

**WEBINAR ECM SITOX**  
**EVENTO FORMATIVO PER I SERVIZI FITOSANITARI**  
**12 aprile 2021**



**Pericolo e rischio**

**Gli studi a supporto della valutazione del rischio:  
aspetti di salute umana**

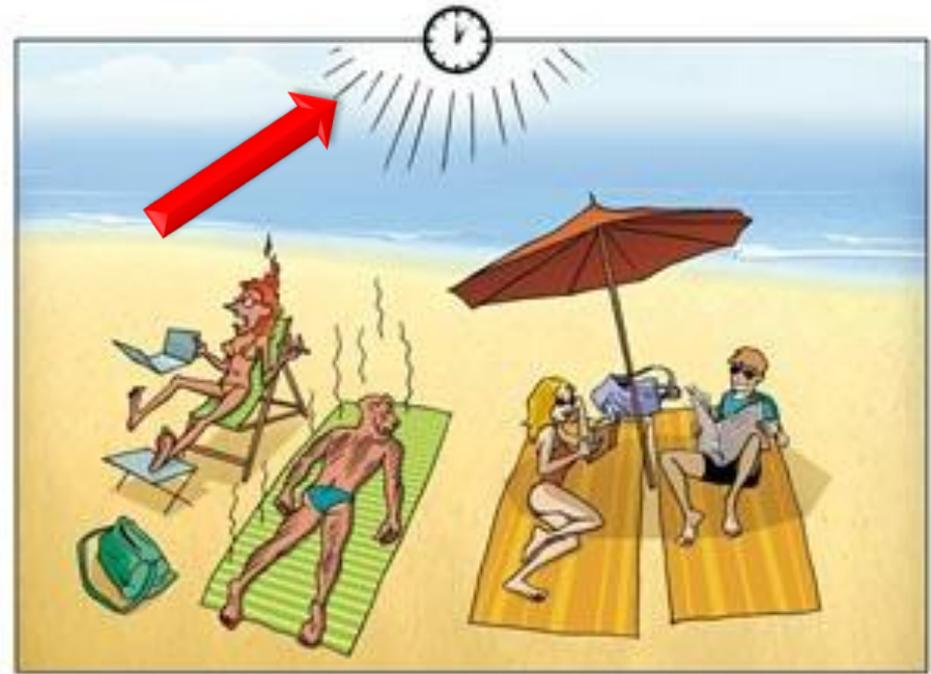
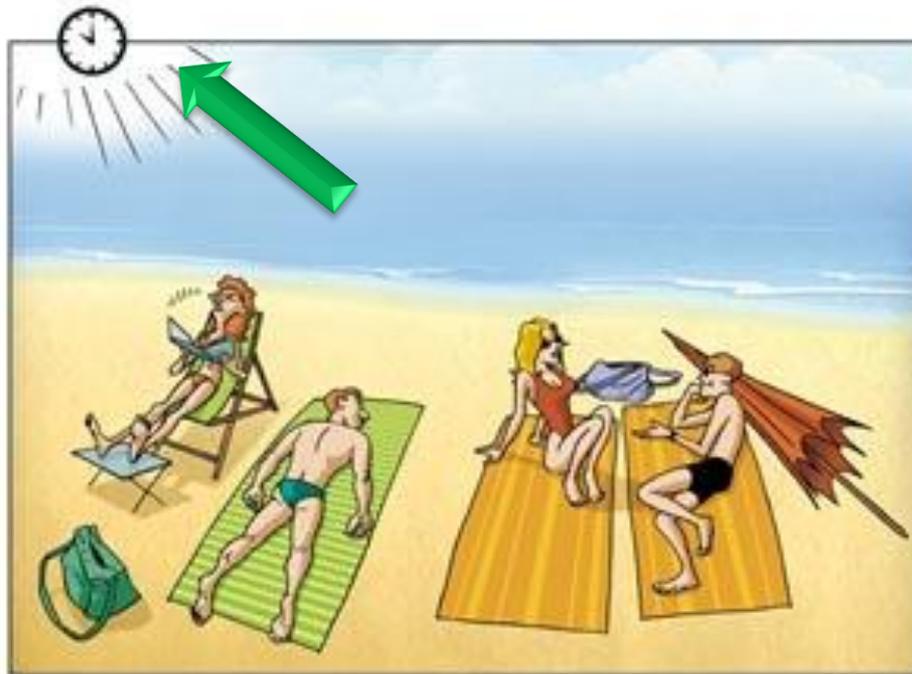
***Emanuela Testai***

