

AVV. DDR RENATE HOLZEISEN
PATROCINANTE ANCHE AVANTI LE GIURISDIZIONI SUPERIORI
VIALE STAZIONE 7
I-39100 BOLZANO
HOLZEISEN@HOLZEISEN-LEGAL.COM
TEL. +39 0471 977329

TRIBUNALE EUROPEO

Ricorso ai sensi dell'art. 263 TFUE

Ricorrente:

Avv. DDr. Renate Holzeisen nella sua veste istituzionale di membro del Consiglio Provinciale del Sudtirolo/Alto Adige e quindi di rappresentante della popolazione della Provincia Autonoma di Bolzano ai sensi dell'art. 48/bis del Decreto del Presidente della Repubblica 31 agosto 1972, n. 670 (Statuto di autonomia della Provincia Autonoma di Bolzano) nonché nella sua veste personale di cittadina della Repubblica Italiana

Convenuta:

Commissione europea

Riguardo a:

Decisione di esecuzione della Commissione del 12.02.2025 che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio per il medicinale per uso umano "KOSTAIVE - Zapomeran"

1. L'Avv.DDr. Renate Holzeisen, nata a Bolzano il 10 settembre 1966, in qualità di membro del Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano (doc. **A.1.**) domiciliata in 39100 Bolzano. Silvius-Magnago-Platz n. 6, e quindi, ai sensi dell'art. 48/bis del D.P.R.

31 agosto 1972 n. 670 (Statuto di Autonomia della Provincia Autonoma di Bolzano), rappresentante della popolazione della Provincia Autonoma di Bolzano (circa 540.000 cittadini) - doc. **A.2**, nonché in qualità di cittadina dello Stato membro dell'UE Italia, rappresentata e difesa da lei stessa in qualità di avvocato abilitato anche alle difese presso le massime giurisdizioni, iscritta all'Ordine degli Avvocati di Bolzano e con studio in I-39100 Bolzano, viale Stazione n. 7,

PREMESSO CHE

2. **Con decisione di esecuzione della Commissione del 12/02/2025 - doc. A.3.** (pubblicata nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea il 31/03/2025 - doc. **A.4.**) **che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del medicinale "Kostaive-Zapomeran" per uso umano,**
visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia Europea per i medicinali, in particolare l'articolo 10, paragrafo 2,
vista la domanda presentata da Arcturus Therapeutics Europe B.V. il 17 agosto 2023
secondo il parere dell'Agenzia Europea dei Medicinali, emesso dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano il 12 dicembre 2024,
Considerando che

- (1) Il medicinale "Kostaive - Zapomeran" è conforme ai requisiti della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
- (2) Di conseguenza, la sua immissione sul mercato deve essere autorizzata.
- (3) Il Comitato per i medicinali per uso umano ha ritenuto che "Zapomeran" sia un nuovo principio attivo.
- (4) Le misure previste dalla presente decisione sono conformi al parere del Comitato permanente per i medicinali per uso umano.

ha emesso la seguente risoluzione:

Articolo 1

È concessa l'**autorizzazione all'immissione in commercio, a norma dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004**, per il medicinale "Kostaive - Zapomeran", le cui caratteristiche sono riassunte nell'allegato I della presente decisione. Il medicinale "Kostaive-Zapomeran" è iscritto nel registro dell'Unione dei medicinali con il numero EU/1/24/1873.

Articolo 2

L'immissione in commercio del medicinale di cui all'articolo 1 è subordinata al rispetto delle condizioni di cui all'allegato II, in particolare quelle relative alla fabbricazione, all'importazione e alla fornitura.

Articolo 3

L'etichettatura e il foglietto illustrativo del medicinale di cui all'articolo 1 sono conformi alle condizioni di cui all'allegato III.

Articolo 4

L'autorizzazione è valida per cinque anni dalla data di notifica della presente decisione.

Articolo 5

Questa decisione è indirizzata ad Arcturus Therapeutics Europe B.V., Claude Debussylaan 10, 1082 MD Amsterdam, Nederland.

3. La suddetta decisione di esecuzione della Commissione è accompagnata da tre (III) allegati - Allegato I (Riassunto delle caratteristiche del prodotto), Allegato II (A. Produttore della sostanza attiva di origine biologica e produttore responsabile del rilascio dei lotti, B. Condizioni o limitazioni per la fornitura e utilizzo, C. Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, D. Condizioni o limitazioni per l'uso sicuro ed efficace del medicinale) Allegato III (Etichettatura e foglietto illustrativo) (doc. **A.5**).
4. Dall'**allegato I della decisione di esecuzione** della Commissione **impugnata** risulta che il **KOSTAIVE** è stato **autorizzato come vaccino a base di sa-mRNA COVID-19**. E che KOSTAIVE è un **replicone sa-mRNA a filamento singolo con terminazione 5'**, **prodotto usando una trascrizione in vitro accellulare dai corrispondenti**

modelli di DNA codificanti una replicasi e la glicoproteina Spike del ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 con mutazione D614G. KOSTAIVE è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19 in soggetto di età pari o superiore a 18 anni. KOSTAIVE è composto da un mRNA autoamplificante che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2 incapsulato in nanoparticelle lipidiche. L'mRNA autoamplificante è progettato per produrre copie aggiuntive di mRNA nelle cellule ospiti dopo l'iniezione intramuscolare per ottenere una maggiore espressione dell'antigene della proteina Spike. Secondo l'Appendice I, l'autoamplificazione dell'mRNA sarebbe transitoria e non genererebbe particelle infettive.

5. **Invece, esperti con responsabilità istituzionale come il Dott. Maurizio Federico, Responsabile Dirigente dell'Istituto Nazionale per la Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma, vedono un pericolo concreto di un'autoamplificazione duratura dell'mRNA e della trasmissione del sa-mRNA ad altre persone, oltre che agli animali, alle piante e all'ambiente in generale. Si veda il doc. A.6. la pubblicazione sull'*International Journal of Molecular Sciences* dell'articolo scientifico *The Potential of Extracellular Vesicle-Mediated Spread of Self-Amplifying RNA and a Way to Mitigate* del Dott. Maurizio Federico, Centro Nazionale di Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità Roma.**
6. **Nel suo articolo scientifico finanziato dal Ministero della Salute, il Dott. M. Federico spiega che l'eccessivo accumulo intracellulare di sa-RNA rappresenta uno svantaggio rilevante perché, come già descritto per cellule infettate da alphavirus, la cellula ricevente può rispondere incorporando le molecole di RNA in eccesso nelle vescicole extracellulari (EV). Queste EV possono staccarsi e invadere cellule vicine o distanti, dove il sa-RNA associato alle EV può iniziare un nuovo ciclo di replicazione. Questo meccanismo porta a una diffusione indesiderata e non necessaria di sa-RNA in tutto il corpo e solleva quindi questioni di sicurezza rilevanti. Nel suo lavoro scientifico, il Dott. Federico delinea i meccanismi molecolari con cui i sa-RNA vengono trasferiti tra cellule/tessuti diversi. Il Dott. Federico conclude che, sulla base dello**

stato attuale delle conoscenze, un miglioramento della sicurezza dei vaccini a base di sa-RNA è essenziale per il loro utilizzo nell'uomo sano!

7. Il Dott. Federico scrive testualmente: *"Il 12 dicembre 2024, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato il medicinale KOSTAIVE per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Il 12 febbraio 2025, la Commissione europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base delle indicazioni dell'EMA. KOSTAIVE è il nome commerciale del vaccino ARCT-154, che, come per i vaccini a base di mRNA, dovrebbe essere definito come un **pro-farmaco**. È un prodotto farmaceutico basato su vescicole lipidiche contenenti molecole di RNA autoreplicanti che codificano la proteina Spike stabilizzata del SARS-CoV-2 e sono progettate per proteggere dalla malattia COVID-19...*

Sulla base di queste evidenze sperimentali, si prevede che eventi simili si verifichino nelle cellule invase da sa-RNA. Le EV che emergono da queste cellule possono penetrare in cellule e tessuti vicini e distanti e la diffusione delle EV caricate con sa-RNA può portare a un'espansione di tipo virale. La diffusione della sa-RNA mediata dalle EV può essere favorita anche dal caricamento diretto negli esosomi di molecole di LNP-saRNA che sfuggono alla degradazione endosomiale.... Sebbene questi meccanismi possano essere vantaggiosi per quanto riguarda l'immunogenicità desiderata, devono essere considerati **processi "off target"**. Infatti, a differenza della maggior parte delle specie virali, le EV possono entrare nelle cellule di qualsiasi tessuto/organo, dati i loro molteplici meccanismi di ingresso cellulare.

In questo scenario, l'unico ostacolo alla diffusione delle EV con saRNA sarebbe la risposta immunitaria adattativa contro gli antigeni espressi dal saRNA.

Tuttavia, le risposte immunitarie umorali che quelli cellulari richiedono giorni per svilupparsi in modo efficiente, mentre il ciclo di replicazione del saRNA si completa in poche ore e le EV possono diffondersi in pochi minuti.

Ulteriori risultati di studi di biodistribuzione supportano l'idea che il saRNA possa avere un potenziale replicativo in vivo.

Una singola iniezione intramuscolare nei ratti di un saRNA che esprime glicoproteina

della rabbia ha portato alla distribuzione del vaccino nei polmoni, nel fegato e nella milza entro due giorni. Significativamente, il carico di saRNA rilevato nei polmoni è aumentato di oltre cento volte al quindicesimo giorno successivo all'iniezione. Forti aumenti dei livelli di saRNA sono stati documentati anche nel fegato e nella milza otto giorni dopo l'iniezione....

8. Le conseguenze attese dalla diffusione del saRNA dipendono principalmente dall'attività biologica del gene di interesse espresso. **Il caso della proteina SARS-CoV-2 stabilizzata richiede alcune considerazioni particolari.** In primo luogo, la presenza protratta di Spike, che è principalmente una conseguenza della persistenza dell'mRNA del vaccino, è stata documentata nei vaccinati, suggerendo che la risposta immunitaria non può eliminare rapidamente le cellule che esprimono la proteina Spike della SARS-CoV-2. In secondo luogo, è stato suggerito che la proteina Spike del SARS-CoV-2 si associa agli esosomi. Pertanto, occorre verificare se gli esosomi che esprimono la Spike possono entrare più facilmente nelle cellule che esprimono l'ACE2 e rilasciare molecole di saRNA e quali sono le conseguenze. Infine, e probabilmente più importante, l'effetto dell'espressione della proteina Spike del SARS-CoV-2 che si diffonde nell'organismo dovrebbe essere valutato in termini di tossicità complessiva, in relazione al legame con l'ACE2, nonché con altri bersagli molecolari, che portano a effetti indesiderati, tra cui risposte infiammatorie, disregolazione immunitaria e autoimmunità.

