

REGOLAMENTO (UE) 2022/1439 DELLA COMMISSIONE**del 31 agosto 2022****che modifica il regolamento (UE) n. 283/2013 per quanto riguarda le informazioni da trasmettere per le sostanze attive e i requisiti specifici relativi ai dati applicabili ai microrganismi****(Testo rilevante ai fini del SEE)**

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 ottobre 2009, relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 78, paragrafo 1, lettera b),

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (UE) n. 283/2013 della Commissione ⁽²⁾ stabilisce i requisiti relativi ai dati applicabili alle sostanze attive. Per quanto riguarda le sostanze attive che sono sostanze chimiche tali requisiti sono stabiliti nell'allegato, parte A, di detto regolamento, mentre per quanto riguarda le sostanze attive che sono microrganismi tali requisiti sono stabiliti nella parte B del medesimo allegato; requisiti comuni sono definiti nella parte introduttiva di tale allegato.
- (2) La strategia «Dal produttore al consumatore» per un sistema alimentare equo, sano e rispettoso dell'ambiente ⁽³⁾ mira a ridurre la dipendenza dai prodotti fitosanitari chimici e il loro uso, anche agevolando l'immissione sul mercato di sostanze attive biologiche come i microrganismi. Al fine di realizzare tali obiettivi è necessario specificare i requisiti relativi ai dati applicabili ai microrganismi tenendo conto delle conoscenze scientifiche e tecniche più aggiornate, che si sono evolute notevolmente.
- (3) Le conoscenze scientifiche attualmente disponibili sui metaboliti prodotti da microrganismi consentono di comprendere meglio il ruolo svolto da tali metaboliti nel meccanismo d'azione dei microrganismi che li producono. In considerazione del fatto che i metaboliti prodotti dai microrganismi sono sostanze chimiche, il loro possibile contributo al meccanismo d'azione può determinare incertezza giuridica quanto alla necessità che le domande soddisfino i requisiti di cui alla parte A del summenzionato allegato, relativa alle sostanze attive chimiche, o alla parte B del medesimo, relativa ai microrganismi. È pertanto opportuno modificare l'introduzione dell'allegato del regolamento (UE) n. 283/2013 al fine di specificare meglio, sulla base delle proprietà delle sostanze attive, e in particolare dei metaboliti prodotti dai microrganismi, i casi in cui le domande devono soddisfare i requisiti di cui alla parte A di tale allegato o alla parte B del medesimo.
- (4) Poiché i microrganismi sono organismi viventi, è necessario un approccio specifico rispetto a quello adottato per le sostanze chimiche, al fine di tenere conto anche delle nuove conoscenze scientifiche emerse sulla biologia dei microrganismi. Tali conoscenze scientifiche consistono in nuove informazioni sulle caratteristiche principali dei microrganismi, quali la patogenicità e l'infettività, la possibile produzione di metaboliti potenzialmente pericolosi e la capacità di trasferire geni di resistenza antimicrobica ad altri microrganismi patogeni presenti negli ambienti europei, con potenziali ripercussioni sull'efficacia sul campo (*effectiveness*) degli antimicrobici utilizzati nella medicina umana o veterinaria.

⁽¹⁾ GUL 309 del 24.11.2009, pag. 1.

⁽²⁾ Regolamento (UE) n. 283/2013 della Commissione, del 1° marzo 2013, che stabilisce i requisiti relativi ai dati applicabili alle sostanze attive, conformemente al regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari (GUL 93 del 3.4.2013, pag. 1).

⁽³⁾ Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni, «Una strategia "Dal produttore al consumatore" per un sistema alimentare equo, sano e rispettoso dell'ambiente» (COM (2020) 381 final, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?qid=1590404602495&uri=CELEX%3A52020DC0381>).

- (5) Lo stato attuale delle conoscenze scientifiche sui microrganismi consente di adottare un approccio migliore e più specifico ai fini della loro valutazione, basato sul loro meccanismo d'azione e sulle caratteristiche ecologiche delle rispettive specie nonché, se del caso, dei rispettivi ceppi di microrganismi. Poiché consentono di effettuare una valutazione dei rischi più mirata, tali conoscenze scientifiche dovrebbero essere prese in considerazione nel valutare i rischi che comportano le sostanze attive che sono microrganismi.
- (6) Al fine di rispecchiare meglio i più recenti sviluppi scientifici e le proprietà biologiche specifiche dei microrganismi, mantenendo nel contempo un elevato livello di protezione della salute umana e animale e dell'ambiente, è pertanto necessario adeguare di conseguenza i requisiti relativi ai dati esistenti.
- (7) In generale i microrganismi per uso fitosanitario sono attivi contro un gruppo specifico di organismi nocivi e i loro meccanismi d'azione specifici possono di per sé non essere rilevanti per quanto riguarda gli effetti sulla salute umana e animale. Essi possono produrre metaboliti che richiederebbero una valutazione specifica dell'esposizione e dei rischi. La loro specificità della gamma di ospiti può limitare il rischio di effetti persistenti sugli organismi non bersaglio rispetto alle sostanze chimiche, riducendo anche la pertinenza della sperimentazione animale intesa a stabilirne il profilo patogeno. Tutte queste caratteristiche specifiche dei microrganismi sono importanti per differenziare il modo in cui effettuare la valutazione dei rischi dei microrganismi rispetto al modo in cui viene effettuata quella delle sostanze chimiche. È pertanto opportuno modificare l'allegato, parte B, del regolamento (UE) n. 283/2013 al fine di aggiornare i requisiti relativi ai dati in base ai più recenti sviluppi scientifici e di adeguarli alle proprietà biologiche specifiche dei microrganismi.
- (8) L'attuale titolo dell'allegato, parte B, del regolamento (UE) n. 283/2013 fa riferimento ai microrganismi (compresi i virus). Tuttavia la definizione di microrganismi già figura all'articolo 3, punto 15), del regolamento (CE) n. 1107/2009 e comprende i virus. È pertanto opportuno adeguare tale titolo a fini di coerenza con l'articolo 3, punto 15), di detto regolamento.
- (9) È opportuno introdurre una definizione di «agente antiparassitario microbico fabbricato» (*Microbial Pest Control Agent*, «MPCA fabbricato»), in quanto determinate prove devono essere effettuate utilizzando un campione dell'MPCA fabbricato anziché la sostanza attiva o gli altri componenti dell'MPCA fabbricato dopo la purificazione. È infatti più opportuno fare riferimento, con un termine unico, al microrganismo fabbricato e ai componenti presenti nel fermentatore di fabbricazione che potrebbero essere rilevanti ai fini della valutazione dei rischi, quali i microrganismi contaminanti rilevanti e le impurezze rilevanti.
- (10) Sono emerse nuove conoscenze scientifiche sulla capacità dei microrganismi di trasferire geni di resistenza antimicrobica ad altri microrganismi patogeni presenti negli ambienti europei, con potenziali ripercussioni sull'efficacia sul campo degli antimicrobici utilizzati nella medicina umana o veterinaria. Queste nuove conoscenze scientifiche consentono di adottare un approccio migliore e più specifico per valutare quali geni che codificano per la resistenza antimicrobica saranno probabilmente trasferiti ad altri microrganismi e quali antimicrobici sono importanti per la medicina umana o veterinaria. Inoltre la strategia «Dal produttore al consumatore» dell'UE ha fissato obiettivi correlati alla resistenza antimicrobica. È pertanto necessario specificare ulteriormente i requisiti relativi ai dati al fine di applicare le conoscenze scientifiche e tecniche più aggiornate in materia di trasferibilità della resistenza antimicrobica e consentire di valutare se la sostanza attiva possa avere effetti nocivi sulla salute umana o animale, come indicato nei criteri di approvazione di cui all'articolo 4 del regolamento (CE) n. 1107/2009.
- (11) Prima che i requisiti modificati relativi ai dati diventino applicabili dovrebbe essere previsto un periodo di tempo ragionevole al fine di consentire ai richiedenti di prepararsi a soddisfare tali requisiti.
- (12) Al fine di consentire agli Stati membri e alle parti interessate di prepararsi a soddisfare i nuovi requisiti è opportuno stabilire misure transitorie per quanto riguarda i dati presentati per le domande di approvazione, di rinnovo dell'approvazione o di modifica delle condizioni di approvazione delle sostanze attive che sono microrganismi, come pure per quanto riguarda i dati presentati per le domande di autorizzazione, di rinnovo dell'autorizzazione e di modifica dell'autorizzazione dei prodotti fitosanitari contenenti sostanze attive che sono microrganismi.

- (13) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per le piante, gli animali, gli alimenti e i mangimi,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Modifiche del regolamento (UE) n. 283/2013

L'allegato del regolamento (UE) n. 283/2013 è così modificato:

- 1) l'introduzione è sostituita dal testo che figura nell'allegato I del presente regolamento;
- 2) la parte B è sostituita dal testo che figura nell'allegato II del presente regolamento.

Articolo 2

Misure transitorie per quanto riguarda determinate procedure relative alle sostanze attive che sono microrganismi

1. I richiedenti possono presentare i dati conformemente all'allegato, parte B, del regolamento (UE) n. 283/2013 nella versione antecedente le modifiche introdotte dal presente regolamento nei seguenti casi:
 - a) procedure relative all'approvazione di sostanze attive che sono microrganismi o a modifiche dell'approvazione di tali sostanze per le quali i fascicoli di cui all'articolo 8, paragrafi 1 e 2, del regolamento (CE) n. 1107/2009 sono presentati prima del 21 maggio 2023;
 - b) procedure relative al rinnovo dell'approvazione di sostanze attive che sono microrganismi qualora la domanda di rinnovo di cui all'articolo 5 del regolamento di esecuzione (UE) 2020/1740 della Commissione ⁽⁴⁾ sia presentata prima del 21 maggio 2023.
2. Qualora scelgano di applicare l'opzione di cui al paragrafo 1, i richiedenti lo specificano per iscritto al momento della presentazione della domanda in questione. La scelta è irrevocabile per la procedura di cui trattasi.

Articolo 3

Misure transitorie per quanto riguarda determinate procedure relative ai prodotti fitosanitari contenenti sostanze attive che sono microrganismi

1. Per quanto riguarda l'autorizzazione dei prodotti fitosanitari, ai sensi del regolamento (CE) n. 1107/2009, contenenti una o più sostanze attive che sono microrganismi, se i fascicoli sono stati presentati conformemente all'articolo 2 del presente regolamento o se non è stata presa una decisione in merito al rinnovo dell'approvazione conformemente all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 1107/2009 sulla base dell'allegato, parte B, del regolamento (UE) n. 283/2013 quale modificato dal presente regolamento, i richiedenti:
 - a) presentano i dati conformemente all'allegato, parte B, del regolamento (UE) n. 283/2013 nella versione antecedente le modifiche introdotte dal presente regolamento, salvo nel caso in cui essi agiscano conformemente alla lettera b) del presente paragrafo;
 - b) possono scegliere, a partire dal 21 novembre 2022, di presentare i dati conformemente all'allegato, parte B, del regolamento (UE) n. 283/2013 quale modificato dal presente regolamento.
2. Qualora scelgano di applicare l'opzione di cui al paragrafo 1, lettera b), i richiedenti lo specificano per iscritto al momento della presentazione della domanda in questione. La scelta è irrevocabile per la procedura di cui trattasi.

⁽⁴⁾ Regolamento di esecuzione (UE) 2020/1740 della Commissione, del 20 novembre 2020, che stabilisce le disposizioni necessarie per l'attuazione della procedura di rinnovo dell'approvazione delle sostanze attive a norma del regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio e che abroga il regolamento di esecuzione (UE) n. 844/2012 della Commissione (GU L 392 del 23.11.2020, pag. 20).

*Articolo 4***Entrata in vigore e applicazione**

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

Esso si applica a decorrere dal 21 novembre 2022.

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

Fatto a Bruxelles, il 31 agosto 2022

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN

ALLEGATO I

«INTRODUZIONE

Informazioni da trasmettere e produzione e presentazione delle stesse

Un fascicolo deve essere presentato conformemente alla parte A se la sostanza attiva:

- a) è una sostanza chimica (compresi i semiochimici e gli estratti biologici); oppure
- b) è un metabolita prodotto da un microrganismo, qualora:
 - il metabolita sia purificato dal microrganismo, oppure
 - il metabolita non sia purificato da un microrganismo produttore che non è più capace di replicarsi o di trasferire materiale genetico.

Un fascicolo deve essere presentato conformemente alla parte B se la sostanza attiva:

- a) è un microrganismo costituito da un singolo ceppo o da una combinazione qualitativamente definita di ceppi come presenti in natura o ottenuti per fabbricazione, oppure
- b) è un microrganismo, costituito da un singolo ceppo o da una combinazione qualitativamente definita di ceppi come presenti in natura o ottenuti per fabbricazione, e uno o più metaboliti prodotti dal microrganismo che si dichiara contribuiscano all'azione fitosanitaria (ossia quando l'applicazione dei metaboliti purificati dal microrganismo non indurrebbe l'azione fitosanitaria dichiarata).