**Istituto Superiore di Sanità  
Department of Environment and Health  
Rome-Italy**

**[emanuela.testai@iss.it](mailto:emanuela.testai@iss.it)**



# Pericolo vs Rischio



**RISK = HAZARD x EXPOSURE**

**Il rischio è la risultante del prodotto tra pericolosità intrinseca dell'agente ed esposizione**

## HAZARD IDENTIFICATION:

What might harm you? What kind of effects are caused by the contaminant?

- ❖ Identification of adverse health effects
  - ❖ Human epidemiological data
  - ❖ Animal-based toxicological studies
  - ❖ *In vitro* toxicology data
  - ❖ Structure-activity consideration

## DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP:

Which is the magnitude of health effects at different exposures?

- ❖ Quantification of adverse health effects
  - ❖ Dose-response for critical effect
  - ❖ Selection of critical data
  - ❖ Mode/mechanism of action
  - ❖ Kinetic variability
  - ❖ Dynamic variability

**EXPOSURE ASSESSMENT:** What is population that might be exposed to the contaminant? What are the routes, magnitude, duration and timing of the doses that people might receive?

- ❖ Levels of substance in food and diet
- ❖ Amounts of food consumed
- ❖ Intake in special population groups
- ❖ Intake in individuals
  - ❖ Max/min, regularly/occasionally

## RISK CHARACTERISATION :

What is the health risk in the exposed population?

## Il sistema di classificazione ed etichettatura (CLP) è basato esclusivamente sul **PERICOLO**

Rappresenta quindi una caratteristica qualitativa della sostanza o di un prodotto, **indipendentemente dal livello di esposizione**



Per stimare (preventivamente) o determinare un **rischio** (**probabilità** di effetti avversi) non si può prescindere dal livello di **esposizione** ed è assolutamente necessario disporre della **relazione dose risposta**

**Essere esposti ad una piccola quantità di una sostanza etichettata come 'tossica' non corrisponde necessariamente ad un danno per la salute: dipende dal livello di esposizione**

## L'esempio dell'**Ossido di idrogeno**

- ✓ A dosi basse non è tossico e anzi è essenziale per la vita.
- ✓ A dosi molto alte altera i livelli di alcuni ormoni (aldosterone, renina e angiotensina) da cui dipende il nostro equilibrio idrico salino. Gli effetti possono essere molto gravi fino al decesso.



**Basandoci sulla identificazione del pericolo,  
l'acqua ha proprietà ED!**

L'approccio *hazard based* (vedi classificazione CLP) utilizzato come unico strumento per prendere decisioni in ambito di salute pubblica può portare a decisioni non corrette e poco sostenibili, anziché tenere conto della relazione dose-risposta e della successiva comparazione con i livelli di esposizione reale (approccio *risk based*)

