



European
Commission

Criteri di valutazione degli interferenti endocrini



Maristella Rubbiani
European Commission
DG SANTE

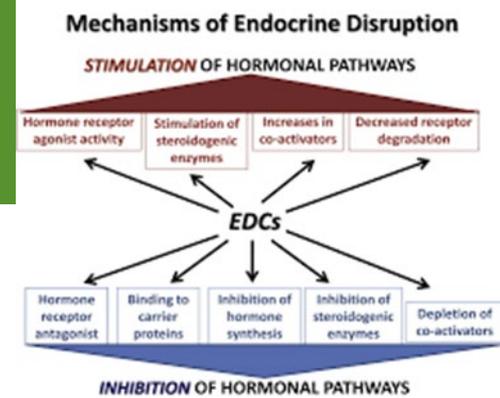
Bruxelles, 7.11.2018
COM(2018) 734 final

COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO,
AL CONSIGLIO, AL COMITATO ECONOMICO E SOCIALE EUROPEO E
AL COMITATO DELLE REGIONI

verso un quadro completo dell'Unione europea in materia di interferenti endocrini

Health and
Food Safety

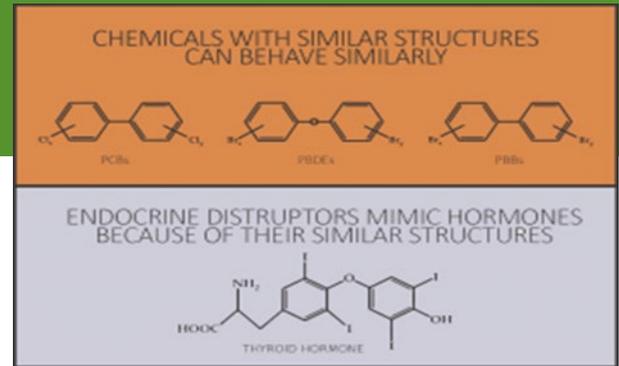
Gli interferenti endocrini



Gli interferenti endocrini (ED) sono sostanze chimiche che, in particolari circostanze, possono incidere sul sistema ormonale degli esseri umani e degli animali.

La valutazione dell'interferenza endocrina è un metodo relativamente recente per analizzare la tossicità delle sostanze chimiche.

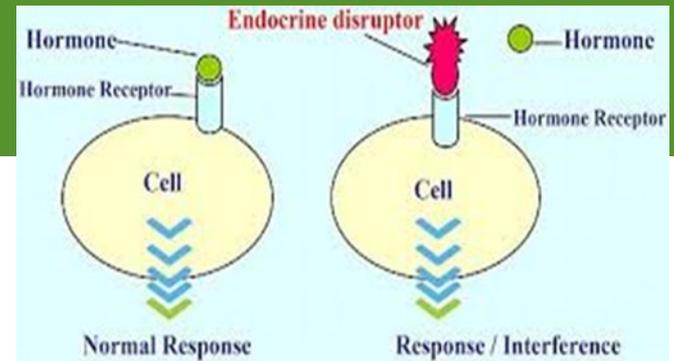
Negli ultimi anni la comunità scientifica ed i responsabili politici hanno discusso questa problematica e come disciplinarla ed in tal senso sono stati compiuti notevoli passi avanti, sia nell'UE che presso le organizzazioni internazionali.



Meccanismo d'azione

Alterando il funzionamento del sistema endocrino (ormonale) di conseguenza gli ED influenzano negativamente la salute umana ed animale in modi diversi, ad esempio, influenzando negativamente la salute riproduttiva o avendo un ruolo nello sviluppo di ormoni correlati al cancro.

Gli interferenti endocrini possono essere di origine sintetica o naturale e l'esposizione agli interferenti endocrini può verificarsi da diverse fonti, come residui di pesticidi o prodotti di consumo utilizzati o comunque presenti nella nostra vita quotidiana.



Caratteristiche

La principale caratteristica degli interferenti endocrini rispetto ad altre classi tossicologiche di sostanze chimiche non esclusivamente correlata all'effetto tossico ma anche al meccanismo d'azione che determina l'interferenza con il funzionamento del sistema ormonale.

Mentre l'approccio normale per definire la tossicità delle sostanze chimiche si basa sulla valutazione degli effetti e sulla relazione tra la dose e la risposta, per gli interferenti endocrini l'elemento aggiuntivo è invece il concetto di «modalità di azione».



Disposizioni legislative specifiche

Disposizioni specifiche sulla materia sono contenute nei regolamenti sui pesticidi e sui biocidi, sulle sostanze chimiche in generale (regolamento REACH), sui dispositivi medici e sulla normativa acque.

A titolo di esempio, ai sensi dei regolamenti sui pesticidi e sui biocidi, una sostanza identificata come interferente endocrino non può essere approvata.

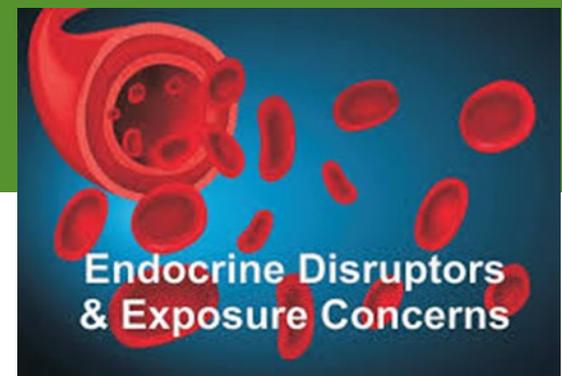
Esistono possibilità di deroga molto limitate e in tali casi la sostanza è approvata come un cosiddetto candidato alla sostituzione, quindi per un periodo più breve rispetto alle approvazioni standard.



Are di applicazione

Gli interferenti endocrini sono regolamentati in diverse aree del diritto dell'UE: ma mentre gli approcci normativi differiscono, tutte le legislazioni intraprendono azioni efficaci sugli interferenti endocrini per evitare rischi per la salute umana e l'ambiente.

Ulteriori disposizioni normative per gli interferenti endocrini figurano nel regolamento REACH, nel regolamento sui prodotti cosmetici e nella legislazione europea sui materiali a contatto con gli alimenti.



Reach e ED

In base al REACH, gli interferenti endocrini sono specificatamente menzionati come sostanze potenzialmente identificate come sostanze estremamente problematiche (SVHC) e possono quindi essere soggetti a requisiti di autorizzazione. Anche l'identificazione di sostanze con proprietà di interferenza endocrina in ambito REACH si basa sulla definizione dell'Organizzazione mondiale della sanità.