1. Ai fini del presente allegato si applicano le definizioni seguenti:

- 1) **“efficacia” (efficacy)**: una misura relativa all'effetto globale dell'applicazione di un prodotto fitosanitario nel sistema agricolo in cui è utilizzato (compresi gli effetti positivi del trattamento nell'esplicare l'attività fitosanitaria desiderata e gli effetti negativi quali lo sviluppo di resistenza, la fitotossicità o la riduzione della resa qualitativa o quantitativa);
- 2) **“impurezza rilevante”**: un'impurezza chimica potenzialmente pericolosa per la salute umana o animale o per l'ambiente;
- 3) **“efficacia sul campo” (effectiveness)**: la capacità del prodotto fitosanitario di produrre un effetto positivo in termini di attività fitosanitaria desiderata;
- 4) **“tossicità”**: il grado di lesione o di danno a un organismo causato da una tossina o da una sostanza tossica;
- 5) **“tossina”**: una sostanza prodotta all'interno di cellule viventi o organismi viventi e in grado di ledere o danneggiare un organismo vivente.

Le informazioni trasmesse devono soddisfare i requisiti di cui ai punti da 1.1 a 1.14.

- 1.1. Le informazioni devono essere sufficienti a valutare i rischi prevedibili, sia immediati che ritardati, che la sostanza attiva può comportare per gli esseri umani (compresi i gruppi vulnerabili), per gli animali e per l'ambiente, e devono comprendere almeno le informazioni relative agli studi di cui al presente allegato e i relativi risultati.
- 1.2. Deve essere inclusa ogni informazione, compresi tutti i dati noti, in merito agli effetti potenzialmente avversi della sostanza attiva, dei suoi metaboliti e delle sue impurezze sulla salute umana e animale, o in merito alla loro potenziale presenza nelle acque freatiche.
- 1.3. Deve essere inclusa ogni informazione, compresi tutti i dati noti, in merito agli effetti potenzialmente inaccettabili della sostanza attiva, dei suoi metaboliti e delle sue impurezze sull'ambiente, sulle piante e sui prodotti vegetali.
- 1.4. Le informazioni devono includere tutti i dati pertinenti tratti dalla letteratura scientifica sottoposta a *peer review* sulla sostanza attiva, sui metaboliti rilevanti e, se del caso, sui prodotti di degradazione o di reazione, come pure sui prodotti fitosanitari contenenti la sostanza attiva, e riguardanti gli effetti collaterali sulla salute umana e animale, sull'ambiente e sulle specie non bersaglio. Deve essere fornita una sintesi di tali dati.

- 1.5. Le informazioni devono includere una relazione esaustiva e oggettiva degli studi condotti, compresa una descrizione completa degli stessi. Tali informazioni non sono richieste qualora sia fornita una motivazione atta a dimostrare che:
- le informazioni sono superflue data la natura del prodotto fitosanitario o degli impieghi proposti per lo stesso, o lo sono sul piano scientifico; oppure
 - non è tecnicamente possibile fornire tali informazioni.
- 1.6. Deve essere indicato l'uso simultaneo della sostanza attiva come biocida o nella medicina veterinaria. Se il richiedente che presenta la domanda di approvazione della sostanza attiva nel prodotto fitosanitario coincide con il responsabile della notifica della sostanza attiva come biocida o medicinale veterinario, deve essere presentata una sintesi di tutti i dati pertinenti trasmessi ai fini dell'approvazione del biocida o del medicinale veterinario. Se del caso, tale sintesi deve includere i valori di riferimento tossicologici e i livelli massimi di residui (LMR) proposti, tenuto conto dell'eventuale esposizione cumulativa provocata dai differenti impieghi della stessa sostanza, sulla base di metodi scientifici accettati dalle autorità competenti dell'Unione, nonché informazioni relative ai residui, ai dati tossicologici e all'impiego del prodotto fitosanitario. Se il richiedente che presenta la domanda di approvazione della sostanza attiva nel prodotto fitosanitario non coincide con il responsabile della notifica della sostanza attiva come biocida o come medicinale veterinario, deve essere presentata una sintesi di tutti i dati disponibili.
- 1.7. Se del caso, le informazioni devono essere prodotte utilizzando i metodi di prova figuranti nell'elenco di cui alla sezione 6.
- In assenza di adeguati disciplinari per le prove convalidati a livello internazionale o nazionale devono essere utilizzati protocolli per le prove discussi con le autorità competenti dell'Unione e da queste accettati. Eventuali deviazioni dai disciplinari per le prove devono essere descritte e motivate.
- 1.8. Le informazioni devono includere una descrizione completa dei metodi di prova utilizzati.
- 1.9. Se del caso, le informazioni devono includere un elenco di endpoint per la sostanza attiva.
- 1.10. Se del caso, le informazioni devono essere prodotte conformemente alla direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾.
- 1.11. Le informazioni sulla sostanza attiva, insieme alle informazioni relative a uno o più prodotti fitosanitari contenenti la sostanza attiva e, se del caso, insieme alle informazioni relative ai fitoprotettori e ai sinergizzanti e ad altri componenti del prodotto fitosanitario, devono essere sufficienti a:
- consentire una valutazione dei rischi per gli esseri umani associati alla manipolazione e all'impiego dei prodotti fitosanitari contenenti la sostanza attiva;
 - per le sostanze attive chimiche: consentire una valutazione dei rischi per la salute umana e animale derivanti dai residui della sostanza attiva e dai suoi metaboliti, dalle sue impurezze e, se del caso, dai suoi prodotti di degradazione e di reazione rilevanti che restano nell'acqua, nell'aria, negli alimenti per l'uomo e negli alimenti per gli animali;
 - per le sostanze attive che sono microrganismi: consentire una valutazione dei rischi per la salute umana e animale derivanti dai residui dei metaboliti potenzialmente pericolosi nell'acqua, nell'aria, negli alimenti per l'uomo e negli alimenti per gli animali;
 - per le sostanze attive chimiche: prevedere la distribuzione, il destino e il comportamento nell'ambiente della sostanza attiva, dei metaboliti e dei prodotti di degradazione e di reazione, se presentano una rilevanza tossicologica o ambientale, nonché la relativa cronologia;
 - consentire una valutazione dell'impatto sulle specie non bersaglio (flora e fauna) – compreso l'impatto sul loro comportamento – la cui esposizione alla sostanza attiva, ai suoi metaboliti rilevanti e, se del caso, ai suoi prodotti di degradazione e di reazione è probabile, se presentano una rilevanza tossicologica, patogena o ambientale. L'impatto può derivare da un'esposizione singola, prolungata o ripetuta e può essere diretto o, se del caso, indiretto, reversibile o irreversibile;

⁽¹⁾ Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (GU L 276 del 20.10.2010, pag. 33).

- f) valutare l'impatto sulla biodiversità e sull'ecosistema;
- g) identificare le specie e le popolazioni non bersaglio per le quali la potenziale esposizione comporta rischi;
- h) consentire una valutazione dei rischi a breve e lungo termine per le specie non bersaglio – popolazioni, comunità e processi;
- i) classificare la sostanza attiva chimica in base al pericolo conformemente al regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾;
- j) specificare i pittogrammi, le avvertenze, le indicazioni di pericolo e i consigli di prudenza pertinenti ai fini della protezione della salute umana e animale, delle specie non bersaglio e dell'ambiente, da utilizzare ai fini dell'etichettatura;
- k) stabilire, se del caso, una dose giornaliera ammissibile (DGA) per gli esseri umani;
- l) stabilire, se del caso, livelli ammissibili di esposizione degli operatori (LAEO);
- m) stabilire, se del caso, una dose acuta di riferimento (DAR) per gli esseri umani;
- n) individuare le pertinenti misure di primo intervento e le opportune misure diagnostiche e terapeutiche da adottare in caso di avvelenamento o di infezione negli esseri umani;
- o) per le sostanze attive chimiche: stabilire la composizione isomerica e la possibile conversione metabolica degli isomeri, se del caso;
- p) stabilire definizioni dei residui idonee per la valutazione dei rischi, se del caso;
- q) stabilire definizioni dei residui idonee ai fini del monitoraggio e dell'applicazione delle disposizioni, se del caso;
- r) consentire una valutazione dei rischi di esposizione dei consumatori, compresa, se del caso, una valutazione dei rischi cumulativi derivanti dall'esposizione a più di una sostanza attiva;
- s) consentire una stima dell'esposizione di operatori, lavoratori, residenti e astanti, compresa, se del caso, l'esposizione cumulativa a più di una sostanza attiva;
- t) fissare, se del caso, livelli massimi di residui e fattori di concentrazione/diluizione conformemente al regolamento (CE) n. 396/2005 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾;
- u) consentire una valutazione della natura e dell'entità dei rischi per gli esseri umani e gli animali (specie normalmente alimentate e detenute dall'uomo o animali destinati alla produzione alimentare) e dei rischi per altre specie di vertebrati non bersaglio;
- v) identificare le necessarie misure di mitigazione dei rischi individuati per la salute umana e animale, per l'ambiente e/o per le specie non bersaglio;
- w) per le sostanze attive chimiche: decidere se la sostanza attiva debba essere considerata un inquinante organico persistente (POP), una sostanza persistente, bioaccumulante e tossica (PBT) o una sostanza molto persistente e molto bioaccumulabile (vPvB) conformemente ai criteri di cui all'allegato II del regolamento (CE) n. 1107/2009;
- x) decidere se la sostanza attiva debba essere approvata;
- y) per le sostanze attive chimiche: decidere se la sostanza attiva debba essere considerata una sostanza candidata alla sostituzione conformemente ai criteri di cui all'allegato II del regolamento (CE) n. 1107/2009;
- z) decidere se la sostanza attiva debba essere considerata una sostanza attiva a basso rischio conformemente ai criteri di cui all'allegato II del regolamento (CE) n. 1107/2009;
- aa) specificare le condizioni o le restrizioni cui subordinare l'eventuale approvazione.

⁽²⁾ Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006 (GU L 353 del 31.12.2008, pag. 1).

⁽³⁾ Regolamento (CE) n. 396/2005 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 febbraio 2005, concernente i livelli massimi di residui di antiparassitari nei o sui prodotti alimentari e mangimi di origine vegetale e animale e che modifica la direttiva 91/414/CEE del Consiglio (GU L 70 del 16.3.2005, pag. 1).

- 1.12. Se del caso, per la progettazione delle prove e l'analisi dei dati devono essere utilizzati opportuni metodi statistici. Devono essere indicate in maniera trasparente informazioni dettagliate sull'analisi statistica.
- 1.13. I calcoli relativi all'esposizione devono fare riferimento ai metodi scientifici accettati dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare, se disponibili. L'eventuale uso di altri metodi deve essere motivato.
- 1.14. Per ciascuna sezione del presente allegato deve essere presentata una sintesi di tutti i dati e di tutte le informazioni nonché della valutazione effettuata, comprendente una valutazione particolareggiata e critica conformemente all'articolo 4 del regolamento (CE) n. 1107/2009.
2. I requisiti stabiliti nel presente allegato si riferiscono all'insieme minimo di dati da presentare. Gli Stati membri possono stabilire ulteriori requisiti a livello nazionale per tenere conto di circostanze specifiche, di scenari di esposizione specifici e di modelli d'impiego specifici diversi da quelli considerati ai fini dell'approvazione. Nella fase di impostazione delle prove, previa approvazione dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda, il richiedente deve prestare estrema attenzione alle condizioni ambientali, climatiche e agronomiche.
3. **Buona pratica di laboratorio (BPL)**
- 3.1. Le prove e le analisi intese a ottenere dati sulle proprietà o sulla sicurezza per la salute umana o animale o per l'ambiente devono essere condotte conformemente ai principi di cui alla direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁴⁾.
- 3.2. In deroga al punto 3.1:
- a) per le sostanze attive che sono microrganismi, le prove e le analisi intese a ottenere dati sulle loro proprietà e sulla sicurezza per quanto riguarda aspetti diversi dalla salute umana possono essere condotte da enti o organismi di prova ufficiali o ufficialmente riconosciuti che soddisfino almeno i requisiti di cui ai punti 3.2 e 3.3 dell'introduzione dell'allegato del regolamento (UE) n. 284/2013 della Commissione ⁽⁵⁾;
- b) per le prove e le analisi intese a ottenere dati relativi alle colture minori richiesti a norma dei punti 6.3 e 6.5.2 della parte A:
- la fase in campo può essere stata condotta da enti o organismi di prova ufficiali o ufficialmente riconosciuti che soddisfino i requisiti di cui ai punti 3.2 e 3.3 dell'introduzione dell'allegato del regolamento (UE) n. 284/2013,
 - la fase analitica, se non realizzata conformemente ai principi di buona pratica di laboratorio ("principi di BPL"), deve essere condotta da laboratori accreditati per il metodo pertinente conformemente alla norma europea EN ISO/IEC 17025 "Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e taratura";
- c) gli studi condotti prima dell'applicazione del presente regolamento, anche se non del tutto conformi ai principi di BPL o ai metodi di prova correnti, possono essere integrati nella valutazione se effettuati conformemente a disciplinari per le prove convalidati a livello scientifico, evitando in tal modo la ripetizione delle prove sugli animali, soprattutto per quanto riguarda gli studi di cancerogenicità e di tossicità per la riproduzione. La deroga al punto 3.1 si applica in particolare agli studi effettuati su specie di vertebrati.
4. **Materiale di prova**
- 4.1. Deve essere fornita una descrizione dettagliata (specifiche) del materiale di prova utilizzato. Nelle prove in cui viene utilizzata la sostanza attiva, il materiale di prova utilizzato deve essere conforme alle specifiche cui ci si dovrà attenere nella fabbricazione dei prodotti fitosanitari da autorizzare, fatta eccezione per le sostanze chimiche radiomarcate o la sostanza attiva chimica purificata.

