

AUTORIZZAZIONE DEGLI AGROFARMACI: UN PROCESSO LUNGO E COMPLESSO

Angelo Moretto, Donatello Sandroni

L'autorizzazione all'uso di un prodotto fitosanitario giunge solo al termine di un processo di valutazione lungo e dettagliato. Estrema sintesi di ciò, le etichette ministeriali, il cui rispetto è quindi garanzia di sicurezza per l'uomo, gli animali e l'ambiente.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è un processo lungo, meticoloso e che richiede alti investimenti economici da parte delle industrie produttrici, e si basa su un lavoro altamente qualificato degli organismi chiamati a valutare i dossier tossicologici e ambientali redatti dai proponenti. L'intero processo di valutazione scientifica di ogni sostanza attiva candidata alla registrazione conta quindi sulle garanzie offerte dagli organismi competenti, ovvero EFSA (European Food Safety Authority) ed ECHA (European Chemicals Agency), nonché la Commissione Europea e, a seguire, i ministeri competenti per ogni Stato membro dell'Unione Europea. Per l'Italia il ministero competente è il Ministero della Salute. L'autorizzazione viene infatti concessa solo dopo che è stata da essi valutata una mole alquanto corposa di studi e di documenti che le industrie produttrici hanno l'obbligo di produrre e di sottoporre all'esame delle summenzionate autorità competenti. Inoltre, sono presi in considerazione anche gli studi pubblicati in riviste scientifiche.

Dal Discovery al Regulatory

Dalla scoperta di una nuova sostanza attiva ad azione fitosanitaria al momento in cui questa viene autorizzata trascorrono dai sette ai dieci anni, tempo variabile in funzione delle caratteristiche della molecola e dei campi di impiego per i quali verrà proposta. Sensibili anche i costi economici a carico delle aziende, alle quali ogni nuova sostanza attiva autorizzata all'immissione in commercio può costare globalmente fra i cento e i duecento milioni di dollari, a seconda del grado di complessità incontrato nel processo di sviluppo e nella composizione dei necessari dossier. In tali costi rientrano anche quelli sostenu-

ti per l'investigazione di tutti quei candidati che non hanno però superato le diverse fasi che, dalla scoperta, passano attraverso la ricerca e sviluppo (R&D) e infine approdano alla struttura Regulatoria aziendale, ultimo passaggio interno all'industria prima che i dossier siano sottoposti alle autorità competenti. So-



no infatti i produttori stessi a fungere da primo filtro, cassando ogni candidato che non si presentasse del tutto idoneo alla valutazione finale da parte delle autorità preposte.

In taluni casi, per ottenere la registrazione di una sola sostanza attiva si è partiti da alcune migliaia di possibili candidati che sono poi eliminati durante le varie fasi del processo. Solo per la parte tossicologica la documentazione comprende, al minimo, molteplici test di tossicità acuta svolti su più specie animali, cui se ne aggiungono altri sul breve termine, svolti su almeno tre diverse specie animali. Infine, sono necessari differenti studi anche di lungo termine e di cancerogenesi, normalmente svolti su topo e ratto, come pure sui processi riproduttivi e sull'eventuale teratogenesi (effetti nocivi sui feti). Tali studi, particolarmente delicati, vanno effettuati almeno su due differenti specie animali. Parallelamente, vanno sviluppati i più opportuni studi di genotossicità (effetti indesiderati sul DNA), neurotossicità, nonché di sensibilizzazione e irritazione, cutanea, delle mucose e oculare. Solo per questa parte, l'impegno richiesto è

circa di 4-6 anni, a fronte di alcune decine di milioni di euro/equivalenti. Oltre agli studi tossicologici devono essere obbligatoriamente eseguiti anche studi di efficacia agronomica e di valutazione di eventuali effetti sull'ambiente. Questi ultimi, per esempio, comprendono studi di degradazione nel suolo per la valutazione della persistenza, tramite parametri quali la DT50 o DT90, ovvero il tempo di dimezzamento o quello necessario alla scomparsa del 90% del prodotto immesso nel terreno al momento del trattamento. Inoltre, vanno elaborati studi incentrati sulla possibile percolazione nelle acque di falda, sulla dispersione in acque superficiali e in aria, come pure vanno valutati i possibili effetti su flora e fauna terrestre, acquatica e dell'aria (per es. uccelli). Anche questi studi sono molto numerosi e costosi e vengono condotti secondo GLP e QA. Questa parte del dossier è ancor più costosa di quella tossicologica e, talora, richiede anche più tempo.