In ogni caso, una caratteristica peculiare dei saRNA è la loro potenziale capacità di diffondersi nell'organismo. Pertanto, la ricerca di un metodo per mitigare/interrompere la loro diffusione incontrollata è ampiamente auspicabile... Oltre ai vantaggi non ovvi di questa nuova generazione di vaccini COVID-19, l'uso di saRNA in esseri umani sani solleva problemi di sicurezza senza precedenti che sono stati solo parzialmente studiati ...

9. Al contrario, non si sa nulla sulla possibile diffusione delle molecole di saRNA. In questa sede si **ipotizza un meccanismo realistico di trasmissione intercellulare di saRNA, basato su precedenti risultati sperimentali.** Una caratteristica particolare delle molecole di saRNA è la loro efficienza nel replicarsi, fanno proprio come i genomi virali. Tuttavia, a differenza del ciclo di replicazione dei virus autentici è

atteso che le molecole di saRNA a lunghezza intera si accumulino a livello intracellulare, poiché non possono fuoriuscire dalla cellula a seguito dell'associazione con le proteine strutturali virali. A differenza di molte altre specie virali, il genoma degli alphavirus si diffonde in modo efficiente nelle particelle virali emergenti e, come è stato dimostrato per il virus Chikungunya, anche nelle EV.

10. Per questi motivi, appare fondamentale indagare se l'accumulo intracellulare di saRNA a lunghezza intera sia associato alla formazione di EV che incorporano saRNA. L'associazione dell'RNA virale con le EV non è una novità in virologia. Ad esempio, i lentivirus sfruttano il traffico intercellulare degli esosomi sia per la biogenesi delle particelle virali sia come via di infezione. Analogamente, la trasmissione attraverso le EV è stata descritta per HBV, HCV, HSV e il virus Dengue.

11. **È inoltre urgente un'indagine approfondita sulla possibile associazione di saRNA con le EV, considerando il vaccino recentemente commercializzato progettato per esprimere Spike di SARS-CoV-2, ovvero una proteina biologicamente attiva in grado di legare e attivare il diffuso recettore cellulare ACE2.** L'eccessiva ridistribuzione dei saRNA che esprime lo Spike può esacerbare gli effetti avversi già descritti per i vaccini a base di mRNA e aumentare il numero di cellule che possono essere attaccate e uccise dalla risposta immunitaria anti-Spike indotta. È stato riportato che l'espressione della proteina dell'involucro/envelope virale (cioè lo Spike) non è necessaria per la replicazione del genoma dell'alphavirus incorporato nelle EV. Tuttavia, si prevede che l'associazione di Spike di SARS-CoV-2 con queste EV faciliti il loro trasporto nelle cellule che esprimono ACE2, complicando ulteriormente lo scenario generale.

Ulteriori dati richiedono un'indagine urgente sulla possibile associazione saRNA-EV. In primo luogo, molti autori hanno dimostrato che le **EV circolanti possono migrare facilmente nei tessuti polmonari.** A questo proposito, è stato dimostrato che le EV associate al genoma SFV difettivi per l'espressione delle proteine del capsido si replicano nei polmoni in modo efficiente, comunque più efficiente del virus wild-type stesso. In secondo luogo, quantità ben rilevabili di EV sono state trovate associate alle esalazioni polmonari. **Pertanto, oltre ai fluidi corporei, le esalazioni polmonari potrebbero essere in grado di trasmettere le EV che incorporano**

saRNA, aprendo nel contempo la possibilità di un impatto ambientale. In terzo luogo, le EV non riconoscono barriere di specie efficaci".

12. Esperti che ricoprono importanti funzioni istituzionali, come il Dott. M. Federico, mettono quindi in guardia dallo *spreading* di sostanze come il KOSTAIVE, ovvero dalla trasmissione all'uomo, agli animali e alle piante, e cioè all'ambiente nel suo complesso.

Legittimazione processuale attiva ai sensi dell'art. 263 TFUE

13. A causa del rischio concreto di diffusione di KOSTAIVE (cfr. doc. A.6), ogni cittadino residente nell'UE è direttamente e immediatamente interessato dalla decisione della Commissione UE qui impugnata e quindi legittimato attivo a presentare un ricorso.
14. Con la decisione di esecuzione la sostanza "KOSTAIVE - Zapomeran" (di seguito "KOSTAIVE"), che è chiaramente sperimentale e basata sull'ingegneria genetica, è stata autorizzata come "vaccino" per adulti per un periodo di cinque anni senza alcuna condizione. Questo nonostante il fatto che KOSTAIVE corrisponda a un medicinale di terapia avanzata (terapia genica) in termini di composizione e modalità d'azione, e la sua efficacia e sicurezza non siano mai state dimostrate.
15. L'interesse della ricorrente alla tutela giuridica in relazione alla decisione di esecuzione

Per poter valutare se la ricorrente e la popolazione sudtirolese/altoatesina da essa rappresentata possano impugnare la decisione di esecuzione mediante un ricorso di annullamento, occorre quindi verificare se essa costituisca una decisione con effetti giuridici vincolanti per la ricorrente e la popolazione sudtirolese/altoatesina da essa rappresentata in ruolo istituzionale. A tal fine, devono essere presi in considerazione l'oggetto, il contenuto, la sostanza, la portata, gli effetti e il contesto di fatto e di diritto in cui si colloca e non la sua natura, forma, denominazione o suo mezzo di supporto.

(cfr. ordinanze del Tribunale dell'8 marzo 2012, Octopharma Pharmazeutica Produktionsgesellschaft mbH/Commissione, T-573/10, par. 30, del 10 luglio 2019, Pilatus Bank plc/Banca Centrale Europea (BCE), T-687/18, par. 16).

16. **L'obiettivo della tutela della salute è prioritario nella legislazione dell'UE in materia di autorizzazione dei medicinali.** Il considerando 13 del Regolamento (CE) n. 726/2004 recita: *"Nell'interesse della salute pubblica, le decisioni sull'autorizzazione da prendere nell'ambito della procedura centralizzata dovrebbero basarsi su criteri scientifici oggettivi relativi alla qualità, alla **sicurezza** e all'efficacia del medicinale in questione, ad esclusione di considerazioni economiche o di altro tipo"*.
17. **Il fulcro dell'attuazione è la riserva di autorizzazione per l'immissione in commercio dei medicinali. Tale riserva di autorizzazione è standardizzata per la procedura centralizzata nell'articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento 726/2004.**
18. **La decisione di esecuzione impugnata è un atto giuridico di natura regolamentare.**
19. Come è noto, la categoria delle decisioni è stata inclusa nella categoria degli atti giuridici vincolanti con il Trattato di Lisbona (art. 288 TFUE). Le **decisioni possono anche avere effetti astratti-general, indipendentemente dal fatto che siano o meno rivolte a un destinatario.**
20. **Sebbene la decisione di esecuzione sia formalmente indirizzata a Arcturus Therapeutics Europe B.V., essa ha una validità generale che riguarda direttamente la ricorrente e la popolazione da essa rappresentata nella sua veste istituzionale, in quanto non richiede una mediazione sotto forma di atto di esecuzione discrezionale.**
21. **La decisione di esecuzione è costituita, tra l'altro, da ampi allegati, che sono essenzialmente di applicazione generale e in alcuni casi sono addirittura rivolti direttamente agli operatori sanitari, agli utenti in generale e ai potenziali vaccinati.**
22. L'analisi dell'EPRS *"Medicinal products in European Union - The legal framework for medicinal products for human use"* (aprile 2015 - **Doc. A.7**) mostra quanto segue:
"L'obiettivo fondamentale della regolamentazione farmaceutica nell'UE è la tutela della salute pubblica... è il filo conduttore che attraversa l'intero quadro normativo per i medicinali...."

*La legislazione farmaceutica dell'UE copre l'intero ciclo di vita di un medicinale, dalla produzione alla sperimentazione clinica, all'**autorizzazione all'immissione in commercio**, alla **farmacovigilanza** e all'**informazione dei pazienti**. ...*

*La base giuridica dei medicinali per uso umano è l'articolo 168 del TFUE: "Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e attività dell'Unione è garantito un **livello elevato di protezione della salute umana**".*

*Il Parlamento europeo e il Consiglio contribuiscono alla realizzazione di questo obiettivo adottando "misure che stabiliscono **standard** elevati di **qualità e sicurezza per i medicinali** e i dispositivi medici"*

Il sistema normativo dell'UE per i farmaci - I farmaci possono essere immessi sul mercato dell'UE solo dopo aver ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio, e per ottenerla devono prima essere sottoposti a test rigorosi e alla valutazione della loro qualità, sicurezza ed efficacia...

*Le disposizioni in materia sono contenute principalmente nella Direttiva 2001/83/CE e nel Regolamento (CE) n. 726/2004 ... **il rilascio dell'autorizzazione ... è la prova che il medicinale soddisfa gli standard richiesti.***

23. L'EPRS spiega come segue la **procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio disciplinata dal Regolamento (CE) n. 726/2004 (Doc. A.7):**

*"Il regolamento introduce un'unica procedura di valutazione scientifica di altissimo livello per tutti i medicinali che rientrano nel suo campo di applicazione, con l'**obiettivo di "mantenere la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari in questa valutazione"**, in particolare nel contesto dell'emergere di nuove terapie ...*

La procedura centralizzata porta a un'unica autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutti gli Stati membri ...

Nell'ambito della procedura centralizzata, un'azienda presenta la sua domanda direttamente all'EMA ...

Dopo aver esaminato il parere, la Commissione può rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

Una volta ottenuta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può iniziare a commercializzare il medicinale nell'UE. ...

3.2 I medicinali pediatrici ... sono disciplinati dal Regolamento (CE) n. 1901/2006. Il regolamento prevede requisiti ... per ... garantire che tali medicinali siano stati oggetto di ricerche etiche e che siano di alta qualità e adeguatamente autorizzati per l'uso pediatrico.

3.4 Medicinali per terapie avanzate. I medicinali per terapie avanzate (ATMP) sono disciplinati dal Regolamento (CE) n. 1394/2007 (Regolamento ATMP). I medicinali per terapie avanzate sono **nuovi prodotti biotecnologici basati su cellule e tessuti. **Comprendono: - medicinali per la terapia genica....** Nel 2012 la Commissione ha condotto una consultazione pubblica sull'applicazione e sull'impatto del regolamento ATMP. I risultati sono stati pubblicati in una relazione (**Doc.A.8**) nell'aprile 2014.**

Questo rapporto conclude che, nonostante i grandi benefici potenziali di queste terapie per i pazienti, ci sono ancora molti elementi sconosciuti e quindi sono necessari controlli adeguati per prevenire conseguenze negative per la salute pubblica. ...