# RELAZIONE DOSE-RISPOSTA

**A quale concentrazione si osserva l'effetto ?**

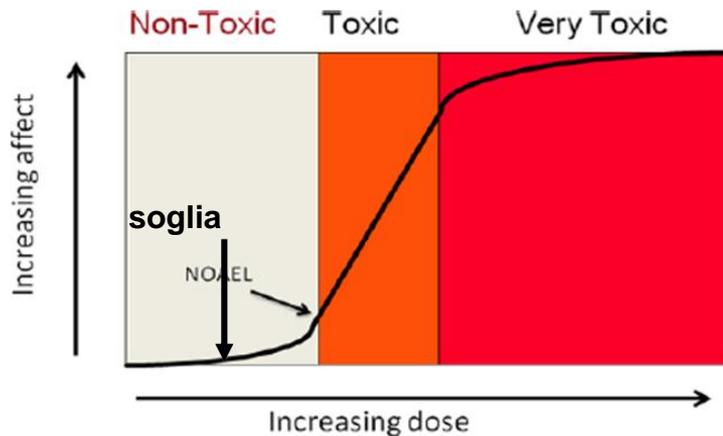
*Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit.*

*Dosis sola facit ut venenum non sit ' (Paracelso)*

Il paradigma della tossicologia e della VdR è che la risposta di un organismo a una sostanza chimica aumenta/diminuisce proporzionalmente alla dose di esposizione.



Questo determina una relazione dose-risposta monotonica, nella quale l'effetto aumenta (o diminuisce) nell'intervallo di dosi possibili senza cambiare direzione.



Per le sostanze chimiche senza potenziale genotossico esiste una **dose soglia** al di sotto della quale non ci sono effetti avversi

La **relazione dose-risposta** negli studi elencati è fondamentale per identificare le dosi di riferimento (o ***Point of Departure***, quali i NOAEL/LOAEL o la Benchmark Dose da studi sperimentali) da cui derivare, attraverso l'applicazione di opportuni fattori di incertezza, **valori di riferimento "health based"** per l'esposizione umana:

- ***Acute Reference Dose o ARfD*** per l'esposizione acuta
- ***Acceptable Daily Intake (ADI)***, per l'esposizione cronica ad una sostanza attiva