Il processo di autorizzazione mira a garantire che gli SVHC siano adeguatamente controllati e progressivamente sostituiti da alternative meno pericolose, laddove tecnicamente e praticamente fattibile.



Reach e ED (cont.)

Negli ultimi anni, il Reg. REACH ha identificato già 13 sostanze come SVHC con proprietà di interferenza endocrina (prima fase della procedura di autorizzazione) e due interferenti endocrini sono già stati inseriti nell'elenco di autorizzazione (un esempio è il nonilfenolo).

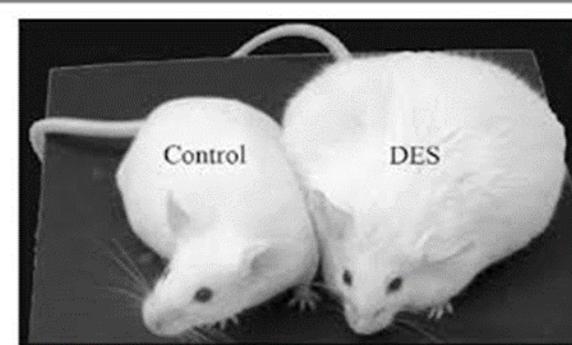
Diverse sostanze con proprietà di interferenza endocrina come il bisfenolo A sono inoltre soggette a restrizioni ai sensi del regolamento REACH al fine di affrontare i rischi inaccettabili (allegato XVII del regolamento REACH).



Altre regolamentazioni

Altri strumenti legislativi, come i regolamenti sui cosmetici o sui materiali a contatto con gli alimenti o il quadro legislativo sulla sicurezza e salute sul lavoro, pur non menzionando specificamente gli interferenti endocrini, li considerano come altre sostanze che possono influire negativamente sulla salute umana.

Sono quindi soggetti ad un intervento normativo caso per caso sulla base dei requisiti della legislazione.



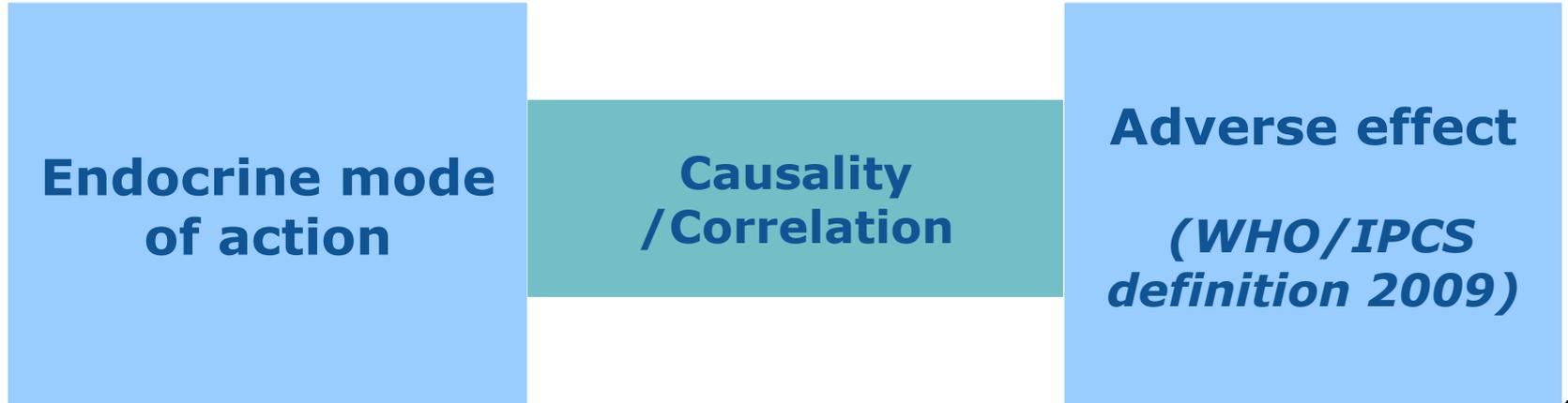
Altre regolamentazioni (cont)

Ad esempio, in base alla legislazione sui cosmetici, restrizioni specifiche o divieti sono stati fissati su una serie di conservanti con proprietà di interferenza endocrina, in particolare per proteggere i neonati e i bambini.

Nell'ambito del quadro legislativo in materia di sicurezza e salute sul lavoro, sono stati fissati limiti molto bassi per il bisfenolo A per proteggere i lavoratori dall'esposizione attraverso le polveri inalabili .

Nuovi criteri di identificazione degli EDs

- *Sostituiscono i precedenti interim criteria*
- *Allo scopo di proteggere l'uomo e l'ambiente*
- *Armonizzati per Biocidi e PPP*
- *Basati sui tre elementi della definizione 2002 WHO/IPCS*

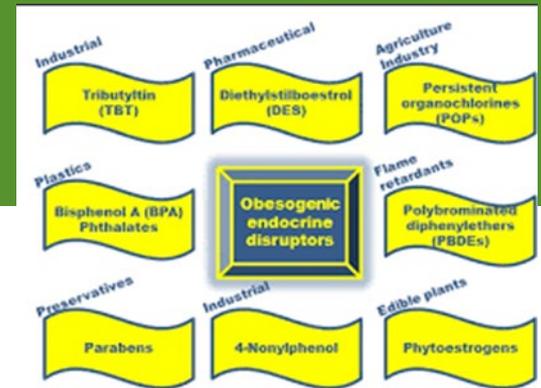


Nuovi criteri di identificazione degli EDs

applicabili alle nuove richieste di autorizzazione ed a quelle già in corso



- **Biocidi:**
applicabile dal 7 .6.2018
Commission Delegated Regulation (EU) 2017/2100 of 4 Sept. 2017
- **Plant protection products:**
applicabile dal 10 .11. 2018
Commission Regulation (EU) 2018/605 of 19 April 2018



Implementazione dei criteri per gli ED

-Linea guida EFSA/ECHA - pubblicata nel giugno 2018

-Revisione dei data requirements per PPP and BP

-Modifica dei regolamenti e delle linee guida procedurali per PPP and BP, soprattutto per i criteri e le tempistiche da applicarsi nel caso di valutazioni già in corso (stop per un max di 30 mesi).

