

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno
Valutazione dei prodotti biocidi:
criticità e novità legislative

Roma, Istituto Superiore di Sanità
6 novembre 2012

ATTI

A cura
di Susanna Bascherini, Laura Fornarelli,
Maria Teresa Iela e Maristella Rubbiani

Centro Nazionale Sostanze Chimiche

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

13/30

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità. 6 novembre 2012. Atti.

A cura di Susanna Bascherini, Laura Fornarelli, Maria Teresa Iela e Maristella Rubbiani
2013, vi, 58 p. Rapporti ISTISAN 13/30

Il Regolamento sui prodotti biocidi (Regolamento (UE) n. 528/2012 che sostituisce la precedente Direttiva 98/8/CE in materia di biocidi) riguarda l'immissione sul mercato e l'utilizzo dei prodotti biocidi, i quali, attraverso l'azione delle sostanze attive in essi contenute, vengono usati nella protezione umana, animale, dei materiali e degli oggetti contro gli organismi nocivi. Questo Regolamento intende migliorare l'immissione in commercio dei prodotti biocidi all'interno del mercato comunitario, garantendo contemporaneamente un alto livello di protezione sia per l'uomo che per l'ambiente. Al Convegno hanno partecipato come relatori alcuni esperti dell'Istituto Superiore di Sanità e del Ministero della Salute che si occupano della valutazione dei dossier inoltrati dai richiedenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti biocidi. Le relazioni presentate hanno riguardato il nuovo Regolamento e le criticità rilevate dagli esperti durante la valutazione dei dossier presentati dalle aziende.

Parole chiave: Regolamento (UE) 528/2012; Prodotti biocidi; Direttiva 98/8/CE

Istituto Superiore di Sanità

Meeting. Evaluation of biocidal products: critical issues and new legislation. Rome, Istituto Superiore di Sanità. November 6, 2012. Proceedings.

Edited by Susanna Bascherini, Laura Fornarelli, Maria Teresa Iela and Maristella Rubbiani
2013, vi, 58 p. Rapporti ISTISAN 13/30 (in Italiano)

The biocidal products regulation (Regulation (EU) n. 528/2012 which replaces previous Directive 98/8/EC) concerns the placing on the market and use of biocidal products, which are used to protect humans, animals, materials or articles against harmful organisms by the action of the active substances contained. This Regulation aims to improve the marketing of the biocidal products in the European Union, while ensuring a high level of protection to humans and to environment. The meeting was attended by some experts of the Istituto Superiore di Sanità (the National Health Institute in Italy) and the Italian Ministry of Health involved in the evaluation of the dossier submitted by the applicant for authorization on the market of biocidal products. The papers presented concerned the new Regulation and the critical issues identified by the experts during the evaluation of dossiers submitted by companies.

Key words: Regulation (EU) 528/2012; Biocidal products; Directive 98/8/EC

Per informazioni su questo documento scrivere a: susanna.bascherini@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M (Ed.). *Convegno. Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità. 6 novembre 2012. Atti.*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/30).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Premessa	iii
Nuovo Regolamento (UE) 528/2012: prospettive e novità dalla Commissione Europea	
<i>Maristella Rubbiani</i>	1
Revisione dei principi attivi biocidi: un programma ambizioso?	
<i>Raffaella Cresti</i>	6
Prodotti biocidi: autorizzazione e mutuo riconoscimento	
<i>Francesca Roberti, Daniela Gigante</i>	13
Mutuo riconoscimento di rodenticidi contenenti sostanze anticoagulanti: la linea guida delle Autorità Competenti	
<i>Renato Cabella</i>	20
Valutazione dell'equivalenza tecnica nell'autorizzazione dei prodotti biocidi	
<i>Lucilla Cataldi</i>	23
Protocolli preliminari per l'esecuzione dei saggi d'efficacia dei biocidi	
<i>Roberto Romi, Luciano Toma</i>	31
Valutazione del rischio per la tutela della salute umana in conformità con la nuova normativa europea sui prodotti biocidi	
<i>Emma Di Consiglio, Emanuela Testai</i>	49

PREMESSA

Questo volume raccoglie tutti i contributi presentati in occasione del Convegno nazionale dal titolo “Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative” tenutosi il 6 novembre 2012 presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e organizzato dal Reparto Valutazione del Pericolo di Preparati e Miscele del Centro Nazionale Sostanze Chimiche dell’ISS che coordina la valutazione dei dossier in materia di biocidi (sostanze attive e prodotti).

Al presente Convegno hanno partecipato come relatori alcuni esperti dell’ISS e del Ministero della Salute che si occupano della valutazione dei dossier inoltrati dai richiedenti per l’autorizzazione all’immissione in commercio dei prodotti biocidi. Le relazioni presentate hanno riguardato il nuovo Regolamento della Commissione Europea sui prodotti biocidi (Regolamento (UE) n. 528/2012, nota come BPR, *Biocide Products Regulation*) e le criticità rilevate dagli esperti durante la valutazione dei dossier presentati dalle aziende.

I biocidi sono necessari per combattere gli organismi nocivi per la salute umana o animale e gli organismi che danneggiano i materiali naturali o fabbricati. Tuttavia, i biocidi possono creare rischi per l’uomo, gli animali e l’ambiente a causa delle loro proprietà intrinseche e delle relative modalità d’uso.

Con l’entrata in vigore della Direttiva 98/8/CE del 16 febbraio 1998 (noto come BPD, *Biocide Products Directive*), recepita a livello nazionale dal DL.vo 174/2000, si stabilisce un programma decennale per la revisione dei principi attivi biocidi e per la loro immissione sul mercato. Al fine di garantire un elevato livello di protezione per l’ambiente e la salute umana all’interno dell’Unione Europea, la BPD ha individuato i criteri per la valutazione dei biocidi stabiliti sulla base delle più recenti conoscenze scientifiche e tecniche.

