismi» comprende batteri, funghi (incluso il lievito) e microalghe (mentre virus e plasmidi esulano dal campo di applicazione del presente manuale).

##### Classe 1

###### **Prodotti chimici puri o composti semplici non derivati da fonti geneticamente modificate**

Questa classe comprende i prodotti e ingredienti alimentari costituiti da singole o più sostanze chimicamente definite, non ottenute a partire da vegetali, animali o microrganismi geneticamente modificati. Si distinguono due sottoclassi:

- 1.1. la fonte del nuovo prodotto ha dei precedenti di utilizzo alimentare nella Comunità;
- 1.2. la fonte del nuovo prodotto non è mai stata utilizzata nella Comunità.

##### Classe 2

###### **Nuovi prodotti complessi non derivati da fonti geneticamente modificate**

Questa classe comprende i nuovi prodotti complessi che costituiscono o sono ottenuti da fonti non geneticamente modificate, inclusi vegetali, animali e microrganismi non modificati utilizzati come prodotti o ingredienti alimentari (ad es. carboidrati complessi, lipidi, proteine o il gruppo di sostanze note come «fibre alimentari»). Si distinguono due sottoclassi:

- 2.1. la fonte del nuovo prodotto ha dei precedenti di utilizzo alimentare nella Comunità;
- 2.2. la fonte del nuovo prodotto non è mai stata utilizzata nella Comunità.

##### Classe 3

###### **Vegetali geneticamente modificati e loro prodotti**

I vegetali geneticamente modificati possono essere consumati direttamente senza essere trasformati, o dopo essere stati trasformati in prodotti e ingredienti alimentari contenenti prodotti chimici puri. Questa classe comprende tutti i prodotti e ingredienti alimentari di questo tipo e si suddivide in due sottoclassi:

- 3.1. la pianta ospitante che riceve la modifica genetica ha dei precedenti di utilizzo come prodotto o fonte alimentare nella Comunità in condizioni di preparazione e consumo paragonabili;
- 3.2. la pianta ospitante che riceve la modifica genetica non è mai stata utilizzata come prodotto o fonte alimentare nella Comunità in condizioni di preparazione e consumo paragonabili.

**Classe 4****Animali geneticamente modificati e loro prodotti**

Gli animali geneticamente modificati possono essere consumati direttamente senza essere trasformati, o dopo essere stati trasformati in prodotti e ingredienti alimentari contenenti prodotti chimici puri. Gli alimenti direttamente ottenuti da animali geneticamente modificati (ad es. uova o latte) possono essere consumati allo stato naturale o trasformati. Questa classe comprende tutti i prodotti e ingredienti alimentari di questo tipo e si suddivide in due sottoclassi:

- 4.1. l'animale ospitante che riceve la modifica genetica ha dei precedenti di utilizzo come prodotto o fonte alimentare nella Comunità in condizioni di preparazione e consumo paragonabili;
- 4.2. l'animale ospitante che riceve la modifica genetica non è mai stato utilizzato come prodotto o fonte alimentare nella Comunità in condizioni di preparazione e consumo paragonabili.

**Classe 5****Microorganismi geneticamente modificati e loro prodotti**

Nella produzione di alimenti o ingredienti alimentari possono essere utilizzati microrganismi geneticamente modificati vivi. Questa classe comprende tutti i nuovi prodotti costituiti o derivati da MGM, a prescindere dalla presenza di cellule vive nel prodotto alimentare all'atto del consumo. Si distinguono due sottoclassi:

- 5.1. il microrganismo ospitante che riceve la modifica genetica ha dei precedenti di utilizzo come prodotto o fonte alimentare nella Comunità in condizioni di preparazione e consumo paragonabili;
- 5.2. il microrganismo ospitante che riceve la modifica genetica non è mai stato utilizzato come prodotto o fonte alimentare nella Comunità in condizioni di preparazione e consumo paragonabili.

**Classe 6****Alimenti prodotti mediante un nuovo processo**

Questa classe comprende i prodotti e gli ingredienti alimentari che sono stati sottoposti ad un processo non comunemente usato nell'industria alimentare. Un nuovo processo di produzione alimentare può consistere ad esempio in un nuovo tipo di trattamento termico, in nuovi metodi di conservazione non termica, in nuovi processi di refrigerazione, congelamento o disidratazione dei prodotti o nell'applicazione di nuovi processi di catalizzazione enzimatica. Ai sensi del regolamento (CE) n. 258/97, il risultato è considerato un nuovo prodotto alimentare solo se il processo ha comportato una modifica della composizione o della struttura chimica del prodotto o ingrediente alimentare, che a sua volta influisce sul valore nutritivo, sul metabolismo o sul livello di sostanze indesiderabili.

Le correlazioni tra le classi descritte e la classificazione comunitaria su nuovi prodotti o nuovi ingredienti alimentari sono riportate alla tabella 1.

**5. IDENTIFICAZIONE DELLE INFORMAZIONI ESSENZIALI NECESSARIE ALLA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DI UN NUOVO PRODOTTO ALIMENTARE**

In questa sezione proponiamo dei protocolli atti ad identificare le informazioni che sarà necessario fornire per stabilire la sicurezza di ciascuna classe di nuovi prodotti. Nella consapevolezza tuttavia che non esiste un approccio formalistico capace di coprire in modo adeguato tutti i nuovi prodotti, tali protocolli vogliono essere puramente orientativi. Se si hanno a disposizione altre informazioni pertinenti, queste vanno presentate. D'altro canto, se si sceglie di omettere determinate informazioni da uno dei dossier richiesti dai protocolli, deve esserne fornita la giustificazione scientifica. Deve essere riferito l'esito di qualsiasi indagine concernente la valutazione della sicurezza.

La valutazione di un nuovo prodotto alimentare si incentra sull'innovazione propriamente detta. Gli agenti patogeni chimici o microbiologici dei nuovi prodotti non specificamente correlati all'innovazione non sono trattati nel presente documento. Analogamente, la presenza di tossine microbiche o agenti infettanti di natura microbica o virale non è pertinente se non è un effetto dell'innovazione.

L'identificazione delle informazioni essenziali per la valutazione si basa sulla suddivisione in sei classi riportata al capitolo 4. Dopo aver assegnato un nuovo prodotto ad una classe o sottoclasse, si stabilisce,

mediante la tabella II, quale dei protocolli da I a XIII debba essere consultato per fornire le informazioni necessarie a procedere alla valutazione nutrizionale e della sicurezza.

Le informazioni richieste da ciascun protocollo sono descritte in maggior dettaglio nel seguito:

### I. Specifiche del nuovo prodotto alimentare

L'origine e la composizione del nuovo prodotto devono essere specificate al fine di garantire la corrispondenza fra il prodotto testato/analizzato ed il prodotto da commercializzare. Tali specifiche devono comprendere i parametri più idonei a caratterizzare il prodotto dal punto di vista nutrizionale e della sicurezza.

I parametri comprendono la specie, il taxon e la composizione chimica, con particolare riguardo alle proprietà nutritive e alle eventuali implicazioni antinutrizionali o tossicologiche. L'identità tassonomica deve essere appurata facendo ricorso a principi documentati ed internazionalmente accettati; se tali principi non sono rispettati devono essere fornite delucidazioni.

Occorre fornire informazioni circa la disponibilità di materiale bibliografico specifico.

### II. Effetti del processo produttivo applicato al nuovo prodotto alimentare

In linea di principio questo protocollo si applica a tutti i nuovi prodotti sottoposti a trasformazione in fase di produzione. La descrizione tecnica deve essere sufficientemente dettagliata da permettere a) di distinguere tra i processi nuovi e quelli preesistenti; b) di prevedere se le possibilità che il processo apporti modifiche fisiche, chimiche e/o biologiche nell'alimento possano influire sui parametri nutrizionali, tossicologici e microbiologici del prodotto finale.

Le nuove tecnologie adottate devono essere analizzate dal punto di vista degli eventuali residui organici ed inorganici o degli agenti patogeni provenienti da macchine e attrezzature o da qualsiasi ausilio chimico, fisico o biologico utilizzato nel nuovo processo. Gli aspetti del processo di produzione rilevanti ai fini dei nuovi prodotti sono quelli che assicurano che il prodotto finale del processo in questione sia conforme alle specifiche fornite ai sensi del protocollo I.

I parametri igienici non fanno parte della valutazione dei nuovi prodotti alimentari, ma sono disciplinati dalla direttiva 93/43/CEE del Consiglio<sup>(1)</sup>.

La valutazione deve essere imperniata sul prodotto alimentare derivato dal nuovo processo sulla base di un'analisi caso per caso. L'obiettivo ultimo dell'analisi deve essere la valutazione del processo in senso lato, senza che vi sia bisogno di testare e valutare concretamente ogni possibile combinazione alimento/processo. Ciò equivale ad una strategia di più ampio respiro, in virtù della quale si selezionano dei rappresentanti di ciascuna classe di alimenti, trasformati mediante processi nuovi, e li si confrontano o a degli omologhi non trasformati o ad omologhi trasformati con metodi convenzionali.

### III. Precedenti utilizzazioni dell'organismo come fonte di nuovi prodotti alimentari

Ai fini delle presenti raccomandazioni la novità degli alimenti a base di vegetali, animali o microrganismi è definita in relazione ai prodotti alimentari disponibili in Europa. Se una specie o un taxon di vegetali, animali o microrganismi non è generalmente usata nel regime alimentare di nessuno degli Stati membri, la specie o il taxon sono considerati nuovi, ed è necessaria una descrizione completa per appurarne il futuro ruolo nell'alimentazione europea. Tale descrizione deve comprendere gli usi fatti del vegetale, animale, microrganismo o dei loro prodotti nel passato e nel presente, nell'alimentazione di altre regioni del mondo. Deve inoltre precisare:

- i metodi passati e presenti di ottenere materie prime e prodotti alimentari, ad esempio allevamento, raccolta, macello e cattura;
- le procedure di fermentazione e preparazione;

<sup>(1)</sup> GU L 175 del 19. 7. 1993, pag. 1.

- le condizioni di trasporto e stoccaggio;
- il ruolo tradizionale del prodotto nella dieta di regioni esterne alla Comunità.

#### IV. Effetti della modifica genetica sulle proprietà dell'organismo ospite

Le informazioni raccolte mediante questo protocollo sono incentrate sugli effetti della modifica genetica sulle proprietà dell'OGM rispetto a quelle dell'organismo ospitante. Si distingue fra effetti intenzionali ed involontari. Per quanto riguarda questi ultimi, particolare attenzione va dedicata agli eventuali impatti nutrizionali, tossicologici e microbiologici sugli alimenti.

##### *Vegetali geneticamente modificati*

I principi da applicare alla valutazione dei vegetali GM sono analoghi a quelli validi per i vegetali non geneticamente modificati e per i loro prodotti. La valutazione della sicurezza di un vegetale geneticamente modificato può essere più semplice di quella di un nuovo vegetale non geneticamente modificato, se l'organismo non modificato è un vegetale alimentare tradizionale e la modifica è avvenuta per mezzo di un processo di alterazione genetica ben definito. In tal caso la valutazione della sicurezza potrà limitarsi ai risultati della modifica genetica.