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

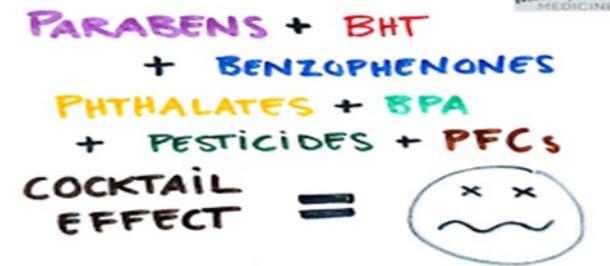
European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the

Joint Research Centre (JRC) 07 June 2018

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>

-La guida descrive come identificare i pericoli per le proprietà di interferenza endocrina seguendo i criteri scientifici che sono indicati rispettivamente nel regolamento biocidi e prodotti fitosanitari.

-Inoltre, descrive come raccogliere, valutare e prendere in considerazione tutte le informazioni rilevanti per la valutazione, condurre un'analisi sulla modalità di azione (MoA) ed applicare un approccio basato sul peso dell'evidenza (WoE), al fine di stabilire se i criteri sono soddisfatti.



Scopo della guida

- Viene presentata la strategia di valutazione
- Viene proposto un approccio per analizzare le informazioni fornite in per l'approvazione di una sostanza nel contesto dei regolamenti PPP o BP.
- Viene fornita una panoramica delle fonti di informazione che possono fornire supporto adeguato per l'identificazione
- Descrive elementi per considerare i dati scientifici generati in conformità con i protocolli di studio concordati a livello internazionale al fine di facilitare la valutazione di effetti avversi e attività endocrina.

La guida è completata da un elenco di riferimenti, abbreviazioni e un glossario di termini e definizioni utilizzati nel testo e da varie appendici che forniscono informazioni su alcune questioni scientifiche o tecniche specifiche



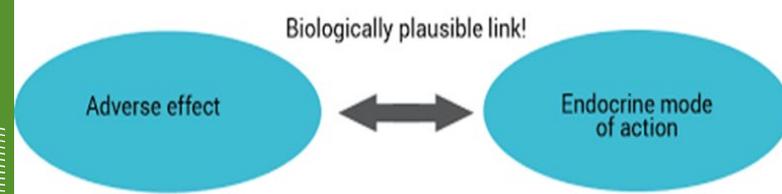
EATS

Sebbene i criteri coprano tutti i protocolli relativi agli effetti avversi che possono essere causati da qualsiasi modalità endocrina, questo documento di orientamento affronta principalmente gli effetti causati dalle modalità EATS (Estrogeni-Androgeni-Tiroide-Steroidi).

Questo perché le modalità EATS sono attualmente le vie per le quali esiste una comprensione meccanicistica sufficiente di come le perturbazioni indotte dalla sostanza possano portare a effetti avversi attraverso un MoA che interferisce con il sistema endocrino.

Inoltre, solo per le modalità EATS sono attualmente disponibili linee guida di prova standardizzate per i test in vivo e in vitro laddove vi sia ampio consenso scientifico sull'interpretazione degli effetti osservati sui parametri studiati.

Queste linee guida per i test sono contenute nel documento di orientamento dell'OCSE sulle linee guida per i test standardizzati per la valutazione dei prodotti chimici per l'interferenza endocrina (OCSE GD 150) (OCSE, 2018b)



Una sostanza deve essere considerata come avente proprietà ED se soddisfa tutti i seguenti criteri:

- *mostra un effetto negativo in [un organismo intatto o nella sua progenie] / [organismi non bersaglio], che è un cambiamento nella morfologia, fisiologia, crescita, sviluppo, riproduzione o durata di vita di un organismo, sistema o (sotto) popolazione che si traduce in una compromissione della capacità funzionale, una compromissione della capacità di compensare lo stress aggiuntivo o un aumento della suscettibilità ad altre influenze;*
- *presenta una modalità d'azione endocrina, cioè altera le funzioni del sistema endocrino;*
- *l'effetto negativo è una conseguenza della modalità d'azione endocrina.*



European
Commission



La strategia di identificazione

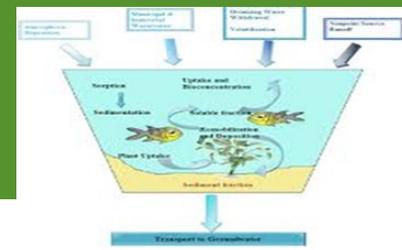
Poiché le conclusioni devono essere derivate separatamente per gli esseri umani e gli organismi non bersaglio, l'identificazione del rischio deve rispondere alle due domande:

1) Esiste un legame biologicamente plausibile tra l'attività endocrina e gli effetti avversi osservati rilevanti per l'uomo?

2) Esiste un legame biologicamente plausibile tra l'attività endocrina e gli effetti avversi osservati che sono rilevanti per gli organismi non bersaglio a livello di popolazione?



European
Commission



La strategia di identificazione (cont.)

La seconda parte dei criteri specifica -sia per gli esseri umani che per gli organismi non bersaglio - quali informazioni devono essere prese in considerazione per determinare le proprietà di ED e come queste informazioni devono essere valutate.

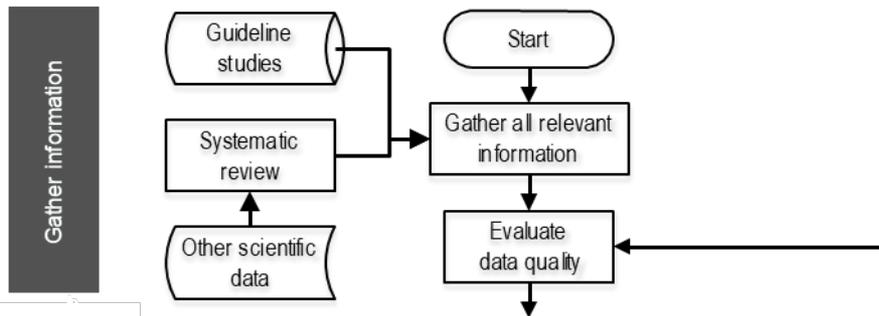
In base ai criteri di ED, tutti i dati scientifici pertinenti disponibili devono essere considerati nella valutazione e che occorre applicare un approccio basato sul peso dell'evidenza per la valutazione dei dati scientifici disponibili.