La BPD è stata implementata da una serie di Regolamenti attuativi allo scopo di identificare i principi attivi, individuare la tempistica per l’invio dei dossier alle Autorità Competenti e stabilire le regole del programma di revisione.

La BPD individuava inizialmente come termine del programma di revisione la data del 14 maggio 2010. Tuttavia a causa di diverse criticità emerse con l’avvio del lavoro di valutazione dei fascicoli presentati alle Autorità Competenti, i tempi previsti per la conclusione del programma sono stati disattesi, pertanto, si è reso necessario prorogare il termine del programma posticipandolo, come termine ultimo, al 14 maggio 2014. Sembra però, che tale termine sia ancora troppo ravvicinato e si stia decidendo di spostare la data del termine del programma di revisione al maggio del 2024.

Secondo quanto previsto dalla BPD è possibile quindi autorizzare, ai fini dell’immissione sul mercato, soltanto i prodotti contenenti principi attivi inclusi nell’Allegato I e I(A) della Direttiva.

Tra le problematiche riscontrate durante l’attuazione delle procedure previste dalla BPD, riveste sempre notevole importanza l’applicazione a livello nazionale della procedura prevista dal cosiddetto “Post Annex I” che riguarda il passaggio a prodotti biocidi dagli attuali Presidi Medico Chirurgici (PMC) e dei prodotti attualmente di libera vendita rientranti nelle 23 tipologie di PT (*Product Types*) biocidi. Sul sito del Ministero è possibile trovare diversi strumenti a supporto per le aziende per la presentazione delle domande relative ai prodotti biocidi tra cui risulta di particolare interesse la pubblicazione di un documento da parte della Commissione Europea: *Technical Notes for guidance PA&MRFG**.

* European Commission - Directorate-General Environment. *Technical Notes for Guidance Notes for guidance to applicants for product authorisation and mutual recognition*. Brussels: European Commission; 2012. (PA&MRFG).

Un'altra problematica riscontrata riguarda la valutazione dell'efficacia relativa ai prodotti ad uso disinfestante, prerogativa principale per un prodotto biocida.

In questo Convegno sono stati illustrati i primi aspetti da affrontare per avviare protocolli standardizzabili e riproducibili per la valutazione dei saggi di efficacia sui prodotti, proponendo uno schema di base, sul quale riportare sinteticamente le caratteristiche, il campo e le modalità d'impiego del prodotto da registrare/autorizzare come PMC/biocida e, soprattutto, il tipo e il numero di saggi da effettuare per dimostrarne l'efficacia sull'organismo. Ciò che viene qui presentato a livello di efficacia, rappresenta solo un primo approccio ad un problema ampio e complesso, da qui l'urgente necessità di creare gruppi di lavoro a livello comunitario che stabiliscano basi di partenza certe, con protocolli specifici e procedure standardizzate, ufficialmente riconosciuti a livello europeo, che nel prossimo futuro potranno guidare l'esecuzione dei saggi di efficacia per la registrazione di prodotti biocidi.

Attualmente (dati aggiornati al 2 novembre 2012) sono state pubblicate le direttive di inclusione nell'Allegato I della Direttiva 98/8/CE per 61 principi attivi di cui il 92% proviene dalla revisione comunitaria, mentre solo l'8% si riferisce a principi attivi nuovi.

Si rileva ad oggi una netta prevalenza di domande per l'autorizzazione di prodotti biocidi e mutui riconoscimenti contenenti principi attivi della prima lista di priorità (rodenticidi e preservanti per il legno).

Le direttive di inclusione dei principi attivi rodenticidi contengono disposizioni specifiche volte a limitare il rischio di esposizione primaria e secondaria per l'uomo e per gli animali non bersaglio, nonché gli effetti a lungo termine sull'ambiente. Tuttavia gli Stati Membri non sono stati in grado di armonizzare completamente le misure di mitigazione del rischio, per cui queste ultime sono state rinviate alle procedure di autorizzazione nazionale dei prodotti biocidi.

Le Autorità Competenti degli Stati Membri hanno richiesto il parere della Commissione Europea ed è stata approvata una linea guida che riguarda la corretta interpretazione dell'art. 4 della BPD. Questa linea guida prende in considerazione quattro diversi scenari identificati dalle autorità competenti e fornisce per ciascuno di questi apposite raccomandazioni.

Gli scenari comprendono:

- estensione dell'area di impiego;
- limitazione dell'area di impiego;
- estensione all'uso non professionale;
- limitazione all'uso professionale, altro organismo bersaglio o altra taglia.

La BPD è stata rivista e aggiornata dal Regolamento (UE) n. 528/2012 (BPR) entrato in vigore il 17 luglio 2012 che sarà applicativo dal 1° settembre 2013, attraverso un periodo di transizione per alcune disposizioni e che abrogherà la attuale BPD.

Il Regolamento ha lo scopo di migliorare il funzionamento del mercato interno attraverso l'armonizzazione delle norme relative alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi, garantendo al contempo un elevato livello di tutela della salute umana e animale e dell'ambiente.

Il nuovo Regolamento disciplina:

- a) la creazione, a livello di Unione, di un elenco di principi attivi utilizzabili nei biocidi;
- b) l'autorizzazione dei biocidi;
- c) il riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione;
- d) la messa a disposizione sul mercato e l'uso di biocidi all'interno di uno o più Stati Membri o dell'Unione;
- e) l'immissione sul mercato di articoli trattati;
- f) la creazione di un elenco di aventi diritto alla commercializzazione dei biocidi.

Il Regolamento stabilisce un iter per la valutazione delle domande (es. fascicoli), analogo a quanto stabilito dalla BPD, apportando però notevoli e sostanziali modifiche rispetto alle attuali procedure, tra queste anche il coinvolgimento della *European Chemical Agency* (ECHA).

Perché sia possibile un rapido confronto dei cambiamenti e delle novità che ci sono nel nuovo Regolamento è possibile fare riferimento all'allegato VII che riporta una "tavola di concordanza" fra gli articoli di legge delle due normative.