Se dalla modifica genetica si ottiene un nuovo fenotipo, devono essere definite e verificate le conseguenze di tale modifica sulla composizione del prodotto. Se per esempio un vegetale geneticamente modificato è concepito in modo da esprimere un insetticida naturale codificato da un gene proveniente da un altro organismo, ed è quindi divenuto resistente ad alcuni insetti, deve essere appurato il profilo tossicologico del componente insetticida introdotto. La sicurezza di questa modifica della composizione chimica può essere valutata mediante le normali procedure tossicologiche, e deve comprendere l'analisi del potenziale allergenico. Vanno inoltre presi in esame gli effetti secondari (o posizionali) dell'inserzione, in quanto la mutazione per inserzione o il riposizionamento genetico influenzano l'esito generale della modifica genetica. È essenziale conoscere la normale produzione di tossine del vegetale e degli effetti che questa subisce a seconda delle diverse condizioni di crescita e coltura cui il vegetale è soggetto, nonché sapere se il nuovo prodotto genico compaia nell'alimento finale. Lo stesso vale per le componenti nutrizionali importanti, soprattutto nel caso degli alimenti prodotti a partire da vegetali.

Le principali tappe della valutazione della sicurezza sono dunque le seguenti:

- caratterizzazione dell'organismo commestibile parentale;
- caratterizzazione, su scala molecolare, della natura della modifica genetica, compresa la posizione di inserimento, il numero di esemplari ed il livello di espressione biochimica;
- determinazione, nei limiti del possibile, di un'equivalenza sostanziale tra l'organismo commestibile parentale ed il nuovo derivato, mediante analisi chimica e fenotipica;
- qualora non sia possibile determinare l'equivalenza sostanziale, studi tossicologici convenzionali sulle sostanze chimiche specifiche che compaiono nell'alimento a seguito delle alterazioni fenotipiche, riguardanti sia il nuovo prodotto del nuovo gene o la sicurezza delle tossine naturali inerenti, ora presenti in diversa quantità; deve essere studiato anche il potenziale allergenico delle nuove componenti.

##### *Animali geneticamente modificati*

I principi generali definiti per la valutazione della sicurezza dei vegetali geneticamente modificati si applicano anche agli animali geneticamente modificati. La valutazione mirerà in primo luogo ad appurare l'eventuale equivalenza sostanziale tra l'organismo parentale e quello geneticamente modificato, concentrandosi sugli effetti primari e secondari del processo di modifica genetica. Per esempio, se la modifica è volta a trasformare le globuline del latte vaccino in un tipo più simile a quelle umane, devono essere valutate le nuove globuline. Un altro esempio è dato da un pesce geneticamente modificato in modo da produrre una proteina antisurgelazione. La sicurezza di questa modifica chimica può essere valutata con strategie tossicologiche convenzionali e non può esulare dall'analisi degli aspetti allergenici.

##### *Microrganismi geneticamente modificati*

Conformemente alle disposizioni applicabili ai vegetali ed agli animali geneticamente modificati, il microrganismo parentale oggetto della modifica genetica deve essere identificato a priori o come microrganismo già precedentemente utilizzato nella Comunità per la fermentazione alimentare in quanto commensale

intestinale umano non patogeno e biologicamente vantaggioso, o come organismo tradizionalmente usato per la produzione di alimenti, di additivi o di ausili tecnici, al fine di semplificare la procedura di valutazione. In tutti gli altri casi non basta valutare la modifica genetica, ma occorre valutare in quanto nuovo anche il microrganismo parentale.

#### V. Stabilità genetica dell'OGM utilizzato come fonte del nuovo prodotto alimentare

Il problema della stabilità genetica si ricollega al mantenimento della struttura e dell'ubicazione del materiale genetico introdotto ed all'espressione genica nell'OGM.

#### VI. Specificità dell'espressione del materiale genetico nuovo

Questo protocollo riguarda i fattori che intervengono nella regolazione dell'espressione dei geni, ad esempio la specificità organo/tessuto e le condizioni di repressione e attivazione.

#### VII. Trasferimento di materiale genetico a partire da un OGM

All'attuale stato delle conoscenze, il trasferimento di geni da OGM nell'intestino umano è previsto esclusivamente per i microrganismi. Il trasferimento genico orizzontale tra microrganismi è invece ormai affermato, e deve essere preso in considerazione in fase di valutazione della sicurezza dei prodotti alimentari. Un aspetto del confinamento biologico è il possibile trasferimento di materiale genetico da microrganismi geneticamente modificati alla microflora dell'intestino umano, aspetto che può essere affrontato in ambiente sperimentale, ad es. su modelli intestinali animali o isolati in vitro.

Per valutare le conseguenze del trasferimento genico per la sicurezza si deve tener conto della natura del gene e del suo prodotto, della frequenza del trasferimento e del livello di espressione nei microrganismi intestinali trasformati. Il trasferimento di geni da vegetali a microrganismi è teoricamente possibile, e le conseguenze di tale fenomeno devono essere prese in considerazione.

#### VIII. Capacità dei microrganismi geneticamente modificati di sopravvivere nell'intestino umano e colonizzarlo

La modifica genetica può facilitare la sopravvivenza del microrganismo durante il passaggio nell'intestino, e quindi la colonizzazione. Possono così verificarsi effetti antagonistici e sinergici sulla composizione della flora intestinale, che si ripercuotono sulla salute umana. Devono pertanto essere forniti dati sperimentali sulle proprietà specifiche dell'OGM.

Nel caso dei MGM vivi contenuti negli alimenti, occorre studiare con particolare attenzione la loro capacità di sopravvivere e colonizzare il tratto gastrointestinale e di mantenere la loro stabilità genomica. Ai fini di questa analisi potranno rendersi necessari modelli intestinali in vitro e in vivo capaci di simulare quanto più fedelmente la situazione nell'uomo. Particolare attenzione deve essere dedicata agli aspetti relativi alla patogenicità ed immunità gastrointestinale.

#### IX. Livelli di assunzione ed uso previsti per il nuovo prodotto alimentare

Dovranno essere fornite stime dei livelli di assunzione previsti al fine di valutare la significatività dietetica e nutrizionale del nuovo prodotto; naturalmente lo studio si baserà anche su quanto si sa della natura del nuovo prodotto e sugli usi che si prevede di farne in base alle sue proprietà, ad esempio come sostituto lipidico.

#### X. Informazioni date da precedenti esposizioni dell'uomo al nuovo prodotto alimentare o alla sua fonte

La documentazione sulle precedenti utilizzazioni della fonte del nuovo prodotto nell'UE e/o della fonte o del nuovo prodotto stesso nel resto del mondo è importante e può fungere da base per la valutazione. Tuttavia una pregressa utilizzazione alimentare al di fuori della Comunità non garantisce di per sé che il nuovo prodotto possa essere consumato in tutta sicurezza nella Comunità. Le informazioni fornite sono pertinenti laddove suggeriscono che la tradizionale manipolazione e preparazione del vegetale, animale o microrganismo impediscono utilizzazioni errate o effetti nocivi a lungo termine sulla salute, dovuti per esempio a fattori antinutrizionali o tossici inerenti. In molti casi le precauzioni necessarie si riflettono nei corrispondenti costumi regionali e culturali.

### XI. Informazioni di ordine nutrizionale sul nuovo prodotto alimentare

Come già accennato, la valutazione globale deve comprendere l'esame sistematico della composizione del nuovo prodotto, delle modalità di preparazione e del ruolo che esso è destinato ad assumere nel regime alimentare. Tale valutazione, accompagnata, dallo studio delle pubblicazioni in materia, permette di stabilire l'eventuale equivalenza sostanziale del prodotto ad un prodotto o ingrediente alimentare tradizionale.

Se non è possibile stabilire un'equivalenza sostanziale si procede ad opportune analisi preliminari su modelli animali che permettono di appurare alcuni aspetti della qualità nutritiva, ma la valutazione nutrizionale completa deve essere comunque condotta su soggetti umani. Questi studi devono basarsi su ipotesi ben definite con esiti nutrizionali e metabolici chiari, riferiti al nuovo prodotto, al suo ruolo nel contesto alimentare ed al gruppo di consumatori previsto.

Devono essere esaminate le conseguenze nutrizionali sia per livelli di consumo massimi sia minimi, ed i dati sulla composizione nutrizionale devono tener conto degli effetti della conservazione, ritrasformazione e cottura. Occorre esaminare anche l'effetto dei fattori antinutrizionali (ad es. d'inibizione dell'assorbimento dei minerali o della biodisponibilità) sul valore nutritivo della dieta complessiva.

I gruppi sperimentali devono prevedere un numero di soggetti adeguato a garantire la significatività statistica della ricerca. Ogni studio deve rispettare gli elementi ed i principi etici delle norme di buona pratica clinica e di laboratorio.

In alcuni casi si dispone di prevedere programmi di monitoraggio successivo alla commercializzazione, onde appurare gli eventuali effetti a lungo termine del nuovo prodotto alimentare.

### XII. Informazioni di ordine microbiologico sul nuovo prodotto alimentare

Oltre che dagli aspetti tossicologici e nutrizionali, la sicurezza di un nuovo alimento è costituita anche da quello microbiologico. In linea generale l'organismo fonte deliberatamente usato per il nuovo prodotto deve essere un microrganismo non patogeno, non tossicogeno, di comprovata stabilità genetica, incapace di alterare le proprietà benefiche della flora intestinale. L'esame di un nuovo prodotto alimentare deve comprendere la caratterizzazione dei microrganismi presenti e l'analisi dei loro metaboliti.

### XIII. Informazioni di ordine tossicologico sul nuovo prodotto alimentare

Questo protocollo contiene le informazioni di ordine tossicologico necessarie per valutare il nuovo alimento. Esiste una gamma di possibilità, dagli alimenti per i quali si riesce a riscontrare un'equivalenza sostanziale a quelli per i quali non vi è equivalenza e che quindi richiedono un apposito programma di test tossicologici-nutrizionali.

Se risulta impossibile stabilire un'equivalenza sostanziale con un omologo tradizionale, la valutazione della sicurezza effettuata caso per caso deve tener conto dei seguenti elementi:

- eventuale tossicità delle singole componenti chimiche identificate analiticamente;
- studi della tossicità in vitro e in vivo, tra cui test della mutagenicità, studi sulla riproduzione e la teratogenicità e studi sull'alimentazione a lungo termine basati su un approccio scaglionato e riferito al singolo caso;
- studi relativi al potenziale allergenico.

Nel caso dei nuovi microcostituenti e dei nuovi ingredienti alimentari isolati che per tratti identificabili differiscono dagli alimenti tradizionali o nel caso di nuovi prodotti ben definiti, prodotti a partire da organismi geneticamente modificati, è possibile limitare la sperimentazione a detti prodotti o sostanze anziché estenderla a tutto il nuovo prodotto. In alcuni casi la sperimentazione della nuova proprietà avrebbe implicazioni nutrizionali marginali per gli animali di laboratorio, cosicché per la valutazione della sicurezza è possibile applicare l'approccio tossicologico classico.