European
Commission



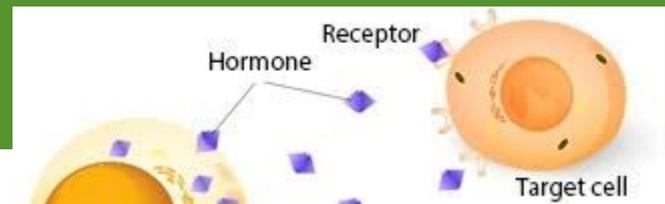
Gather information



All relevant information must be considered:

- guideline studies
- other scientific data selected through systematic review

⇒ *Evaluation of data quality (relevance and reliability) according to the provisions of the corresponding Regulation*



Targeted search strategy

Toxicology

For toxicology general terms were used as well as specific terms linked to data requirements (only the relevant ones for the ED assessment are reported here):

- tox* OR hazard OR adverse OR health OR effect*
- NOAEL OR NOEL OR LOAEL OR LOEL OR BMD
- "in vivo" OR "in vitro"
- acute OR subacute OR subchronic OR chronic
- oral OR dermal OR gavage OR diet* OR inhal*
- rat* OR dog* OR rabbit* OR guinea pig* OR mouse OR mice OR hamster
- metabolism OR metabolite* OR metabolic OR distribution OR adsorption OR
- excretion OR elimination OR kinetic OR PBPK
- CYP OR cytochrome OR enzym*
- gen* OR muta* OR chromos* OR clastogen* OR DNA
- carcino* OR cancer*
- immun*
- neur* OR behav*
- endocrin* OR hormon*
- reproduct* OR development* OR malformation* OR anomal* OR fertil* OR foet*
- OR fet* OR matern* OR pregnan* OR embryo*
- epidem* OR medical* OR poison*



Ecotoxicology

For ecotoxicology the terms listed below were used:

- tox* OR hazard OR adverse OR poison OR effect*
- in vivo OR *in vitro*
- bird* OR mallard OR duck OR quail OR bobwhite OR Anas* OR Colinus*
- vertebrat* OR mammal* OR rat OR mouse OR mice OR rabbit OR hare
- invertebrat* OR aquatic OR fish OR fathead minnow OR Medaka OR zebrafish OR stickleback OR sheephead minnow OR daphni* OR chiron* OR sediment dwell* OR marin* OR estuarine OR crusta* OR gastropod* OR mollusc OR reptile OR amphib*
- endocrin*
- bee* OR api* OR bumble*
- arthropod* OR typhlodromus OR aphidius OR insect*
- worm* OR *worm OR eisenia
- collembol* OR macro organism OR folsomia OR springtail OR mite* OR Hypoaspis
- reproduct* OR development* OR malformation* OR anomal* OR fertil* OR fecund*

As explained above, this appendix just reports an example of the search terms targeted on the information requirements for PPPs. For biocides, therefore, the search terms need to be adapted in line with the biocidal information requirements and it may be that some search terms are not relevant.

In the context of this Guidance, it is suggested to perform as a starting point, the literature search by using the single concept approach since it is considered to be highly sensitive, and less time consuming than the targeted search strategy. If a large number of hits is retrieved by using the single concept approach, this can be further refined by running a search targeted on the information requirements.

For the definition of relevance and reliability criteria, please refer to Section 3.2 above in this guidance and to the EFSA Guidance on systematic review (EFSA, 2010, 2011).



European
Commission

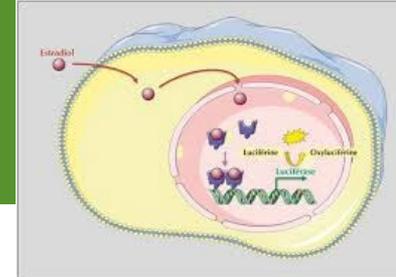


Table F.2: Results of the search for the database Web of Science, in terms of number of hits, for the toxicology

	Database: web of science (topic)
Search terms and combination	Number of hits at each step
metalaxyl* OR "57837-19-1" OR "Methyl N-(methoxyacetyl)-N-(2,6- xylyl)-DL-alaninate" OR 70630-17-0 OR "Methyl(R)-2- {[(2,6- dimethylphenyl) methoxyacetyl] amino} propionate" OR mefenoxam	2,119
tox* OR hazard OR adverse OR health OR effect*	12,624,692
NOAEL OR NOEL OR LOAEL OR LOEL OR BMD	31,009
acute OR subacute OR subchronic OR chronic	2,016,955
oral OR dermal OR gavage OR diet* OR inhal*	1,368,594
rat OR rats OR dog* OR rabbit* OR guinea pig* OR hamster OR mouse OR mice	3,380,980
metabolism OR metabolite* OR metabolic OR distribution OR adsorption OR excretion OR elimination OR kinetic OR PBPK	4,458,284
CYP OR cytochrome OR enzym*	1,279,215
gen* OR muta* OR chromos* OR clastogen* OR DNA	10,498,284
carcino* OR cancer*	2,502,916
"in vivo" OR "in vitro"	1,874,227



European
Commission



Assess the evidence

Available data are assembled into lines of evidence based on the grouping:

- Lines of evidence for adversity from:
 - 'EATS mediated' parameters
 - 'sensitive to, but not diagnostic of, EATS' parameters

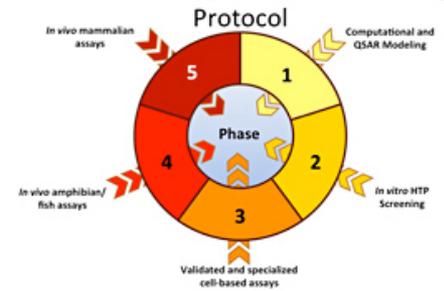
- Lines of evidence for endocrine activity from:
 - '*in vitro* mechanistic' parameters
 - '*in vivo* mechanistic' parameters
 - 'EATS mediated'- parameters

Assess the
evidence

Assemble, assess and report the
lines of evidence for endocrine
activity and adversity