4.4 Informazioni per i pazienti - I pazienti devono essere informati correttamente sui medicinali. ... 4.4.1 Approccio legislativo La base giuridica per le informazioni ai pazienti è la Direttiva 2001/83/CE.

I medicinali devono essere accompagnati da informazioni sotto forma di etichettatura e foglietto illustrativo.

Le informazioni devono essere di facile lettura e chiaramente comprensibili. Le informazioni devono essere redatte in consultazione con i gruppi di pazienti. ...

Il Regolamento (CE) n. 726/2004 ha introdotto ulteriori criteri in relazione alle informazioni ai pazienti. Questi includono - l'obbligo di pubblicare una relazione pubblica di valutazione europea (EPAR), che includa un riassunto delle caratteristiche del prodotto di facile consultazione; - la base per l'accesso alle informazioni sulla farmacovigilanza e sulle sperimentazioni cliniche; - la creazione di una banca dati sui medicinali a disposizione del pubblico (EudraPharm)".

24. La relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio del 22 marzo 2017 ai sensi dell'articolo 59, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE (doc. A.9) afferma quanto segue:

2. quadro normativo - Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il cui contenuto è descritto all'articolo 11 della direttiva 2001/83/CE, e il foglietto

illustrativo, il cui contenuto è descritto all'articolo 59 della direttiva 2001/83/CE, costituiscono parte integrante dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali nell'Unione, ai sensi dell'articolo 6 della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera j), della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 6, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004, la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere accompagnata da un riassunto delle caratteristiche del prodotto e da un foglietto illustrativo...

Quando l'autorizzazione all'immissione in commercio viene rilasciata dalle autorità competenti degli Stati membri, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riceve la notifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto da esse approvato (articolo 21, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE) e l'autorità nazionale competente interessata mette immediatamente a disposizione del pubblico l'autorizzazione all'immissione in commercio insieme al foglietto illustrativo e al riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni medicinale da essa autorizzato (articolo 21, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE).

Per le decisioni sulle autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate in conformità all'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004, la decisione finale della Commissione, insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglietto illustrativo, viene inviata e comunicata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (e messa a disposizione del pubblico... cfr. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>). ...

Una volta concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio, il contenuto del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto non può più essere modificato a meno che l'autorità competente che ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio non lo approvi. Le Informazioni per gli operatori sanitari costituiscono la base informativa per l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Aspetti specifici del trattamento legati all'uso del medicinale o ai suoi effetti devono ... essere menzionati nelle Informazioni per gli operatori sanitari. Allo

stesso modo, ... devono essere incluse le informazioni applicabili al medicinale in questione.

Il foglietto illustrativo fornisce informazioni complete per un uso sicuro e corretto del medicinale. Il foglietto illustrativo è rivolto principalmente al paziente/utente. Un foglietto illustrativo progettato con cura e formulato in modo chiaro garantisce che il maggior numero possibile di persone possa utilizzare le informazioni".

25. Il contenuto della decisione di esecuzione è quindi rivolto agli operatori sanitari, alle autorità sanitarie pubbliche e ai vaccinand.
26. Poiché il contenuto del foglietto illustrativo e del riassunto delle caratteristiche del prodotto è determinato esclusivamente con decisione della Commissione e il contenuto del foglietto illustrativo e del riassunto delle caratteristiche del prodotto costituisce parte essenziale e integrante della decisione di esecuzione, quest'ultima si rivolge *di fatto* anche a tutti i gruppi di persone che, ai sensi della Direttiva 2001/83/CE, hanno diritto al contenuto del foglietto illustrativo e del riassunto delle caratteristiche del prodotto in conformità al diritto dell'UE.
27. Ai sensi dell'art. 11 della direttiva 2001/83/CE, ultimo paragrafo, si applica quanto segue:
- "Tutti i medicinali includono un testo standard che richiede esplicitamente agli operatori sanitari di segnalare i sospetti effetti collaterali negativi secondo il sistema nazionale di segnalazione spontanea di cui all'articolo 107 bis (1)."
28. I requisiti di farmacovigilanza per i vaccini sono molto meno stringenti rispetto ai medicinali per terapie avanzate (terapia genica).
29. La giurisprudenza dell'UE (cfr. par. 15) sottolinea che non sono la natura, la forma o la denominazione di un atto o di una decisione di un'istituzione dell'UE, ma il suo oggetto, il suo contenuto, la sua sostanza, la sua portata, i suoi effetti e anche il contesto fattuale e giuridico che sono essenziali per valutare gli effetti giuridici dell'atto o della decisione dell'istituzione dell'UE.
30. È innegabile che la sostanza commercializzata come KOSTAIVE non avrebbe mai potuto essere utilizzata nei programmi di vaccinazione negli Stati membri

dell'UE se non fosse stata autorizzata come "vaccino" ma come medicinale per terapie avanzate (terapia genica).

Il punto è che una classificazione farmaceutico-terapeutica della sostanza KOSTAIVE come "vaccino" anziché come "medicinale per terapie avanzate (terapia genica)", che prescinde completamente dalla sua reale natura e modalità d'azione, fa sì che KOSTAIVE venga utilizzata in massa come "vaccino", mettendo palesemente a rischio la salute e la vita dei cittadini dell'Unione Europea, fino ai più piccoli, e a causa del rischio concreto dello *spreading* possa essere trasferita anche ai "non vaccinati" e all'ambiente in generale!

31. Se il KOSTAIVE non fosse stato autorizzato dalla Commissione come "vaccino", l'Italia non avrebbe mai potuto includere questa sostanza in un "programma di vaccinazione".
32. Pertanto, l'annullamento modifica in modo qualificato la posizione giuridica della ricorrente e della popolazione della Provincia Autonoma di Bolzano da essa rappresentata in via istituzionale.
33. Se il KOSTAIVE viene ritirato dal mercato, questa sostanza non potrà più essere utilizzata nei programmi di vaccinazione.
34. Ne consegue anche che la ricorrente e la popolazione sudtirolese/altoatesina da essa istituzionalmente rappresentata sono direttamente ed individualmente interessati.
35. Tuttavia, non è necessario dimostrare un interesse individuale, in quanto la decisione della Commissione impugnata è un atto giuridico di natura regolamentare, che ha un effetto generale astratto.

Le caratteristiche del medicinale dichiarate nell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno validità generale, in quanto si applicano non solo all'azienda farmaceutica che presenta la domanda, ma anche agli Stati membri, a tutte le autorità, agli operatori sanitari e ai vaccinand.

36. L'articolo 59 della Direttiva 2001/83/CE stabilisce che il foglietto illustrativo deve essere redatto in conformità al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Tra le altre cose, deve contenere **la classe farmaceutico-terapeutica o il modo d'azione in una forma facilmente comprensibile per il paziente, al fine di identificare il medicinale.**

37. Contrariamente alla sua reale modalità d'azione e alla sua composizione nel foglietto illustrativo, KOSTAIVE è indicato come un vaccino Covid-19-sa-mRNA.
38. Sia le informazioni per gli operatori sanitari che il foglietto illustrativo sono completamente fuorvianti nel caso di KOSTAIVE!
39. Effetto generalmente astratto e diretto della classificazione e della procedura di autorizzazione come "vaccino" (convenzionale) di una sostanza sperimentale analoga alla terapia genica per modalità d'azione e composizione.
40. Sia nella decisione di esecuzione impugnata (doc. A.3) che nei suoi allegati (doc. A.5), che costituiscono parte essenziale e integrante della decisione, KOSTAIVE è dichiarato essere un "vaccino".
- Questo ha un effetto astratto, generale e diretto che non richiede ulteriori atti di esecuzione.
41. Sulla base di questa categorizzazione della sostanza KOSTAIVE totalmente fuorviante e contraria al diritto del farmaco dell'UE, le disposizioni applicate per l'autorizzazione all'immissione in commercio, la gestione del rischio (RMP) estremamente ridotta e del tutto inadeguata, nonché la farmacovigilanza assolutamente insufficiente che le autorità e il personale sanitario devono esercitare, si basavano esclusivamente sulle linee guida elaborate dall'OMS per i vaccini convenzionali nel 2005!
42. La decisione di esecuzione ha un effetto generalmente astratto, poiché ha portato all'immissione sul mercato come "vaccino" da utilizzare su tutta la popolazione, con il predicato "sicuro", aggirando tutte le precauzioni e le condizioni di sicurezza, una pericolosa sostanza sperimentale basata sull'ingegneria genetica e che corrisponde nel suo modo a un prodotto di terapia genica.
43. Non sono stati condotti studi di genotossicità, cancerogenicità e mutagenicità (cioè studi sul rischio di modificazione del DNA).
44. Ciò ha un effetto astratto-generale per l'intera popolazione dell'UE, poiché significa che una sostanza sperimentale altamente pericolosa, basata sull'ingegneria genetica, è stata immessa sul mercato in tutta l'UE per essere applicata in massa attraverso "campagne di vaccinazione".

45. Di seguito si spiega che **la principale differenza tra la procedura di autorizzazione per un medicinale di ingegneria genetica e quella per i vaccini convenzionali è che i fattori di rischio da considerare per i prodotti di ingegneria genetica includono il grado di integrazione delle sequenze di acido nucleico o dei geni nel genoma umano, la funzionalità a lungo termine e il rischio di oncogenicità.**
46. L'allegato I della decisione di esecuzione impugnata (**doc. A.5.**) indica al punto 5.2. che **non sono** stati presentati **studi di farmacocinetica** per l'autorizzazione e al punto 5.3. si afferma esplicitamente che **non** sono stati effettuati **studi di genotossicità o di cancerogenicità.**
47. **Data la sua importanza fondamentale, la protezione del genoma umano è ancorata a livello sovranazionale e internazionale. Si veda la Convenzione sui diritti umani e la biomedicina del Consiglio d'Europa del 1997 e la Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani della 29a Conferenza generale dell'UNESCO del novembre 1997.**
48. **Effetto generalmente astratto e diretto dovuto al grave inganno criminale e al fondamentale impedimento del consenso informato e quindi libero all'iniezione della sostanza nonché alla contaminazione dell'ambiente, comprese le persone non direttamente trattate con essa**
49. Il diritto fondamentale delle persone a non essere sottoposte a sperimentazioni farmacologiche senza il loro **consenso libero e informato** è sancito a livello europeo e internazionale (Regolamento (UE) n. 536/2014, Codice di Norimberga).
50. **Classificando il KOSTAIVE come "vaccino", contrariamente alla sua reale modalità d'azione, la popolazione dell'UE viene grossolanamente ingannata e non può quindi presentare un consenso libero e informato all'iniezione di questa sostanza!** Inoltre anche persone che decidono di non farsi "vaccinare" con il KOSTAIVE, vengono esposte al **concreto rischio dello *spreading***, e cioè al **trasferimento della sostanza da parte di persone "vaccinate"!** Sussiste il rischio concreto della contaminazione dell'ambiente tramite le EV che non conoscono una barriera di specie (vedi doc. A.6).