È probabile che la sicurezza della maggior parte delle sostanze chimiche definite possa essere verificata in maniera analoga a quella usata per gli additivi alimentari, avvalendosi dei convenzionali metodi di valutazione della sicurezza descritti nella relazione n. 10 del comitato scientifico dell'alimentazione umana.

Ciò implica lo svolgimento di procedure di test tossicologici in modo scaglionato, di analisi iniziali della mutagenicità, di un adeguato studio dell'alimentazione su una specie di roditori con un esame esaustivo di tutti i parametri tossicologici pertinenti, ed infine, qualora lo impongano considerazioni connesse alla struttura o all'esposizione, di ulteriori indagini sulla totalità dei consueti end-point tossicologici, cioè metabolismo, tossicocinetica, tossicità cronica/carcinogenicità, funzione riproduttiva, teratogenicità e possibile neurotossicità ed immunotossicità.

Per i costituenti macroscopici o i nuovi prodotti alimentari che non sono sostanzialmente equivalenti ad omologhi tradizionali il programma sperimentale dipenderà dai problemi tossicologici che sorgono nel caso specifico. In linea generale il programma deve prevedere uno studio dell'alimentazione su specie di roditori che si sviluppino su almeno 90 giorni e che sia particolarmente attento alla scelta dei dosaggi e ai problemi di squilibrio nutrizionale. Questi vincoli possono imporre un diverso approccio per quanto concerne la conduzione degli studi tossicologici e l'interpretazione dei loro risultati (cfr. punto 3.6).

È indispensabile studiare il potenziale di mutagenicità. Gli eventuali studi di mutagenicità in vitro devono coprire i principali end-point già citati. Durante la sperimentazione di nuovi macrocostituenti nell'ambito di batterie di test di mutagenicità in vitro si potranno riscontrare particolari problemi tecnici, soprattutto a causa degli effetti del nuovo prodotto o costituente sul mezzo di coltura, sulle cellule o sugli organismi sperimentali, a prescindere dalla mutagenicità. In qualche caso potrà rendersi necessario uno studio dell'alimentazione su una seconda specie, nonché un'indagine sugli effetti della composizione della flora intestinale. Potrebbe inoltre sorgere l'esigenza di studi sulla tossicità cronica o la carcinogenicità. Infine deve essere esaminato il potenziale allergenico.

## 6. RIESAME DELLE RACCOMANDAZIONI

Il campo dei nuovi prodotti alimentari è in rapida evoluzione; scienza e tecnologia avanzano a grandi passi, ed attualmente numerosi paesi ed organismi internazionali elaborano procedure e orientamenti per la valutazione della sicurezza dei nuovi prodotti alimentari. Le presenti raccomandazioni saranno riesaminate dal CSA alla luce dell'esperienza acquisita con la loro applicazione e delle nuove scoperte scientifiche effettuate nel settore.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. International Food Biotechnology Council (IFBC): *Biotechnologies and Food: Assuring the safety of foods produced by genetic modification*. Reg. Tox. Pharm. 12(3), 1990
2. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. *Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology*. WHO, Geneva, 1991
3. *Guidelines on the Assessment of Novel Foods and Processes*. ACNFP, London, 1991
4. Nordic Working Group on Food Toxicology and Risk Assessment (NNT): *Food and New Biotechnology — Novelty, safety and control aspects of foods made by new biotechnology*. Nord 18, Copenhagen 1991
5. *Statement of Policy: Foods Derived From New Plant Varieties*. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Federal Register 57 (104), 22984-23005, 1992
6. *Guidelines for foods and food additives produced by recombinant DNA techniques*. Japan, 1992
7. Kok, E. J. *Evaluation of strategies for food safety assessment of genetically modified agricultural products*. Report 93.08 RIKILT-DLO, Wageningen 1992
8. *Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: Concepts and principles*. OECD, Paris, 1993
9. Report of a WHO Workshop: *Health aspects of marker genes in genetically modified plants*. WHO, Geneva 1993
10. Netherlands Food and Nutrition Council: *Advisory report on biotechnology*. The Hague, July 1993
11. Panel on Novel Foods of the Committee on Medical Aspects of Food Policy: *The Nutritional Assessment of Novel Foods and Processes*. HMSO, London, 1993
12. Thomas, J. A., Myers, L. A. (eds.) *Biotechnology and Safety Assessment*. Raven Press, New York, 1993
13. *Aquatic Biotechnology and Food Safety*. OECD Documents, Paris 1994
14. *Guidelines for the safety assessment of novel foods*. Food Directorate, Health Protection Branch, Canada, 1994

15. Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP): *Report on the use of antibiotic resistance markers in genetically modified food organisms*. MAFF publications, London, July 1994
16. Advisory-Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP): *Annual Report 1994*. MAFF Publications, London, 1995
17. Report of a WHO Workshop: *The application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology*. WHO, Geneva, 1995
18. D. D. Jones (ed.): *Proceedings of the 3rd International Symposium on «The biosafety results of field tests of genetically modified plants and microorganisms»*. The University of California, Oakland, CA., 1995
19. Engel, K.-H., Takeoka, G. R., Teranishi, R. (eds.) *Genetically Modified Foods. Safety Aspects*. American Chemical Society Symposium Series 605, Washington, DC, 1995
20. *The Safety Assessment of Novel Food*. Guidelines prepared by ILSI Europe Novel Food Task Force, 1995
21. OECD Workshop on Food Safety Evaluation: *«Food Safety Evaluation»*. OECD Documents, 1996
22. *Health Effects of Marker Genes in Genetically Engineered Food Plants*. TemaNord: 530, The Nordic Council of Ministers, Copenhagen, 1996

## 8. GLOSSARIO

Più che a fornire precise definizioni scientifiche, questo glossario mira a chiarire il significato attribuito dal comitato a determinati termini ai fini delle presenti raccomandazioni.

<b>Allergia alimentare:</b>	reazione immunitaria indesiderata (mediata dalle IgE) agli alimenti, che compare in alcuni individui sensibili
<b>DNA:</b>	acido desossiribonucleico, presente in tutte le cellule viventi e contenente le informazioni che ne determinano struttura, organizzazione e funzione
<b>Donatore:</b>	organismo dal quale viene prelevato del materiale genetico ai fini del successivo trasferimento
<b>Effetto posizionale:</b>	effetto imprevisto dell'inserzione di un gene che interferisce nella normale funzione di un altro gene
<b>Epitopo:</b>	porzione distinta di un antigene riconosciuta dal sito combinatorio di un anticorpo
<b>Espressione:</b>	manifestazione di un carattere codificato da un gene
<b>Gene:</b>	il più piccolo segmento di una molecola di DNA che contiene sufficienti informazioni ereditarie da codificare per un determinato carattere o funzione di un organismo
<b>Genoma:</b>	corredo dei geni di un organismo
<b>Inserzione:</b>	aggiunta di una o più coppie di basi nucleotidiche in una molecola di DNA
<b>Modifica genetica:</b>	modifica del materiale genetico mediante le tecniche di cui alla direttiva 90/220/CEE
<b>Numero di copie:</b>	il numero di volte che una particolare sequenza codificante è presente nel genoma
<b>Organismo:</b>	qualsiasi entità biologica capace di duplicarsi o trasferire materiale genetico
<b>Organismo geneticamente modificato (OGM):</b>	organismo il cui materiale genetico è stato modificato in modo da risultare diverso da quello che si produrrebbe normalmente per naturale accoppiamento o ricombinazione
<b>Ospite:</b>	organismo nel quale viene introdotto del materiale genetico ereditario ottenuto altrove
<b>Plasmide:</b>	elemento circolare di DNA extracromosomico che può trovarsi in batteri e in determinati altri organismi e che può duplicarsi indipendentemente dal cromosoma
<b>Saggio immunologico:</b>	procedimento di dosaggio che utilizza degli anticorpi per appurare la concentrazione di sostanze sconosciute
<b>Stabilità genetica:</b>	grado in cui la composizione genetica di un organismo viene trasmessa senza modifiche alle generazioni successive
<b>Vettore:</b>	molecola di DNA autoreplicantesi, modificata in modo da trasferire un segmento di DNA estraneo in un genoma ospite



Tabella I

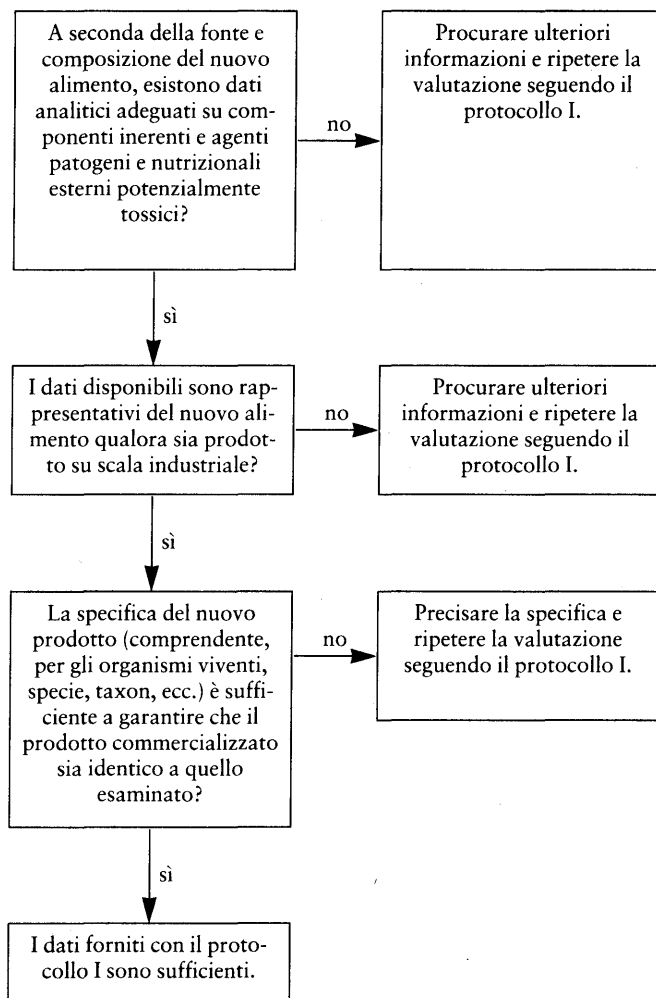
Corrispondenza fra la classificazione del regolamento relativo ai nuovi prodotti e ingredienti alimentari e la suddivisione in classi definita dal comitato scientifico dell'alimentazione umana