⁽⁴⁾ Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44).

⁽⁵⁾ Regolamento (UE) n. 284/2013 della Commissione, del 1° marzo 2013, che stabilisce i requisiti relativi ai dati applicabili ai prodotti fitosanitari, conformemente al regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari (GU L 93 del 3.4.2013, pag. 85).

- 4.2. Se sono condotti utilizzando una sostanza attiva fabbricata in laboratorio o in un impianto di produzione pilota, gli studi devono essere ripetuti utilizzando la sostanza attiva fabbricata, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri che il materiale di prova utilizzato è sostanzialmente lo stesso ai fini delle prove e della valutazione tossicologiche, patologiche, ecotossicologiche, ambientali e dei residui. In caso di incertezza devono essere presentati studi di riferimento in base ai quali decidere se sia necessario ripetere gli studi.
 - 4.3. Se gli studi sono condotti utilizzando una sostanza attiva di purezza diversa o contenente impurezze diverse o livelli di impurezze diversi rispetto a quanto indicato nelle specifiche tecniche, o se la sostanza attiva è costituita da una miscela di componenti, la rilevanza di tali differenze deve essere suffragata da dati o prove scientifiche. In caso di incertezza devono essere presentati studi appropriati in base ai quali adottare una decisione, condotti utilizzando la sostanza attiva fabbricata per la produzione commerciale.
 - 4.4. Nel caso di studi in cui il dosaggio si protrae per un determinato periodo di tempo (ad esempio studi a dose ripetuta), deve essere utilizzato lo stesso lotto di sostanza attiva, se la stabilità lo consente. Ogniqualvolta uno studio implichi l'uso di dosi differenti, deve essere indicata la relazione esistente tra la dose e l'effetto avverso.
 - 4.5. Per le sostanze attive chimiche, quando le prove sono condotte utilizzando una sostanza attiva chimica purificata (≥ 980 g/kg) con determinate specifiche, la purezza di tale materiale di prova deve essere quella più elevata che è possibile ottenere utilizzando la migliore tecnologia disponibile e deve essere indicata. Se il grado di purezza raggiunto è inferiore a 980 g/kg deve essere fornita una motivazione. Da tale motivazione deve risultare che sono state esperite tutte le vie tecnicamente praticabili e ragionevoli per la produzione della sostanza attiva chimica purificata.
 - 4.6. Per le sostanze attive chimiche, se viene utilizzato materiale di prova radiomarcato della sostanza attiva chimica, i radiomarcanti devono essere posti in siti (uno o più, a seconda della necessità) tali da agevolare la comprensione delle vie metaboliche e di trasformazione nonché lo studio della distribuzione della sostanza attiva, dei suoi metaboliti e dei suoi prodotti di degradazione e di reazione.
 5. **Prove sugli animali vertebrati**
 - 5.1. Le prove sugli animali vertebrati devono essere effettuate solo ove non siano disponibili altri metodi convalidati. I metodi alternativi devono includere metodi *in vitro* o *in silico*. Devono inoltre essere promossi metodi di riduzione e di perfezionamento per le prove *in vivo* al fine di limitare al minimo il numero di animali utilizzati nella sperimentazione.
 - 5.2. Nella progettazione dei metodi di prova si deve tenere conto dei principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento dell'uso di animali vertebrati, in particolare quando diventano disponibili opportuni metodi convalidati per sostituire, ridurre o perfezionare la sperimentazione animale.
 - 5.3. Gli studi devono essere accuratamente valutati da un punto di vista etico, tenendo conto della possibilità di ridurre, perfezionare e sostituire le prove sugli animali. Ad esempio, l'inclusione in uno studio di uno o più ulteriori gruppi di dosaggio o punti temporali per i prelievi ematici potrebbe consentire di evitare ulteriori studi.
 6. A fini di informazione e di armonizzazione, l'elenco dei metodi di prova e dei documenti di orientamento pertinenti ai fini dell'attuazione del presente regolamento è pubblicato nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. L'elenco è aggiornato periodicamente.»
-

ALLEGATO II

«PARTE B

SOSTANZE ATTIVE CHE SONO MICRORGANISMI

INTRODUZIONE ALLA PARTE B

- i) La presente introduzione alla parte B integra l'introduzione del presente allegato con punti specifici per le sostanze attive che sono microrganismi.
- ii) Ai fini della parte B si applicano le definizioni seguenti:
- 1) **“ceppo”**: una variante genetica di un organismo nel suo livello tassonomico (specie) costituita dai discendenti di un singolo isolamento in coltura pura a partire dalla matrice originaria (ad esempio l'ambiente) e generalmente costituita da una successione di colture derivate in ultima istanza da un'unica colonia iniziale;
 - 2) **“unità formante colonia” (“CFU”)**: unità di misura utilizzata per stimare il numero di cellule batteriche o fungine in un campione che hanno la capacità di moltiplicarsi in condizioni di crescita controllate, con la conseguenza che una o più cellule si riproducono e si moltiplicano fino a formare una singola colonia visibile;
 - 3) **“unità internazionale” (“UI”)**: la quantità di una sostanza che produce un effetto specifico se sottoposta a prova conformemente a una procedura biologica riconosciuta a livello internazionale;
 - 4) **“agente antiparassitario microbico fabbricato” (Microbial Pest Control Agent, “MPCA fabbricato”)**: l'esito del processo di fabbricazione dei microrganismi destinati ad essere utilizzati come sostanza attiva in prodotti fitosanitari, costituito dai microrganismi e da qualsiasi additivo, metabolita (compresi i metaboliti potenzialmente pericolosi), impurezza chimica (comprese le impurezze rilevanti), microrganismo contaminante (compresi i microrganismi contaminanti rilevanti) e dalla frazione del substrato di coltura esaurito/residuo derivante dal processo di fabbricazione o, nel caso di processi di fabbricazione continui in cui non è possibile operare una rigorosa separazione tra la fabbricazione dei microrganismi e il processo di produzione del prodotto fitosanitario, una sostanza intermedia non isolata;
 - 5) **“additivo”**: un componente aggiunto alla sostanza attiva durante la sua fabbricazione per preservare la stabilità microbica e/o facilitare la manipolazione;
 - 6) **“purezza”**: il contenuto di microrganismo presente nell'MPCA fabbricato espresso in un'unità pertinente e il contenuto massimo di sostanze potenzialmente pericolose, se identificate;
 - 7) **“microrganismo contaminante rilevante”**: un microrganismo patogeno/infettivo presente per cause accidentali nell'MPCA fabbricato;
 - 8) **“coltura madre”**: una coltura starter costituita da un ceppo microbico utilizzata per fabbricare l'MPCA fabbricato o il prodotto fitosanitario finale;
 - 9) **“frazione del substrato di coltura esaurito/residuo”**: la frazione dell'MPCA fabbricato costituita da materiali di partenza residui o trasformati, esclusi i microrganismi che sono le sostanze attive, i metaboliti potenzialmente pericolosi, gli additivi, i microrganismi contaminanti rilevanti e le impurezze rilevanti;
 - 10) **“materiale di partenza”**: sostanze utilizzate nel processo di fabbricazione dell'MPCA fabbricato come substrato e/o agente tampone;
 - 11) **“nicchia ecologica”**: una funzione ecologica e spazi fisici effettivi occupati da una determinata specie nell'ambito della comunità o dell'ecosistema;
 - 12) **“gamma di ospiti”**: la gamma delle diverse specie biologiche ospiti che possono essere infettate da una specie microbica o da un ceppo microbico;
 - 13) **“infettività”**: la capacità di un microrganismo di provocare un'infezione;

- 14) **“infezione”**: l'introduzione o l'ingresso non opportunistici di un microrganismo in un ospite sensibile, laddove tale microrganismo è in grado di riprodursi formando nuove unità infettive e persistere nell'ospite, a prescindere dal fatto che il microrganismo causi o no effetti patologici o malattia;
- 15) **“patogenicità”**: la capacità non opportunistica di un microrganismo di causare lesioni e danni all'ospite in caso di infezione;
- 16) **“non opportunistico”**: una condizione in cui un microrganismo provoca un'infezione o causa lesioni o danni quando l'ospite non è indebolito da un fattore di predisposizione (ad esempio un sistema immunitario compromesso per cause non correlate);
- 17) **“infezione opportunistica”**: un'infezione che si manifesta in un ospite indebolito da un fattore di predisposizione (ad esempio un sistema immunitario compromesso per cause non correlate);
- 18) **“virulenza”**: il grado di patogenicità che un microrganismo patogeno è in grado di esercitare nell'ospite;
- 19) **“fattore di virulenza”**: un fattore che aumenta la patogenicità/virulenza di un microrganismo;
- 20) **“metabolita potenzialmente pericoloso”**: un metabolita prodotto dal microrganismo oggetto di valutazione, con tossicità nota o attività antimicrobica rilevante nota, presente nell'MPCA fabbricato a livelli che possono presentare un rischio per la salute umana o animale o per l'ambiente e/o in relazione al quale non è possibile dimostrare in maniera adeguata che la sua produzione in situ non è rilevante ai fini della valutazione del rischio;
- 21) **“produzione in situ”**: la produzione di un metabolita da parte del microrganismo dopo l'applicazione del prodotto fitosanitario contenente tale microrganismo;
- 22) **“livello di fondo di un metabolita”**: il livello di un metabolita che può manifestarsi nei pertinenti ambienti europei (comprese anche fonti diverse dai prodotti fitosanitari) e/o negli alimenti per l'uomo e negli alimenti per gli animali (ad esempio parti commestibili di vegetali), quando i microrganismi sono in condizioni di crescere, riprodursi e produrre tale metabolita in presenza di un ospite o della disponibilità di fonti di carbonio e di nutrienti, tenuto conto delle elevate densità di ospiti e di nutrienti;
- 23) **“resistenza antimicrobica”**: la capacità intrinseca o acquisita di un microrganismo di moltiplicarsi in presenza di un agente antimicrobico a concentrazioni rilevanti per le misure terapeutiche nella medicina umana o veterinaria rendendo tale sostanza inefficace dal punto di vista terapeutico;
- 24) **“agente antimicrobico”**: qualsiasi agente antibatterico, antivirale, antifungino, antelmintico o antiprotozoico che è una sostanza di origine naturale, semisintetica o sintetica e che, a concentrazioni *in vivo*, uccide i microrganismi o ne inibisce la crescita interagendo con un bersaglio specifico;
- 25) **“resistenza antimicrobica acquisita”**: una nuova resistenza non intrinseca e acquisita che consente a un microrganismo di sopravvivere o moltiplicarsi in presenza di un agente antimicrobico a concentrazioni superiori a quelle che inibiscono ceppi selvatici della stessa specie;
- 26) **“resistenza antimicrobica intrinseca”**: tutte le proprietà intrinseche di una specie microbica che limitano l'azione degli agenti antimicrobici consentendo a tale specie di sopravvivere e moltiplicarsi in presenza degli agenti antimicrobici a concentrazioni rilevanti per i loro impieghi terapeutici. Le proprietà intrinseche dei microrganismi sono considerate non trasferibili e possono includere caratteristiche strutturali quali la mancanza di bersagli farmacologici, l'impermeabilità degli involucri cellulari, l'attività delle pompe di efflusso multifarmaco o l'attività degli enzimi metabolici. Un gene di resistenza antimicrobica è considerato intrinseco se si trova su un cromosoma in assenza di un elemento genetico mobile ed è condiviso dalla maggior parte dei ceppi selvatici della stessa specie;
- 27) **“attività antimicrobica rilevante”**: l'attività antimicrobica causata da agenti antimicrobici rilevanti;