51. Con la decisione di esecuzione la popolazione dell'UE gravemente ingannata viene di fatto sottoposta ad una criminale sperimentazione farmacologica di massa.
- Questo effetto generalmente astratto non richiede un atto di esecuzione, ma risulta direttamente e immediatamente dalla decisione di esecuzione.
52. Come è già stato accertato nel corso degli ultimi quattro anni con i "vaccini" Covid-19 a base di mRNA, la proteina Spike provoca massicci processi infiammatori nell'organismo e la morte cellulare. Il punto 4.4 dell'Allegato I della decisione impugnata fa quindi riferimento all'elevato rischio di miocardite e pericardite. A causa del rischio concreto di diffusione del KOSTAIVE nell'ambiente (comprese le persone non direttamente trattate con questa sostanza), l'autorizzazione di questa sostanza è una chiara violazione del principio dell'obbligo di consenso per un trattamento "medicinale".
53. La decisione di attuazione viola radicalmente il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, nonché il Codice di Norimberga.
54. L'insinuazione di fatti falsi nella decisione di esecuzione impugnata porta automaticamente a un involontario trattamento di massa con una sostanza sperimentale.
55. La decisione di esecuzione contestata ha di fatto degradato i cittadini dell'UE dalla posizione di esseri umani - con il loro diritto fondamentale alla vita e alla salute e la loro intoccabile dignità umana - alla posizione di cavia.

MOTIVI DEL RICORSO

MOTIVO I

56. Grave violazione degli artt. 168 e 169 TFUE, degli artt. 1, 3, 35 e 38 della Carta dell'Unione Europea, della Direttiva 2001/83/CE artt. 8, 11, 26, 54, 58, 59, 86 e seguenti, 101 e seguenti, Allegato I, Parte I, Parte III, Parte IV, nonché del

Regolamento (CE) n. 726/2004 artt. 3-7, 10a, 12, 14-a, nonché della Dichiarazione delle Nazioni Unite sul Genoma Umano e i Diritti Umani eludendo gli elevati standard di sperimentazione previsti per i medicinali su base genica

- (1) sulla base di un'esclusione infondata e di fatto illogica dell'applicazione delle disposizioni di autorizzazione previste per i medicinali per terapie avanzate a sostanze formalmente dichiarate come vaccini contro le malattie infettive, ma che in realtà corrispondono a medicinali di terapia genica**
- (2) in ogni caso, per il mancato coinvolgimento dello specifico Comitato EMA per le terapie avanzate, che è necessario, a prescindere dalla classificazione come medicinale di terapia genica, solo sulla base della struttura genetica e della modalità d'azione della sostanza**
- (3) in ogni caso, per violazione dei requisiti di autorizzazione previsti per i vaccini basati sull'ingegneria genetica.**

Necessario controllo incidentale ai sensi dell'art. 277 TFUE del Regolamento 2009/120/CE della Commissione del 14.09.2009.

(1)

57. Con la **Direttiva 2009/120/UE della Commissione, del 14 settembre 2009,** emessa sotto l'allora presidente della Commissione Europea José Manuel Barroso – che nel frattempo ha intrapreso la funzione di CEO dell'alleanza vaccinale GAVI (doc. A.12), è stata modificata la **Direttiva 2001/83/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, stabilendo che le sostanze dichiarate come vaccini contro le malattie infettive non sono considerate prodotti di terapia genica.**

Il testo letterale della DIRETTIVA 2009/120/CE DELLA COMMISSIONE del 14 settembre 2009 che modifica, per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate, la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, ALLEGATO

"PARTE IV **MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE**" è il seguente:

2.1 Medicinale per terapia genica

Per **medicinale di terapia genica** si intende un medicinale biologico che presenta le seguenti caratteristiche:

- (a) **contiene una sostanza attiva che contiene o è costituita da un acido nucleico ricombinante, che viene utilizzata o somministrata agli esseri umani per regolare, riparare, sostituire, aggiungere o rimuovere una sequenza di acido nucleico.**
- b) **Il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico è direttamente correlato alla sequenza di acido nucleico ricombinante che contiene oppure al prodotto risultante dall'espressione di tale sequenza. I vaccini contro le malattie infettive non sono terapie geniche.**

- 58. **Questa frase assoluta "*i vaccini contro le malattie infettive non sono medicinali di terapia genica*" porta alla automatica esclusione delle sostanze, a prescindere dalla loro composizione e modalità d'azione, dalla regolamentazione molto più severa ed esigente dei requisiti di approvazione che il legislatore impone necessariamente ai medicinali di terapia genica e ai medicinali di terapia avanzata in generale, solo perché sono definiti "vaccini contro le malattie infettive".**
- 59. **Ciò porta all'assurdo che le sostanze, pur essendo costruite e agendo come i medicinali per la terapia genica, sono escluse dal rigoroso regime di autorizzazione dell'UE per i medicinali per terapie avanzate, necessario per proteggere la salute di tutta la popolazione dell'UE, solo perché sono definite "vaccini contro le malattie infettive" e sono trattate come i vaccini convenzionali, con i quali non hanno nulla in comune!**
- 60. **Un "vaccino" convenzionale contiene un antigene.**
KOSTAIVE non contiene antigeni, ma il progetto di parti del virus (proteina Spike del virus SARS-CoV-2, che è una pericolosa tossina), e quindi di una sostanza estranea, che l'organismo umano viene indotto di produrre. Il KOSTAIVE è quindi un cosiddetto pro-farmaco.

Pertanto, l'iniezione provoca direttamente la produzione di una sostanza nociva da parte dell'organismo e non di una sostanza di (presunta) difesa o di protezione specifica, come nel caso delle vaccinazioni convenzionali. La formazione di anticorpi e quindi di sostanze protettive avviene solo nella seconda fase.

61. É assolutamente incomprensibile il motivo per cui le sostanze contenenti o costituite da un acido nucleico ricombinante, che viene iniettato nell'essere umano per aggiungere una sequenza di acido nucleico (nel caso specifico il sa-RNA, che dovrebbe poi portare alla produzione continua della proteina Spike Cov-2 della SARS), siano escluse dalla definizione di "medicinale per terapia genica" e quindi dalle norme di autorizzazione, necessariamente molto severe, per i "medicinali per terapie avanzate".
62. A meno che **nel 2009**, in modo del tutto deliberato e **in violazione dei principi fondamentali del diritto del farmaco - e quindi del principio di cautela e del diritto fondamentale alla vita e alla salute, sancito anche dal diritto dell'UE - non si sia creato il presupposto che sostanze che di fatto agiscono come medicinali per la terapia genica possano essere autorizzate senza rispettare i requisiti di autorizzazione, necessariamente molto severi, previsti per i medicinali per la terapia genica. Questo sembra essere esattamente il caso.**
63. L'approvazione di pro-farmaci genici come vaccinazione convenzionale si è basata su un fondamento scientifico non valido. Ciò comporta conseguenze incalcolabili per la salute della popolazione.
64. **I prodotti di terapia genica, che sono destinati a pochi pazienti con quadri clinici molto specifici, sono soggetti a standard di sperimentazione elevati. Per assurdo quei farmaci a base genica che sono dichiarati formalmente come "vaccini per malattie infettive" (come il KOSTAIVE) e vengono iniettati in persone sane (!) non devono rispettare tale standard.**
65. Questo è avvenuto grazie all'influenza di potenti gruppi di potere. Con la Direttiva 2009/120/CE, come spiegato in precedenza, la Commissione europea ha escluso i "vaccini contro le malattie infettive" dal gruppo di medicinali per la terapia genica appositamente regolamentati già

nel 2009, attraverso una ridefinizione giuridica senza il coinvolgimento del Parlamento europeo: *"i vaccini contro le malattie infettive non sono medicinali per la terapia genica"*. Questa definizione è stata modificata solo in seguito alla presa di posizione dell'industria farmaceutica (doc. A.10). La proposta di direttiva originaria (doc. A.11) prevedeva un'ampia definizione di medicinale di terapia genica a favore della tutela della salute pubblica, che avrebbe incluso le iniezioni di Covid 19 a base genica.

66. Le aziende farmaceutiche sostenevano, tra l'altro, che i rigidi requisiti di sicurezza previsti dalla bozza di direttiva avrebbero reso la produzione di prodotti di terapia genica a base di mRNA notevolmente più costosa. La Commissione europea ha successivamente modificato il testo della direttiva (doc. A.12).
67. L'esclusione dei vaccini contro le malattie infettive basati su ingegneria genetica dal gruppo dei farmaci per la terapia genica, consente ai produttori di risparmiare numerosi studi preclinici che richiedono tempo e denaro. Questi sono però essenziali per valutare la sicurezza del medicinale e delle persone che partecipano alle sperimentazioni cliniche.
68. In linea di principio, le sperimentazioni cliniche non devono essere avviate senza i risultati degli studi preclinici. Questi ultimi, di norma, fanno luce, tra l'altro, sulla distribuzione dei medicinali nell'organismo, sulla loro **conversione e degradazione biochimica e sulla loro escrezione nell'ambito della cosiddetta farmacocinetica** - compreso, nel caso dei medicinali per la terapia genica, il rischio di trasferimento del gene nella linea germinale -, sulle possibili alterazioni del materiale genetico delle cellule (**genotossicità**), sui rischi di cancro, sull'influenza dei medicinali su parametri importanti per le funzioni di base del corpo umano (farmacologia di sicurezza) e sulle interazioni con altri medicinali.
69. **La conseguenza della ridefinizione: per KOSTAIVE non sono stati fatti studi sulla genotossicità, cangeronicità e mutagenicità.**
70. KOSTAIVE è una **sostanza sperimentale a base di sa-RNA che non ha assolutamente nulla a che vedere con i vaccini convenzionali in termini di modalità d'azione e produzione.**

Nella delibera di esecuzione della Commissione europea qui impugnata (doc. **A.3**) con la quale è stato autorizzato il KOSTAIVE risulta testualmente “(3) Il comitato per i medicinali per uso umano ha concluso che "Zapomeran" è una nuova sostanza attiva.

71. Nell'allegato I, punto 5 (Proprietà farmacologiche) della Decisione di esecuzione del 10.10.2022 (Doc. **A.5**) qui impugnata, il meccanismo d'azione è indicato come segue:

“Kostaive è composto da un mRNA auto-amplificante codificante la proteina Spike di SARS-CoV-2, incapsulato in nanoparticelle lipidiche. L'mRNA auto-amplificante è progettato per produrre copie supplementari di mRNA all'interno delle cellule ospiti dopo l'iniezione intramuscolare, per ottenere una migliore espressione dell'antigene della proteina Spike...”