## Regolamento (CE) n. 258/97, articolo 1, paragrafo 2

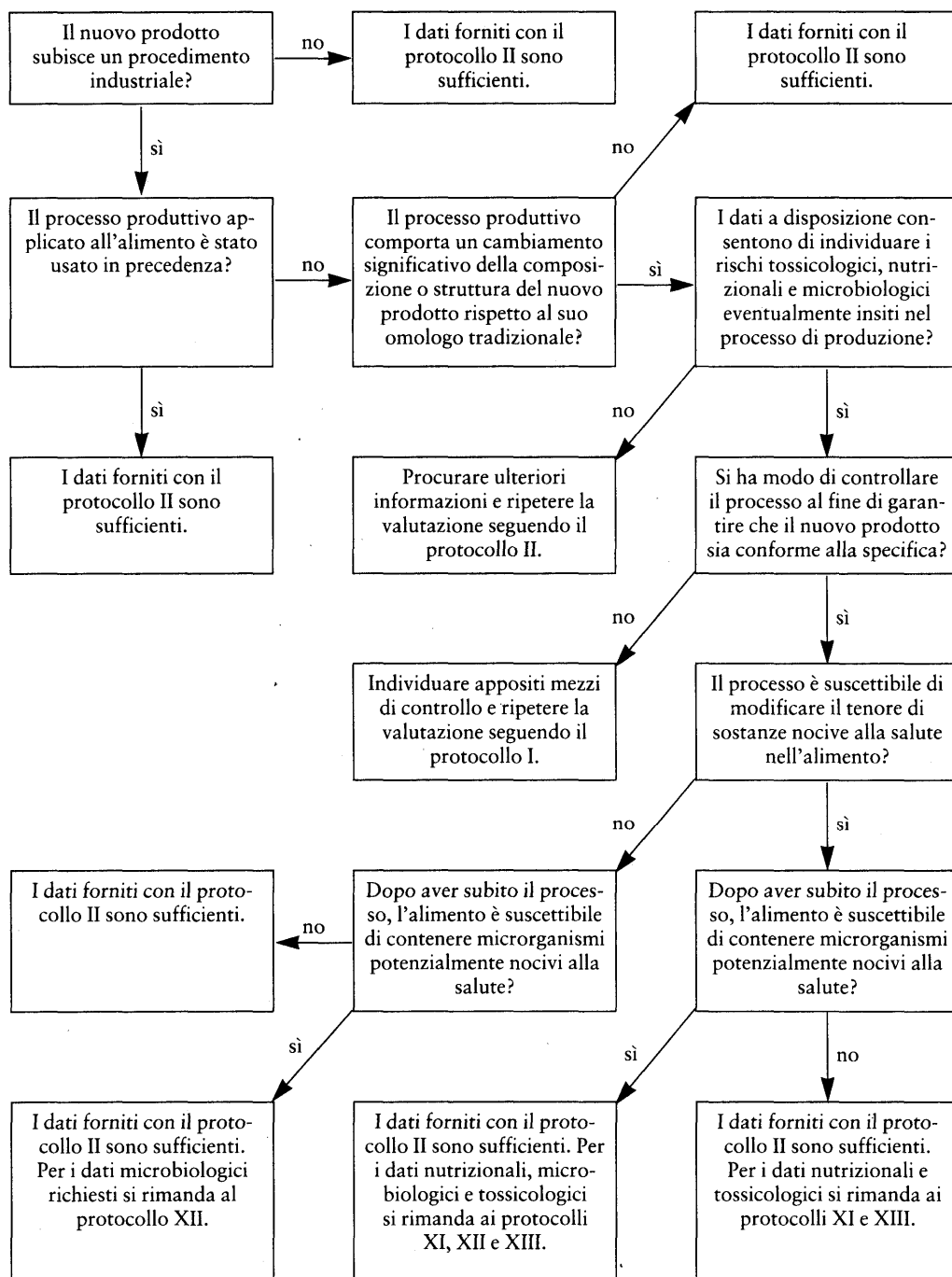
		a	b	c	d	e	f
Classe 1	Prodotti chimici puri o composti semplici derivati da fonti non geneticamente modificate			x	x	x	
Classe 2	Nuovi prodotti alimentari complessi derivati da fonti non geneticamente modificate				x	x	
Classe 3	Vegetali geneticamente modificati e loro prodotti	x	x				
Classe 4	Animali geneticamente modificati e loro prodotti	x	x				
Classe 5	Microrganismi geneticamente modificati e loro prodotti	x	x				
Classe 6	Alimenti prodotti mediante un nuovo processo						x



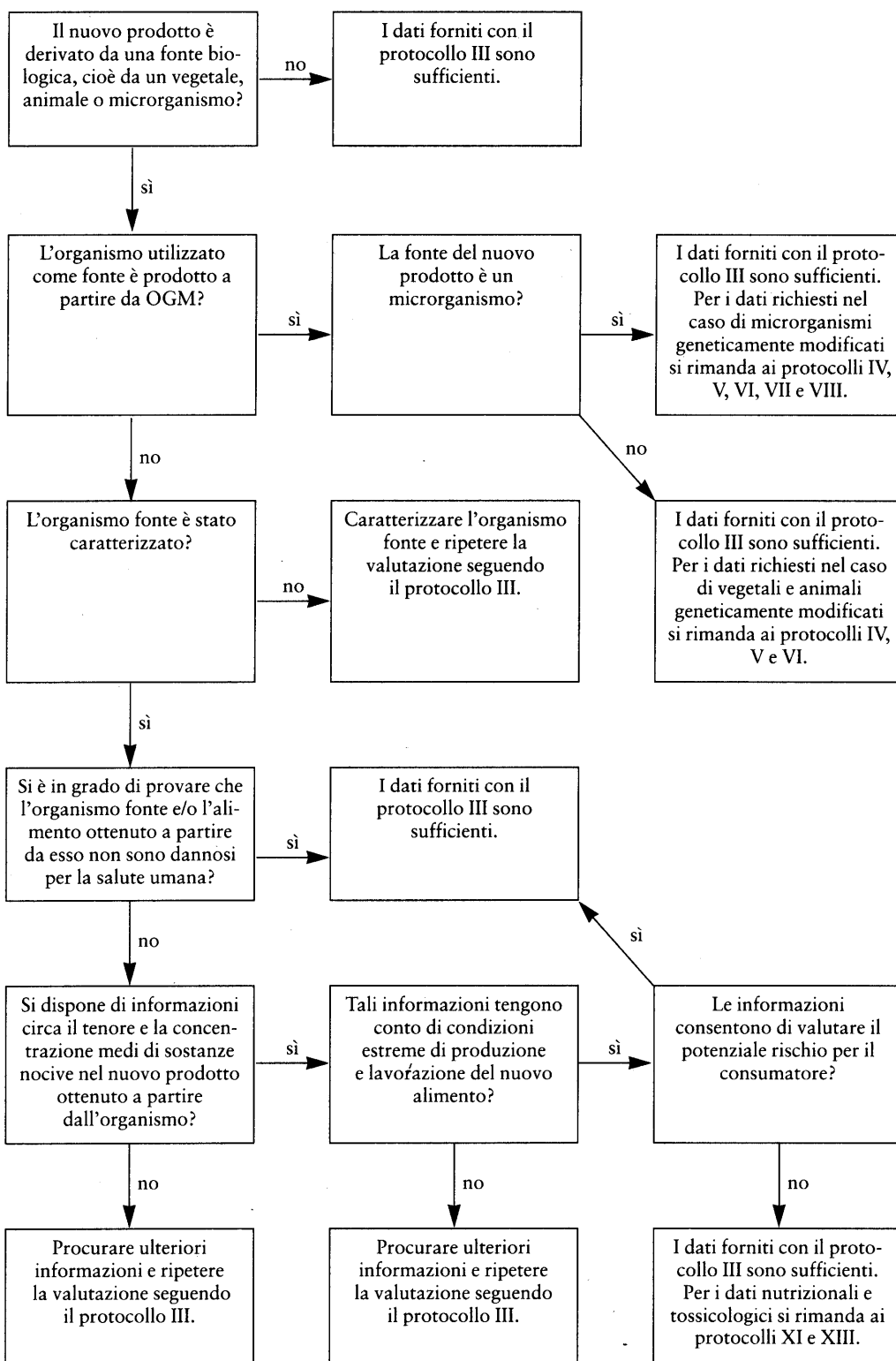
## I. Specifiche del nuovo prodotto alimentare



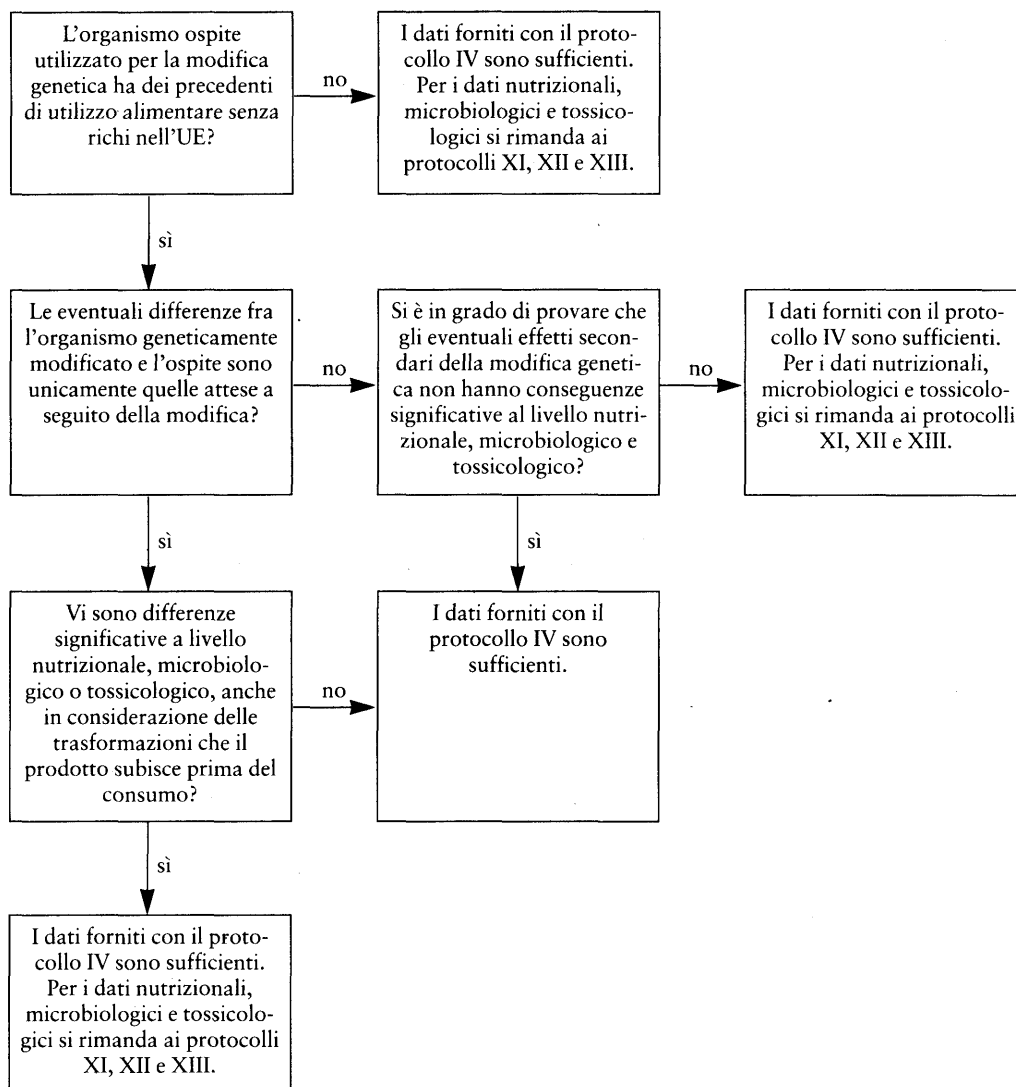
## II. Effetti del processo produttivo applicato al nuovo prodotto alimentare