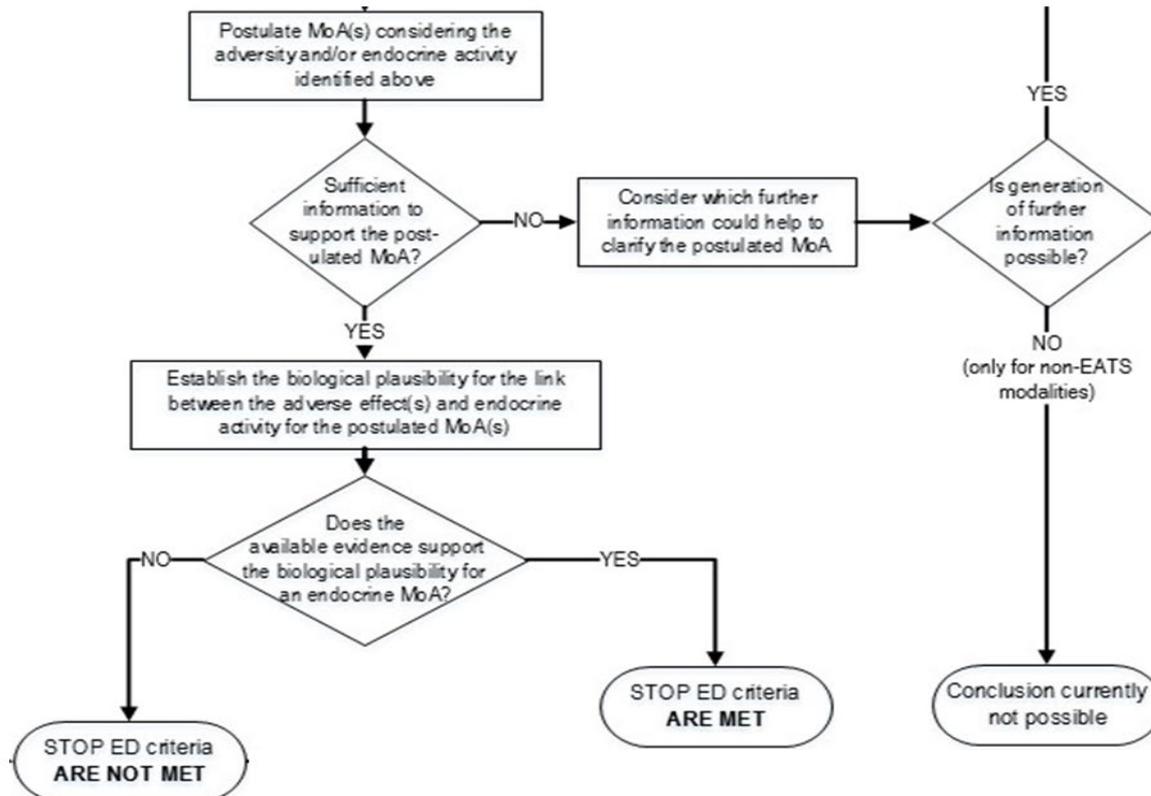
European Commission



Mode of action analysis

Mode of action analysis

Conclusion





European Commission

Conclusions of the analysis

EDMSTraining_Casestudy1V2 [modalità compatibilità] - Excel

File Home Inserisci Layout di pagina Formule Dati Revisione Visualizza ACROBAT Che cosa si desidera fare? Accedi Condividi

BR7

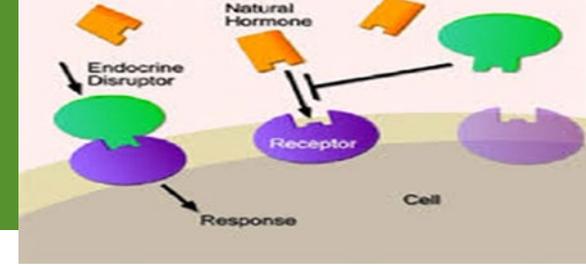
1 2 3 4 5

Create lines of evidence table Delete evidence table

Insert a sorting number (1 .. n) on targets loading as lines of evidence

Study ID Matrix	Source	Year	Type of toxicity	Study Principle	Species	Doses tested	Dose unit	Route of administration	Exposure	Exposure unit	Generation/Life stage	Additional remarks	Relevance	Reliability	Cellular proliferation	Phase I enzyme induction (in vitro)	Thyroperoxidase activity (TPO) (in vitro)	Estradiol level	Luteinizing Hormone (LH) level	Phase I enzyme induction (in vivo)	Phase II enzyme induction (in vivo)	Progesterone	T3 and T4 level	Thyroid-stimulating hormone level (TSH)	Uterus histopathology (UT assay)	Uterus weight (UT assay)	Cervix histopathology	Genotoxicity
1	EFSA DRAR	1998	Mammals	Subacute oral in non-	dog	0; 100; 300; 1000	mg/kg bw/day	Oral	28	Days	Adult																	
4	EFSA DRAR	1999	Mammals	Repeated dose 90-day oral	dog	0; 40; 200; 1000	mg/kg bw/day	Oral	90	Days	Adult																	
5	EFSA DRAR	2001	Mammals	Chronic toxicity	dog	0; 4; 40; 400	mg/kg bw/day	Oral	52	Weeks	Adult																	
2	EFSA DRAR	1998a	Mammals	Repeated dose 90-day oral	mouse	0; 11; 45; 1620; 5000	mg/kg bw/day	Oral	90	Days	Adult										Increase 1620 (enzymat)							
7	EFSA DRAR	2001b	Mammals	Carcinogenicity	mouse	0; 4; 19; 460; 930	mg/kg bw/day	Oral	104	Weeks	Adult																	
15	EFSA DRAR	2002b	Mammals	Adult male assay	mouse	0; 7; 350	mg/kg bw/day	Oral	14	Days	Adult											Increase 350 (increase)		Decrease 350 (decrease)				
15	EFSA DRAR	2003	Mammals	Adult male assay	mouse	0; 7; 350	mg/kg bw/day	Oral	16	Weeks	Adult															Increase 350 (at the)		
16	EFSA DRAR	2018a	Mammals	Repeated dose 28-	mouse	0; 35; 350	mg/kg bw/day	Oral	7 and 28	Days	Adult										Increase 35 (At 7)	Increase 35 (At 7)		Increase 35 (At 7)	No effect			

Data summary



Azioni da parte della Commissione Europea

- *Comunicazione :Towards a comprehensive EU framework on endocrine disruptors (COM 2018 734, 7 Nov 2018)*
- *Sviluppo della EU policy sugli ED;*
- *Operazione di Fitness Check sulla legislazione in materia di ED (e public consultation)*
- *Armonizzazione delle legislazioni*
- *Horizon 2020 'New testing and screening methods to identify endocrine disrupting chemicals*
- *Roadmap*
- *Eventi divulgativi*
- *EDWG presso ECHA*



Fitness check

La Commissione esaminerà trasversalmente le interazioni tra le diverse disposizioni legislative, identificando eventuali incoerenze o sinergie e valutando il loro impatto collettivo sulla salute umana e sull'ambiente, la competitività degli agricoltori e dell'industria dell'UE e il commercio internazionale.

Complessivamente, questo esercizio contribuirà a valutare se la legislazione UE sugli interferenti endocrini è adatta allo scopo o se risultano lacune



Ad esempio:

- l'impatto che l'esposizione agli interferenti endocrini ha sullo sviluppo di malattie e sulla fauna selvatica;*
- l'applicabilità di alcuni principi tossicologici, come il principio della "soglia di sicurezza" (cioè la dose al di sotto della quale non ci si attende effetti avversi) agli interferenti endocrini;*
- la questione dell'esposizione combinata ("miscela / effetto cocktail") o lo sviluppo di alternative più sicure rispetto agli interferenti endocrini.*



Horizon 2020

Diversi filoni di ricerca proposti su Horizon Europa sono molto rilevanti per gli interferenti endocrini.