I requisiti indispensabili per l'autorizzazione

Per ottenere l'autorizzazione all'uso, un agrofarmaco deve soddisfare una molteplicità di requisiti, stabiliti e valutati sulla base dell'uso corretto in campo. In primis, il prodotto fitosanitario deve essere sufficientemente efficace, tanto da giustificare l'impiego. Al contempo, dal processo di valutazione non devono essere emersi effetti avversi, immediati o ritardati, né sulla salute umana, né su quella animale, intendendo per "animale" una molteplicità di organismi non target presenti nel suolo, nelle acque o nell'ambiente in generale. Terzo requisito indispensabile, l'agrofarmaco non deve avere alcun effetto inaccettabile sui vegetali o sui prodotti vegetali. Gli studi necessari per definire le summenzionate condizioni devono essere eseguiti in ottemperanza di protocolli sperimentali approvati e condivisi dalla comunità scientifica, a garanzia della massima uniformità e qualità dei dati forniti. Tali studi sono eseguiti di norma da laboratori privati opportunamente certificati i

cui costi sono coperti dalle ditte produttrici, le quali possono fornire ai valutatori tutti i dati ottenuti durante gli studi stessi. In sostanza, chi dovrà valutare i dossier sottoposti dal proponente potrà contare su dati cosiddetti “grezzi”, disponendo cioè di ogni singolo dato, di ogni singolo animale di laboratorio o di ogni singola determinazione scientifica compiuta. Ciò permette agli esperti dell’ente pubblico incaricato della valutazione di verificare la qualità dei dati stessi e di poter compiere in proprio le più opportune elaborazioni statistiche, magari diverse da quelle proposte dal laboratorio stesso. Ciò può avvenire per esempio in caso i valutatori ritenessero di dovere utilizzare strumenti statistici più appropriati rispetto a quelli cui sono ricorsi i laboratori che hanno condotto gli studi. Infine, poiché questi studi sono eseguiti secondo le Buone Pratiche di Laboratorio (Good Laboratory Practice, GLP) e garantiti da un periodico controllo di qualità (Quality Assurance, QA), appare molto difficile, se non impossibile, tentare una manipolazione dei dati da parte di aziende e laboratori stessi. Questi studi differiscono quindi da quelli presenti nella letteratura scientifica alimentata da gruppi di ricerca indipendenti, in quanto questi ultimi non seguono di norma né le GLP né adottano protocolli standardizzati per sviluppare le proprie ricerche. All’editore della rivista scientifica essi presentano inoltre solo dati sintetici, come media, mediana, deviazione standard, o altri descrittori statistici scelti dagli autori, senza però mettere a disposizione tutti i dati grezzi che ne permettano una rivalutazione da parte di terzi. Da questo punto di vista, questi studi possono quindi essere meno affidabili di quelli condotti secondo GLP e QA.

La valutazione pre-autorizzativa

I dossier sopra descritti vengono infine valutati dall’ente pubblico a tale processo delegato. Di norma, a livello europeo, questo impiega almeno due anni per concludere le proprie valutazioni. Oltre al dossier preparato dalla ditta, l’ente pubblico valuta infatti anche tutti gli eventuali studi pubblicati nella letteratura scientifica. Ovviamente, per un composto non ancora autorizzato di tali studi ve ne saranno pochi o nessuno, mentre per composti in uso da molti anni e molto utilizzati vi saranno anche

centinaia o migliaia di pubblicazioni, come nel caso dell’erbicida glifosate, in procinto di essere valutato per il suo eventuale rinnovo all’interno della Comunità europea.