A titolo di esempio si riportano alcune novità introdotte dal nuovo Regolamento:

- l'introduzione del concetto di sostanza o miscela generata da sostanze o miscele (sostanze generate *in situ*);
- l'introduzione degli articoli trattati (vera novità in quanto precedentemente non ricadevano nel campo di applicazione della norma sui biocidi) e anche l'estensione del campo di applicazione ad articoli e materiali trattati con biocidi (es. mobili trattati con preservanti del legno), che sono importati da paesi terzi;
- le varie modifiche nell'elenco dei *Product Types* (PT) come ad esempio l'eliminazione del PT20 previsto dalla Direttiva 98/8/CE (preservanti per gli alimenti e i mangimi), attualmente rinominato "controllo di altri vertebrati";
- l'eliminazione del concetto di formulazione quadro sostituito dal concetto di "famiglia di biocidi";
- l'introduzione delle autorizzazioni dell'Unione (autorizzazioni centralizzate a livello europeo con le quali la Commissione concede la messa a disposizione un prodotto sull'intero territorio dell'Unione);
- l'istituzione di procedure semplificate per le sostanze considerate a basso rischio e inserite nell'Allegato I del regolamento, la possibilità di mutuo riconoscimento in parallelo o in sequenza, la licenza di commercio parallelo, la procedura per l'autorizzazione di prodotti identici o cloni;
- il miglioramento del meccanismo per il rilascio delle autorizzazioni nazionali e del riconoscimento reciproco con l'introduzione di scadenze vincolanti;
- la riduzione del numero di test su animali con la condivisione di dati obbligatoria per quanto riguarda gli studi sui vertebrati;
- il rafforzamento delle norme in materia di omissione di dati (dati non richiesti non sono necessari);
- l'armonizzazione della struttura tariffaria che a sua volta armonizzerà le condizioni e i criteri di tariffazione in tutti gli Stati Membri;
- l'obbligo di conservare tutti i dati prodotti da parte di tutti coloro che vorranno immettere prodotti biocidi sul mercato (prima erano obbligati a farlo solo in fase di autorizzazione del prodotto).

Un punto innovativo del Regolamento è rappresentato dal ruolo attivo dell'ECHA: l'art. 8 concede all'Autorità Competente 365 giorni per la valutazione dei dati presentati nella domanda. Al termine di questo periodo, prima che la relazione di valutazione dell'Autorità Competente e le conclusioni in essa contenute vengano trasmesse all'Agenzia, viene data la possibilità al richiedente di presentare i propri commenti scritti. Il termine per la presentazione di tali commenti è di 30 giorni, terminati i quali l'Autorità Competente invia all'ECHA il proprio rapporto di valutazione. Eventuali informazioni supplementari possono essere richieste anche durante la valutazione e dovranno essere inviate entro 180 giorni al massimo, mentre durante tale periodo il processo viene sospeso.

Una volta trasmesso all'Agenzia il rapporto di valutazione, l'ECHA ha 270 giorni per preparare e inviare alla Commissione Europea un proprio parere sulle conclusioni raggiunte dall'Autorità di valutazione competente in merito al principio attivo in esame.

In caso di approvazione di un principio attivo la Commissione Europea redige un Regolamento che risulta essere immediatamente operativo e applicabile su tutto il territorio dell'Unione Europea ("obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati Membri"). È questa una delle novità introdotte dal BPR rispetto al passato, quando

l'inclusione in Allegato I(A) di un principio attivo avveniva attraverso una Direttiva, atto legislativo che, per poter entrare in vigore, doveva essere recepito dai singoli Stati Membri.

Il Regolamento introduce anche una serie di novità in materia di equivalenza tecnica nel contesto specifico dell'autorizzazione dei prodotti biocidi che compaiono esplicitamente nel testo giuridico (art. 3 e art. 54).

Una delle principali novità risiede nel diverso contesto di valutazione dell'equivalenza tecnica: mentre per il principio attivo continuerà ad essere condotta dall'autorità competente dello Stato Membro incaricato di valutare la sostanza, ai fini dell'autorizzazione dei prodotti, la valutazione dell'equivalenza tecnica sarà invece a carico dell'ECHA.

Sulla base dell'esperienza acquisita con l'applicazione della BPD, è stato formato un gruppo di esperti che dovrà redigere una nuova linea guida sulla equivalenza tecnica, con l'obiettivo di concentrarsi sulle finalità dell'art. 54 del BPR e sull'iter previsto per la presentazione delle domande, senza però trascurare gli aspetti più tecnici, quali il processo valutativo, i dati richiesti per la valutazione. Nel caso particolare della valutazione dell'equivalenza tecnica di fonti alternative, questa si dovrà accertare preventivamente al processo di autorizzazione dei prodotti, così da permettere, alla ditta che ne fa richiesta, di includere il parere dell'ECHA, se positivo, nella domanda di autorizzazione.

Una importante e ulteriore novità del Regolamento, è senza dubbio l'introduzione dei cosiddetti criteri di esclusione o "cut-off criteria", che determineranno una significativa modifica nella procedura di autorizzazione dei principi attivi (p.a.); in tale nuova procedura i criteri per l'esclusione dei p.a. verranno applicati in fase pre-valutativa, il risultato della loro classificazione sulla base del pericolo intrinseco delle sostanze potrà evidenziare sostanze non ammissibili all'impiego.

Il Regolamento inoltre auspica l'utilizzo e l'accettazione, ove possibile, di "metodologie alternative" in campo tossicologico, e la strategia che viene indicata comprende procedure che conducono alla completa sostituzione dell'esperimento *in vivo* con modelli previsionali "in silico" o test *in vitro*, che garantiscano un elevato livello di protezione della salute umana, ma allo stesso tempo consentono la riduzione del numero di animali richiesti nei test, nonché l'ottimizzazione delle procedure sperimentali, allo scopo di limitare la sofferenza e lo stress animale, con il principio delle 3R (*Replace, Reduce, Refine*).