Questi includono:

- ricerca sulla valutazione e gestione delle sostanze chimiche e sulla raccolta e condivisione dei dati;*
- ricerca sull'eliminazione di sostanze pericolose dai prodotti e supporto allo sviluppo di sostituti sicuri;*
- ricerca sull'ecoinnovazione per la prevenzione e la bonifica dell'inquinamento ambientale, guardando anche all'interfaccia tra prodotti chimici, prodotti e rifiuti.*

Eventi

- *Un primo BTSF-workshop si e' tenuto lo scorso febbraio ed un altro avverra' a Novembre, aperto agli SM.*
- *Il Primo Forum sugli ED sarà tenuto prima della fine di quest'anno a Bruxelles, e sarà organizzato su base annuale per lo scambio di informazioni e migliori pratiche per identificare le sfide e costruire sinergie.*
- *Sarà aperto alle autorità pubbliche, alla Commissione, alle agenzie dell'UE (ECHA, EFSA), alle parti interessate e al mondo accademico, alle ONG e ai membri del Parlamento europeo.*



Obiettivo del Forum

L'obiettivo di questo forum includerà:

- Progressi compiuti ed input rilevanti*
- Presentazione dei progetti selezionati finanziati nel quadro di Horizon 2020.*
- Lavoro svolto presso l'OCSE per quanto riguarda i metodi di prova*
- Eventuale inclusione nella legislazione CLP / GHS*
- Presentazione delle iniziative da parte di alcuni SM*
- Lancio ufficiale del portale web sugli ED da parte della COM*



Classi chimiche “ a rischio”

- *Ditiocarbammati*
- *Triazoli*
- *Organofosfati*
- *Alcuni piretroidi*

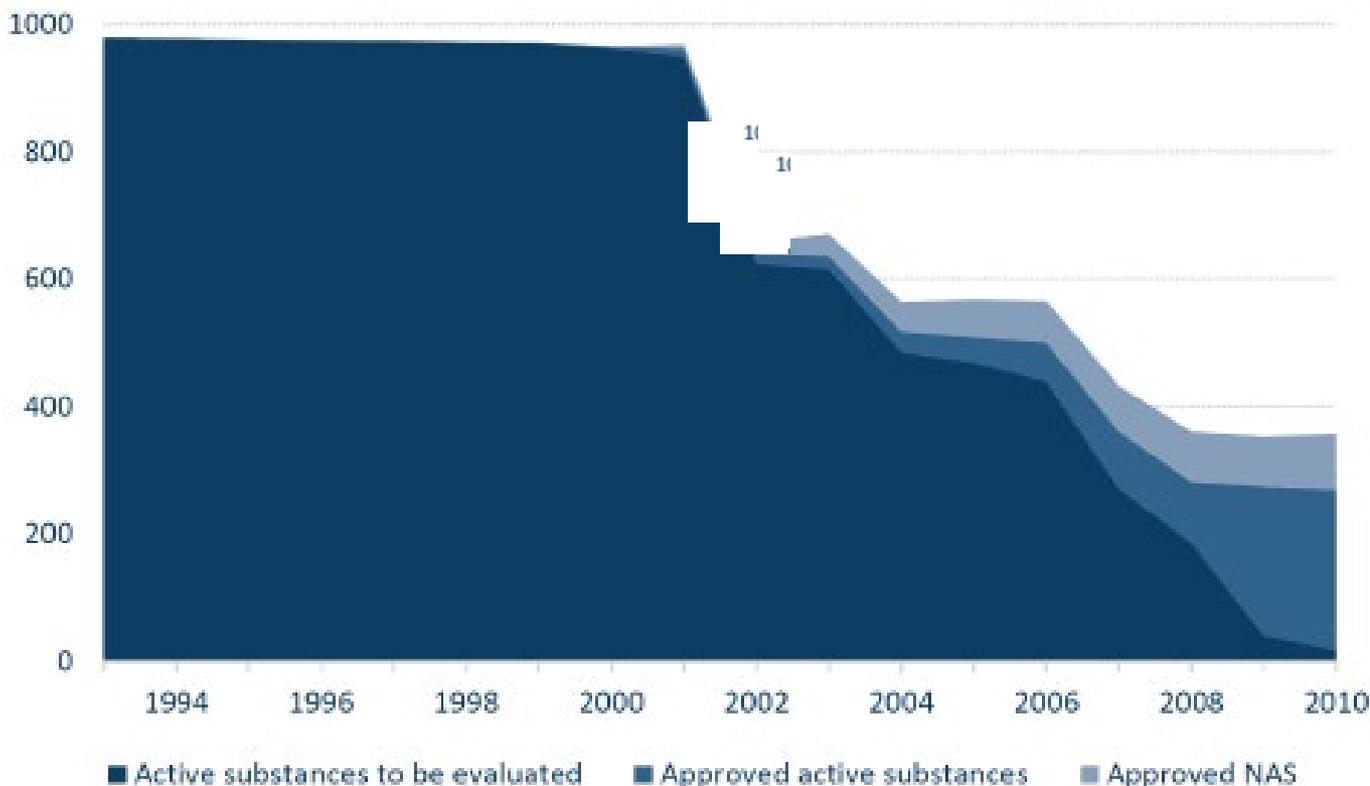
Molte delle sostanze in valutazione come ED sono comunque già classificate per altri aspetti di tossicità o ecotossicità

Maggio 2019

Number of approved active substances	487
Number of not approved active substances	822
Evaluation dossiers in the pipeline	±34
Number of substances qualified for substitution (art 24)	67
Number of low-risk substances	13
Number of approved basic substances	20

Disponibilita' di sostanze attive

Development of the number of available active substances in the EU between 1993 and 2010