72. L'RNA è un acido nucleico ed è essenziale per la sintesi delle proteine. Il progetto delle proteine del corpo umano è memorizzato nel genoma umano, nel DNA del nucleo della cellula, dove viene trascritto in mRNA. Una volta formato l'mRNA con il progetto di costruzione della proteina, l'mRNA lascia il nucleo della cellula. Al di fuori del nucleo cellulare, i ribosomi leggono questo piano di costruzione e formano la proteina corrispondente. In una cellula umana ci sono più di centomila molecole di mRNA contemporaneamente. I ribosomi riescono a leggere le informazioni solo in breve tempo, perché l'mRNA di solito decade rapidamente.
73. Nel caso del "vaccino a base di mRNA", tuttavia, l'mRNA viene prodotto sinteticamente in laboratorio. Secondo l'osservazione fatta ormai da quattro anni e pubblicata in innumerevoli studi peer-reviewed – che si trova in netta contraddizione con l'affermazione ufficiale fatta al pubblico che questo mRNA sintetico rimarrebbe nel muscolo superiore del braccio (dove avviene l'iniezione) - questa sostanza entra in tutto il corpo e può persino attraversare la barriera emato-encefalica (*Nature Neuroscience, The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain-barrier in mice, Elizabeth M. Rhea et al*) ed è stata trovata nel corpo di persone trattate con questa sostanza anche mesi dopo l'iniezione. **Dopo l'assorbimento di alcune particelle e la produzione di proteine Spike, queste**

- possono facilitare il passaggio di ulteriori particelle "vaccinali" nel cervello** (*A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against Covid-19*).
74. **Non solo c'è grande preoccupazione, ma anche l'evidenza che l'mRNA sintetico iniettato nel corpo può retrotrascriversi in DNA e che queste copie di DNA possono inserirsi nel DNA delle cellule umane, cioè nel genoma umano. Pertanto, le informazioni genetiche dell'RNA possono contaminare e modificare il genoma umano** (*Intercellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b in vitro in human liver cell line, Markus Alden et al; Potential mechanisms for human genom integration of Genetic Code from SARS-CoV-2-mRNA vaccination: implication for disease – Kyriakopoulos et. al*).
75. Il parere scientifico *"The immunological and biochemical principles of mRNA vaccine toxicity"* redatto da due microbiologi e uno specialista polmonare (Dr.med. Michael Palmer, Prof.Dr.med. Sucharit Bhakdi, Dr.med. Wolfgang Wodarg - doc. **A. 13**) dimostra che la trascrizione inversa dell'RNA in DNA è un meccanismo noto da molti decenni (dagli anni '70)! Pertanto, non si tratta di una novità, e soprattutto non si può semplicemente escludere. Al contrario! Il rischio di trascrizione inversa aumenta, ovviamente, con ogni ulteriore iniezione.
76. Gli esperti scrivono: *"A quanto pare, gli esperti dell'EMA partivano dal presupposto che l'RNA in generale non influisce sull'integrità del genoma della cellula ospite. La prima eccezione a questa regola è nota dal 1970... difficilmente potrà essere considerata una novità nel 2020"*.
77. La sostanza a base di mRNA KOSTAIVE è stata "formalmente" classificata come "vaccino", anche se, come dimostrano i fatti, non svolge in alcun modo la funzione di un vaccino. Apparentemente, la sostanza a base di mRNA KOSTAIVE è una sostanza che è stata classificata come "vaccino" sulla base di una "etichetta di convenienza", sebbene non abbia la funzione di una vaccinazione convenzionale, ma sia un **pro-farmaco che è costruito e agisce come un farmaco di terapia genica e quindi deve essere classificato tra i medicinali per terapie avanzate**.

78. Sebbene KOSTAIVE sia stato formalmente definito dall'EMA come un vaccino contro una malattia infettiva, e quindi non si qualificherebbe come medicinale di terapia genica ai sensi della Direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009 e della Direttiva 2001/83/CE Allegato IV, punto 2.1. ultima frase, l'effettiva natura e modalità d'azione di KOSTAIVE è quella di un medicinale di terapia genica. Pertanto, è necessario fare riferimento alle disposizioni previste dal legislatore europeo per questa particolare categoria di prodotti.
79. **La differenza essenziale tra la procedura di autorizzazione per i medicinali per terapie avanzate (compresi i medicinali per terapia genica) e quella per i vaccini convenzionali può essere riassunta come segue.**
80. Per i medicinali di terapia genica, l'Allegato I, Parte IV della Direttiva 2001/83 prevede, tra l'altro, quanto segue:
1. introduzione: **I fattori di rischio da considerare possono includere: ... il grado di integrazione delle sequenze di acido nucleico o dei geni nel genoma, la capacità funzionale a lungo termine, il rischio di oncogenicità e la via di somministrazione o di utilizzo ...**

3 Requisiti specifici per il Modulo 3

3.2.2. requisiti speciali

Oltre ai requisiti di cui ai punti 3.2.1 e 3.3.3 della parte I del presente allegato, si applicano i seguenti requisiti:

(a) Devono essere fornite informazioni su tutte le materie prime utilizzate per la fabbricazione del principio attivo, compresi i prodotti, necessari per la modificazione genetica di cellule umane

" 4.2 Requisiti speciali per i medicinali di terapia genica

4.2.1 Farmacologia

a) Devono essere forniti studi in vitro e in vivo degli effetti correlati allo scopo terapeutico proposto (ossia studi farmacodinamici di prova (**„proof of concept“**) **utilizzando modelli dedicati e specie animali pertinenti che dimostrino che la sequenza di acido nucleico raggiunge il bersaglio**

previsto (organo o cellule bersaglio) e svolge la funzione prevista (livello di espressione e attività funzionale). È necessario fornire la durata della funzione della sequenza di acido nucleico e il regime di dosaggio proposto negli studi clinici.

- b) **Selettività del bersaglio:** se un medicinale di terapia genica è destinato a svolgere una funzione selettiva o limitata al bersaglio, devono essere forniti studi che confermino la specificità e la durata della funzione e dell'attività nelle cellule e nei tessuti bersaglio.

Nota: contrariamente alle affermazioni fatte al pubblico che la sostanza iniettata sarebbe rimasta nel muscolo superiore del braccio interessato e che la formazione della proteina Spike si sarebbe concentrata lì, sia i nanolipidi che la proteina Spike sono stati rilevati in tutto il corpo umano! Si veda Palmer et al. nella loro revisione dei vaccini a mRNA in generale (doc. **A.13**):

„2.1. mRNA vaccines are distributed throughout the body and prominently affect the blood vessels”. The assertion that the mRNA/lipid nanoparticles remain at the site of injection is now widely known to be a blatant untruth. The “vaccines” rapidly spread from the site of injection to regional lymph nodes and to the blood circulation ... Moreover, in contrast to most viruses, mRNA vaccine nanoparticles can be taken up by any cell type, including the endothelia, which form of the innermost cell layer of the blood vessels.... 2.2. The expression of Spike protein in the body is widespread and long-lasting. Studies on a model mRNA vaccine have shown that the lipid nanoparticles, after intramuscular injection, rapidly enter the bloodstream. They subsequently accumulate preferentially in certain organs including the liver, the spleen, and the ovaries. ... at least the blood vessels themselves are exposed to the vaccine in every organ and every tissue, from which we have to expect widespread expression of the foreign antigen... Another important consideration is how soon the antigen is

expressed, and how long this expression lasts....a fairly long-lasting expression of Spike after mRNA vaccination was also reported by Röltgen et al., we still detected the Spike protein in lymph nodes 60 days after the second injection, and at this same time point also showed the continued presence of mRNA encoding the Spike. Similarly, Magen et al. detected strong Spike protein expression and continued presence of the RNA at one month after vaccination...."

Si veda anche l'articolo scientifico del Dott. Maurizio Federico, Direttore del Centro Nazionale di Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità (Roma) – **doc. A. 14.**

The Immunologic Downsides Associated with the Powerful Translation of Current COVID-19 Vaccine mRNA ..., finanziato dal Ministero della Salute e pubblicato sulla rivista scientifica *Vaccines* In questo articolo scientifico, responsabile del Centro Nazionale per la Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) spiega letteralmente, tra le altre cose: *"una potente traduzione dell'mRNA accoppiata a una sovrapproduzione di Spike può portare alla disregolazione della segnalazione dell'ACE-2 e alla produzione di citochine, alla reazione incrociata degli anticorpi contro bersagli molecolari non specifici, all'emersione di anticorpi sia auto- che anti-idiotipo e a risposte immunitarie di significato incerto contro prodotti sconosciuti. Inoltre, le citochine prodotte dopo il legame Spike/ACE-2 possono influenzare sfavorevolmente il destino di tumori ancora "dormienti" e di patologie autoimmuni preesistenti, nonché l'infiammazione cronica."*

4.2.2 Farmacocinetica

a) Gli studi di biodistribuzione devono comprendere indagini sulla persistenza, la clearance e la mobilizzazione. **Gli studi di biodistribuzione devono anche considerare il rischio di trasferimento del gene nella linea germinale.**

Nota: Palmer et al nella loro opinione di esperti sui vaccini a mRNA in generale (doc.

A.13): "4.2 Farmacocinetica dei vaccini a mRNA. Le proprietà delle nanoparticelle lipidiche ... esercitano una forte influenza sul loro trasporto e sul loro destino all'interno del corpo umano. 4.2.1 Distribuzione negli organi di vaccini a mRNA modello. ... il trasporto delle nanoparticelle lipidiche del vaccino può assomigliare a quello delle lipoproteine ... la quantità di particelle lipoproteiche assunte e rigirate

varia notevolmente tra le cellule dei diversi organi. I seguenti organi ne assorbono quantità particolarmente elevate:

- 1. Il fegato ha un ruolo centrale nel metabolismo delle lipoproteine...*
- 2. Le ghiandole endocrine che producono ormoni steroidei ... Sono i testicoli, le ovaie e le ghiandole surrenali,*
- 3. La placenta ha bisogno di lipoproteine sia per rifornire il feto sia per la sua produzione di ormoni progestinici, necessari per sostenere la gravidanza,*
- 4. Le ghiandole mammarie in fase di allattamento acquisiscono grassi e colesterolo dalle lipoproteine e li riconfezionano per rilasciarli nel latte materno.*

Con questo in mente, possiamo comprendere alcune delle osservazioni sulla distribuzione dei vaccini a base di mRNA all'interno dell'organismo...Moderna, secondo il rapporto dell'EMA su questo vaccino, ... ha presentato alcuni dati sugli animali su un modello di vaccino... In questo studio, sono stati misurati i livelli di mRNA piuttosto che quelli dei lipidi. I risultati dello studio di Moderna sono descritti in modo incompleto nel rapporto, ma a pagina 47 si legge:

Concentrazioni di mRNA più elevate (rispetto ai livelli plasmatici) sono state riscontrate nella milza e nell'occhio. ... Bassi livelli di mRNA sono stati rilevati in tutti i tessuti esaminati, eccetto il rene. In questo studio è evidente anche la distribuzione epatica dell'mRNA-1647, in linea con quanto riportato in letteratura, secondo cui il fegato è un organo bersaglio comune delle LNP". ...

indipendentemente dal tessuto di un organo specifico, almeno i vasi sanguigni e i loro endoteli saranno esposti alle particelle del vaccino in ogni organo. Di conseguenza, è probabile che vasculiti ed eventi tromboembolici si verifichino in tutti gli organi. Ci si potrebbe aspettare che ulteriori patologie tessuto-specifiche si concentrino sugli organi con alti livelli di accumulo.