Il Regolamento infatti non solo scoraggia la duplicazione di test tossicologici che prevedono l'uso di animali, ma introduce tra i notificanti la *condivisione obbligatoria* dei dati (*data sharing*) a supporto della richiesta di autorizzazione.

Infine è importante sottolineare come il Regolamento tenga in debito conto l'esposizione alle sostanze biocide di gruppi di popolazione considerati vulnerabili, sia per entità e durata della loro esposizione, sia per la loro specifica suscettibilità come bambini, persone anziane, donne incinte o in allattamento, lavoratori e residenti ed evidenzia come in sede di valutazione si debba riservare particolare attenzione agli effetti tossicologici dei biocidi – acuti e cronici – sulla salute di tutta la popolazione generale, con particolare attenzione ai gruppi di individui maggiormente suscettibili (con specifici stati fisiopatologici, fattori genetici e/o acquisiti, età).

Per quanto sopra esposto, con l'approvazione del Regolamento (UE) n. 528/2012, in sostituzione della BPD, l'UE ha scelto di dettare norme direttamente applicabili nei singoli Stati Membri al fine di meglio armonizzare le discipline nazionali.

I curatori

NUOVO REGOLAMENTO (UE) 528/2012: PROSPETTIVE E NOVITÀ DALLA COMMISSIONE EUROPEA

Maristella Rubbiani

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Regolamento sui prodotti biocidi (Regolamento (UE) n. 528/2012: BPR, *Biocide Products Regulation*) (1) riguarda l'immissione sul mercato e l'utilizzo dei prodotti biocidi, i quali sono usati nella protezione umana, animale, dei materiali e degli oggetti contro gli organismi nocivi, come parassiti o batteri, dall'azione delle sostanze attive contenute nei prodotti biocidi. Questo regolamento intende migliorare il funzionamento dei prodotti biocidi nel mercato comunitario, garantendo contemporaneamente un alto livello di protezione sia all'uomo che all'ambiente.

Il nuovo testo, che è stato approvato il 22 maggio 2012, sarà applicato dal 1° settembre 2013, attraverso un periodo di transizione per alcune disposizioni, e abrogherà la attuale Direttiva sui prodotti biocidi (Direttiva 98/8/CE).

Il nuovo Regolamento (UE) n. 528/2012 semplifica gli iter autorizzativi, velocizza i tempi di commercializzazione e facilita il riconoscimento reciproco delle approvazioni tra gli Stati Membri dell'Unione Europea.

Il Regolamento (UE) 528/2012 stabilisce le nuove regole da seguire per l'autorizzazione, la messa a disposizione sul mercato e l'uso di biocidi, nonché per l'immissione sul mercato di articoli trattati con biocidi (qualora questi ultimi facciano parte dell'elenco UE dei principi attivi approvati).

Approvando un regolamento in sostituzione della storica Direttiva 98/8/CE, l'UE ha scelto di dettare norme direttamente applicabili nei singoli Stati Membri al fine di meglio armonizzare le discipline nazionali; le novità sono entrate in vigore il 17 luglio 2012 ma saranno applicabili dal 1° settembre 2013.

Così come la Direttiva aveva stabilito un processo a due fasi di approvazione (Valutazione delle sostanze attive a livello comunitario e Autorizzazione dei prodotti fatta dagli Stati Membri), il nuovo Regolamento BPR mantiene questo approccio bifasico pur prevedendo la possibilità per alcuni prodotti biocidi autorizzati a livello di Unione, di avere accesso diretto al mercato comunitario.

L'obiettivo del nuovo regolamento è quello di migliorare il funzionamento interno del mercato dei prodotti biocidi, garantendo al contempo un elevato livello di protezione della salute umana e ambientale. Il nuovo Regolamento porrà rimedio altresì ad una serie di carenze individuate nel corso degli 11 anni di applicazione della Direttiva 98/8/CE e i notevoli ritardi cumulati durante il processo di revisione.

Questo nuovo provvedimento semplifica e snellisce i requisiti d'approvazione per le sostanze attive e per l'autorizzazione dei prodotti. Le nuove disposizioni, ridurranno le sperimentazioni sugli animali, rendendo la condivisione dei dati obbligatoria, incoraggiando inoltre un approccio più flessibile e intelligente per le sperimentazioni. Una piattaforma web dedicata al registro dei prodotti biocidi italiani (*Register for Biocidal Products*, R4BP 3, disponibile all'indirizzo: <http://echa.europa.eu/it/support/dossier-submission-tools/r4bp>) sarà utilizzata per la presentazione delle domande, le decisioni in merito alla registrazione e la divulgazione di informazioni tra il pubblico. Il nuovo regolamento è anche il primo brano legislativo redatto dalla Commissione in merito alla definizione dei nanomateriali.

Va notato che il testo è anche un importante passo in avanti per il mercato interno con la possibilità di autorizzazione comunitarie sui prodotti biocidi, che consentirà alle industrie di commercializzare direttamente i propri prodotti all'interno dell'intero mercato Comunitario.

La *European Chemicals Agency* (ECHA) fornirà una solida base scientifica e tecnica di back-up alla Commissione e agli Stati Membri riguardo il nuovo Regolamento. In particolare, l'ECHA, sarà responsabile della valutazione delle domande di autorizzazione Comunitarie per i prodotti biocidi.