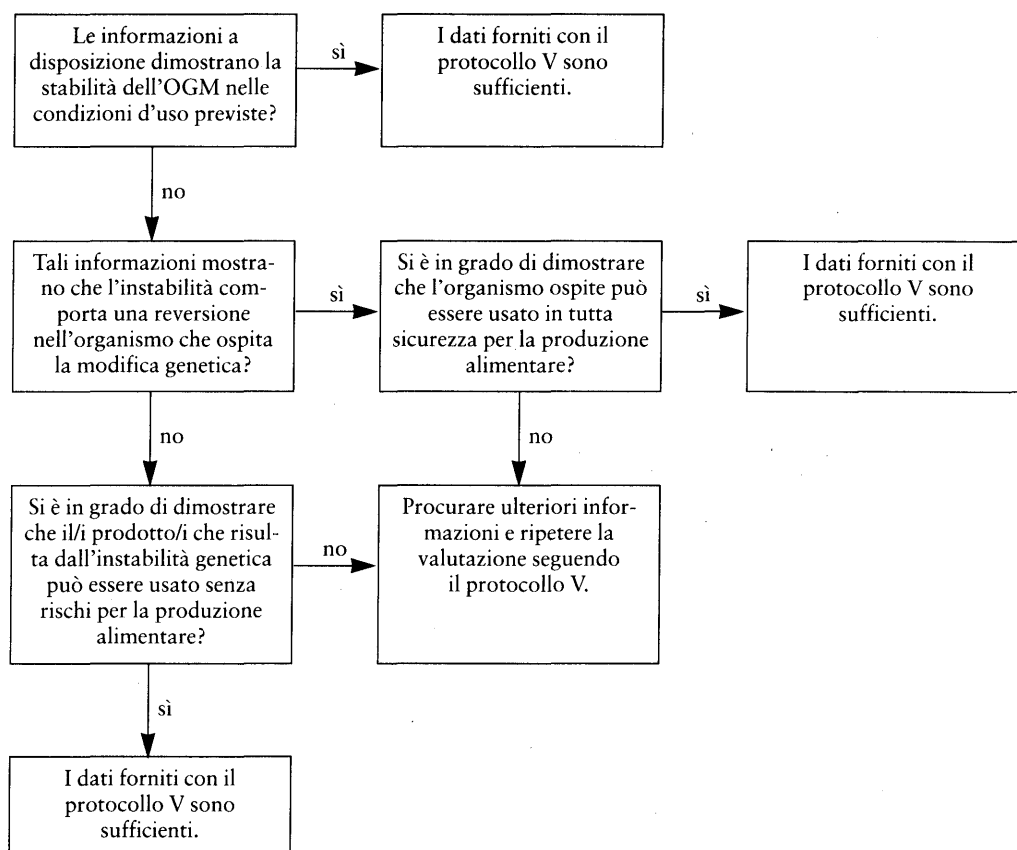
III. Precedenti utilizzazioni dell'organismo come fonte di nuovi prodotti alimentari



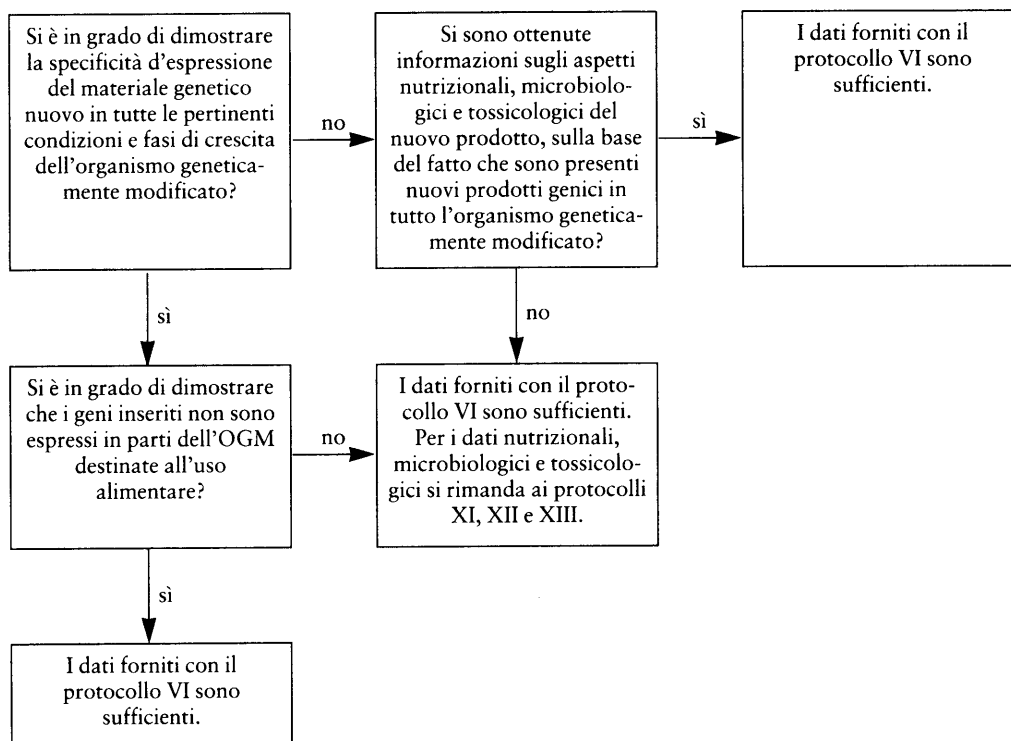
## IV. Effetti della modifica genetica sulle proprietà dell'organismo ospite