*Tuttavia, come vedremo in seguito, i risultati di questi studi sugli animali probabilmente non forniscono un quadro completo della distribuzione del vaccino mRNA nella pratica. 4.2.2 Correlazione tra la distribuzione negli organi del vaccino modello e i risultati istopatologici ... **abbiamo riscontrato prove di infiammazione e di espressione della proteina Spike indotta dal vaccino nel muscolo***

cardiaco ... e nel cervello ..., anche se questi organi hanno accumulato solo livelli relativamente bassi o moderati del vaccino modello negli esperimenti animali di Pfizer e Moderna. L'infiammazione osservata è particolarmente notevole per quanto riguarda il cervello, che dovrebbe essere protetto dalla barriera emato-encefalica. In questo contesto, dobbiamo notare due importanti avvertenze: 1. la barriera emato-encefalica si rompe quando il tessuto cerebrale è colpito da infiammazione. Di conseguenza, la vasculite cerebrale indotta dalla prima iniezione di un vaccino a mRNA potrebbe ammorbidire la barriera emato-encefalica e facilitare l'ingresso delle particelle di vaccino somministrate con una successiva iniezione di richiamo. Sarebbe stato quindi importante esaminare la distribuzione del vaccino negli organi non solo dopo la prima iniezione, ma anche dopo una o più iniezioni ripetute. Tuttavia, questo non è stato fatto negli studi sugli animali di Pfizer e Moderna.

b. La proteina Spike del SARS-CoV-2 ha dimostrato in diversi studi di compromettere l'integrità della barriera emato-encefalica... La proteina Spike, che può essere espressa altrove ma raggiunge il cervello attraverso il flusso sanguigno, può facilitare la penetrazione delle particelle del vaccino nel cervello.... Queste considerazioni, in combinazione con i risultati istopatologici, suggeriscono fortemente che i vaccini a mRNA si distribuiscono in modo più ampio ed efficace di quanto indichino gli studi molto limitati di Pfizer e Moderna su animali...

4.2.3 Tempo di eliminazione e durata dell'attività. Nella Sezione 4.1.4 abbiamo visto che **l'mRNA può separarsi dai lipidi dopo l'assorbimento cellulare delle nanoparticelle del vaccino. L'eliminazione di entrambi gli ingredienti deve quindi essere considerata separatamente.**

4.2.3.1 Corso temporale dell'eliminazione dell'mRNA. ... va sottolineato che nessuno di questi studi ha utilizzato l'mRNA impiegato nei vaccini COVID-19 e che tutti gli studi sono stati condotti su roditori. Questi risultati non possono quindi essere applicati direttamente all'attuale produzione di vaccini a mRNA e al loro uso nei pazienti umani. ... **L'mRNA del vaccino Covid-19 è stato rilevato a 60 giorni dall'iniezione nei linfonodi ... e a 30 giorni nel tessuto muscolare di un arto**

diverso da quello iniettato ... La persistenza a lungo termine dell'mRNA del vaccino in campioni di plasma sanguigno di pazienti iniettati è stata recentemente riportata da Fertig et al. ... Questi studi sull'uomo dimostrano che l'mRNA del vaccino può persistere molto più a lungo di quanto suggeriscano gli studi di Pfizer e Moderna sugli animali.

4.2.3.2 Corso temporale dell'eliminazione dei lipidi. ...Secondo il rapporto dell'EMA ... Moderna non ha presentato dati sull'eliminazione dei due lipidi sintetici contenuti nel suo vaccino Covid-19 mRNA. ... Sebbene l'EMA ci rassicuri sul fatto che l'accumulo dei lipidi all'interno dell'organismo è improbabile, dobbiamo notare che, in primo luogo, le informazioni fornite sono del tutto insufficienti per gli standard abituali di sviluppo e approvazione dei farmaci e, in secondo luogo, che l'assenza di accumulo di lipidi non implica l'assenza di tossicità cumulativa".

- b) **Gli studi sull'escrezione e sul rischio di trasferimento a terzi** devono essere **presentati** come parte della valutazione del rischio ambientale, altrimenti ciò deve essere adeguatamente giustificato nella domanda in base alla natura del medicinale in questione.

Come dimostra il Dott. Federico nel suo articolo scientifico (doc. **A.6**), il **KOSTAIVE** presenta un rischio concreto di escrezione nell'ambiente e di trasferimento a terzi, anche in assenza di una barriera di specie.

4.2.3 Tossicologia

- a) **Deve essere valutata la tossicità del medicinale di terapia genica finito.** Inoltre, a seconda del tipo di medicinale, le **sostanze attive e gli eccipienti devono essere testati separatamente** e deve essere valutato l'effetto in vivo di prodotti non destinati alla funzione fisiologica ma codificati dalla sequenza di acido nucleico.

Nota: Palmer et al nella loro opinione di esperti sui vaccini a mRNA in generale (doc. **A.13**): *4.3 Tossicità delle nanoparticelle lipidiche. ... due specie di lipidi sintetici. I lipidi coniugati con PEG sono i meno abbondanti dei due e l'unico meccanismo di danno documentato consiste in reazioni allergiche a questi lipidi. Al contrario, i lipidi*

cationici rappresentano quasi la metà del totale dei lipidi presenti nelle LNP del vaccino e possono esercitare una vera e propria tossicità, senza alcuna "assistenza" da parte del sistema immunitario adattativo. ...

4.3.2 Segnalazione infiammatoria da parte dei lipidi cationici. Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che i lipidi cationici simili a quelli utilizzati nei vaccini COVID-19 di Pfizer e Moderna inducono forti reazioni infiammatorie. ... Questo concorda con la frequente osservazione di reazioni infiammatorie locali e anche sistemiche tra i riceventi del vaccino COVID-19...."

5 Genotossicità dei vaccini a mRNA ... 5.2.1.4 Sintesi. Anche se non era ancora stato dimostrato sperimentalmente quando i vaccini a mRNA COVID-19 sono stati approvati in via d'urgenza, esistevano numerosi precedenti che suggerivano la forte possibilità che copie di DNA dell'mRNA del vaccino si formassero e si inserissero nel genoma cellulare. Invece di ignorare questo rischio come hanno fatto, l'EMA e le altre autorità di regolamentazione avrebbero dovuto obbligare Pfizer e Moderna a condurre gli studi necessari per escludere questo rischio prima di dare il via libera all'autorizzazione... I risultati riportati da Aldén et al., anche se per certi aspetti preliminari, pongono alcuni interrogativi molto seri che non possono più essere ignorati dalle autorità di regolamentazione.... Inattivazione genica. L'inserzione può avvenire all'interno di un gene e interromperlo. Questo può portare alla perdita di importanti prodotti genici cellulari (cioè proteine) e quindi, potenzialmente, allo sviluppo di malattie, tra cui il cancro. ... Regolazione genica. I meccanismi di regolazione trascrizionale ed epigenetica possono essere influenzati, modulando così i livelli di espressione delle proteine verso l'alto e verso il basso con risultati imprevedibili e indesiderati. Gli effetti regolatori indiretti possono riguardare anche geni distanti situati su altri cromosomi"... Attivazione di oncogeni... l'insorgenza di neoplasie attraverso l'integrazione del DNA e l'attivazione di geni promotori del cancro (oncogeni) è stata dimostrata in studi clinici ... per il trattamento genetico dei bambini Queste neoplasie si manifestano in genere solo alcuni anni dopo il completamento del trattamento. Pertanto, indagini approfondite a lungo termine sui possibili effetti genotossici dell'integrazione cromosomica sono assolutamente necessarie,

*sia nella fase preclinica che in quella di sperimentazione clinica, per una valida analisi dei benefici e dei rischi.... Il rischio di inserimento nel DNA cromosomico deve essere preso in seria considerazione.... Malattia autoimmune. L'integrazione del gene della proteina Spike nella cellula ospite potrebbe portare all'espressione permanente di questo antigene e quindi indurre una malattia cronica di tipo autoimmune... Integrazione germinale. ... Gli esperimenti condotti da Pfizer indicano un alto livello di accumulo del vaccino nelle ovaie ... Inoltre, LINE-1 e altri retrotrasposoni sono attivi e causano eventi di inserimento genomico negli ovociti umani ... In combinazione, questi **risultati indicano che le sequenze geniche di mRNA possono essere integrate nel DNA degli ovociti e quindi nella linea germinale umana. Non si può escludere nemmeno l'inserimento nelle cellule germinali maschili, anche se nello studio animale citato i livelli tissutali del vaccino mRNA modello nei testicoli erano significativamente più bassi rispetto alle ovaie. Se ciò dovesse effettivamente verificarsi - se le cellule germinali degli individui vaccinati dovessero essere rese transgeniche - il rischio di generare o concepire figli transgenici non sarà limitato solo a questi individui, ma sarà necessariamente condiviso dai loro coniugi attuali o futuri. In effetti, un'intera generazione di futuri genitori sarà esposta a questo rischio. ... Sintesi. L'integrazione delle sequenze di mRNA nelle cellule somatiche è probabile e comporta un rischio di cancro e di malattie autoimmuni. Inoltre, non si può negare il rischio di integrazione germinale, con conseguente prole transgenica. Questi rischi devono essere affrontati con urgenza attraverso studi approfonditi sugli animali. Nel frattempo, le autorizzazioni di tutti i vaccini a mRNA attualmente in uso devono essere urgentemente revocate".***

- (b) Gli studi di tossicità a dose singola possono essere combinati con studi di sicurezza farmacologica e farmacocinetica, ad esempio sulla persistenza.
- (c) **Devono essere presentati studi di tossicità a dose ripetuta se è previsto un dosaggio multiplo nell'uomo.** La via e il programma di somministrazione devono essere strettamente allineati con il dosaggio clinico previsto. **Nei casi in cui una singola dose può determinare una funzione prolungata della sequenza di**

acido nucleico nell'uomo, devono essere presi in considerazione studi di tossicità a dose ripetuta. Questi studi possono essere più lunghi degli studi di tossicità standard, a seconda della persistenza del medicinale di terapia genica e dei rischi potenziali previsti. La durata deve essere giustificata.

d) La **genotossicità deve essere analizzata.**

e) **La cancerogenicità deve essere studiata** ... a seconda del tipo di medicinale ... il potenziale tumorale deve essere valutato in modelli pertinenti in vivo/in vitro.