In sintesi, ecco alcuni degli elementi chiave del nuovo regolamento:

- provvedere all'autorizzazione a livello di Unione di alcuni biocidi;
- migliorare il funzionamento delle autorizzazioni nazionali e il riconoscimento reciproco con l'introduzione di scadenze vincolanti e il rafforzamento del sistema delle soluzioni nelle controversie sui reciproci riconoscimenti;
- ridurre il numero di test su animali con la condivisione di dati obbligatori per quanto riguarda gli studi sui vertebrati;
- rafforzare le norme in materia di omissione di dati (dati non richiesti non sono necessari);
- estendere il campo di applicazione ad articoli e materiali trattati con biocidi (es. mobili trattati con preservanti del legno), che sono importati da paesi terzi;
- armonizzare la struttura tariffaria che a sua volta armonizzerà le condizioni e i criteri di tariffazione in tutti gli Stati Membri;
- delegare alla ECHA il coinvolgimento nel lavoro scientifico sui biocidi;
- richiedere a tutti coloro che vorranno immettere prodotti biocidi sul mercato, l'obbligo di conservare tutti i dati prodotti (prima erano obbligati a farlo solo in fase di autorizzazione del prodotto).

Approvazione delle sostanze

Le società che devono chiedere l'approvazione di una sostanza attiva, inviano un dossier all'ECHA. Dopo un controllo di convalida effettuato dall'Agenzia, l'autorità competente di valutazione, effettua un controllo di completezza sulla valutazione. Il risultato viene trasmesso dalla Commissione Prodotti Biocidi dell'ECHA, che prepara un parere entro 270 giorni. Questo parere viene poi portato alla Commissione Europea per la prendere una decisione in merito.

Un processo simile avviene per il rinnovo d'autorizzazione di una sostanza attiva, in cui, a seconda della quantità di nuovi studi disponibili al momento del rinnovo, viene fatta una distinzione tra una valutazione completa e una valutazione limitata. La richiesta per l'ECHA deve essere presentata 550 giorni prima della data di scadenza di approvazione.

Le disposizioni della BPR si applicheranno anche alle domande presentate nell'ambito del programma di revisione delle sostanze attive ai sensi della Direttiva sui biocidi. A partire dal 1° gennaio 2014, l'ECHA subentrerà nel programma dalla direzione generale al Centro Comune di Ricerca (DG CCR) della Commissione Europea.

Il BPR introduce criteri di esclusione e di sostituzione con nuovi elementi.

Criteri d'esclusione

Le sostanze attive che soddisfano i criteri di esclusione non saranno approvate. Questo comprende:

- cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione categoria di sostanze 1A o 1B ai sensi del Regolamento (CE) n. 1272/2008 (noto come CLP, *Classification, Labelling And Packaging*);
- distruttori endocrini;
- sostanze Persistenti, Bioaccumulabili e Tossiche (PBT);
- sostanze molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB)
- deroghe sono previste, in particolare quando la sostanza attiva è necessaria per motivi di salute pubblica o di interesse pubblico o quando non sono disponibili alternative.

Criteri di sostituzione

I principi attivi che soddisfano i criteri di sostituzione saranno designati come candidati alla sostituzione nel corso della procedura di approvazione. I criteri sono basati sulle proprietà intrinseche pericolose in combinazione con l'utilizzo e la potenziale esposizione.

Durante una valutazione di un biocida, a livello nazionale o a livello comunitario, contenente principi attivi considerati potenzialmente sostituibili, una valutazione comparativa sarà effettuata per valutare se prodotti meno dannosi sono disponibili per la stessa destinazione d'uso.

Autorizzazione dei prodotti biocidi e mutui riconoscimenti

Tutti i prodotti biocidi immessi sul mercato richiedono un'autorizzazione e le sostanze attive contenute in questi prodotti, devono essere state precedentemente autorizzate. Il BPR intende armonizzare il mercato a livello unitario, semplificando le autorizzazioni e l'approvazione delle sostanze attive, introducendo inoltre delle scadenze per la valutazione degli Stati Membri, per la definizione delle opinioni e delle prese di decisione. Inoltre promuove la riduzione dei test sugli animali con metodi di condivisione obbligatoria dei dati incoraggiando metodologie di sperimentazione alternative.

Come nella precedente direttiva, l'approvazione delle sostanze attive, avviene a livello di Unione e le seguenti autorizzazioni sui prodotti biocidi, a livello di Stati Membri. Le autorizzazioni possono essere estese da uno Stato all'altro attraverso la procedura di mutuo riconoscimento. Tuttavia, il nuovo Regolamento prevede anche la possibilità di un nuovo tipo di autorizzazione a livello di Unione (autorizzazione dell'Unione).

A seguito dell'approvazione di una sostanza attiva, le società che desiderino immettere prodotti biocidi sul mercato in uno Stato Membro devono presentare domanda di autorizzazione del prodotto. Questo viene fatto presentando un fascicolo a tale Stato Membro, che deve poi valutare e prendere una decisione in merito all'autorizzazione entro 365 giorni.

Una volta che una prima autorizzazione è stata concessa da uno Stato Membro, il richiedente può chiedere il riconoscimento di tale autorizzazione da parte degli Stati Membri, sia in sequenza che in parallelo.

Questo è chiamato riconoscimento reciproco. I disaccordi in materia di riconoscimento reciproco faranno riferimento al gruppo di coordinamento, che ha 60 giorni di tempo per motivare un accordo. L'ECHA si occuperà della segreteria di questo gruppo.

Se un accordo non può essere raggiunto, la questione è sottoposta alla Commissione, che può chiedere all'ECHA un parere sugli aspetti scientifici o tecnici del caso.

L'autorizzazione concessa, la relazione di valutazione e il riassunto delle caratteristiche del prodotto saranno disponibili nel registro informatico dei prodotti biocidi, l'R4BP, gestito dall'ECHA.

Autorizzazione comunitaria

Uno degli elementi innovativi del BPR è la possibilità di avere alcuni prodotti biocidi autorizzati a livello di Unione Europea. Questo permetterà alle aziende di inserire questi prodotti biocidi sul mercato in tutta l'Unione, senza la necessità di ottenere un'autorizzazione nazionale seguita dal reciproco riconoscimento

Tale autorizzazione darà gli stessi diritti e obblighi, in tutti gli Stati Membri come quelle emesse da l'autorizzazione nazionale.