## V. Stabilità genetica dell'OGM utilizzato come fonte del nuovo prodotto alimentare

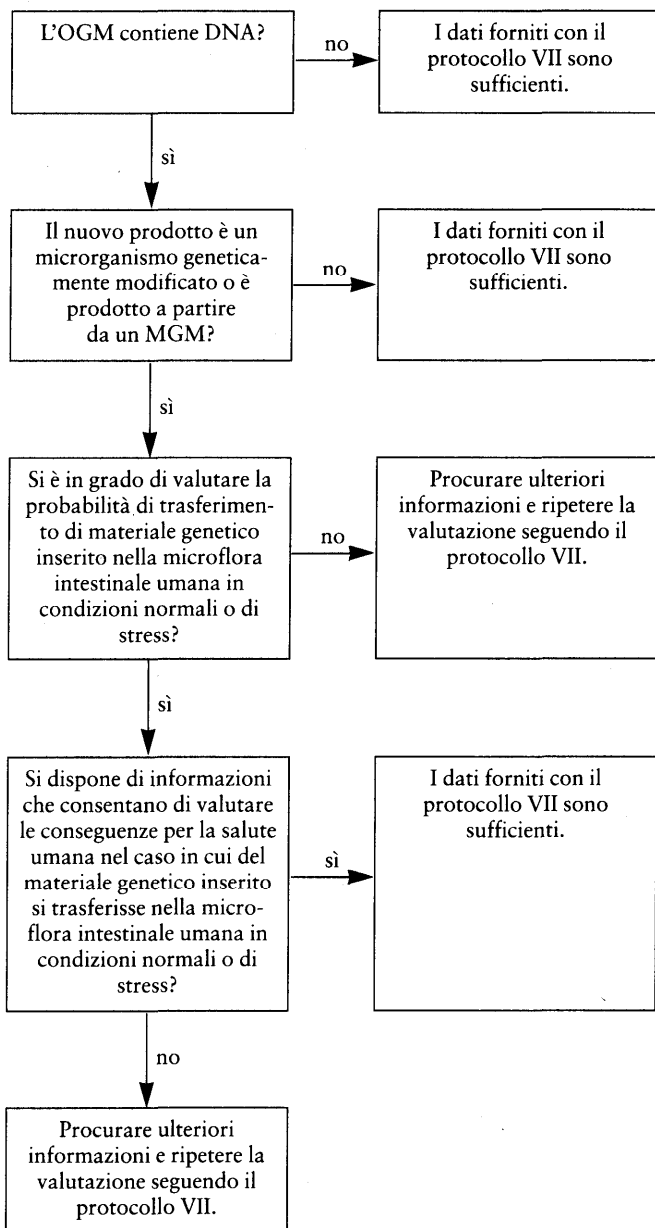


## VI. Specificità dell'espressione del materiale genetico nuovo

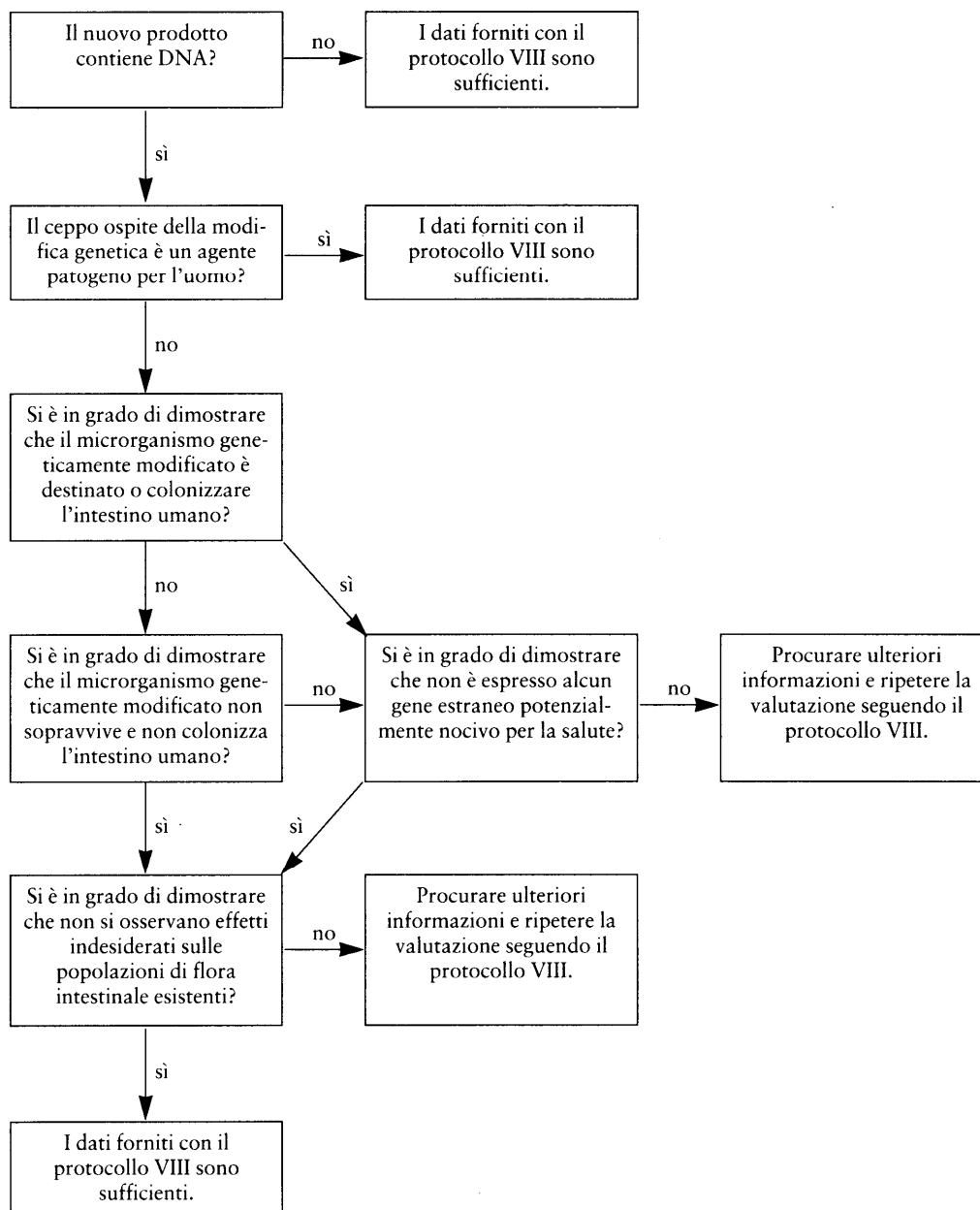




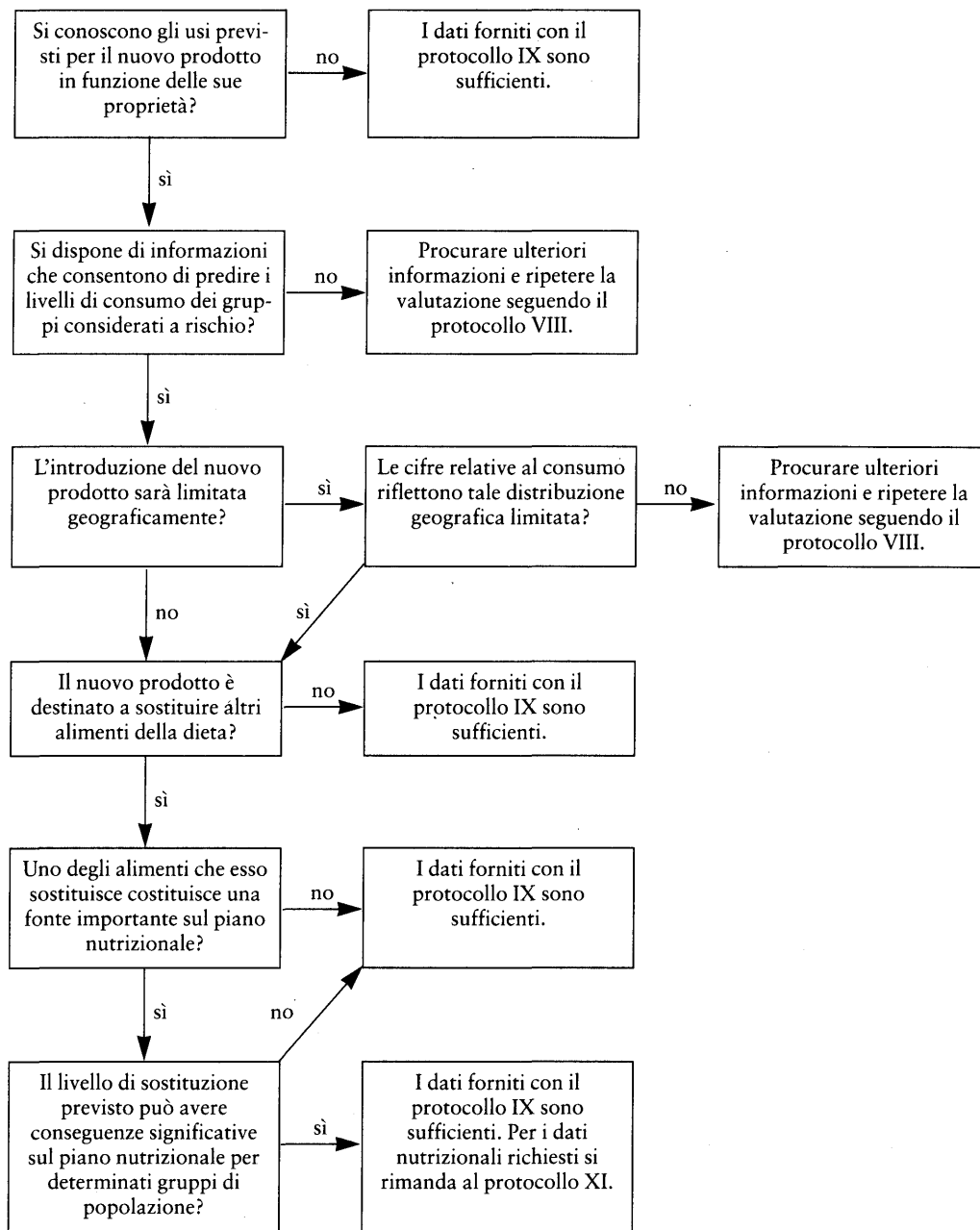
## VII. Trasferimento di materiale genetico a partire da un OGM



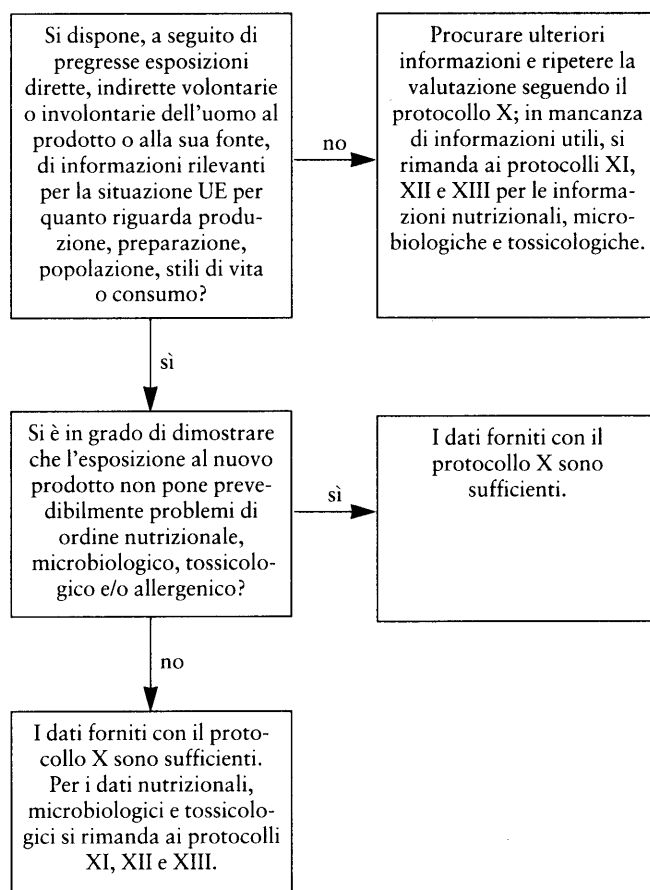
## VIII. Capacità dei MGM di sopravvivere nell'intestino umano e colonizzarlo



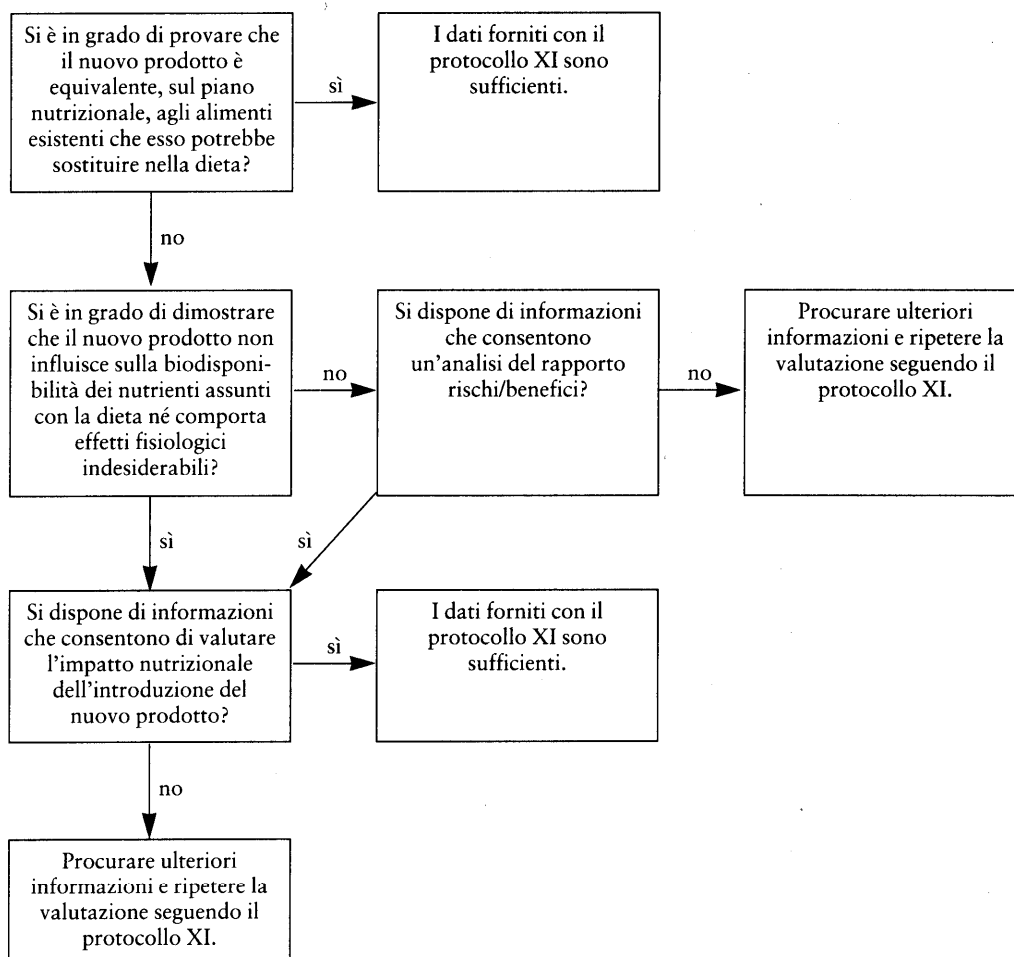
## IX. Previsti livelli di assunzione ed uso del nuovo prodotto alimentare