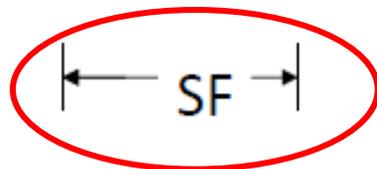
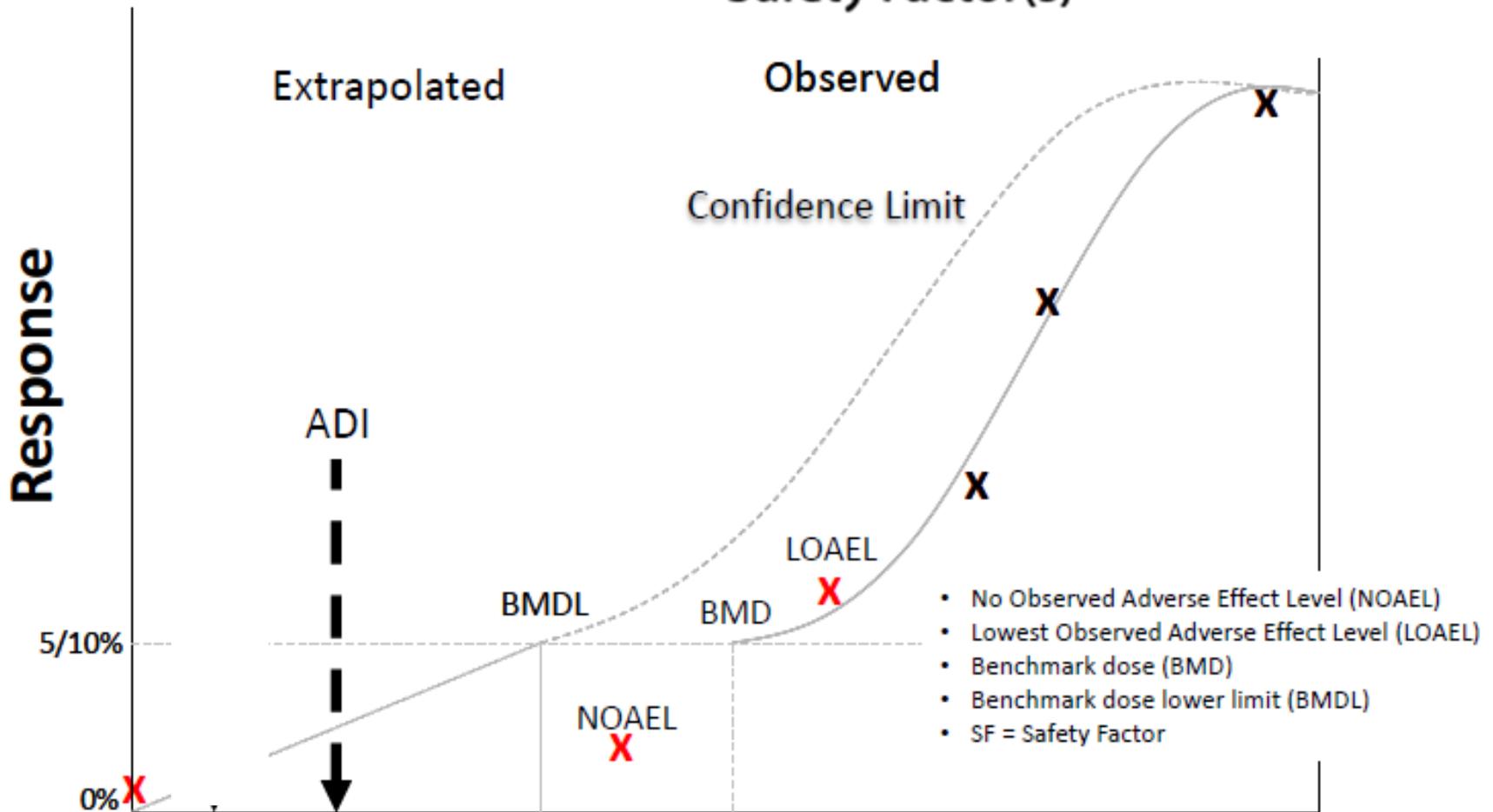
Per l'identificazione dei valori di riferimento per gli effetti con soglia si parte dalla derivazione di **NOAEL o BMDL**, dopo aver identificato l'**effetto critico**

⇒ è presente alle dosi più basse.

⇒ è più rilevante dal punto di vista tossicologico

nella specie più appropriata e più sensibile per la durata e attraverso la via di esposizione più simili alle reali condizioni d'uso: questi dati si riferiscono alla s.a.

$$\text{ADI (human dose)} = \frac{\text{NOAEL (experimental dose)}}{\text{Safety Factor(s)}}$$



Dose

**Fattore di default minimo  
10x10 = 100**

**I prodotti fitosanitari non possono essere commercializzati o utilizzati se non prima autorizzati.**

**Si usa un sistema a due livelli in cui l'EFSA valuta con un processo peer review le sostanze attive contenute nei prodotti fitosanitari e gli Stati membri valutano e autorizzano i *prodotti fitosanitari* a livello nazionale.**

- EU legislation and EFSA guidance documents detail how to compile dossiers for submission and the information and studies required for the evaluation



**I Dossier che riportano i risultati degli studi fatti sono preparati dall'Applicant.**

**Gli studi sono condotti secondo rigidi criteri di qualità, che permettono al valutatore di avere a disposizione il singolo dato grezzo e di rivedere tutti i dati, anche a distanza di tempo**