L'autorizzazione dell'Unione sarà concessa ai biocidi con condizioni di uso simili in tutta l'Unione, ad eccezione di quelli contenenti sostanze attive che soddisfano i criteri di esclusione e di alcuni tipi di prodotto: PT (*Product Types*) 14, 15, 17, 20 e 21.

A seconda dei tipi di prodotto, l'autorizzazione dell'Unione sarà disponibile in tre diverse fasi:

- dal 1° settembre 2013 per i tipi di prodotti PT 1, 3, 4, 5, 18 e 19;
- dal 1° gennaio 2017 per i tipi di prodotto PT 2, 6 e 13;
- dal 1° gennaio 2020 in poi le restanti tipologie di prodotti PT 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16 e 22.

Il processo di autorizzazione inizia con la presentazione di un fascicolo da parte di una società all'ECHA.

L'autorità competente di valutazione che in precedenza è stata scelta dal richiedente, valuta il fascicolo e trasmette il risultato alla commissione dei prodotti biocidi dell'ECHA che elabora un parere entro 180 giorni.

Infine, la Commissione Europea adotta una decisione sulla base del parere dell'ECHA.

Equivalenza tecnica

Nella valutazione di equivalenza tecnica di un principio attivo rispetto a una sostanza già approvata (sostanza attiva di riferimento) si procede per determinare se entrambi sono equivalenti.

L'ECHA è responsabile di questa valutazione fatta in due livelli:

- *Tier I*
si basa sulla valutazione dei dati analitici.
- *Tier II*
se fallisce il Tier I, viene eseguita una successiva valutazione in base al profilo di rischio tenendo conto delle caratteristiche fisico-chimiche e dei dati (eco)tossicologici.

L'equivalenza tecnica di una sostanza attiva deve essere valutata quando:

- La fonte di una sostanza attiva è diversa dalla fonte della sostanza di riferimento già approvato (materiale tecnico da un produttore nuovo o differente).
- La fonte di una sostanza attiva è la stessa di quella di riferimento ma c'è stato un cambiamento nel processo di produzione (metodo nuovo e diverso applicato, o materiali di partenza modificato), o nel luogo di produzione.
- Le aziende devono presentare una domanda all'ECHA che, sulla base della valutazione di equivalenza tecnica, prenderà una decisione entro 90 giorni.

Fornitori alternativi

Fornitori alternativi sono produttori o importatori di sostanze attive che non sono stati coinvolti nel programma di revisione delle sostanze attive ai sensi della Direttiva sui biocidi e non hanno contribuito all'approvazione di una sostanza attiva, ma ne stanno beneficiando immettendo comunque sul mercato il principio attivo.

Nell'ambito del BPR, i fornitori alternativi devono presentare all'ECHA un fascicolo o una lettera d'accesso, o se tutti i periodi di protezione dei dati sono scaduti, un riferimento a un dossier esistente. Tali informazioni devono essere conformi alle prescrizioni relative ai dati di cui all'allegato II del BPR o dell'allegato II A della direttiva precedente.

L'ECHA sarà responsabile dell'attuazione della presente disposizione e pubblicherà un elenco di coloro che hanno presentato un file all'ECHA. I partecipanti al programma di riesame saranno aggiunti alla lista. Dal 1° settembre 2015, un biocida non potrà essere immesso sul mercato se il fabbricante o l'importatore di sostanze attive contenuta nel prodotto biocida, o se del caso, l'importatore del biocida, non è incluso nella lista.

È stato inoltre istituito dall'ECHA un nuovo comitato scientifico, il *Biocidal Products Committee*, che avrà il compito di fornire un parere su tutte le sostanze attive presenti nei prodotti biocidi in base al Regolamento.

Il neonato comitato avrà il compito di gestire una serie di procedure legate al BPR quali:

- le domande di approvazione, o di rinnovo dell'approvazione, delle sostanze attive;
- il riesame dell'approvazione delle sostanze attive;
- le domande di iscrizione nell'Allegato I delle sostanze attive che soddisfano le condizioni di cui all'art. 28 o il relativo riesame;
- le richieste di rinnovo, annullamento e modifica di autorizzazioni dell'Unione, salvo quando le richieste sono dovute a modifiche amministrative;
- le questioni scientifiche e tecniche riguardanti il riconoscimento reciproco ai sensi dell'art. 38.

Le decisioni finali in merito a ogni sostanza verranno comunque prese dalla Commissione Europea. Sulla base di queste, le aziende potranno scegliere se chiedere per i loro prodotti biocidi un'autorizzazione per tutti i mercati europei attraverso l'ECHA o di farlo a livello nazionale e avviare eventualmente riconoscimenti reciproci con altri Paesi membri.

Bibliografia

1. Europa. Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012 in merito alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 167/1, 27/6/2012.

REVISIONE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOCIDI: UN PROGRAMMA AMBIZIOSO?

Raffaella Cresti

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Stato dell'arte della Direttiva 98/8/CE

La Direttiva 98/8/CE (1) (*Biocide Products Directive* BPD o Direttiva Biocidi) stabilisce le norme per un programma di revisione dei principi attivi ad azione biocida e per la loro immissione sul mercato. La BPD individua il termine del programma alla data del 14 maggio 2010, successivamente a tale data possono essere autorizzati ai fini dell'immissione sul mercato soltanto i prodotti contenenti principi attivi inclusi nell'Allegato I(A) della Direttiva. A causa di diverse criticità emerse con l'avvio del lavoro di valutazione dei fascicoli presentati alle Autorità Competenti, i tempi previsti per la conclusione del programma sono stati disattesi, pertanto, si è reso necessario prorogare il termine del programma posticipandolo al 14 maggio 2014 (2).

La BPD è stata rivista e aggiornata dal Regolamento (UE) n. 528/2012 (3) (*Biocide Products Regulation*, BPR) entrato in vigore il 17 luglio 2012. Tra gli obiettivi del regolamento vi è anche quello di risolvere le carenze evidenziate dalla precedente normativa in materia di biocidi. Traendo spunto da quanto stabilito dalla BPD, il Regolamento ha lo scopo non solo semplifica e armonizza le procedure di autorizzazione per i prodotti ma estende il campo di applicazione della norma anche agli articoli trattati.