- 28) **“agenti antimicrobici rilevanti”**: tutti gli agenti antimicrobici importanti per l'uso terapeutico negli esseri umani o negli animali, quali descritti nelle ultime versioni disponibili al momento della presentazione del fascicolo:
- in un elenco adottato in virtù del regolamento (UE) 2021/1760 della Commissione ⁽¹⁾ conformemente all'articolo 37, paragrafo 5, del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾, oppure
 - dall'Organizzazione mondiale della sanità negli elenchi degli antimicrobici di importanza critica, degli antimicrobici estremamente importanti e degli antimicrobici importanti per la medicina umana ⁽³⁾.
- 29) **“viroide”**: appartenente a una classe di agenti infettivi formati da un breve filamento di RNA non associato a proteine. L'RNA non contiene codici per le proteine e non è tradotto, ma è replicato dagli enzimi della cellula ospite;
- 30) **“densità ambientale prevista”**: stima prudente della densità di popolazione del microrganismo nel suolo o nelle acque di superficie al momento dell'applicazione conformemente alle condizioni d'uso, calcolata sulla base della dose di applicazione massima e del numero massimo di applicazioni all'anno del prodotto fitosanitario contenente il microrganismo.
- iii) Le informazioni tratte dalla letteratura scientifica sottoposta a *peer review* di cui al punto 1.4 dell'introduzione devono essere fornite al livello tassonomico pertinente del microrganismo (ad esempio ceppo, specie, genere). Deve essere fornita una spiegazione del motivo per cui il livello tassonomico scelto è considerato pertinente ai fini del requisito relativo ai dati in questione.
- iv) Possono essere fornite e presentate in forma di sintesi anche altre fonti di informazione disponibili, come i rapporti medici.
- v) Se del caso o laddove espressamente indicato nei requisiti relativi ai dati, i disciplinari per le prove quali descritti nella parte A devono essere utilizzati anche per la presente parte, dopo essere stati adattati in modo da renderli adeguati ai composti chimici presenti nell'MPCA fabbricato.
- vi) Per le prove effettuate deve essere fornita una descrizione dettagliata (specifiche) del materiale utilizzato e delle impurezze in esso contenute conformemente al punto 1.4. Se sono condotti utilizzando microrganismi prodotti in laboratorio o in un impianto di produzione pilota, gli studi devono essere ripetuti utilizzando l'MPCA fabbricato, salvo nel caso in cui si possa dimostrare che il materiale di prova utilizzato è sostanzialmente lo stesso ai fini delle prove e della valutazione.
- vii) Se la sostanza attiva è un microrganismo geneticamente modificato, deve essere presentata una copia della valutazione dei dati relativi alla valutazione dei rischi, come previsto all'articolo 48 del regolamento (CE) n. 1107/2009.
- viii) La valutazione della patogenicità e dell'infettività dei microrganismi deve fondarsi su un approccio basato sulla forza probante dei dati, tenuto presente che:
- le prove sugli animali possono non essere sempre adatte per l'estrapolazione agli esseri umani a causa delle differenze tra gli esseri umani e gli animali sottoposti a prova (ad esempio per quanto riguarda il sistema immunitario, il microbioma), e
 - i microrganismi possono avere una gamma di ospiti ristretta; pertanto non si può sempre presumere che un microrganismo che non causa malattie negli animali sottoposti a prova abbia lo stesso risultato negli esseri umani e viceversa.
- ix) Le informazioni sul microrganismo devono essere sufficienti a consentire una valutazione del rischio di resistenza antimicrobica.
- x) Fino a quando non saranno disponibili metodi convalidati per le prove di sensibilizzazione cutanea e respiratoria causata da microrganismi, tutti i microrganismi devono essere considerati potenziali sensibilizzanti.

⁽¹⁾ Regolamento delegato (UE) 2021/1760 della Commissione, del 26 maggio 2021, che integra il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio mediante la definizione di criteri per la designazione degli antimicrobici che devono essere riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo (GU L 353 del 6.10.2021, pag. 1).

⁽²⁾ Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43).

⁽³⁾ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>

1. IDENTITÀ DEL RICHIEDENTE, IDENTITÀ DELLA SOSTANZA ATTIVA E INFORMAZIONI SULLA FABBRICAZIONE

1.1. Richiedente

Devono essere indicati il nome e l'indirizzo del richiedente nonché il nome, l'indirizzo, il numero di telefono e l'indirizzo email di una persona di contatto.

1.2. Fabbricante

Devono essere fornite le seguenti informazioni:

- a) il nome e l'indirizzo del fabbricante della sostanza attiva;
- b) il nome e l'indirizzo di ogni impianto di fabbricazione in cui la sostanza attiva è o sarà prodotta;
- c) una persona di contatto (preferibilmente a livello centrale), compresi il nome, il numero di telefono e l'indirizzo email.

Nei casi in cui, dopo l'approvazione del microrganismo, vi siano modifiche nell'indirizzo o nel numero dei fabbricanti, le informazioni richieste devono essere trasmesse nuovamente.

1.3. Identità, tassonomia e filogenesi del microrganismo

Le informazioni fornite devono consentire di identificare e caratterizzare il microrganismo in modo inequivocabile.

- i) Il microrganismo deve essere depositato in una collezione di colture riconosciuta a livello internazionale al momento della presentazione del fascicolo. Devono essere comunicati i dati di contatto della collezione di colture e il numero di registrazione.
- ii) Il microrganismo deve essere identificato come appartenente in modo inequivocabile a una determinata specie sulla base delle informazioni scientifiche più recenti e denominato a livello di ceppo, includendo qualsiasi altra designazione eventualmente pertinente per il microrganismo (ad esempio a livello di isolato, se pertinente per i virus). Devono essere indicati il suo nome scientifico e gruppo tassonomico, compresi la tradizionale tassonomia linneana (regno, *phylum*, classe, ordine, famiglia, genere, specie e ceppo) e i *taxa* filogenetici liberi da ranghi stabiliti tra i suddetti ranghi linneani e qualsiasi altra denominazione pertinente per il microrganismo (ad esempio serovar, patovar, biovar).
- iii) Devono essere forniti tutti i nomi sinonimi, alternativi e sostitutivi noti. Devono essere indicati anche i nomi in codice eventualmente utilizzati durante lo sviluppo.
- iv) Deve essere fornito un albero filogenetico che comprenda il microrganismo. La scala dell'albero filogenetico deve essere selezionata in modo da comprendere i ceppi e le specie pertinenti (ad esempio in caso di uso del read-across tra ceppi o specie correlati dal punto di vista tassonomico per soddisfare i requisiti relativi ai dati). I nomi sostitutivi dei microrganismi o dei gruppi tassonomici compresi possono essere indicati nell'albero filogenetico.
- v) Si deve indicare se il microrganismo è di tipo selvatico o è un mutante (spontaneo o indotto), oppure se è stato geneticamente modificato. Se il microrganismo è un mutante o è stato modificato, devono essere indicate tutte le differenze note nelle proprietà, comprese le differenze genetiche, tra il microrganismo modificato e il ceppo selvatico originario. Deve essere indicata la tecnica utilizzata per la modifica.

1.4. Specifiche dell'agente antiparassitario microbico fabbricato

1.4.1. Contenuto di sostanza attiva

Il contenuto minimo e massimo di microrganismo nell'MPCA fabbricato devono essere ricavati dall'analisi di cinque lotti rappresentativi come indicato al punto 1.4.3 e devono essere comunicati. Il contenuto deve essere espresso in un'unità microbica appropriata che rifletta nel modo più accurato l'azione fitosanitaria, ad esempio in numero di unità attive, di unità formanti colonie o di unità internazionali per volume o peso, o in qualsiasi altro modo pertinente ai fini della valutazione dei rischi relativa al microrganismo. Deve essere fornita una motivazione della pertinenza dell'unità microbica utilizzata nel contesto delle prove da condurre. Tale unità deve essere impiegata in modo coerente negli studi e nei dati tratti dalla letteratura forniti. Qualora siano trasmessi dati tratti dalla letteratura con unità diverse, deve essere fornito un nuovo calcolo basato sulle unità utilizzate.

Qualora si dichiara che uno o più metaboliti presenti nell'MPCA fabbricato contribuiscono all'azione fitosanitaria, il contenuto di tali metaboliti deve essere indicato come stabilito al punto 1.9 della parte A.

1.4.2. *Identità e quantificazione degli additivi, dei microrganismi contaminanti rilevanti e delle impurezze rilevanti*

I dati su additivi, microrganismi contaminanti rilevanti, impurezze rilevanti e metaboliti potenzialmente pericolosi presenti nell'MPCA fabbricato devono essere ricavati direttamente dall'analisi di cinque lotti rappresentativi come indicato al punto 1.4.3 e devono essere comunicati.

1.4.2.1. Identità e quantificazione degli additivi

Devono essere indicati l'identità e il contenuto minimo e massimo in g/kg di ciascun additivo nell'MPCA fabbricato.

1.4.2.2. Identità e contenuto dei microrganismi contaminanti rilevanti

Devono essere indicati l'identità e il contenuto massimo dei microrganismi contaminanti rilevanti nell'MPCA fabbricato, espressi nell'unità appropriata.

1.4.2.3. Identità e quantificazione delle impurezze rilevanti

Devono essere indicati l'identità e il contenuto massimo in g/kg di impurezze chimiche presenti nell'MPCA fabbricato e rilevanti per via delle proprietà tossicologiche, ecotossicologiche o ambientali indesiderabili, compresi anche i metaboliti potenzialmente pericolosi prodotti dal microrganismo come impurezze nel fermentatore di fabbricazione.

1.4.3. *Profilo analitico dei lotti*

Devono essere analizzati almeno cinque lotti rappresentativi della produzione recente e attuale del microrganismo. La data di fabbricazione di tutti i lotti rappresentativi deve collocarsi negli ultimi cinque anni. Devono essere indicate le date di fabbricazione dei lotti rappresentativi e le dimensioni dei lotti.

Se la sostanza attiva è prodotta in impianti di fabbricazione differenti, è necessario indicare separatamente per ciascun impianto le informazioni richieste a norma del presente punto.

Se si riferiscono a un impianto di fabbricazione pilota, le informazioni richieste devono essere nuovamente fornite una volta che siano stati definiti i metodi e i procedimenti di produzione su scala industriale. Se disponibili, i dati relativi alla produzione su scala industriale devono essere forniti prima dell'approvazione a norma del regolamento (CE) n. 1107/2009. Se i dati relativi alla produzione su scala industriale non sono disponibili, è necessario fornire una giustificazione.

1.5. **Informazioni sul processo di fabbricazione e sulle misure di controllo della sostanza attiva**

1.5.1. *Produzione e controllo della qualità*

Per tutte le fasi del processo di fabbricazione devono essere fornite informazioni sul metodo di produzione del microrganismo in grande scala. Tali informazioni devono comprendere le pertinenti descrizioni dei seguenti elementi:

- materiali di partenza,
- sterilizzazione dei substrati di coltura (ad esempio mediante autoclave),
- livello iniziale di inoculo per il substrato di coltura (ad esempio numero di conidi/g di substrato di coltura asciutto),
- condizioni delle colture e dei substrati (ad esempio pH, temperatura, attività dell'acqua (a_w)),
- fase della curva di crescita e fase di crescita del microrganismo durante il processo di produzione,
- rapporto cellule vegetative/(endo)spore,
- processo di fermentazione,
- purificazione e disidratazione cellulare,
- altri parametri tecnici (ad esempio protocolli di centrifugazione).

Deve essere indicato il tipo di processo di fabbricazione (ad esempio processo continuo o in batch).

Deve essere effettuato un controllo permanente della qualità sia del metodo/processo di produzione che del prodotto e devono essere presentati i criteri di garanzia della qualità. Deve essere in particolare monitorata l'eventuale insorgenza di qualsiasi modificazione spontanea delle caratteristiche del microrganismo. Deve essere indicato il punto del processo in cui sono attuate le fasi di garanzia della qualità e devono essere descritte le modalità di prelievo dei campioni per il controllo di qualità.

Occorre descrivere e specificare le tecniche utilizzate per assicurare l'uniformità del prodotto e i metodi di prova finalizzati alla standardizzazione, al mantenimento e alla purezza dello stesso, onde prevenire la presenza di microrganismi contaminanti rilevanti e di impurezze rilevanti nell'MPCA fabbricato.

Devono essere fornite informazioni sulla possibile perdita di attività delle colture di partenza, assieme ai corrispondenti metodi per la sua valutazione. Se del caso, deve essere descritto qualsiasi metodo inteso a prevenire la perdita degli effetti del microrganismo sull'organismo bersaglio.

1.5.2. *Metodi e precauzioni raccomandati per la manipolazione, l'immagazzinamento, il trasporto o in caso di incendio*

Per l'MPCA fabbricato deve essere fornita una scheda di dati di sicurezza a norma dell'articolo 31 del regolamento (CE) n. 1907/2006 ⁽⁴⁾.

1.5.3. *Procedure di distruzione o di decontaminazione*

Devono essere descritti i metodi utilizzati per lo smaltimento sicuro dell'MPCA fabbricato o, se necessario, per rendere il microrganismo non vitale prima dello smaltimento dell'MPCA fabbricato (ad esempio metodi chimici o sterilizzazione in autoclave), come pure i metodi utilizzati per lo smaltimento degli imballaggi e di altri materiali contaminati.

Devono essere fornite informazioni che consentano di stabilire l'efficacia sul campo e la sicurezza di tali metodi.

2. **PROPRIETÀ BIOLOGICHE DEL MICRORGANISMO**

2.1. **Origine, presenza e storia d'impiego**

2.1.1. *Origine e fonte di isolamento*

Devono essere indicati l'ubicazione geografica e il comparto ambientale (ad esempio substrato, organismi ospiti) in cui il microrganismo è stato isolato. Devono essere indicati il metodo di isolamento e la procedura di selezione del microrganismo.

2.1.2. *Presenza*

Deve essere descritta la distribuzione geografica del microrganismo.

Devono essere descritti i comparti ambientali in cui già si prevede che il microrganismo sia presente (ad esempio suolo, acqua, rizosfera, fillosfera, organismo ospite).