# Qualità dei dati



**Linee Guida**

**OECD**

**Affidabilità scientifica e  
standardizzazione  
dei protocolli sperimentali**

**BPL**

**Totale Tracciabilità  
e riservatezza del  
dato**



**Mutuo Riconoscimento dei Dati  
MAD (Mutual Acceptance of Data)**



**Evita la duplicazione dei test a scopo regolatorio  
Facilita gli scambi commerciali**

**B.6 Toxicological and Metabolism data**

**B.6.1 Absorption, distribution, metabolism and excretion in mammals**

B.6.1.1 Absorption, distribution, metabolism and excretion by oral route

B.6.1.2 Absorption, distribution, metabolism and excretion by other routes

B.6.1.3 Summary of metabolism studies

**B.6.2 Acute toxicity**

B.6.2.1 Oral

B.6.2.2 Dermal

B.6.2.3 Inhalation

B.6.2.4 Skin irritation

B.6.2.5 Eye irritation

B.6.2.6 Skin sensitisation

B.6.2.7 Phototoxicity

B.6.2.8 Summary of acute toxicity



**B.6.3 Short-term toxicity**

B.6.3.1 Oral 28-day study

B.6.3.2 Oral 90-day study

B.6.3.3 Other routes

B.6.3.4 Summary of short-term toxicity



**B.6.4 Genotoxicity**

B.6.4.1 *In vitro* studies

B.6.4.2 *In vivo* studies in somatic cells

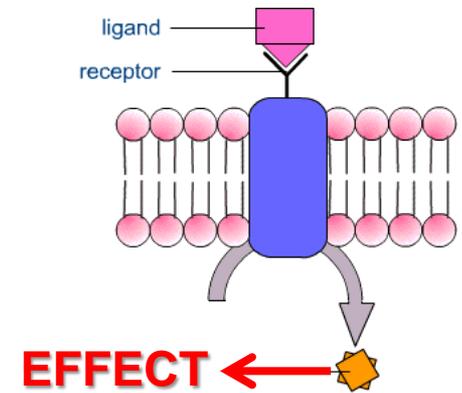
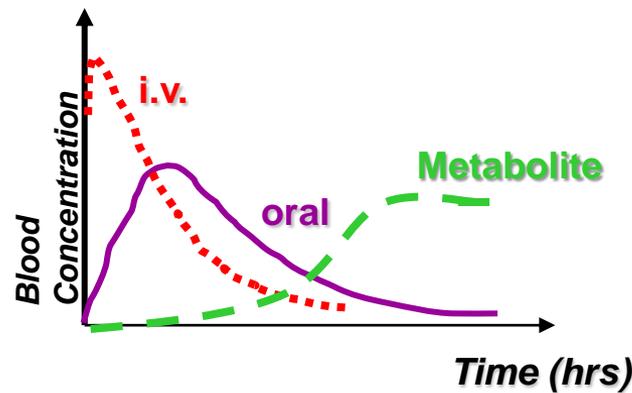
B.6.4.3 *In vivo* genotoxicity in germ cells

B.6.4.4 Summary of genotoxicity testing

La **presenza** di una sostanza in un prodotto (o matrice ambientale o alimento) **non è automaticamente sinonimo della presenza di un danno.**

1. Dipende dalla quantità presente
2. Dipende se è assorbita dall'organismo, distribuita dal circolo e in grado di arrivare al 'bersaglio' (anche considerando la capacità dell'organismo stesso di modificarla- detossificazione- ed eliminarla) ⇒ Importanza della **dose interna (tossicocinetica)**