Nel suo articolo scientifico *The Immunologic Downsides Associated with the Powerful Translation of Current Covid-19-vaccines mRNA* pubblicato su *Vaccines* (doc.A.14), il Dott. M. Federico richiama l'attenzione sul fatto che le sostanze mRNA favoriscono lo sviluppo di tumori! Ma secondo il punto 5.3. dell'Allegato I della contestata decisione di esecuzione della Commissione UE, non sono stati effettuati studi di genotossicità né di cancerogenicità, con la succinta giustificazione che "non si prevede che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) abbiano un potenziale genotossico". **Questa è pura criminalità con conseguenze incommensurabili e deve essere fermata immediatamente!**

(f) **Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo: devono essere forniti studi sugli effetti sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva generale. Devono essere forniti anche studi sulla tossicità embrionale, fetale e perinatale e studi sul trasferimento germinale; ...**

g) **Ulteriori studi di tossicità**

- **Studi di integrazione: gli studi di integrazione devono essere presentati per ogni medicinale di terapia genica**, a meno che non vi sia una giustificazione scientifica per la loro assenza, ad esempio perché le sequenze di acido nucleico non penetrano nel nucleo cellulare. **Per i medicinali di terapia genica che non si presume siano in grado di integrarsi, gli studi di integrazione devono comunque essere eseguiti se i dati di biodistribuzione indicano un rischio di trasferimento alla linea germinale.**

- Immunogenicità e immunotossicità: devono essere studiati i potenziali effetti immunogenici e immunotossici. ...

5. requisiti speciali per il modulo 5

5.1 Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

5.1.1 I requisiti specifici di questa sezione della Parte IV si applicano in aggiunta ai requisiti stabiliti nel Modulo 5 della Parte 1 del presente Allegato....

5.1.6 L'efficacia per l'uso previsto deve essere supportata da risultati di studi clinici pertinenti che utilizzino endpoint clinicamente significativi per l'uso previsto. In determinate condizioni cliniche, può essere richiesta la prova dell'efficacia a lungo termine. Deve essere descritta la strategia di valutazione dell'efficacia a lungo termine.

5.1.7 Il piano di gestione del rischio deve includere una strategia per il monitoraggio a lungo termine della sicurezza e dell'efficacia....

5.2 Requisiti speciali per i medicinali di terapia genica

5.2.1 Studi di farmacocinetica nell'uomo

Gli studi di farmacocinetica sull'uomo devono includere quanto segue:

- a) Studi sull'escrezione del farmaco di terapia genica;
- b) Studi sulla biodistribuzione;
- c) Studi farmacocinetici sul farmaco e sui componenti attivi derivanti dall'espressione genica (ad esempio, proteine espresse o firme del genoma).**

5.2.2 Studi sulla farmacodinamica nell'uomo

Negli studi di farmacodinamica sull'uomo, è necessario studiare l'espressione e la funzione della sequenza di acido nucleico dopo la somministrazione dell'agente di terapia genica.

5.2.3 Studi sulla sicurezza

Negli studi di sicurezza devono essere analizzati i seguenti aspetti: ...

- c) Scambio di sequenze genomiche esistenti ("ressortment");
- d) Riproduzione neoplastica dovuta a mutagenesi inserzionale.

81. Per quanto riguarda i "vaccini", il Codice della Comunità Europea relativo ai medicinali per uso umano (Direttiva 2001/83/CE) prevede solo le seguenti norme molto scarse, che peraltro si riferiscono tutte esclusivamente a vaccini convenzionali basati su antigeni e non hanno nulla in comune con le iniezioni di sa-mRNA come il KOSTAIVE.
82. I vaccini sono classificati come medicinali biologici nella parte III dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE.
83. La sezione 1.2 della Parte III del Codice Europeo dei Medicinali definisce i requisiti per l'autorizzazione dei vaccini, ma si riferisce esclusivamente a sostanze basate su un antigene.
84. Non si fa assolutamente menzione dei requisiti aggiuntivi (oltre a quelli generali) previsti per i prodotti terapeutici avanzati nel caso dei vaccini!
85. La constatazione giuridica secondo cui i "vaccini contro le malattie infettive", a prescindere dalla loro composizione effettiva e dalla loro modalità d'azione, non sono medicinali per la terapia genica, deve essere ritenuta scientificamente infondata e i corrispondenti passaggi della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (ossia l'allegato I, parte IV, punto 2.1, ultima frase) e della direttiva 2009/120/CE della Commissione (ossia l'allegato parte IV, punto 2.1, ultimo paragrafo) devono essere riconosciuti come gravemente contrari al diritto dell'Unione europea nell'ambito della revisione incidentale delle norme ai sensi dell'art. 277 TFUE e stabiliti come tali, con le relative conseguenze necessarie.
86. Inoltre, sulla base di quanto sopra esposto, deve essere accertata e dichiarata la grave illegittimità della procedura di autorizzazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio di KOSTAIVE e, di conseguenza, deve essere dichiarata la nullità della decisione di esecuzione impugnata della Commissione UE.

II° MOTIVO DI RICORSO

87. Violazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano

I cittadini dell'UE, inclusi i più piccoli (e i nascituri), vengono di fatto maltrattati come cavie per una sostanza sperimentale somministrata illegalmente e trasmissibile tramite *spreading*. L'intera popolazione dell'UE è sottoposta a un esperimento illegale di ingegneria farmacologica e genetica, rilevante anche penalmente

88. Secondo il considerando (27) del Regolamento (UE) n. 536/2014: "**La dignità umana e il diritto all'integrità della persona sono sanciti dalla Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea** (di seguito "Carta"). In particolare, la Carta stabilisce che **gli interventi nel contesto della medicina o della biologia possono essere effettuati solo con il consenso libero e informato della persona interessata**. La Direttiva 2001/20/CE contiene disposizioni dettagliate sulla protezione dei soggetti della sperimentazione. Queste disposizioni dovrebbero essere mantenute.
89. Secondo il considerando (30) del Regolamento: "In conformità alle linee guida internazionali, il consenso informato dovrebbe essere dato per iscritto da un soggetto". Prima di ottenere il consenso informato, al potenziale soggetto devono essere fornite informazioni in un colloquio condotto in una lingua facilmente comprensibile. Il soggetto deve avere la possibilità di porre domande in qualsiasi momento. ..."
90. Secondo l'art. 3 del Regolamento: "**Una sperimentazione clinica può essere condotta solo se**

- a) **I diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e hanno la precedenza su tutti gli altri interessi; e**

...

Secondo l'art. 4 del Regolamento, una sperimentazione clinica deve essere sottoposta a un esame scientifico ed etico ed essere autorizzata in conformità al Regolamento.

Norme particolarmente severe si applicano ai minori e ad altri gruppi vulnerabili (art. 10 del Regolamento).

Il capo V (Protezione dei soggetti e consenso informato) dell'articolo 28 (Disposizioni generali) del regolamento stabilisce che una sperimentazione clinica può essere condotta solo alle seguenti condizioni: ...

- b) i soggetti ... sono stati informati in conformità all'articolo 29, paragrafi da 2 a 6;
- c) i soggetti ... hanno dato il loro consenso informato in conformità con l'articolo 29, paragrafi 1, 7 e 8;
- d) il diritto dei soggetti all'integrità fisica e mentale... sia salvaguardato.

All'articolo 29 (consenso informato), il legislatore europeo ha previsto quanto segue:

- (1) Il consenso informato viene dato per iscritto, datato e firmato.....
- (2) Le informazioni fornite al soggetto ... al fine di ottenere il consenso informato devono essere
 - a) Consentire al soggetto o al suo rappresentante legale di comprendere,
 - i) quali sono la natura, gli obiettivi, i benefici, le conseguenze, i rischi e gli svantaggi della sperimentazione clinica;...
 - b) essere esaurienti, concisi, chiari, pertinenti e comprensibili per i non addetti ai lavori;
 - c) essere comunicate nel corso di un colloquio preliminare condotto da un membro del team di audit che sia ... adeguatamente qualificato;
 - d) contenere informazioni sulla procedura applicabile per il risarcimento dei danni di cui all'articolo 76, paragrafo 1; e
 - e) Il numero di sperimentazione UE e le informazioni sulla disponibilità dei risultati della sperimentazione clinica di cui al paragrafo 6.
- (3) Le informazioni di cui al paragrafo 2 sono registrate per iscritto e messe a disposizione del soggetto esaminato. ...

91. Inoltre, le norme più severe di cui all'art. 32 del Regolamento si applicano alle sperimentazioni cliniche che coinvolgono i minori.

92. **La popolazione dell'UE, come la ricorrente e la popolazione della Provincia Autonoma di Bolzano rappresentata istituzionalmente dalla ricorrente, è sottoposta a un esperimento di massa da parte della Commissione UE e**

dell'EMA come cavie per sostanze sperimentali basate sull'ingegneria genetica.

93. Alla popolazione dell'UE non viene detto che
- (i) i cosiddetti "vaccini" Covid-19 a base di mRNA, come KOSTAIVE, sono sostanze che, per la loro composizione e modalità d'azione, corrispondono a terapie geniche e quindi a medicinali per terapie avanzate,
 - (ii) non sono stati effettuati nemmeno gli studi previsti per le "vaccinazioni" basate sull'ingegneria genetica,
 - (iii) non esiste una farmacovigilanza adeguata alla natura e alla modalità d'azione di questa sostanza, e quindi i dati raccolti sugli effetti collaterali (soprattutto quelli più gravi, come i decessi) sono drammaticamente sottostimati,
 - (iv) c'è un rischio concreto di diffusione e quindi di trasmissione ad altre persone e all'ambiente in generale - senza una barriera di specie.
94. **L'uso massiccio, diretto e indiretto (grazie alla diffusione), di questa sostanza sperimentale, anche sui bambini, con l'inganno, è una grave violazione del Codice di Norimberga, perché solo chi è correttamente e pienamente informato può prendere una decisione "libera". E a causa del rischio concreto di trasmissione nell'ambiente, ogni libera decisione è esclusa fin dall'inizio!**
- La popolazione, deliberatamente ingannata, non può prendere una decisione "libera" e tutte le "dichiarazioni di consenso" firmate da persone vaccinate sono nulle.**
95. In questo caso, l'autorizzazione e quindi l'uso sull'uomo non si basa sulla base legalmente richiesta dei risultati di studi completi, come specificato in dettaglio nell'Allegato I "Requisiti analitici, tossicologici-farmacologici e medici o clinici e prove relative alle prove sui medicinali" della Direttiva 2001/83/CE.
96. **Come spiegato al punto I, mancano i dati essenziali degli studi che avrebbero dovuto essere forniti incondizionatamente nel caso di una normale autorizzazione di un farmaco.** D'altra parte, vi sono gravi carenze scientifiche e preoccupazioni di sicurezza non dichiarate, cosicché, nel complesso, il **limite alla**

sperimentazione umana è stato assolutamente superato dall'autorizzazione come "vaccino", nonostante i risultati insufficienti degli studi e il rischio concreto di diffusione nell'ambiente.