Se del caso, devono essere descritti i prodotti alimentari per l'uomo o per gli animali in cui già si prevede che il microrganismo sia presente.

Le informazioni di cui al presente punto devono essere fornite al più alto livello tassonomico maggiormente pertinente (ad esempio ceppo, specie, genere) e la scelta del più alto livello tassonomico pertinente deve essere motivata.

2.1.3. *Storia d'impiego*

Devono essere descritti gli impieghi noti precedenti e attuali del microrganismo (ad esempio ricerca, impiego commerciale, impieghi valutati per raccomandare lo status di presunzione qualificata di sicurezza ⁽⁵⁾). La descrizione deve comprendere sia gli impieghi nei prodotti fitosanitari che altri impieghi (ad esempio impieghi e/o valutazioni nell'ambito di altri quadri normativi, interventi di biorisanamento e impieghi negli alimenti per l'uomo e negli alimenti per gli animali).

⁽⁴⁾ Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE (GU L 396 del 30.12.2006, pag. 1).

⁽⁵⁾ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>.

Le informazioni di cui al presente punto devono essere fornite al più alto livello tassonomico maggiormente pertinente (ad esempio ceppo, specie, genere). La scelta del più alto livello tassonomico pertinente deve essere motivata.

2.2. **Ecologia e ciclo di vita del microrganismo**

Devono essere descritti i cicli di vita noti del microrganismo, i suoi stili di vita (ad esempio parassitario, saprofitario, endofitico, patogeno) e le relative nicchie ecologiche, come pure tutte le forme che possono presentarsi e il tipo di riproduzione.

Per i batteriofagi devono essere fornite, se del caso, informazioni sulle proprietà lisogene e litiche.

Per i funghi e i batteri devono essere fornite, se del caso, informazioni riguardanti:

- le condizioni esterne per le fasi di riposo, la resistenza delle spore alle condizioni ambientali avverse, il periodo di sopravvivenza delle spore e le condizioni di germinazione, e/o
- la formazione di un biofilm.

2.3. **Meccanismo d'azione sull'organismo bersaglio e gamma di ospiti**

Devono essere fornite tutte le informazioni disponibili sui meccanismi d'azione contro gli organismi bersaglio.

Nel caso di un meccanismo d'azione patogeno o parassitario sull'organismo bersaglio, devono essere fornite informazioni sul punto di infezione e sulle modalità di penetrazione nell'organismo bersaglio, sulla dose infettiva e sulle fasi sensibili dell'organismo bersaglio. Devono essere indicati i risultati degli eventuali studi sperimentali.

Nel caso di un meccanismo d'azione basato su un metabolita potenzialmente pericoloso prodotto dal microrganismo oggetto di valutazione e identificato come prescritto al punto 2.8, devono essere fornite informazioni tratte dalla letteratura scientifica sottoposta a *peer review* o da qualsiasi altra fonte affidabile sul probabile meccanismo d'azione del metabolita potenzialmente pericoloso e sulla probabile via di esposizione dell'organismo bersaglio al metabolita potenzialmente pericoloso.

Tutti gli organismi ospiti noti del microrganismo devono essere elencati al livello tassonomico pertinente. Devono essere fornite le informazioni disponibili sulla possibile densità degli organismi ospiti, a sostegno dell'indicazione della presenza in natura dei microrganismi.

2.4. **Requisiti di crescita**

Devono essere descritte le condizioni necessarie per la crescita e la proliferazione del microrganismo (ad esempio ospite, nutrienti, pH, potenziale osmotico, umidità). Deve essere indicata la temperatura minima, ottimale e massima necessaria per la crescita e la proliferazione. Deve essere indicato il tempo di generazione in condizioni di crescita favorevoli.

2.5. **Infettività per l'organismo bersaglio**

Qualora siano descritti meccanismi d'azione patogeni sull'organismo bersaglio a norma del punto 2.3, devono essere indicati e descritti i fattori di virulenza e, se del caso, i fattori ambientali che li influenzano. Devono essere indicati i risultati di eventuali studi sperimentali pertinenti e/o dati/informazioni tratti dalla letteratura esistente al livello tassonomico pertinente.

2.6. **Relazione con agenti patogeni noti per gli esseri umani e con agenti patogeni per gli organismi non bersaglio**

Se il microrganismo è strettamente correlato dal punto di vista tassonomico con agenti patogeni noti per gli esseri umani, gli animali, le colture o altre specie non bersaglio, il richiedente deve:

- elencare gli agenti patogeni e il tipo di malattie note causate,
- descrivere i fattori di virulenza noti associati agli agenti patogeni,
- descrivere i fattori di virulenza noti associati al microrganismo che è la sostanza attiva,
- descrivere la relazione filogenetica tra il microrganismo e gli agenti patogeni correlati dal punto di vista tassonomico identificati,
- descrivere la modalità o i mezzi per distinguere il microrganismo attivo dalle specie patogene.

2.7. **Stabilità genetica e fattori che la influenzano**

Se il microrganismo è una variante non virulenta di un virus fitopatogeno, deve essere indicata la probabilità che riacquisti la virulenza mediante mutazione dopo l'applicazione alle condizioni d'impiego proposte, come pure informazioni sulle misure che possono essere adottate per ridurre la probabilità di tale evenienza e l'efficacia sul campo di tali misure.

2.8. **Informazioni sui metaboliti potenzialmente pericolosi**

Il richiedente deve identificare ed elencare, a norma del presente punto, i metaboliti potenzialmente pericolosi prodotti dal microrganismo, compresa una sintesi delle informazioni trasmesse a norma dei punti 5.5.1, 8.8.1, 6.1, 7.2.1 e 7.2.2 utilizzate per identificare i metaboliti potenzialmente pericolosi o escluderne la potenziale pericolosità, salvo nel caso in cui il microrganismo sia un virus.

I metaboliti potenzialmente pericolosi possono essere identificati sulla base della letteratura scientifica o dell'osservazione della tossicità, dell'ecotossicità o dell'attività antimicrobica negli studi condotti sul microrganismo o su ceppi strettamente correlati dal punto di vista tassonomico. L'assenza dei geni necessari per la produzione dei possibili metaboliti potenzialmente pericolosi identificati, evidenziata mediante metodi genomici appropriati (ad esempio sequenziamento dell'intero genoma), deve essere considerata come prova dell'assenza di tale pericolo relativamente ai metaboliti in questione.

Tutte le informazioni disponibili (ad esempio letteratura scientifica, studi sperimentali) sui metaboliti e sui pericoli individuati ad essi associati (ad esempio la caratterizzazione tossicologica) come pure, se del caso, sull'esposizione al metabolita, devono essere trasmesse a norma dei punti pertinenti (ossia i punti 5.5, 6.1, 6.2 e 7.2, se pertinenti per la salute umana e animale, e i punti 7.2 e 8.8, se pertinenti per gli organismi non bersaglio).

2.9. **Presenza di geni di resistenza antimicrobica trasferibili**

Se il microrganismo è un batterio, le informazioni sull'eventuale resistenza agli agenti antimicrobici rilevanti devono essere riportate a livello di ceppo e deve essere indicato se i geni di resistenza antimicrobica sono acquisiti, trasferibili e funzionali. Le informazioni fornite devono essere sufficienti a effettuare una valutazione dei rischi per la salute umana e animale dovuti a un possibile trasferimento dei pertinenti geni di resistenza antimicrobica.

3. **ULTERIORI INFORMAZIONI**

3.1. **Funzione e organismo bersaglio**

La funzione biologica deve essere indicata tra le seguenti:

- controllo dei batteri,
- controllo dei funghi,
- controllo dei virus,
- controllo degli insetti,
- controllo degli acari,
- controllo dei molluschi,
- controllo dei nematodi,
- controllo dei vegetali,
- altro (specificare).

3.2. **Campo d'impiego previsto**

Specificare i campi d'impiego, esistenti e proposti, dei prodotti fitosanitari contenenti il microrganismo selezionandoli tra i seguenti:

- uso in campo (agricoltura, orticoltura, silvicoltura e viticoltura),
- colture protette (serre),
- zone non coltivate,
- giardinaggio domestico,

- piante da interni,
- alimenti per l'uomo e alimenti per gli animali immagazzinati,
- trattamento delle sementi,
- altro (specificare).

3.3. **Culture o prodotti protetti o trattati**

Deve essere precisato l'uso attuale o previsto in termini di colture, gruppi di colture, piante o prodotti vegetali protetti.

3.4. **Informazioni sull'eventuale sviluppo di resistenza negli organismi bersaglio**

Devono essere fornite le informazioni disponibili tratte dalla letteratura scientifica sottoposta a *peer review* o da qualsiasi altra fonte affidabile sull'eventuale sviluppo di resistenza o di resistenza crociata degli organismi bersaglio. Se possibile, devono essere descritte le opportune strategie di gestione.

3.5. **Dati tratti dalla letteratura**

Deve essere fornita una sintesi della revisione sistematica della letteratura scientifica sottoposta a *peer review* utilizzata per fornire i dati richiesti a norma della parte B, comprese indicazioni riguardanti le banche dati bibliografiche utilizzate, i criteri per la valutazione della pertinenza e dell'affidabilità con riferimento ai requisiti relativi ai dati e le strategie di ricerca ecc.

Nella sintesi devono essere elencati i riferimenti utilizzati per la compilazione del fascicolo, indicando i punti per cui i rispettivi riferimenti sono pertinenti.

4. **METODI ANALITICI**

Introduzione

Devono essere utilizzati metodi analitici nel contesto dell'analisi della conformità dei lotti di fabbricazione alle specifiche concordate, se del caso (sezione 1), e della produzione di dati per la valutazione dei rischi per quanto riguarda la tossicologia umana o l'ecotossicologia. I metodi analitici devono sostenere anche le fasi post-approvazione, ad esempio per monitorare i residui sulle colture (sezione 6), se del caso. La scelta del metodo utilizzato deve essere motivata.

Devono essere fornite descrizioni dei metodi comprendenti informazioni dettagliate sulle attrezzature, sui materiali utilizzati e sulle condizioni necessarie. Deve essere indicata l'applicabilità di qualsiasi metodo internazionalmente riconosciuto.

I dati relativi alla specificità, alla linearità, all'accuratezza e alla ripetibilità di cui ai punti 4.1 e 4.2 della parte A sono necessari anche per i metodi di chimica analitica utilizzati per analizzare le impurezze rilevanti, i metaboliti potenzialmente pericolosi e gli additivi presenti nell'MPCA fabbricato.

Su richiesta dello Stato membro relatore devono essere forniti i seguenti elementi:

- i) campioni dell'MPCA fabbricato;
- ii) se tecnicamente possibile, standard analitici dei metaboliti potenzialmente pericolosi e di tutti gli altri componenti compresi nella definizione di residuo (qualora tale campione non sia fornito deve essere fornita una motivazione);
- iii) se disponibili, campioni delle sostanze di riferimento per le impurezze rilevanti.

4.1. **Metodi per l'analisi dell'MPCA fabbricato**

Devono essere descritti i seguenti metodi, fornendo i dati di convalida:

- a) i metodi per l'identificazione del microrganismo prescritti conformemente ai punti 1.3.ii) e 1.3.iv), compresi i metodi di analisi molecolare o fenotipici più appropriati, basati su marcatori genotipici o fenotipici unici per distinguere il ceppo da altri ceppi appartenenti alla stessa specie, con informazioni sulle procedure di prova e sui criteri appropriati utilizzati per l'identificazione (ad esempio morfologia, biochimica, sierologia e identificazione molecolare);

- b) i metodi per la caratterizzazione del microrganismo, compresi i metodi di analisi molecolare o i metodi fenotipici più appropriati, come prescritto alla sezione 2, con informazioni sulle procedure di prova e sui criteri appropriati utilizzati per l'identificazione (ad esempio morfologia, biochimica, sierologia e identificazione molecolare);
- c) i metodi per la fornitura di informazioni sulla possibile variabilità della coltura madre/del microrganismo attivo e sulla sua stabilità durante l'immagazzinamento (compresa la perdita di attività e la sua valutazione), come prescritto alla sezione 1;
- d) i metodi per la differenziazione di un mutante spontaneo o indotto del microrganismo dal ceppo selvatico originario compresi, ad esempio, i metodi di analisi molecolare più appropriati, come prescritto alla sezione 1;
- e) i metodi per la determinazione della purezza della coltura madre da cui sono prodotti i lotti e i metodi per controllare tale purezza, compresi ad esempio i metodi di analisi molecolare più appropriati come prescritto alla sezione 1;
- f) i metodi per la determinazione del contenuto di microrganismo nel fermentatore di fabbricazione e i metodi per l'individuazione e il computo dei microrganismi contaminanti rilevanti, come prescritto alla sezione 1, per consentire la verifica della conformità del materiale/lotto a una soglia massima di microrganismo contaminante rilevante;
- g) i metodi per la determinazione delle impurezze rilevanti, dei metaboliti potenzialmente pericolosi e degli additivi, qualora siano presenti nel materiale di fabbricazione, come prescritto alla sezione 1.