Exposure



# The EU Legal framework (Reg EU 283/2013, OJ: L93/22)

## 5.1.1 ADME after exposure by oral route

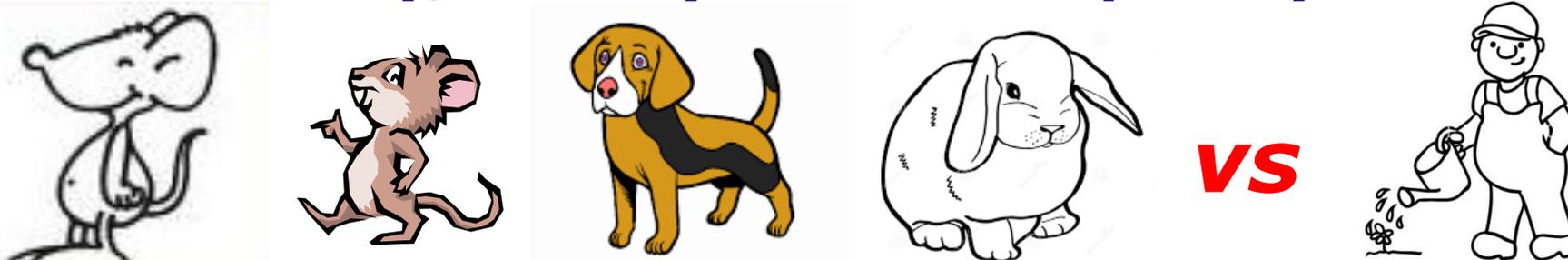
***Comparative in vitro metabolism studies*** shall be performed on animal species to be used in pivotal studies and on **human** material (microsomes or intact cell systems) in order to determine the **relevance of the toxicological animal data** and to **guide in the interpretation of findings and in further definition of the testing strategy**

An **explanation** shall be given or **further tests** shall be carried out where a **metabolite is detected in vitro in human material** and not in the tested animal species.

## 5.5. Long term toxicity and carcinogenicity

- If comparative metabolism data indicate that either rat or mouse is an inappropriate model for human cancer risk assessment, an alternative species shall be considered

If in preclinical tox species there is lower or no exposure to a metabolite which is formed in humans (**disproportionate or unique human metabolite**), toxicity is not adequately assessed



The relevance of having **toxicity data in animal models with dissimilar metabolic profile** to those found in **humans** shall be addressed (human relevance of findings in a WoE approach)

Whenever such metabolic information is available, should be taken into consideration for study design and risk assessment and for understanding the MoA

## **B.6.5 Long-term toxicity and carcinogenicity**

- B.6.5.1 Long-term oral toxicity in rats and dogs and carcinogenicity in rats
- B.6.5.2 Carcinogenicity study in the mouse
- B.6.5.3 Mechanism of action and supporting data
- B.6.5.4 Summary of long-term toxicity and carcinogenicity

## **B.6.6 Reproductive toxicity (rat, mouse, rabbit)**

- B.6.6.1 Generational studies
- B.6.6.2 Developmental toxicity studies
- B.6.6.3 Summary of reproduction and developmental studies

## **B.6.7 Neurotoxicity**

- B.6.7.1 Neurotoxicity studies in rodents
- B.6.7.2 Delayed polyneuropathy studies
- B.6.7.3 Summary of neurotoxicity

## **B.6.8 Other toxicological studies**

- B.6.8.1 Toxicity studies of metabolites and relevant impurities
- B.6.8.2 Supplementary studies on the active substance
- B.6.8.3 Studies on endocrine disruption
- B.6.8.4 Summary of studies on metabolites and suppl studies on the active substance

## **B.6.9 Medical data**

- B.6.9.1 Medical surveillance on manufacturing plant personnel and monitoring studies
- B.6.9.2 Data collected on humans
- B.6.9.3 Direct observations
- B.6.9.4 Epidemiological studies
- B.6.9.5 Diagnosis of poisoning (determination of active substance, metabolites), specific signs of poisoning, clinical tests



# Studi necessari per l'approvazione di un P.F.

- B.6 **Toxicology and metabolism data and assessment of risks for humans**
- B.6.1 Acute toxicity of plant protection product
  - B.6.1.1 Oral toxicity
  - B.6.1.2 Dermal toxicity
  - B.6.1.3 Inhalation toxicity
  - B.6.1.4 Skin irritation
  - B.6.1.5 Eye irritation
  - B.6.1.6 Skin sensitisation
  - B.6.1.7 Supplementary studies
  - B.6.1.8 Supplementary studies
  - B.6.1.1
- B.6.2 **Dermal absorption**
  - B.6.2.1 Dermal absorption
  - B.6.2.2 Cutaneous permeation, in vitro using rat and human skin
  - B.6.2.3 Supplementary studies on dermal absorption
- B.6.3 **Available toxicological data relating to co-formulants**
- B.6.4 **Exposure data**
  - B.6.4.1 Operator exposure
  - B.6.4.2 Bystander and resident exposure
  - B.6.4.3 Worker exposure
- B.6.5 **Exposure and risk assessment**

Usati per la  
classificazione  
del P.F.