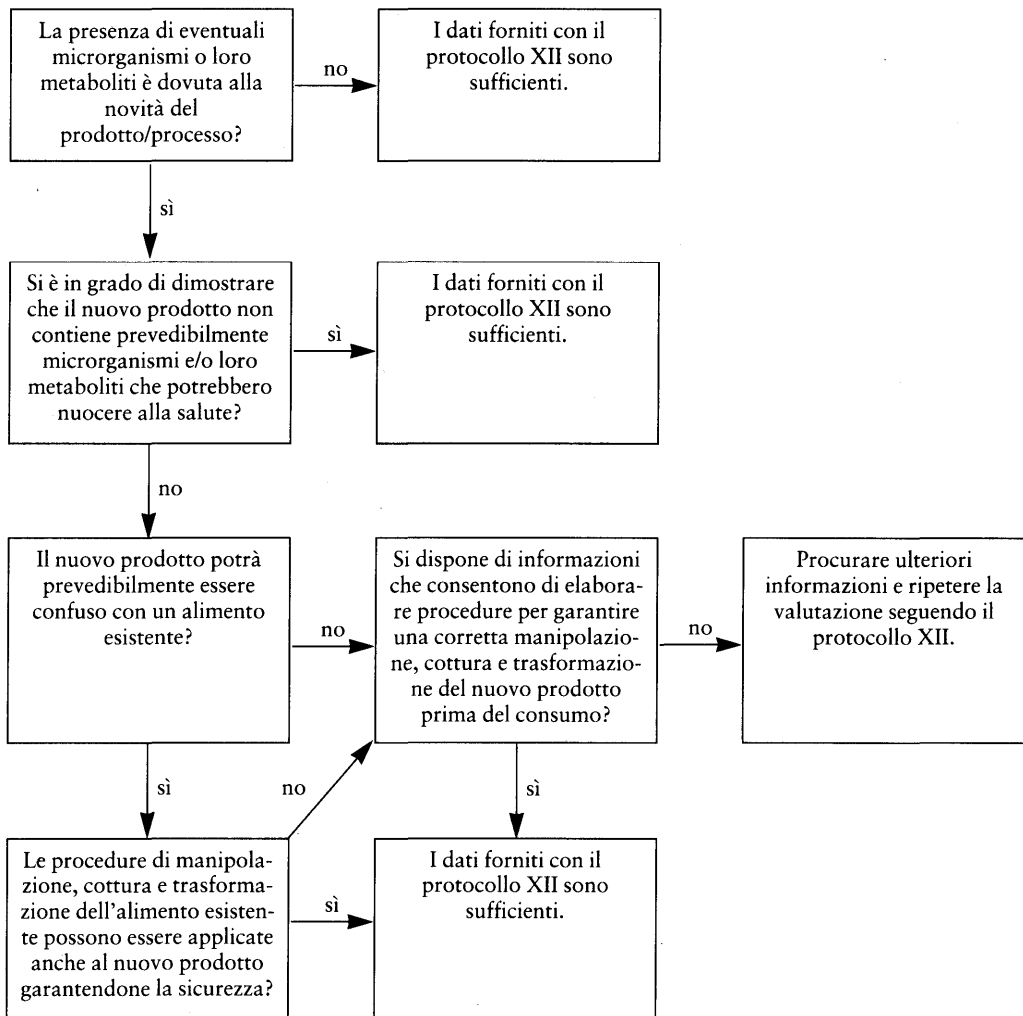


**X. Informazioni date da precedenti esposizioni dell'uomo al nuovo prodotto alimentare o alla sua fonte**

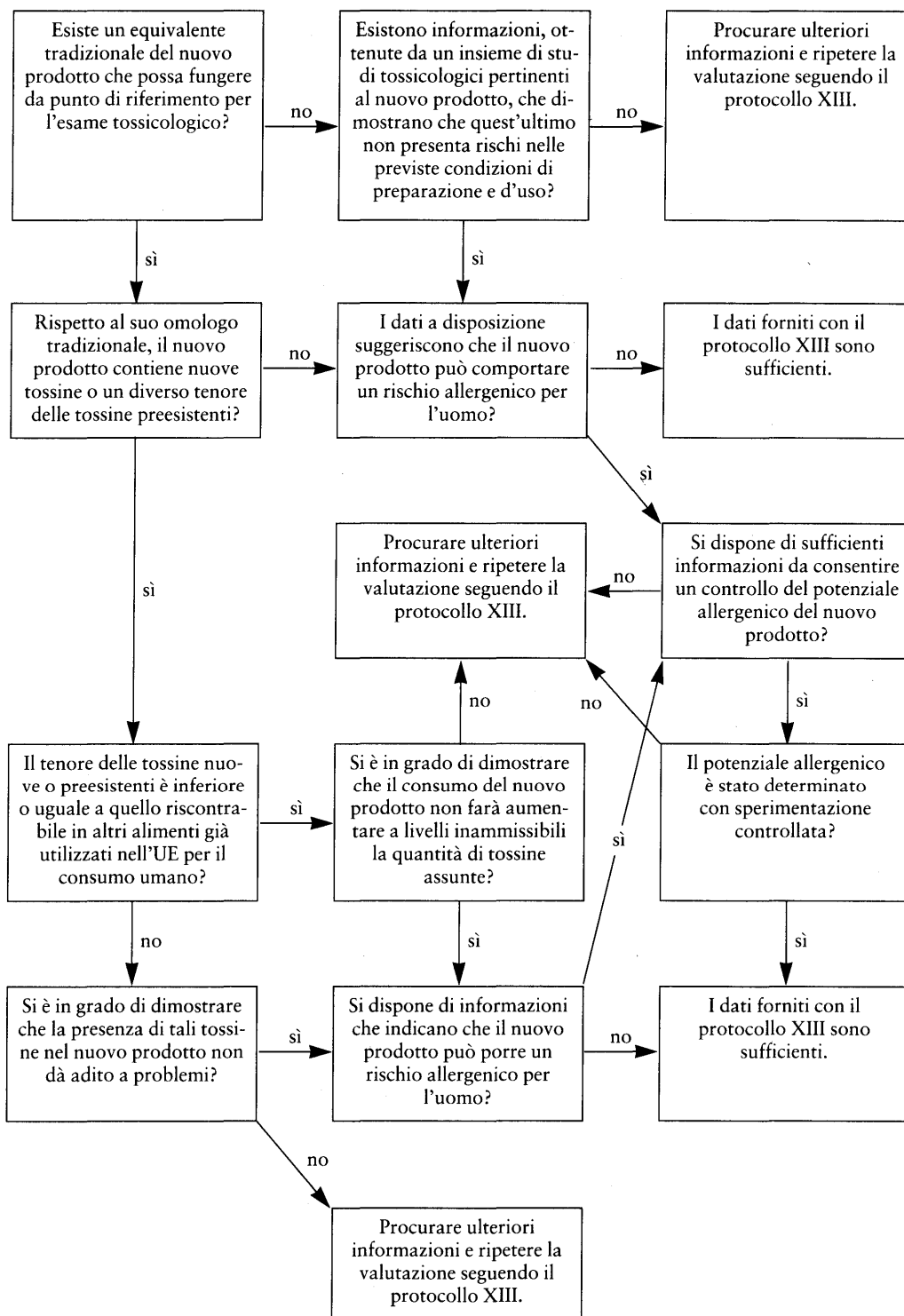


## XI. Informazioni di ordine nutrizionale sul nuovo prodotto alimentare



**XII. Informazioni di ordine microbiologico sul nuovo prodotto alimentare**

XIII. Informazioni di ordine tossicologico sul nuovo prodotto



## PARTE II

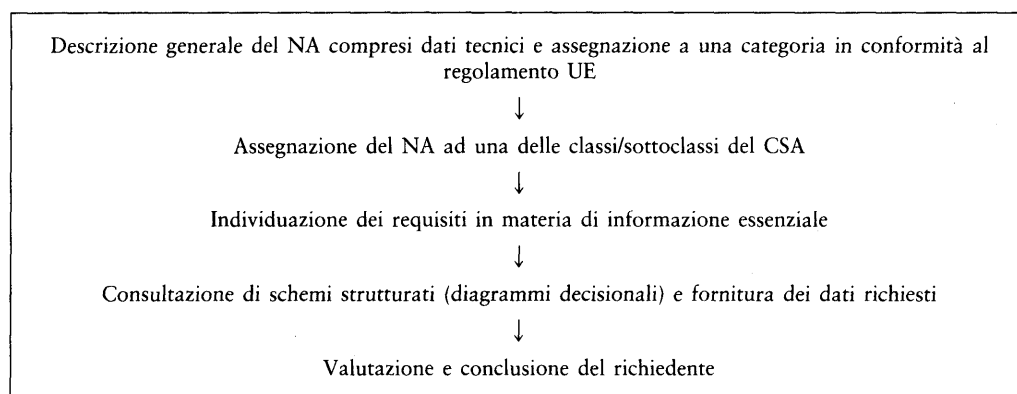
**RACCOMANDAZIONI RELATIVE AGLI ASPETTI SCIENTIFICI DELLA PRESENTAZIONE DELL'INFORMAZIONE NECESSARIA A CORREDO DELLE DOMANDE DI IMMISSIONE SUL MERCATO DI NUOVI PRODOTTI E DI NUOVI INGREDIENTI ALIMENTARI**

## INTRODUZIONE

Nella parte I delle «Raccomandazioni del CSA sulla valutazione dei nuovi prodotti» sono state formulate delle raccomandazioni relative agli aspetti scientifici dell'informazione necessaria per corredare le domande di immissione sul mercato di nuovi prodotti e di nuovi ingredienti alimentari (NA). In questa parte sono sintetizzate le raccomandazioni relative agli aspetti scientifici della presentazione di tale informazione. La struttura uniforme delle domande ne faciliterà la valutazione scientifica.

## SCHEMA GENERALE

È stato sottolineato, nella prima parte delle raccomandazioni, che nessun approccio di tipo formale può adeguatamente coprire tutti i NA. Gli schemi elaborati non devono essere pertanto considerati come una lista di controllo rigida, bensì sono forniti soltanto come guida. La filosofia sottostante e i principi più importanti delle raccomandazioni dovrebbero tuttavia riflettersi nella domanda di immissione sul mercato di NA. Il riquadro che segue illustra il flusso logico.



L'insieme di informazioni fornite dal richiedente dovrebbe essere presentato nell'ordine delle sezioni sotto indicate.

**1. Dati amministrativi**

Questa sezione dovrebbe contenere l'informazione relativa al nome e all'indirizzo del richiedente, del produttore del NA e della persona responsabile della pratica.

**2. Descrizione generale**

Al fine di garantire che il prodotto o l'ingrediente per alimenti che si intende immettere sul mercato rientri nell'ambito del regolamento (CE) n. 258/97 sui nuovi prodotti e sui nuovi ingredienti per alimenti, dovrebbero essere fornite informazioni che ne consentano l'inserimento in una categoria, come indicato dall'articolo 1, paragrafo 2 del suddetto regolamento. Per facilitare la procedura di valutazione, il CSA ha riclassificato le varie categorie definite dalla legislazione in relazione all'analogia delle loro caratteristiche per quanto riguarda la sicurezza. Sei principali classi e relative sotto classi sono definite nel capitolo 4 delle «Raccomandazioni del CSA sulla valutazione dei nuovi prodotti», parte I (in prosieguo indicato come «parte I»). Il NA dovrebbe essere assegnato a una di tali classi/sotto classi (vedi anche tabella I, parte I), fornendo la motivazione scientifica di tale assegnazione.