4.2. **Metodi per determinare la densità del microrganismo e quantificare i residui**

Devono essere descritti i metodi utilizzati per determinare e quantificare:

- la densità dei microrganismi, se del caso, come prescritto ai punti 5.3, 5.4, 6.1 e 7.1.4 e alla sezione 8,
- i residui di metaboliti potenzialmente pericolosi, se del caso, come prescritto ai punti 2.8, 5.5 e 8.8 e alla sezione 6,

sulle e/o nelle colture, negli alimenti per l'uomo, negli alimenti per gli animali, nei tessuti e nei liquidi fisiologici animali e umani e nei pertinenti comparti ambientali.

Se del caso, devono essere descritti i metodi per il monitoraggio post-approvazione. I metodi post-approvazione devono essere i più semplici possibile, comportare costi minimi e basarsi sull'impiego di attrezzature comunemente disponibili.

5. **EFFETTI SULLA SALUTE UMANA**

Introduzione

- i) Le informazioni trasmesse, insieme a quelle fornite per uno o più prodotti fitosanitari contenenti il microrganismo, devono essere sufficienti a effettuare una valutazione dei rischi per la salute umana e animale (ossia le specie normalmente alimentate e detenute dall'uomo o gli animali destinati alla produzione alimentare):
 - (a) direttamente e/o indirettamente associati alla manipolazione e all'uso di prodotti fitosanitari contenenti il microrganismo;
 - (b) associati alla manipolazione di prodotti trattati; e
 - (c) derivanti da residui o impurezze che restano negli alimenti e nell'acqua.

Inoltre le informazioni fornite devono essere sufficienti a:

- consentire di decidere se il microrganismo debba essere approvato,
- specificare le opportune condizioni o restrizioni cui subordinare l'approvazione,
- specificare le frasi relative al rischio e alla sicurezza ai fini della protezione della salute umana e animale e dell'ambiente da apporre sull'imballaggio (contenitori),

- individuare le pertinenti misure di primo intervento e le opportune misure diagnostiche e terapeutiche da adottare in caso di infezione o di altri effetti avversi negli esseri umani.
- ii) Devono essere indicati tutti gli effetti avversi riscontrati nel corso delle indagini. Devono essere altresì effettuate le indagini eventualmente necessarie al fine di individuare il probabile meccanismo implicato e valutare la rilevanza di tali effetti.
- iii) In tutti gli studi deve essere indicata la dose reale massima somministrata dei microrganismi o del metabolita potenzialmente pericoloso, espressa in unità appropriate per kg di peso corporeo (ad esempio CFU/kg) o in qualsiasi altra unità appropriata. La scelta dell'unità deve essere motivata.
- iv) Le informazioni disponibili sull'identità e sulle proprietà biologiche del microrganismo (sezioni 1 e 2) nonché i rapporti sanitari e medici possono essere sufficienti a valutare il potenziale di infettività e di patogenicità del microrganismo.
- v) Per completare la valutazione degli effetti sulla salute umana possono essere necessari ulteriori studi, il cui tipo deve essere deciso caso per caso sulla base del parere di esperti, in funzione delle informazioni disponibili fornite, in particolare per quanto riguarda le proprietà biologiche del microrganismo. In attesa dell'adozione di disciplinari specifici a livello internazionale, le informazioni richieste devono essere prodotte applicando i disciplinari per le prove esistenti.
- vi) Devono essere condotti ulteriori studi (cfr. punto 5.4) se le informazioni disponibili (cfr. punto 5.2) o le prove di cui al punto 5.3 richiedono ulteriori indagini o hanno evidenziato effetti avversi sulla salute. Il tipo di studio da effettuare è determinato in funzione degli effetti osservati.

5.1. Dati medici

5.1.1. Misure terapeutiche e di primo intervento

Devono essere descritti i regimi terapeutici e le misure di primo intervento da applicare in caso di ingestione, inalazione o contaminazione oculare e cutanea. Devono essere fornite le informazioni disponibili basate sull'esperienza pratica o su fondamenti teorici.

Se disponibili e fatte salve le disposizioni dell'articolo 10 della direttiva 98/24/CE⁽⁶⁾, devono essere forniti informazioni e dati pratici utili al riconoscimento dei sintomi di infezione o di patogenicità e riguardanti l'efficacia sul campo delle misure terapeutiche.

Per i microrganismi, esclusi i virus, devono essere elencati gli agenti antimicrobici aventi efficacia sul campo contro il microrganismo. Qualora siano identificati metaboliti potenzialmente pericolosi, come prescritto al punto 2.8, deve essere indicata l'efficacia sul campo degli antagonisti noti di tali metaboliti.

5.1.2. Controlli medici

Devono essere presentati i rapporti disponibili dei programmi di sorveglianza sulla salute dei lavoratori. Tali rapporti possono riferirsi al ceppo oggetto di valutazione, a ceppi strettamente correlati dal punto di vista tassonomico o a metaboliti potenzialmente pericolosi, e devono essere suffragati da informazioni concernenti la progettazione del programma, l'uso di opportune misure di protezione, ivi inclusi i dispositivi di protezione individuale, e l'esposizione al microrganismo o ai metaboliti potenzialmente pericolosi. Tali rapporti devono contenere, se disponibili, dati relativi agli effetti sulle persone esposte al microrganismo o ai metaboliti potenzialmente pericolosi negli impianti di fabbricazione o dopo l'applicazione del microrganismo (ad esempio agricoltori o ricercatori). Tali rapporti, se disponibili, devono riguardare anche dati sulla sensibilizzazione e/o sulle reazioni allergiche.

In caso di effetti avversi occorre valutare con attenzione se la sensibilità del soggetto possa essere stata influenzata da condizioni di predisposizione quali, ad esempio, malattie preesistenti, assunzione di medicinali, immunodeficienza, gravidanza o allattamento.

⁽⁶⁾ Direttiva 98/24/CE del Consiglio, del 7 aprile 1998, sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro (quattordicesima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE) (GU L 131 del 5.5.1998, pag. 11).

5.1.3. *Informazioni su sensibilizzazione e allergicità*

Devono essere presentati i rapporti disponibili tratti dalla letteratura pubblicata sottoposta a *peer review* concernenti il microrganismo o organismi strettamente correlati dello stesso gruppo tassonomico e riguardanti la sensibilizzazione negli esseri umani. A causa dell'indisponibilità di un metodo adeguato per valutare il potenziale di sensibilizzazione dei microrganismi, questi ultimi devono essere considerati potenziali sensibilizzanti finché non diventa disponibile una prova convalidata e finché l'eventuale assenza di potenziale di sensibilizzazione non è dimostrata caso per caso.

5.1.4. *Osservazione diretta*

Devono essere presentati i rapporti disponibili tratti dalla letteratura pubblicata sottoposta a *peer review* concernenti il microrganismo o organismi strettamente correlati dello stesso gruppo tassonomico e riguardanti casi clinici di infezioni negli esseri umani, unitamente ai rapporti di studi di follow-up intrapresi. I rapporti devono contenere descrizioni della natura e del livello dell'esposizione, dei sintomi clinici osservati, delle misure terapeutiche e di primo intervento applicate, nonché le misurazioni e le altre osservazioni effettuate.

In caso di effetti avversi occorre valutare con attenzione se la sensibilità del soggetto possa essere stata influenzata da condizioni di predisposizione quali, ad esempio, malattie preesistenti, assunzione di medicinali, immunodeficienza, gravidanza o allattamento.

5.2. **Valutazione dell'infettività e della patogenicità potenziali del microrganismo per gli esseri umani**

Devono essere effettuati studi intesi a determinare l'infettività e la patogenicità potenziali del microrganismo, come stabilito ai punti 5.3.1 e 5.4, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che non sono previsti effetti di questo tipo. L'approccio basato sulla forza probante dei dati può essere fondato sulle informazioni fornite a norma dei punti 2.1, 2.3, 2.4, 2.6 e 5.1 e/o ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile (ad esempio la presunzione qualificata di sicurezza ^(?)). Al fine di motivare la mancata presentazione degli studi prescritti ai punti 5.3.1 e 5.4 deve essere elaborata una sintesi che tenga conto di tali informazioni per dimostrare l'assenza di infettività e di patogenicità per gli esseri umani.

5.3. **Studi sull'infettività e sulla patogenicità del microrganismo**

5.3.1. *Infettività e patogenicità*

Devono essere forniti e valutati studi, dati e informazioni come prescritto ai punti da 5.3.1.1 a 5.3.1.3, salvo nel caso in cui il richiedente possa dimostrare l'assenza di infettività e di patogenicità applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, come stabilito al punto 5.2. Tali studi, dati e informazioni devono essere sufficienti a consentire di individuare gli effetti di una singola esposizione al microrganismo e, in particolare, per stabilire o indicare:

- l'infettività e la patogenicità del microrganismo,
- il decorso e le caratteristiche degli effetti, con dettagli esaustivi sul piano dei mutamenti osservati (clinici e comportamentali) e degli eventuali rilevamenti macropatologici post mortem,
- i pericoli relativi associati alle diverse vie di esposizione, e
- le analisi nell'intero corso degli studi al fine di valutare l'eliminazione del microrganismo.

Se tali studi sono effettuati, il richiedente deve:

- adeguare il periodo di osservazione alle proprietà biologiche del microrganismo somministrato, in particolare al tempo di incubazione, alla velocità di eliminazione e ai tempi di osservazione degli effetti avversi di tale microrganismo,
- stimare, nel corso degli studi sull'infettività e sulla patogenicità, l'eliminazione dei microrganismi negli organi pertinenti per l'esame microbico (ad esempio fegato, reni, milza, polmoni, cervello, sangue e sito di somministrazione),
- tenere conto, in sede di valutazione dei risultati dello studio e della loro pertinenza per gli esseri umani, delle potenziali differenze di sensibilità al microrganismo tra specie (ossia la rilevanza della specie scelta da sottoporre a prova), ad esempio sulla base della letteratura.

(?) <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6377>

5.3.1.1. Infettività e patogenicità orali

Devono essere indicate l'infettività e la patogenicità orali a seguito di una singola esposizione al microorganismo.

Deve essere effettuato uno studio sugli animali sottoposti a prova conformemente ai disciplinari pertinenti, salvo nel caso in cui il richiedente possa dimostrare l'assenza di infettività e di patogenicità orali applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, come stabilito al punto 5.2.

5.3.1.2. Infettività e patogenicità intratracheali/intranasali

Devono essere indicate l'infettività e la patogenicità intratracheali/intranasali a seguito di una singola esposizione al microorganismo. Il parere di esperti può suffragare la valutazione di quale delle due vie di esposizione sia più opportuno esaminare, sulla base delle proprietà biologiche del microorganismo e delle informazioni disponibili descritte ai punti 5.1 e 5.2.

Deve essere effettuato uno studio sugli animali sottoposti a prova conformemente ai disciplinari pertinenti, salvo nel caso in cui il richiedente possa dimostrare l'assenza di infettività e di patogenicità intratracheali/intranasali applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, come stabilito al punto 5.2.

5.3.1.3. Esposizione singola per via intravenosa, intraperitoneale o sottocutanea

La prova intravenosa, intraperitoneale o sottocutanea deve essere considerata un saggio altamente sensibile che consente di provocare, in particolare, l'infettività. Per valutare i risultati delle prove orali e intratracheali/intranasali in caso di incertezza può essere utilizzato lo scenario più pessimistico, ossia quello che prevede la penetrazione del microorganismo attraverso la barriera cutanea con conseguente ingresso nell'organismo in concentrazione elevata.

La scelta della via di esposizione che è più opportuno esaminare deve basarsi sulle proprietà biologiche del microorganismo e sulle informazioni disponibili prescritte ai punti 5.1 e 5.2.

Deve essere effettuato uno studio sugli animali sottoposti a prova conformemente ai disciplinari pertinenti, salvo nel caso in cui il richiedente possa dimostrare l'assenza di infettività e di patogenicità intravenose, intraperitoneali o sottocutanee applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, come stabilito al punto 5.2.

5.3.2. *Coltura cellulare*

Queste informazioni devono essere indicate per i microrganismi che si replicano all'interno delle cellule, come virus, viroidi o, se del caso, batteri e protozoi, salvo nel caso in cui le informazioni fornite conformemente alle sezioni 1, 2 e 3 dimostrino chiaramente che il microorganismo non si replica negli organismi omeotermi (a sangue caldo).

Se queste informazioni sono richieste, per la coltura cellulare devono essere utilizzate colture di cellule o tessuti umani prelevati da organi diversi. La scelta può essere determinata dagli organi bersaglio previsti dopo l'infezione. In mancanza di colture di cellule o tessuti umani di particolari organi devono essere utilizzate colture di cellule e tessuti di altri mammiferi. Per i virus occorre prestare particolare attenzione alla capacità di interagire con il genoma umano.

5.4. **Studi specifici sull'infettività e sulla patogenicità del microorganismo**

Qualora, sulla base del parere di esperti, le informazioni disponibili (cfr. punto 5.2) o gli effetti osservati negli studi sull'infettività e sulla patogenicità a dose singola (cfr. punto 5.3.1) richiedano ulteriori indagini, devono essere effettuati studi specifici sull'infettività e/o sulla patogenicità, in particolare in caso di stretta correlazione tassonomica con microrganismi patogeni per gli esseri umani o per gli animali.