Con l'entrata in vigore della Direttiva 98/8/CE (14 maggio 2000), recepita a livello nazionale dal DL.vo 174/2000 (4), si stabilisce un programma decennale per la revisione dei principi attivi biocidi. Al fine di garantire un elevato livello di protezione per l'ambiente e la salute umana all'interno dell'Unione Europea, la BPD individua i criteri per la valutazione dei biocidi stabiliti sulla base delle più recenti conoscenze scientifiche e tecniche.

La Direttiva Biocidi è stata implementata da una serie di Regolamenti attuativi allo scopo di identificare i principi attivi, individuare la tempistica per l'invio dei dossier alle Autorità Competenti e stabilire le regole del programma di revisione (5-7).

All'inizio del programma sono stati identificati, come già presenti sul mercato prima del 14 maggio 2000, 946 principi attivi ad azione biocida. In seguito di queste sostanze soltanto 416 sono state effettivamente sostenute dall'industria (notificante) attraverso la presentazione di un fascicolo tecnico con studi dettagliati riferiti al singolo principio attivo in combinazione con un tipo di prodotto. Tale numero si è andato ulteriormente riducendo, anche alla luce delle difficoltà emerse, e attualmente risultano soltanto 273 principi attivi sostenuti all'interno del programma, a cui corrispondono circa 700 fascicoli presentati alle Autorità Competenti per la valutazione.

Di questi principi attivi in combinazione con un tipo di prodotto (*Product Type*, PT) soltanto un esiguo numero è già stato incluso nell'Allegato I e I(A) della BPD. La Tabella 1 riporta lo stato dell'arte dei PT notificati nelle quattro Liste di priorità dei principi attivi.

Tabella 1. Stato dell'arte dei PT notificati nelle quattro Liste di priorità dei principi attivi

PT	PT in combinazione con p.a.	Draft CAR*	Finalizzato al <i>Technical Meeting</i>	Allegato I/II(A) (non) Inclusionione
I e II Lista di priorità				
08	18	6	8	25
14	2	-	2	13
16	-	-	-	-
18	49	9	22	16
19	12	2	5	5
20	11	1	4	-
Totale	92	18	41	59
III Lista di priorità				
01	36	3	2	-
02	93	16	5	1
03	54	8	3	-
04	55	11	5	-
05	21	3	1	-
06	57	4	1	-
13	22	3	-	-
Totale	338	48	17	1
IV Lista di priorità				
07	65	3	-	-
09	43	2	1	-
10	27	2	-	-
11	49	3	-	-
12	43	2	1	-
15/17	-/1	-	-	-
22	8	-	1	-
23	1	-	1	-
Totale	237	12	4	-

* In discussione.

Il programma ha sofferto di molteplici criticità che hanno portato a prorogare la conclusione della valutazione dei dossier. Una delle ragioni del prolungarsi del lavoro di revisione è da ricercarsi nel ritardo con cui è stata avviata la valutazione dei fascicoli da parte delle Autorità Competenti rispetto all'entrata in vigore della Direttiva. Infatti, la valutazione dei primi fascicoli ha avuto inizio soltanto quattro anni dopo l'entrata in vigore della normativa comunitaria, al momento della presentazione dei dossier relativi alla I Lista di priorità (Rodenticidi e preservanti del legno) (28 marzo 2004). Ritardi nello svolgimento del lavoro di valutazione sono altresì imputabili anche ad altre cause, tra cui:

- complessità tecnica del lavoro;
- carenza di risorse umane;
- presentazione di ulteriori studi, nel caso di dossier carenti, per il conseguimento della "completezza";
- inesperienza nella preparazione dei dossier e nella predisposizione dei rapporti di valutazione;
- necessità di sviluppare appropriate metodologie di valutazione e scenari d'esposizione, alla luce dell'ampia varietà di utilizzi dei prodotti.

Documenti guida di supporto alla valutazione

Una delle ragioni del ritardo nella conclusione della revisione dei principi attivi è anche ascrivibile alla mancanza, fin dall'inizio del programma, di tutte le linee guida necessarie alla valutazione e preparazione dei fascicoli. Infatti al momento dell'entrata in vigore della BPD, soltanto una parte dei documenti di orientamento, utilizzati sia dall'Industria che dalle Autorità Competenti, erano disponibili. Molti di questi documenti sono stati predisposti in seguito, anche sulla base dell'esperienza acquisita e tenendo conto di quanto deciso nell'ambito di altri contesti regolatori (es. Regolamento REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals*). Per sopperire a tali carenze è stato necessario sviluppare diverse linee guida e a tal fine la Commissione Europea ha elaborato una procedura, così da rendere l'iter il più possibile trasparente che prevede alcuni passaggi tra cui:

- predisposizione di una proposta;
- discussione e approvazione in sede di riunioni tecniche (*Technical Meeting, TM*);
- discussione e approvazione in sede di riunioni delle Autorità Competenti (*Competent Authority, CA*);
- consultazione pubblica via Internet (della Direzione Generale Ambiente della Commissione: *Directorate General for the Environment, DG ENV*);
- revisione dei commenti (*Joint Research Centre – European Commission, JRC-EC*);
- pubblicazione e applicazione.

Al momento sono allo studio, o in corso di definizione, numerosi documenti che coprono diverse aree tematiche fondamentali nella valutazione dei biocidi. In particolare, le nuove linee guida in corso di preparazione riguardano:

- valutazione dell'efficacia per i disinfettanti (prodotti tipo 2; 1-4), i preservanti del legno (prodotto tipo 8), gli insetticidi e i repellenti e attrattivi (prodotti tipo 18 e 19);
- valutazione del rischio per gli effetti locali (*Local Risk Assessment Working Group*);
- valutazione del rischio attraverso la dieta (*Dietary Risk Assessment Working Group, DRAWG*);
- valutazione dei sottoprodotti che si formano durante il trattamento per la disinfezione (*Disinfection by product*);
- valutazione della tossicità delle miscele (*Mixture toxicity assessments*).