**I risultati di uno studio sperimentale gerarchicamente qualsiasi risultato di una procedura per calcolo 'accettabile' superano**

# Operator Risk assessment: AOEL Definition

**AOEL** : The Acceptable Operator Exposure Level is the maximum amount of active substance to which the operator may be exposed without any adverse health effects.

The AOEL is a health-based limit-value and is established on the basis of the full toxicological package required for Annex I inclusion.

The default AOEL represents the internal (absorbed) dose available for systemic distribution from any route of absorption and is expressed as an internal level (mg/kg bw/d).

External NOAEL from route-specific study should be converted to an internal value

## Procedure

- Select relevant NOAEL (study)
- **Select absorption data**
- Define the Assessment Factors (AF) to be used.
- Derive AOEL value (default for PPP is short term, systemic value)



## Correzione per l'assorbimento nel Risk Assessment per operatori

- Assorbimento per via orale
- Based on toxicokinetic/ADME study (OECD 417)
- Se l'assorbimento è significativamente inferiore (<80%) della dose applicata, per calcolare l'AOEL il NOAEL va 'corretto'.

$$AOEL_{\text{systemic}} \text{ (mg/kg bw/d)} = (NOAEL_{\text{oral}} \times A) : 100$$

–A è la frazione di s.a. assorbita per via orale (60% oral absorption: A = 0.6).

La correzione si applica anche per l'assorbimento cutaneo, insieme al fattore di diluizione, al tipo di solvente, alla durata dell'irrorazione, al tipo di motore usato per l'irrorazione e il dispositivo di protezione dall'esposizione, che sono tutti fattori chiave per una stima precisa.



**VS**



# Possibili rischi per la salute dei consumatori

Secondo il regolamento (CE) n.396/2005, i **livelli massimi di residui (LMR)** sono i tenori massimi di residui di pesticidi ammessi per legge all'interno o sulla superficie di alimenti o mangimi, fatte salve le buone prassi agricole (GAP) e l'*esposizione* minima possibile dei consumatori per tutelare quelli vulnerabili.

Gli LMR vengono stabiliti dopo una valutazione delle proprietà del principio attivo (es: ARfD e ADI) e della destinazione d'uso del *p.f.* (studi di campo e residui su derrate) e delle abitudini alimentari (quadro espositivo) .



Prima che un LMR venga stabilito l'EFSA valuta il comportamento dei residui del pesticida e i possibili rischi per la salute dei consumatori connessi alla presenza di residui nei cibi. Se la *valutazione del rischio* da parte dell'EFSA non individua rischi inaccettabili per il consumatore, vengono stabiliti LMR armonizzati a livello di UE e il prodotto fitosanitario può essere autorizzato.

# Valutazione a posteriori (post-marketing)

Annualmente l'EFSA, sulla base dei risultati dei vari piani Nazionali Residui effettua una *valutazione del rischio* alimentare acuto (cioè a breve termine) e cronico (cioè a lungo termine) associando i dati desunti dal programma coordinato dall'UE con le informazioni sul consumo di alimenti fornite dagli SM.

Sulla base dei dati del 2018 l'EFSA ha concluso che, stando alle attuali conoscenze scientifiche, è improbabile che l'*esposizione acuta* e cronica a residui di pesticidi tramite l'alimentazione possa destare preoccupazioni per la salute del consumatore.



# GRAZIE!