Se richiesti, tali studi devono essere progettati singolarmente, sulla base dei particolari parametri da osservare e degli obiettivi da conseguire.

5.5. **Informazioni e studi di tossicità sui metaboliti**

5.5.1. *Informazioni sui metaboliti*

Devono essere trasmesse informazioni (ad esempio letteratura scientifica, risultati di studi) sulla caratterizzazione tossicologica dei metaboliti e sui pericoli individuati per la salute umana e animale ad essi associati, raccolte o prodotte allo scopo di identificare i metaboliti potenzialmente pericolosi o di escluderne la potenziale pericolosità.

Per i metaboliti per i quali è individuato un pericolo per la salute umana o animale deve essere fornita una stima dell'esposizione umana a norma dei punti 6.1 e 7.2.1.

5.5.2. *Ulteriori studi di tossicità sui metaboliti potenzialmente pericolosi*

Per i metaboliti potenzialmente pericolosi, identificati sulla base delle informazioni fornite sui pericoli per gli esseri umani o per gli animali (cfr. punto 5.5.1) e sulla loro esposizione (cfr. punti 6.1, 7.2.1 e 7.2.2) di cui al punto 2.8, i valori tossicologici di riferimento devono essere stabiliti sulla base delle informazioni tossicologiche disponibili per ciascun metabolita potenzialmente pericoloso. I valori di riferimento devono consentire di effettuare valutazioni dei rischi per gli operatori, i lavoratori, gli astanti, i residenti e i consumatori, a seconda dei casi, salvo nel caso in cui sia possibile effettuare una valutazione dei rischi con altri mezzi (ad esempio mediante una valutazione qualitativa o la nozione di soglia di allarme tossicologico (TTC)).

Se non è possibile stabilire valori di riferimento sulla base delle informazioni già esistenti o se gli effetti segnalati richiedono ulteriori indagini, possono essere necessari studi da effettuarsi sulla base di un approccio caso per caso (ad esempio studi di tossicità a breve termine e studi di genotossicità). Se vengono condotti studi di tossicità sui metaboliti, devono essere soddisfatti i requisiti di cui alla parte A per il tipo specifico di studio.

Per gli organismi che non sono stati oggetto di studi approfonditi, ossia qualora la quantità di informazioni pubblicate non sia sufficiente a trarre conclusioni sulla produzione di metaboliti potenzialmente pericolosi, deve essere condotto uno studio di tossicità a dose ripetuta sulle frazioni pertinenti dell'MPCA fabbricato, conformemente alle disposizioni della parte A per lo stesso tipo di studio. La decisione di richiedere ulteriori studi deve basarsi sul tipo di effetti tossici eventualmente osservati nel corso di tale studio di tossicità a dose ripetuta e sul giudizio di esperti.

6. **RESIDUI IN O SU PRODOTTI, ALIMENTI PER L'UOMO E ALIMENTI PER GLI ANIMALI TRATTATI**

Introduzione

Devono essere forniti i dati sui residui come prescritto al punto 6.2, salvo nel caso in cui:

- applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati alle informazioni trasmesse conformemente alle sezioni 2, 3, 5 e 7, si possa dimostrare che gli eventuali metaboliti potenzialmente pericolosi identificati (cfr. punto 2.8) non sono pericolosi per gli esseri umani in conseguenza dell'uso previsto,
- si possa concludere, attraverso una stima dell'esposizione dei consumatori ai residui di metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana (cfr. punto 5.5.1), che il rischio per i consumatori è accettabile, oppure
- il microrganismo sia un virus.

6.1. **Stima dell'esposizione dei consumatori ai residui**

Deve essere fornita una stima dell'esposizione dei consumatori ai metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana sulla base delle informazioni trasmesse conformemente al punto 5.5.1, tenuto conto dell'uso previsto.

La stima deve comprendere, per i metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana, un calcolo dei livelli previsti di residui di tali metaboliti sulle parti commestibili delle colture trattate sulla base delle stime più pessimistiche, tenuto conto delle buone pratiche agricole critiche, dell'ecologia del microrganismo, come il suo stile di vita (ad esempio saprofitario, parassitario, endofitico), della gamma di ospiti, del ciclo di vita, dei requisiti di crescita della popolazione, nonché delle condizioni che determinano la produzione del metabolita per il quale è stato individuato un pericolo per la salute umana e le proprietà di tale metabolita.

La stima dell'esposizione ai residui di metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana può essere suffragata anche da misurazioni dirette del metabolita, ad esempio per dimostrarne l'assenza sulle parti commestibili al momento del raccolto. Nel determinare la necessità di effettuare misurazioni dirette si deve tenere conto della possibilità di esposizione al metabolita prodotto dopo l'applicazione sulle parti commestibili (produzione in situ) e della rilevanza di tale esposizione. Ciò può comprendere un confronto tra il livello di fondo del metabolita e il suo livello elevato dovuto al trattamento con il prodotto fitosanitario contenente la sostanza attiva. Gli approcci read-across devono essere motivati.

Una stima dell'esposizione ai metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana può essere suffragata da misurazioni dirette della densità del microrganismo sulle parti commestibili delle colture trattate, ad esempio se non è possibile dimostrare in maniera adeguata che la produzione in situ del metabolita non è pertinente per i consumatori. Tali misurazioni devono essere effettuate in condizioni d'uso normali e conformemente alle buone pratiche agricole.

La stima deve tenere conto, in funzione dei casi, dell'intero ciclo di vita delle colture (ad esempio, pre-raccolto e post-raccolto), al fine di consentire un'adeguata valutazione del rischio per i consumatori. Deve essere applicato un approccio basato sulla forza probante dei dati. Se del caso, deve essere fornita un'adeguata motivazione per il ricorso al read-across (ad esempio tra sostanze, membri di una specie o condizioni climatiche differenti).

Sulla base della stima dell'esposizione deve essere effettuata una valutazione indicativa dei rischi per i consumatori al fine di dimostrare che l'esposizione prevista ai metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana non costituisce un rischio dietetico inaccettabile per i consumatori.

6.2. Produzione di dati sui residui

Per i metaboliti potenzialmente pericolosi identificati a norma del punto 2.8 e per i quali non è stato dimostrato in maniera adeguata che il rischio per i consumatori è accettabile sulla base delle informazioni fornite a norma del punto 6.1, deve essere richiesto il pacchetto contenente i dati sui residui di cui alla sezione 6 della parte A, che comprenda studi pertinenti. Gli studi devono essere effettuati con un prodotto fitosanitario rappresentativo al fine di analizzare e, se possibile, quantificare i diversi metaboliti potenzialmente pericolosi identificati come descritto al punto 2.8.

Se è richiesto un pacchetto contenente i dati sui residui:

- la metà delle prove controllate sui residui deve essere costituita da prove di decadimento dei residui che comprendano almeno una misurazione post-raccolto, salvo nel caso in cui si possa dimostrare che al momento del raccolto sono presenti solo microrganismi non vitali,
- devono essere fornite informazioni sui livelli del microrganismo e sulle concentrazioni dei metaboliti potenzialmente pericolosi,
- deve essere effettuata una valutazione dei rischi per i consumatori sulla base delle prove sui residui, al fine di dimostrare che l'esposizione non costituisce un rischio inaccettabile per i consumatori.

7. PRESENZA AMBIENTALE DEL MICRORGANISMO, COMPRESI IL DESTINO E IL COMPORTAMENTO DEI METABOLITI POTENZIALMENTE PERICOLOSI

Introduzione

- i) La presente sezione stabilisce i requisiti che consentono di determinare le implicazioni ecologiche del microrganismo, considerata la sua presenza nei pertinenti comparti ambientali, e di valutare la potenziale esposizione degli esseri umani e degli organismi non bersaglio alla sostanza attiva e, se del caso, ai metaboliti potenzialmente pericolosi. Le informazioni sulle proprietà biologiche e sull'ecologia del microrganismo nonché sul suo uso previsto, ossia le informazioni trasmesse conformemente alle sezioni da 1 a 6, come la presenza negli ambienti europei, costituiscono la principale fonte di informazioni. Tali informazioni possono essere integrate da dati tratti dalla letteratura, indagini di laboratorio o misurazioni sul campo.
- ii) Le informazioni fornite per il microrganismo e per uno o più preparati contenenti il microrganismo devono essere sufficienti a consentire una valutazione dell'esposizione degli organismi non bersaglio al microrganismo. Devono essere inoltre fornite informazioni sufficienti a consentire una valutazione dei metaboliti potenzialmente pericolosi eventualmente identificati a norma del punto 2.8.
- iii) Le informazioni fornite devono essere sufficienti a individuare le misure necessarie per ridurre al minimo l'impatto sulle specie non bersaglio e sull'ambiente.

7.1. **Presenza ambientale del microrganismo**

7.1.1. *Densità ambientale prevista del microrganismo*

7.1.1.1. Suolo

Deve essere stimata la densità ambientale prevista del microrganismo nel suolo dopo il trattamento con il prodotto fitosanitario contenente tale microrganismo nelle condizioni d'impiego proposte, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri adeguatamente l'assenza di pericolo a norma della sezione 8.

7.1.1.2. Acqua

Deve essere stimata la densità ambientale prevista del microrganismo nelle acque di superficie dopo il trattamento con il prodotto fitosanitario contenente tale microrganismo nelle condizioni d'impiego proposte, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri adeguatamente l'assenza di pericolo a norma della sezione 8.

7.1.2. *Esposizione a microrganismi notoriamente patogeni per le piante o per altri organismi*

Per i microrganismi non presenti nei pertinenti ambienti europei al più alto livello tassonomico pertinente e notoriamente patogeni per le piante o per altri organismi (cfr. punti 2.2 e 2.3) devono essere indicati gli organismi ospiti in cui si prevede la proliferazione del microrganismo. Se gli organismi non bersaglio di cui alla sezione 8 possono essere esposti agli organismi ospiti colonizzati dall'agente patogeno, devono essere fornite informazioni sulla probabilità e, se del caso, sul livello di esposizione.

Tali informazioni possono essere fornite sulla base delle proprietà biologiche (cfr. sezione 2), dei dati tratti dalla letteratura e/o degli studi richiesti a norma della sezione 8.

7.1.3. *Valutazione qualitativa dell'esposizione al microrganismo*

Deve essere effettuata una valutazione qualitativa dell'esposizione al microrganismo se:

- si osservano effetti avversi su organismi non bersaglio (cfr. sezione 8) dopo un'esposizione a concentrazioni rilevanti sotto il profilo ambientale, sulla base della densità ambientale prevista del microrganismo calcolata come stabilito al punto 7.1.1, oppure se le informazioni non sono sufficienti a trarre conclusioni al riguardo, oppure
- tenuto conto delle informazioni di cui al punto 7.2, è individuato un rischio potenziale per gli esseri umani o per gli organismi non bersaglio, oppure se le informazioni non sono sufficienti a trarre conclusioni al riguardo.

Se necessaria per fornire informazioni a sostegno della valutazione dei rischi, deve essere fornita una valutazione qualitativa dell'esposizione al microrganismo applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati. Tale valutazione qualitativa deve tenere conto delle densità ambientali previste calcolate a norma del punto 7.1.1 e può basarsi sull'ecologia del microrganismo, come il suo stile di vita (ad esempio saprofitario, parassitario, endofitico), sulla gamma di ospiti e sulle densità di ospiti possibili, sul ciclo di vita, sui requisiti di crescita della popolazione o sui dati di monitoraggio disponibili al più alto livello tassonomico pertinente. Deve essere fornita un'adeguata motivazione per il ricorso al read-across (ad esempio tra ceppi della stessa specie).

7.1.4. *Dati sperimentali sull'esposizione al microrganismo*

Se, tenuto conto delle informazioni fornite a norma dei punti 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 e 7.2, viene individuato un rischio potenziale per gli esseri umani o per gli organismi non bersaglio, o se le informazioni non sono sufficienti a trarre conclusioni al riguardo, deve essere determinata la densità della popolazione del microrganismo nei pertinenti comparti ambientali (ad esempio suolo, acqua, superfici delle piante).

I dati sperimentali devono includere le densità di popolazione misurate in un lasso di tempo comprendente la fase precedente l'applicazione e quella immediatamente successiva, al fine di dimostrare il potenziale calo della densità di popolazione.

7.2. Destino e comportamento dei metaboliti potenzialmente pericolosi

7.2.1. Concentrazione ambientale prevista

Nel caso in cui nell'MPCA fabbricato siano presenti metaboliti pericolosi per gli esseri umani o per gli organismi non bersaglio (cfr. punti 5.5.1 e 8.8.1), deve essere indicata la concentrazione ambientale prevista dei metaboliti nel pertinente comparto ambientale (ossia suolo, acque di superficie, acque freatiche o aria). Se non è possibile dimostrare in maniera adeguata che la produzione in situ dei metaboliti non è rilevante ai fini della valutazione dei rischi, devono essere applicate le disposizioni stabilite al punto 7.2.2.