97. I principi sui requisiti di consenso per gli studi medici contenuti nella Dichiarazione di Helsinki si basano sul Codice di Norimberga, che è stato incorporato anche nei reati dello Statuto di Roma della Corte penale internazionale.
98. Il diritto internazionale non è solo "parte integrante" dell'ordinamento giuridico dell'Unione. Gli atti giuridici della Commissione che violano sistematicamente e collettivamente *lo ius cogens* sono ipso iure nulli ai sensi dell'articolo 53 della Convenzione di Vienna sul diritto dei trattati, riconosciuto dal diritto internazionale consuetudinario (si vedano ulteriori riferimenti in letteratura: *Schmalenbach*, in: Calliess/Ruffert, EUV/AEUV (fn. 1), art. 216, par. 50; *Tomuschat*, in: von der Groeben/Schwarze, EUV/EGV (fn. 10), art. 281, par. 43; in particolare *Schmalenbach*, in: *Europarecht als Mehrebenensystem* (fn.4).), 67 (75 ss.)).
99. Inoltre, l'articolo 4 dell'Accordo tra la Corte penale internazionale e l'Unione europea sulla cooperazione e l'assistenza del 10 aprile 2006 (GU L 115, pag. 50) stabilisce che le rispettive disposizioni dello Statuto devono essere osservate dall'UE.
100. **L'esecuzione di esperimenti medici o scientifici su esseri umani in tempo di pace che violano i principi dell'etica medica costituiscono una violazione dello Statuto di Roma della Corte penale internazionale, in quanto sono il risultato delle azioni della Commissione o della politica dell'Unione. In base al reato alternativo di cui all'art. 7 par. 1 lett. k dello Statuto di Roma della Corte penale internazionale, con riferimento al divieto in tempo di guerra di "trattamenti inumani, compresi gli esperimenti biologici" e di "causare intenzionalmente grandi sofferenze o gravi lesioni al corpo o alla salute" ai sensi dell'art. 8 par. 2 lett. a dello Statuto di Roma. L'art. 8(2)(a) dello Statuto di Roma sulla commissione intenzionale di "altri atti inumani di carattere analogo" può essere sanzionato come "crimine contro l'umanità" se causa grandi sofferenze o gravi lesioni all'integrità corporea come risultato dell'azione dello Stato o delle istituzioni dell'Unione.**

Anche per questo motivo, la contestata decisione di esecuzione della Commissione UE deve essere dichiarata nulla.

III° MOTIVO DI RICORSO

101. **Annullamento della decisione di esecuzione impugnata per grave violazione degli artt. 168 e 169 TFUE e degli artt. 1, 3, 35 e 38 della Carta dell'Unione europea.**
102. Sulla base dei fatti e delle circostanze sopra esposti e documentati nel presente ricorso, è evidente che la contestata decisione di esecuzione della Commissione UE (Doc. **A.3**) viola gravemente i principi sanciti dall'articolo 168 TFUE (Salute pubblica) dal legislatore dell'UE . **Il legislatore dell'UE ha garantito ai cittadini dell'Unione che nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e misure dell'Unione deve essere assicurato un elevato livello di protezione della salute umana.** L'azione dell'Unione deve essere orientata al miglioramento della salute pubblica, alla prevenzione delle malattie e delle affezioni umane e all'**eliminazione delle fonti di pericolo per la salute fisica e mentale.**
103. **L'UE deve adottare misure per stabilire elevati standard di qualità e sicurezza per i medicinali e i dispositivi medici.**
104. Tutti questi obblighi assunti ai sensi dell'art. 168 TFUE sono stati gravemente violati sia dalla Commissione europea con la decisione di esecuzione qui impugnata e con la Direttiva 2009/120/CE (Allegato, Parte IV, punto 2.1, ultima frase), sia dal Parlamento europeo e dal Consiglio con la Direttiva 2001/83/CE - Allegato I, Parte IV, punto 2.1, ultima frase, e hanno messo e continuano a mettere il ricorrente e la popolazione della Provincia Autonoma di Bolzano (e l'intera popolazione dell'UE) da essa istituzionalmente rappresentata in una situazione di pericolo per la loro salute e la loro vita.
105. **All'articolo 1 della Carta dell'UE (dignità umana), il legislatore dell'UE dichiara: la dignità umana è inviolabile!**

La decisione impugnata e le suddette sezioni delle direttive, che sono soggette a una revisione incidentale degli standard, sono una grave violazione della dignità umana!

106. **L'articolo 3 della Carta dell'UE (diritto all'integrità)** garantisce a ogni persona nell'UE quanto segue: (1) **Ogni persona ha diritto all'integrità fisica e mentale. (2) Nel contesto della medicina e della biologia, devono essere rispettati in particolare: il consenso libero e informato della persona interessata secondo le procedure previste dalla legge, ..., il divieto di utilizzare il corpo umano e le sue parti in quanto tali a scopo di lucro,**
107. **L'articolo 35 della Carta dell'Unione europea (protezione della salute)** garantisce a tutti i cittadini dell'UE che **nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e attività dell'Unione sia assicurato un livello elevato di protezione della salute umana.**
108. **L'articolo 169 del TFUE (protezione dei consumatori)** garantisce ai consumatori che l'UE contribuirà a garantire un livello elevato di protezione dei consumatori **proteggendo la salute** e la sicurezza dei consumatori e promuovendo il loro **diritto all'informazione.**
109. Inoltre, secondo l'art. 38 della Carta dell'UE (protezione dei consumatori), le politiche dell'Unione devono garantire un livello elevato di protezione dei consumatori.
110. Sulla base di quanto precede, è evidente che la Commissione UE, con la decisione di esecuzione impugnata, ha violato in modo grave anche il diritto fondamentale del ricorrente alla tutela dei consumatori e gli obblighi di cui all'art. 169 TFUE, che si applicano in particolare anche alla Commissione.

*

111. La ricorrente chiede pertanto che questo Tribunale - sulla base delle summenzionate molteplici e gravi violazioni del diritto dell'UE con un atto giuridico avente natura regolamentare che riguarda direttamente e personalmente la ricorrente e la popolazione della Provincia autonoma di Bolzano che la ricorrente rappresenta istituzionalmente - accerti e dichiari la nullità della decisione di esecuzione della Commissione impugnata a causa della grave violazione del diritto dell'UE. La ricorrente chiede, inoltre, che le parti della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e della direttiva 2009/120/CE della Commissione (allegato I e

allegato - parte IV, punto 2.1., ultima frase), qui esposte nella loro contrarietà al diritto dell'UE, siano accertate e dichiarate contrarie al diritto dell'UE nell'ambito del riesame incidentale delle norme da effettuare ai sensi dell'art. 277 TFUE, vista la violazione dei principi fondamentali del diritto dell'UE in materia di medicinali e dell'obbligo di tutela dei diritti umani, anch'esso sancito dal diritto dell'UE, con le necessarie conseguenze giuridiche.

Bolzano/Italia 9 giugno 2025

RA DDr Renate Holzeisen

Vengono presentati i seguenti documenti:

- A.1** Prova della funzione istituzionale di membro del Parlamento altoatesino di RA DDr. Renate Holzeisen; pagg. 1 - 2 degli allegati; par.1
- A.2** Art. 48/bis Decreto del Presidente della Repubblica Italiana n. 670 del 31.08.1972; pagg. da 3 a 148 degli Allegati; (stampa a colori), par. 1
- A.3** Commissione UE, Decisione di esecuzione del 12 febbraio 2025; pagg. 149-152 degli allegati; par. 1, 40, 102.
- A.4** Prove Data di pubblicazione nella Gazzetta ufficiale dell'UE il 31/03/25; pagg. 153-166 degli allegati; par. 2
- A.5** Allegati alla Decisione di esecuzione della Commissione UE del 12.02.25; pagg. 167-200 degli allegati; par. 3, 40, 46, 71
- A.6** Il potenziale della diffusione mediata dalle vescicole extracellulari dell'RNA autoamplificante e un modo per mitigarlo, Maurizio Federico; pagg. 201-213 delle appendici; (stampa a colori), paragrafi 5, 13, 50, 80.

- A.7** Parlamento europeo - Medicinali nell'Unione europea - Il quadro normativo per i medicinali per uso umano, Staff Research Service, aprile 2015; pagg. da 214 a 246 degli allegati; (stampa a colori), par. 21
- A.8** Relazione della Commissione europea sui medicinali per terapie avanzate 28.3.14; pagg. 247-262 degli allegati; (stampa a colori), par. 22, 23
- A.9** Relazione della Commissione UE COM(2017) 135 final I 22.3.2017; pagg. 263-273 degli allegati; par. 24.
- A.10** Commissione europea, Direzione generale Imprese e industria, Attuazione del regolamento sulle terapie avanzate, modifiche all'allegato I della direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate, 9 luglio 2008; pagg. 274-279 degli allegati; (stampa a colori), 65, 66
- A.11.** Commissione europea, Attuazione del regolamento sulle terapie avanzate - Documento di consultazione pubblica - Proposte di modifica dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate, 8 aprile 2008; pagg. 280-295 degli allegati; paragrafo 65.
- A.12** Estratto sito web GAVI - consiglio di amministrazione - CEO José Manuel Barroso; da pag. 296 a pag. 298 degli allegati; (stampa a colori), par. 57
- A.13** Michael Palmer MD, Sucharit Bhakdi MD, Wolfgang Wodarg MD, The immunological and biochemical principles of mRNA vaccine toxicity (I principi immunologici e biochimici della tossicità del vaccino a base di mRNA); da p. 299 a p. 389 delle appendici; (stampa a colori), par. 75, 80
- A.14** Gli svantaggi immunologici associati alla potente traduzione dell'attuale mRNA del vaccino COVID-19 possono essere superati dai vaccini mucosali, Maurizio Federico; pagg. 390-399 delle appendici; (stampa a colori), paragrafo 80.