### 3. Individuazione dei requisiti essenziali dell'informazione

La tabella II, parte I, dovrebbe essere usata per determinare quali degli schemi I-XIII siano essenziali per fornire i dati che consentono di valutare il NA dal punto di vista della sicurezza e delle caratteristiche nutritive.

### 4. Consultazione di schemi strutturati (diagrammi decisionali)

Gli schemi strutturati I-XIII elaborati nella parte I dovrebbero essere consultati per quanto riguarda gli elementi di informazione da raccogliere. Gli schemi servono da guida attraverso una serie di domande di tipo a diagramma decisionale e saranno di aiuto per decidere se i dati di cui il richiedente dispone sono sufficienti ovvero se deve procedersi ad acquisizione e a nuova valutazione di informazioni ulteriori.

Nella costituzione della pratica si dovrebbe seguire la logica degli schemi. Per ogni casella dovrebbe essere fornita in modo dettagliato l'informazione che guida verso un «sì» oppure un «no». Se si propone di omettere delle informazioni richieste in uno degli schemi ne deve essere indicata la motivazione scientifica. Deve essere fornita ogni altra informazione disponibile o ritenuta rilevante per la valutazione.

### 5. Valutazione e conclusioni del richiedente

Il richiedente, dopo aver valutato tutta l'informazione raccolta, deve trarre le conclusioni relative agli aspetti essenziali rilevanti per il NA (vedi capitolo 3, parte I).

### 6. Sommario redatto dal richiedente

Deve essere fornito un sommario che possa essere usato per la trasmissione agli Stati membri, come previsto all'articolo 6, paragrafo 2 del regolamento.

## PARTE III

**RACCOMANDAZIONI RELATIVE AGLI ASPETTI SCIENTIFICI DELLA PREPARAZIONE DELLA RELAZIONE INIZIALE DI VALUTAZIONE SULLE DOMANDE DI IMMISSIONE SUL MERCATO DI NUOVI PRODOTTI E DI NUOVI INGREDIENTI ALIMENTARI**

## INTRODUZIONE

Il regolamento sui nuovi prodotti e sui nuovi ingredienti alimentari stabilisce, all'articolo 4, che il responsabile dell'immissione sul mercato della Comunità di un prodotto di questo tipo deve presentare domanda allo Stato membro sul cui mercato il prodotto deve essere immesso per la prima volta. In conformità delle disposizioni di cui all'articolo 6, lo Stato membro deve poi elaborare una relazione di valutazione iniziale.

La parte I delle «Raccomandazioni del CSA sulla valutazione dei nuovi prodotti» contiene delle raccomandazioni relative agli aspetti scientifici dell'informazione necessaria per corredare le domande di immissione sul mercato di nuovi prodotti e di nuovi ingredienti per alimenti (NA). La parte II sintetizza le raccomandazioni relative agli aspetti scientifici della presentazione di tale informazione.

Una certa esperienza nella valutazione della sicurezza dei nuovi prodotti è stata acquisita attraverso le procedure di domanda di vari enti e autorità nazionali e internazionali. Per motivi pratici, è necessario rendere comparabili le valutazioni di diverse autorità nazionali e rendere uniformi le relazioni relative alla valutazione scientifica. Nella parte I e in altre parti sono forniti in dettaglio i requisiti previsti per particolari tipi di NA, per esempio prodotti ottenuti attraverso modificazioni genetiche ovvero proteine derivate da altre nuove fonti. Per la verifica della sicurezza non sono state formulate raccomandazioni specifiche per ciascuna classe di NA e non è possibile procedervi allo stato attuale delle conoscenze. Il ricorso a un approccio caso per caso garantisce che siano adeguatamente presi in considerazione i nuovi rischi. La parte III ha lo scopo di fornire una guida per questo compito e contiene pertanto raccomandazioni relative agli aspetti scientifici dell'elaborazione della relazione iniziale di valutazione ad opera delle autorità competenti degli Stati membri.

## STRUTTURA DELLA RELAZIONE INIZIALE DI VALUTAZIONE

Le considerazioni di carattere generale poste a base della valutazione dei NA sono state illustrate nella parte I, sezione 3.1. Le relazioni iniziali di valutazione sono limitate alla sicurezza dei NA destinati all'alimentazione umana e la loro elaborazione dovrebbe passare per le tre fasi seguenti:

- 1) Verifica della completezza della domanda e conformità della sua presentazione a quanto previsto nella parte II.
- 2) Valutazione dell'adeguatezza delle interpretazioni e delle valutazioni effettuate dal richiedente in ordine ai dati forniti.
- 3) Valutazione dei dati forniti, del sommario, delle conclusioni e delle raccomandazioni.

**1. Verifica della completezza della domanda e della conformità della sua presentazione a quanto previsto nella parte II**

Nella relazione iniziale di valutazione deve essere dichiarato che la domanda contiene adeguate informazioni amministrative e tecniche, presentate nell'ordine indicato nella parte II, sezioni 1 e 2, nonché l'informazione descritta nella parte I, sezioni 5 e 5.1. Se i dati forniti differiscono da quelli richiesti nella parte II, ovvero non sono presentati nell'ordine richiesto, deve procedersi a riesame delle spiegazioni fornite dal richiedente.

**2. Valutazione dell'adeguatezza delle interpretazioni e delle valutazioni effettuate dal richiedente in ordine ai dati forniti**

Si deve valutare l'adeguatezza dei dati e degli argomenti relativi all'interpretazione e alla valutazione degli stessi ad opera del richiedente e deve esprimersi un parere in proposito. In caso di disaccordo in ordine all'interpretazione e alla valutazione fra le autorità nazionali responsabili e i richiedenti, i pertinenti motivi di tale disaccordo devono essere esposti in modo esauriente nella relazione di valutazione.

**2.1. Equivalenza sostanziale**

Un elemento importante ai fini della valutazione è fornito dal confronto del prodotto finale con uno avente un livello accettabile di sicurezza. Pertanto la relazione iniziale di valutazione dovrebbe contenere il parere dell'autorità competente in merito alle affermazioni di sostanziale equivalenza avanzate dal richiedente.

### 2.1.1. Affermazione di equivalenza rispetto a un alimento tradizionale analogo

A titolo indicativo, si può consultare quanto esposto nella parte I, sezione 3.3. Se è stata accertata l'equivalenza sostanziale con un alimento tradizionale analogo, il NA può essere considerato sano e accettabile dal punto di vista tossicologico e nutrizionale, ai fini dell'utilizzazione nel regime alimentare complessivo, quanto l'alimento tradizionale analogo o in sostituzione di esso. Nel valutare la comparabilità del NA all'alimento tradizionale analogo si dovrebbe tenere conto dei limiti della diversità naturale, conosciuta e misurabile, di alimenti analoghi convenzionali.

### 2.1.2. Equivalenza sostanziale, tranne che per una o più caratteristiche definite

Se è stata accertata l'equivalenza sostanziale, tranne che per una o più caratteristiche definite, la valutazione dovrebbe riguardare esattamente tali caratteristiche. La loro valutazione dovrebbe essere effettuata caso per caso e richiedere in certi casi dei dati corrispondenti a quelli necessari per la valutazione della sicurezza degli additivi alimentari.

### 2.1.3. Assenza di equivalenza sostanziale

Se non viene affermata l'equivalenza sostanziale rispetto a un alimento o a un ingrediente alimentare tradizionale, il NA dovrà essere sottoposto ad ampia valutazione, esposta in dettaglio nella parte I.

## 2.2. Osservazioni particolari

Per gli alimenti sostanzialmente equivalenti ad alimenti esistenti, non è necessario procedere a valutazione di ulteriori dati. Gli altri NA devono essere ulteriormente esaminati. L'esame può essere mirato a determinate caratteristiche specifiche ovvero riguardare globalmente il NA. Le informazioni fornite nella domanda dovranno essere valutate dal punto di vista della provenienza, del metodo di produzione e della complessità del NA, nonché del suo ruolo nel regime alimentare della popolazione in generale ovvero di classi particolari di popolazione.

### 2.2.1. Valutazione nutrizionale

Particolare attenzione dovrebbe essere prestata al livello di consumo previsto per il NA e al suo impatto nutritivo potenziale (vedi parte I, per esempio sezione 3.8 e sezione 5.XI). Si dovrebbe controllare, per esempio, che siano stati valutati, all'interno di specifici gruppi di popolazione, gli effetti del consumo del NA sull'assunzione complessiva di nutrienti, rispetto ai quali sia stato accertato il consumo di riferimento della popolazione (PRI, population reference intakes), ovvero una «gamma di consumo accettabile».

L'autorità competente dovrebbe esaminare la documentazione relativa a modelli animali o a studi metabolici sull'uomo, ivi comprese osservazioni cliniche. Si deve tenere conto degli effetti a lungo e a breve termine del NA sull'alimentazione umana e prestare attenzione all'insorgere di impreviste interferenze contrarie con altre componenti dietetiche, nonché alle modifiche dei marcatori biologici relativi.

### 2.2.2. Valutazione di nuovi microrganismi per uso alimentare

Per i NA che consistono in microrganismi vivi ovvero li contengono, approfondito esame da parte dell'autorità dovrebbe confermare che la domanda contiene informazioni adeguate sulla sicurezza del loro uso. Anche per i microrganismi le informazioni fornite dovrebbero consentire l'assegnazione ad una categoria, basata sul principio dell'equivalenza sostanziale (vedi anche parte I).

### 2.2.3. Valutazione della tossicità e dell'allergenicità

La valutazione dovrà riguardare i dati relativi alla tossicità e all'allergenicità di caratteristiche definite del NA ovvero, secondo i casi, il NA nel suo complesso. L'informazione necessaria per valutare la salubrità del NA è stata esaminata nella parte I, sezioni 3,7, 3.10 e 5.XIII. Dovrebbe essere esaminata attentamente l'adeguatezza delle informazioni presentate nella domanda e dovrebbe esprimersi parere su tali informazioni.

#### 2.2.4. Nuovi procedimenti

I prodotti risultanti da nuovi procedimenti dovrebbero essere valutati sulla base del concetto di equivalenza sostanziale (vedi anche parti I e II)

### 3. Valutazione dei dati forniti, sintesi con osservazioni, conclusioni e raccomandazioni

La relazione di valutazione dovrebbe esprimere parere sull'adeguatezza e la completezza dei dati forniti e l'autorità competente dovrebbe redigere una sintesi con osservazioni. La relazione di valutazione dovrebbe essere corredata da una dichiarazione relativa alle conclusioni e alle raccomandazioni formulate, ivi comprese le condizioni di commercializzazione. Dovrebbero essere esaminati e discussi brevemente i vantaggi affermati dal richiedente e gli eventuali rischi.

### 4. Documenti di riferimento

1. Biotechnology and Food Safety. Relazione sul convegno FAO/WHO, 1996.
  2. PAG/UNU Guidelines. D. Jonas Paper.
-