Non è necessario calcolare la concentrazione ambientale prevista per i metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana o per gli organismi non bersaglio, che sono prodotti in situ ma non sono presenti nell'MPCA fabbricato.

7.2.2. Valutazione qualitativa dell'esposizione

Qualora siano identificati metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per la salute umana o per gli organismi non bersaglio (cfr. punti 5.5.1 e 8.8.1), deve essere effettuata una valutazione qualitativa dell'esposizione a tali metaboliti se le informazioni fornite a norma del punto 7.2.1 non sono sufficienti a trarre conclusioni riguardo a un rischio accettabile per gli organismi non bersaglio o all'assenza di rischi per la salute umana.

Se necessaria, la valutazione può basarsi sulle conoscenze esistenti:

- sul microrganismo, ad esempio su ecologia, stile di vita, gamma di ospiti, ciclo di vita, requisiti di crescita della popolazione, dati di monitoraggio disponibili al più alto livello tassonomico pertinente o condizioni che determinano la produzione del metabolita, oppure
- sul metabolita, ad esempio sulle proprietà fisiche e chimiche o sui livelli di fondo.

Deve essere applicato un approccio basato sulla forza probante dei dati. Deve essere fornita un'adeguata motivazione per il ricorso al read-across (ad esempio tra sostanze, membri di una specie o condizioni climatiche differenti).

7.2.3. Dati sperimentali sull'esposizione

Devono essere forniti dati sperimentali sull'esposizione per i metaboliti potenzialmente pericolosi identificati a norma del punto 2.8 per i quali le informazioni di cui ai punti 7.2.1 e 7.2.2 non sono sufficienti a trarre conclusioni riguardo a un rischio accettabile per gli organismi non bersaglio o all'assenza di rischi per la salute umana.

In tali casi, e se tecnicamente possibile, devono essere fornite informazioni sulla concentrazione del metabolita potenzialmente pericoloso nei pertinenti comparti ambientali (ad esempio suolo, acque di superficie, acque freatiche, aria, fiori, foglie, radici, organismi ospiti) che siano sufficienti a consentire una valutazione. Lo studio deve essere condotto conformemente alle disposizioni pertinenti della parte A per il tipo di studio in questione.

8. STUDI ECOTOSSICOLOGICI

Introduzione

- i) La presente sezione stabilisce i requisiti relativi ai dati al fine di consentire:
 - la valutazione dei potenziali effetti avversi sugli organismi non bersaglio che potrebbero essere esposti al microrganismo e ai metaboliti potenzialmente pericolosi rilevanti ad esso associati, e
 - l'individuazione delle prove pertinenti da effettuare su specifici organismi non bersaglio sulla base delle informazioni relative alle proprietà intrinseche, in modo da limitare le prove a quanto necessario per concludere la valutazione dei rischi.

Deve essere prestata particolare attenzione alle specie microbiche la cui presenza nei pertinenti ambienti europei non è nota. Le informazioni fornite devono essere sufficienti a determinare la gamma di ospiti a livello fisiologico ed ecologico (unitamente all'analisi dei principali tratti biologici dei microrganismi) al fine di valutare gli impatti sugli organismi non bersaglio.

- ii) Le informazioni fornite al più alto livello tassonomico maggiormente pertinente, insieme a quelle fornite per uno o più preparati contenenti il microrganismo, devono essere sufficienti a consentire una valutazione dell'impatto sulle specie non bersaglio che potrebbero essere soggette a un rischio derivante dall'esposizione al microrganismo. Nel trasmettere tali informazioni il richiedente deve tenere conto del fatto che l'impatto sulle specie non bersaglio può derivare da un'esposizione singola, prolungata o ripetuta e può essere reversibile o irreversibile. Inoltre le informazioni fornite devono essere sufficienti a:
- decidere se il microrganismo possa essere approvato,
 - specificare le opportune condizioni o restrizioni cui subordinare l'eventuale approvazione,
 - permettere una valutazione dei rischi a breve e lungo termine per le specie non bersaglio – popolazioni, comunità e processi – a seconda dei casi, e
 - specificare le eventuali precauzioni ritenute necessarie per la protezione delle specie non bersaglio.
- iii) In generale gli studi sperimentali devono avere una durata sufficiente a consentire l'incubazione, l'infezione e la manifestazione degli effetti avversi negli organismi non bersaglio, in funzione delle proprietà biologiche del microrganismo. Gli studi forniti devono tenere conto della dose di applicazione massima raccomandata o della concentrazione ambientale prevista, dell'esposizione che può derivare dagli usi previsti e del potenziale di proliferazione del microrganismo nell'ambiente o nell'ospite.

Al fine di distinguere tra la patogenicità del microrganismo vivo e gli effetti tossici determinati dai suoi metaboliti potenzialmente pericolosi, oltre al gruppo di controllo non trattato devono essere inclusi controlli appropriati, quali forme inattivate dei microrganismi vivi e/o controlli sterili con i filtrati/surnatanti.

- iv) Se sono richiesti studi sulla patogenicità/sull'infettività per uno qualsiasi dei gruppi di organismi non bersaglio di cui ai punti da 8.1 a 8.6, la scelta delle specie appropriate di tale gruppo di organismi non bersaglio deve basarsi sulle proprietà biologiche del microrganismo (compresi la specificità della gamma di ospiti, il meccanismo d'azione e l'ecologia) e sui modelli d'impiego proposti per il prodotto fitosanitario (ad esempio colture trattate, frequenza, tempi, modelli d'impiego quali spruzzatura o spazzolatura) e prendere in considerazione i disciplinari pertinenti, se disponibili.
- Possono essere condotti ulteriori studi, compresi studi su altre specie, se le prove di cui ai punti da 8.1 a 8.6 hanno evidenziato effetti avversi per uno o più organismi non bersaglio.
- v) Devono essere indicati tutti gli effetti avversi noti sull'ambiente. Possono essere necessari ulteriori studi al fine di esaminare i probabili meccanismi implicati e valutare la rilevanza di tali effetti.
- vi) Può essere necessario condurre studi separati per i metaboliti potenzialmente pericolosi, identificati a norma del punto 2.8, che costituiscono un rischio rilevante per gli organismi non bersaglio. Lo studio sugli organismi non bersaglio deve essere condotto conformemente alle pertinenti disposizioni della parte A.
- vii) Allo scopo di facilitare la valutazione della significatività dei risultati ottenuti, nelle varie prove effettuate occorre utilizzare la stessa specie, la stessa origine registrata o, se possibile, lo stesso ceppo di ciascuna specie non bersaglio rilevante.

8.1. Effetti sui vertebrati terrestri

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per i vertebrati terrestri (ad esempio mammiferi, uccelli, rettili e anfibi) sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3, 5 e 7 e delle informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sulla patogenicità/sull'infettività, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che la patogenicità/l'infettività del microrganismo per i vertebrati terrestri non bersaglio può essere valutata sulla base della sintesi fornita.

Se tali studi sono richiesti:

- deve essere effettuata una necropsia macroscopica e
- per i microrganismi con un meccanismo d'azione patogeno o per i virus (ad esempio entomopatogeni) che si prevede proliferino in maniera significativa nell'ambiente dopo un'applicazione, la dose orale somministrata negli studi può essere motivata sulla base delle informazioni trasmesse a norma dei punti 7.1.1 e 7.1.2.

8.2. Effetti sugli organismi acquatici

8.2.1. Effetti sui pesci

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per i pesci sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sulla patogenicità/sull'infettività, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per i pesci può essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si prevede che l'esposizione dei pesci al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.2.2. Effetti sugli invertebrati acquatici

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per gli invertebrati acquatici sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sulla patogenicità/sull'infettività, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per gli invertebrati acquatici può essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si prevede che l'esposizione degli invertebrati acquatici al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.2.3. Effetti sulle alghe

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per le alghe sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sugli effetti patogeni/infettivi sulla crescita e sul tasso di crescita delle alghe se è noto che il microrganismo ha un meccanismo d'azione erbicida o è strettamente correlato dal punto di vista tassonomico con un fitopatogeno, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per le alghe può essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si prevede che l'esposizione delle alghe al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.2.4. *Effetti sulle macrofite acquatiche*

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per le macrofite acquatiche sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sugli effetti patogeni/infettivi sulle macrofite acquatiche se è noto che il microrganismo ha un meccanismo d'azione erbicida o è strettamente correlato dal punto di vista tassonomico con un fitopatogeno, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per le macrofite acquatiche può essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si prevede che l'esposizione delle macrofite acquatiche al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.3. **Effetti sulle api**

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per le api sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sulla patogenicità/sull'infettività, anche sullo stadio adulto e larvale, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per le api può essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si prevede che l'esposizione delle api al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio studi in campo in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.4. **Effetti sugli artropodi non bersaglio diversi dalle api**

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per gli artropodi non bersaglio diversi dalle api sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sulla patogenicità/sull'infettività, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per gli artropodi non bersaglio diversi dalle api può essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si prevede che l'esposizione degli artropodi non bersaglio diversi dalle api al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Gli studi eventualmente richiesti devono essere effettuati su due specie di artropodi diversi dalle api che svolgono un ruolo nel controllo biologico e che comprendono diversi gruppi tassonomici (ordini), se possibile, per i quali sono disponibili protocolli per le prove concordati, e il richiedente deve fornire una motivazione per il numero e la tassonomia delle specie sottoposte a prova. Tali prove possono inoltre prevedere condizioni che influenzano la crescita o la vitalità del microrganismo.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio prove di laboratorio estese o studi in campo in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.5. **Effetti sui mesorganismi e sui macrorganismi non bersaglio nel suolo**

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per i mesorganismi e i macrorganismi non bersaglio del suolo sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sulla patogenicità/sull'infettività, salvo nel caso in cui:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per i mesorganismi e i macrorganismi non bersaglio del suolo possa essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si preveda che l'esposizione dei mesorganismi e dei macrorganismi del suolo al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Gli studi eventualmente richiesti devono essere effettuati su due specie di mesorganismi e di macrorganismi scelte sulla base delle proprietà biologiche del microrganismo oggetto di valutazione, se possibile, per le quali sono disponibili protocolli per le prove concordati.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.6. **Effetti sulle piante terrestri non bersaglio**

Deve essere fornita una sintesi sull'infettività e sulla patogenicità potenziali del microrganismo per le piante terrestri non bersaglio sulla base delle informazioni già fornite a norma delle sezioni 1, 2, 3 e 7 e di altre informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte affidabile.

Devono essere effettuati studi pertinenti sugli effetti patogeni/infettivi sulle piante terrestri non bersaglio se è noto che il microrganismo ha un meccanismo d'azione erbicida o è strettamente correlato dal punto di vista tassonomico con un fitopatogeno, salvo nel caso in cui il richiedente dimostri, applicando un approccio basato sulla forza probante dei dati, che:

- la patogenicità/l'infettività del microrganismo per le piante terrestri non bersaglio può essere valutata sulla base della sintesi fornita, oppure
- si prevede che l'esposizione delle piante non bersaglio al microrganismo sia nulla sulla base delle informazioni fornite a norma della sezione 7.

Qualora in tali studi si osservino effetti avversi, devono essere effettuati ulteriori studi pertinenti (ad esempio in condizioni rappresentative conformemente alle condizioni d'impiego proposte).

8.7. **Ulteriori studi sul microrganismo**

Può essere necessario presentare ulteriori dati sulla patogenicità/sull'infettività potenziale del microrganismo per specie non bersaglio diverse dalle specie valutate al fine di soddisfare i requisiti stabiliti ai punti da 8.1 a 8.6.

I dati possono anche consistere in una sintesi comprendente le informazioni già fornite a norma delle sezioni 2, 3, 5 e 7, nonché le informazioni che possono essere ricavate da qualsiasi altra fonte o da ulteriori studi sull'infettività e sulla patogenicità.

8.8. **Informazioni e studi di tossicità sui metaboliti**

8.8.1. *Informazioni sui metaboliti*

Devono essere trasmesse informazioni (ad esempio letteratura scientifica, risultati di studi) sulla caratterizzazione tossicologica dei metaboliti e sui pericoli individuati per gli organismi non bersaglio ad essi associati, raccolte o prodotte allo scopo di identificare i metaboliti potenzialmente pericolosi o di escluderne la potenziale pericolosità.

Per i metaboliti per i quali è stato individuato un pericolo per gli organismi non bersaglio deve essere fornita una stima dell'esposizione degli organismi non bersaglio rilevanti a norma del punto 7.2.1.

8.8.2. *Ulteriori studi di tossicità sui metaboliti potenzialmente pericolosi*

Per i metaboliti potenzialmente pericolosi, identificati sulla base delle informazioni fornite sui pericoli per gli organismi non bersaglio (cfr. punto 8.8.1) e sulla loro esposizione (cfr. punti 7.2.1 e 7.2.2) di cui al punto 2.8, devono essere fornite ulteriori informazioni sulla loro tossicità per gli organismi non bersaglio che sono rilevanti (ad esempio in base all'esposizione e all'indicazione della tossicità) tra quelli descritti ai punti da 8.1 a 8.6. Qualora sia necessario produrre dati sperimentali, devono essere presentati i pertinenti studi di ecotossicologia di cui alla sezione 8 della parte A.»