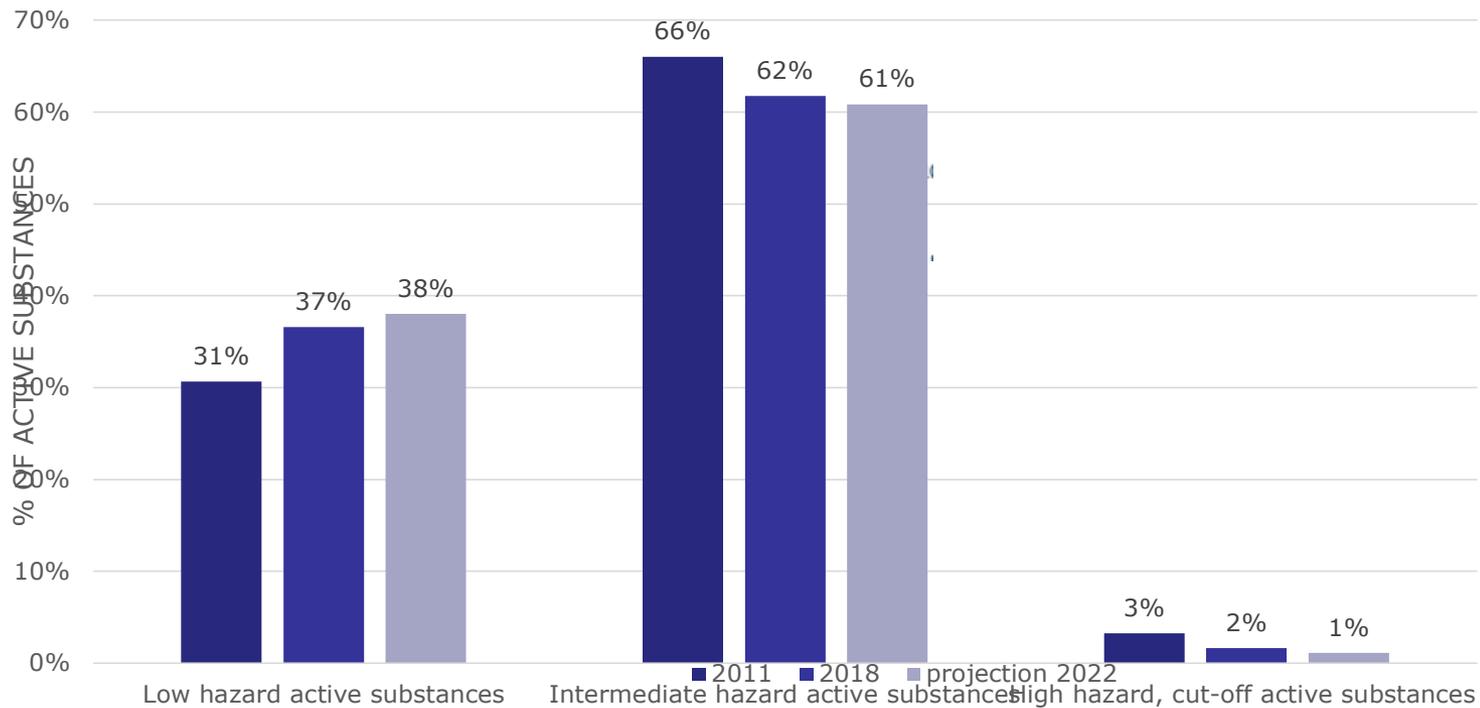
European
Commission

Richieste di autorizzazione per nuove sostanze

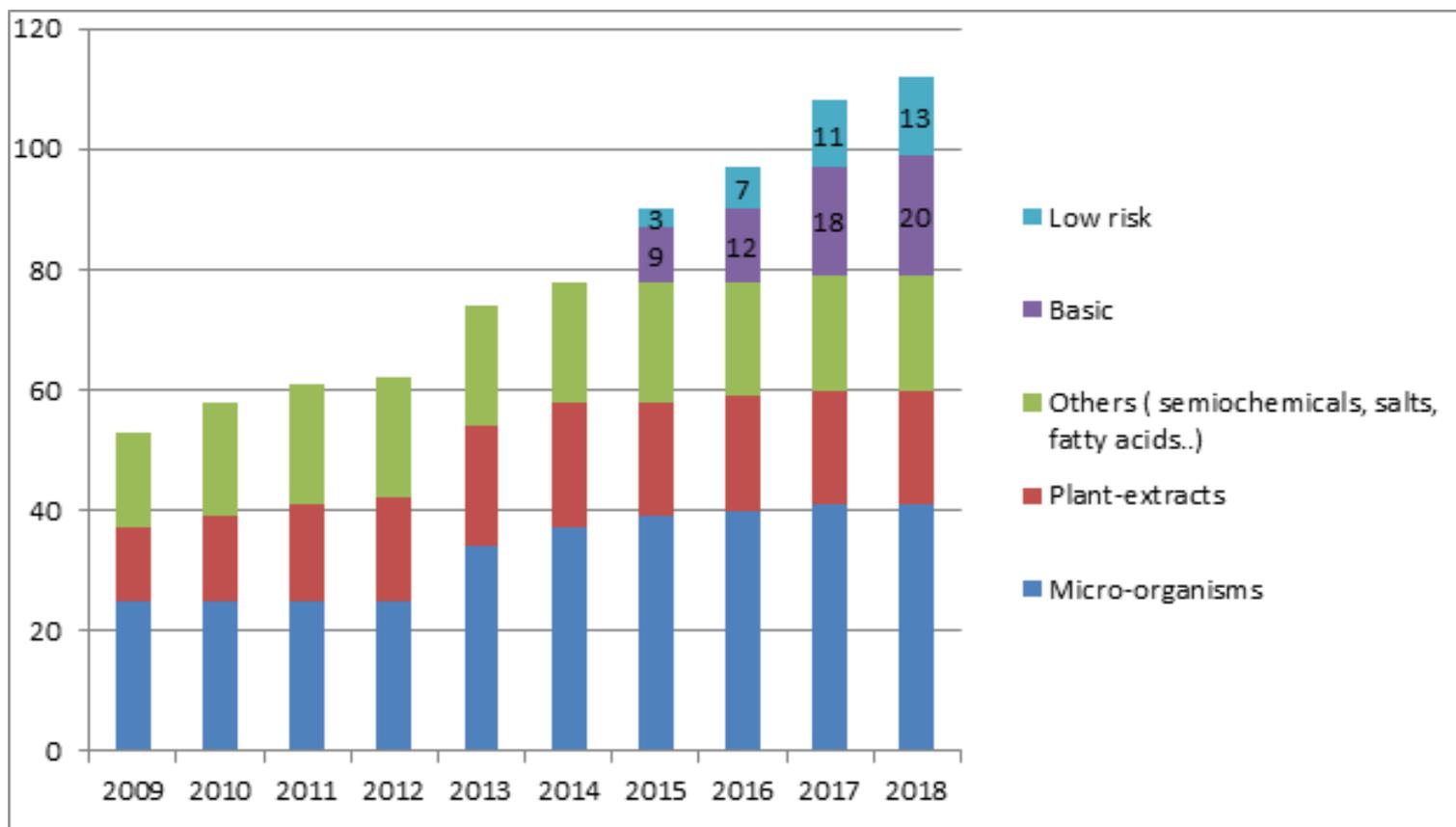
Year	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
New active substance applications	4	8	12	6	15	10	4	10

Information from the summary reports from the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed.