I parametri garanti la sicurezza

In seguito all’uso corretto (cosiddette Buone Pratiche Agricole) dei prodotti fitosanitari – e sulla base di numerosi e appropriati studi – si stabiliscono i Limiti Massimi di Residuo (LMR o MRL in inglese) che si possono trovare nelle derrate alimentari. Poi, si stabiliscono anche i limiti di esposizione per l’ambiente e per l’uomo. Per l’uomo, in particolare, si definiscono:

- ➔ La Dose Giornaliera Accettabile (GDA o ADI in inglese), ovvero la massima quantità di sostanza espressa in mg/kg di peso corporeo, alla quale un individuo può essere esposto giornalmente nell’arco di tutta la vita senza rischio per la salute.
- ➔ La Dose Acuta di Riferimento (ARfD in inglese), quantità di sostanza espressa in mg/kg di peso corporeo che può essere ingerita in un periodo di 24 ore, o minore, senza rischio per la salute.
- ➔ Per l’agricoltore il livello accettabile di esposizione (AOEL in inglese), massima quantità di sostanza espressa in mg/kg di peso corporeo cui l’operatore può essere esposto senza alcun effetto avverso per la salute.
- ➔ Per l’ambiente si stimano le concentrazioni attese in aria, acqua, suolo e gli effetti su flora e fauna (EC50, LC50, NOEC etc.).

Il tema dei residui

L’utilizzo di prodotti fitosanitari può comportare la presenza di residui nei prodotti trattati o negli animali alimentati con tali prodotti. Sulla base di molteplici studi, specifici e controllati, si definiscono i livelli di residuo che si possono trovare nelle derrate alimentari in seguito all’uso corretto dei prodotti fitosanitari. Bene però ricordare come la misura dei residui negli alimenti e il loro confronto con i Limiti Massimi di Residuo (LMR/MRL) servono per capire se il prodotto fitosanitario è stato usato correttamente, ma il loro superamento nulla dice sui possibili effetti sulla salute. Infatti, gli MRL sono stabiliti sulla base di considerazioni agronomiche e non di salute, anche se poi vengono ovviamente accettati solo

se compatibili con la salute stessa. Cioè, un prodotto fitosanitario è autorizzato solo se la quantità di residuo ingerito con la dieta è inferiore a ADI e ARfD. Analogamente, per l’agricoltore l’esposizione in seguito all’attività di applicazione del prodotto deve risultare inferiore all’AOEL. Se queste condizioni non sono rispettate, il composto non viene autorizzato. È evidente, quindi, che il superamento dei LMR/MRL non ha significato diagnostico di malattia o indicatore di rischio per la salute. Infatti, è possibile, e molto spesso accade, che le stime di assunzione con la dieta basate sugli MRL siano 10, 100 volte più basse dei limiti stabiliti per la salute (ADI e ARfD). Pertanto, anche superamenti del doppio o anche di 10 volte degli MRL non pongono alcun rischio per la salute. Vanno quindi intesi unicamente come indizio di pratiche agronomiche non rispettose delle indicazioni d’etichetta. Egualmente, solo se l’esposizione dell’ambiente stimata sulla base delle Buone Pratiche Agricole è compatibile con i limiti stabiliti per flora e fauna il composto è autorizzato.

Leggere bene le etichette

L’uso autorizzato comprende le colture sulle quali il prodotto si può applicare, nonché le precauzioni da adottare, le dosi e gli eventuali mezzi di protezione personale da utilizzare: queste sono indicate nell’etichetta che deve essere approvata dall’autorità competente (in Italia il Ministero della Salute) e alla quale l’utilizzatore si deve attenere. Sulla base di queste considerazioni, è evidente che un corretto uso dei prodotti fitosanitari non comporta rischi per la salute dei lavoratori e dei consumatori. I rischi maggiori per il lavoratore derivano certamente da episodi accidentali di esposizione acuta. In conclusione, è possibile affermare che l’utilizzo corretto dei prodotti fitosanitari, cioè secondo le indicazioni fornite in fase di autorizzazione alla vendita e all’uso, non pongono rischi per i lavoratori, né per i consumatori, né per l’ambiente. I rischi reali cui fare attenzione sono cioè quelli derivanti da elevate esposizioni accidentali o da uso non corretto dei prodotti.

Angelo Moretto
 Professore di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova
 angelo.moretto@unipd.it
 Donatello Sandroni
 Giornalista
 donatello.sandroni@gmail.com