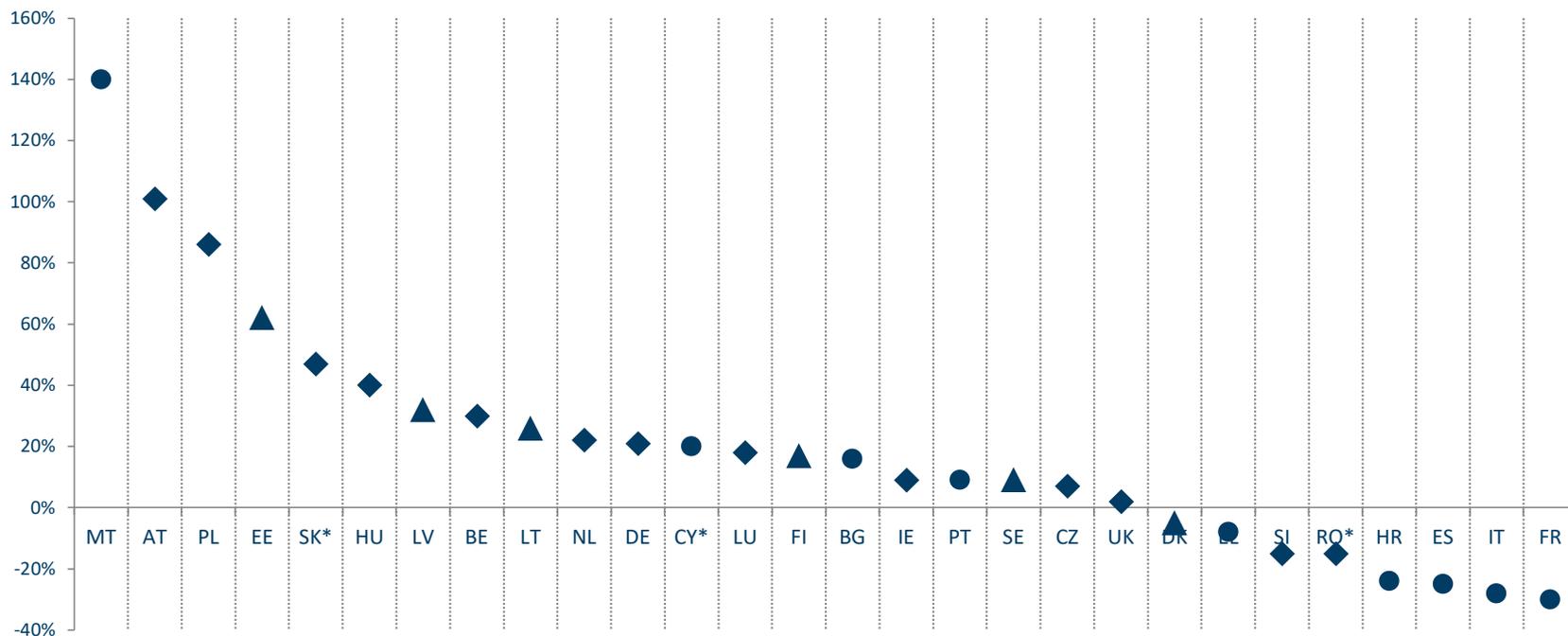
Hazard Profiles delle sostanze attive



Sostanze a basso rischio



Plant Protection Products



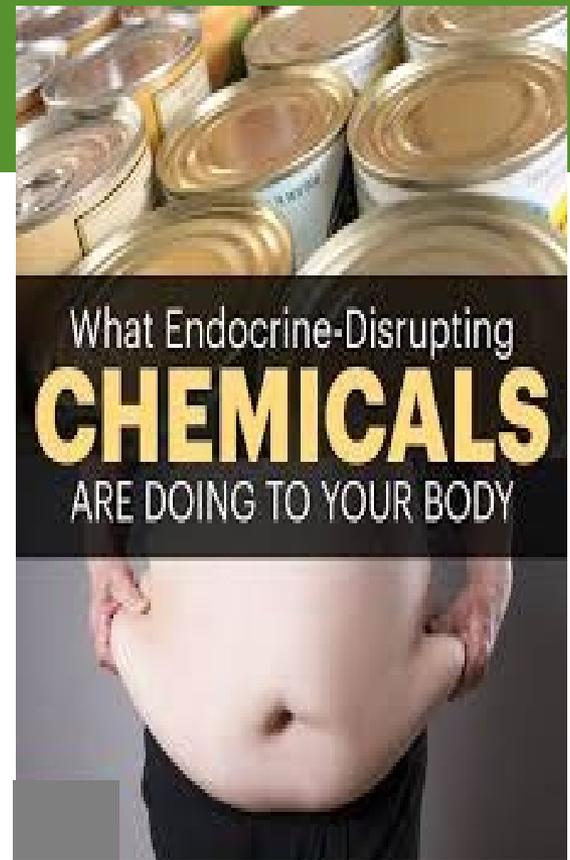
Percentage change in PPP availability in 2014-2016 compared to 2008-2010, based on Member State survey. Triangles represent the northern zone, diamonds represents the central zone and circles represent the southern zone. *Data incomplete for Romania, Slovakia and Cyprus

Conclusioni

La Commissione continuerà ad attuare e applicare la legislazione e le politiche esistenti rilevanti per gli interferenti endocrini ed al contempo sviluppando azioni in una serie di settori che mirano a:

- armonizzare un approccio orizzontale per l'identificazione degli interferenti endocrini nella legislazione dell'UE, basandosi sui criteri già sviluppati per i pesticidi e i biocidi;*
- aggiornare i requisiti nei diversi quadri legislativi, per migliorare la disponibilità di dati per l'identificazione degli interferenti endocrini;*
- migliorare la comunicazione attraverso la catena di approvvigionamento ai sensi del Reg. REACH anche nel contesto delle schede di dati di sicurezza (i documenti forniti agli utilizzatori a valle, che includono informazioni sulle proprietà di sostanze o miscele);*
- portare avanti la valutazione scientifica degli interferenti endocrini in diversi settori, come quello dei cosmetici, giocattoli o materiali a contatto con gli alimenti, al fine di intraprendere ulteriori azioni normative in maniera armonizzata.*

Grazie



For further information:

maristella.rubbiani@ec.europa.eu

Disclaimer

All views expressed are purely personal and should not be considered as representative of the European Commission's official position. Neither the European Commission nor any person acting on behalf of the Commission is responsible for the use which might be made of the information provided.