In tale contesto si inserisce anche l'attività del gruppo di esperti coordinato dalla Commissione Europea che si occupa di esposizione umana (*Human Exposure Expert Group, HEEG*). L'HEEG sta lavorando alla redazione di alcuni documenti di orientamento che hanno come obiettivo quello di chiarire eventuali problematiche riscontrate durante le discussioni a livello tecnico (TM), laddove le Autorità Competenti presentano le conclusioni raggiunte nella valutazione dei principi attivi a loro assegnati. Tali documenti guida si pongono anche l'obiettivo di armonizzare quanto più possibile l'approccio della valutazione soprattutto nell'ottica dell'autorizzazione dei prodotti e nella richiesta di mutuo riconoscimento. I documenti dell'HEEG in corso di finalizzazione sono:

- *PT6 – worst-case human exposure scenario*;
- *Model for immersion of hands into liquids*;
- *Default parameter values for individuals*;
- *Development of Human exposure Scenario documents (HESD; PT 1-4)*;
- *Brush painting of wood preservatives*;
- *Use of Links et al. study for PT21*.

Impatto del nuovo Regolamento (UE) 528/2012

Il Regolamento (UE) 528/2012 avrà un impatto immediato nella valutazione dei principi attivi i cui fascicoli verranno presentati a partire dalla data di applicazione del 1° settembre 2013. Pertanto, alcune delle linee guida finora adottate non saranno più valide poiché verranno sostituite da nuovi documenti allo scopo di implementare i requisiti previsti dal BPR. Per le stesse ragioni anche alcuni documenti inerenti la valutazione dei prodotti verranno sostituiti. In particolare, le *Technical Notes for Guidance* (TNsG) sui principi attivi che non saranno più applicate sono:

- *TNsG on Data Requirements IIA*;
- *TGD (Technical Guidance Document) on risk assessment*;
- *TNsG on Annex I inclusion*;
- *TNsG on Human Exposure*;
- *TNsG on Preparation of Dossiers and Study evaluation*.

Altresì, le TNsG per i prodotti biocidi che non saranno più valide risultano:

- *TNsG on Data Requirements IIIA*;
- *Guidance on data waving (Tasks 2, 8, 30, 31, 32)*;
- *TNsG on Product Evaluation*;
- *Product Evaluation Manual*;
- *Guidance related to product Authorization*;
- *TGD on risk assessment*.

Pertanto, ai fini dell'implementazione del BPR, la Commissione Europea ha istituito dei gruppi di lavoro (*Biocidal Implementation Projects*, BIP) il cui obiettivo è quello di aggiornare e o sostituire le linee guida esistenti alla luce dei requisiti introdotti dalla nuova normativa (Tabella 2).

Tabella 2. Linee guida in fase di revisione per l'implementazione del BPR

BIP 6 project	Area tematica
6.1	<i>Data requirements</i>
6.2	<i>Data Waving</i>
6.3	<i>Technical equivalence</i>
6.4	<i>(BPD) Annex I inclusion</i>
6.5	<i>Product Authorisation</i>
6.6	<i>Common Principles</i>
6.7	<i>Cumulative and synergistic effects</i>

Ai BIP partecipano la DG ENV e l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (*European Chemical Agency*, ECHA) in qualità di coordinatori, insieme ai rappresentanti delle Autorità Competenti e dell'Industria che invece vi prendono parte su base volontaria. I gruppi di lavoro che si occupano di predisporre le linee guida con una ricaduta immediata sulle procedure di autorizzazione dei prodotti hanno già avviato la propria attività nel corso del 2012. Questo poiché la Commissione Europea vorrebbe garantire l'approvazione delle linee guida, considerate più sensibili ai fini dell'immissione sul mercato dei prodotti, prima della data di applicazione del BPR (1° settembre 2013). In particolare, i progetti relativi alla revisione della linea guida sui dati da presentare sia per il principio attivo che per il prodotto (BIP 6.1 *Data*

requirements) e quella sulla valutazione dell'equivalenza tecnica (BIP 6.3 *Technical equivalence*) si stima che verranno approvate entro tale termine.

Per quanto concerne invece la valutazione dei principi attivi per i quali è già stato presentato un fascicolo secondo le disposizioni della Direttiva Biocidi, il Regolamento stabilisce una serie di misure transitorie. Tra cui all'art. 90 (2) si dispone che:

“Le domande presentate ai fini della direttiva 98/8/CE la cui valutazione da parte degli Stati Membri (...) non è stata completata entro il 1° settembre 2013 sono valutate dalle autorità competenti, conformemente alle disposizioni del presente regolamento e, quando pertinente, del Regolamento (CE) n. 1451/2007. Tale valutazione è effettuata sulla base delle informazioni fornite nel fascicolo presentato a norma della direttiva 98/8/CE. Se dalla valutazione emergono motivi di preoccupazione connessi all'applicazione delle disposizioni del presente regolamento, non comprese nella direttiva 98/8/CE, il richiedente ha la possibilità di fornire informazioni aggiuntive. (...) L'Agenzia è responsabile anche di coordinare il processo di valutazione dei fascicoli presentati ai fini della direttiva 98/8/CE la cui valutazione non è stata completata entro il 1° settembre 2013 e agevola la preparazione della valutazione offrendo supporto tecnico e organizzativo agli Stati Membri e alla Commissione a partire dal 1° gennaio 2014 (...).”

Inoltre, il Regolamento (art. 7, 8, 9) indica i criteri per l'approvazione dei principi attivi e la loro inclusione in Allegato I (o “Lista dell'Unione”). In particolare, per quanto concerne la presentazione e convalida delle domande, l'art. 7 prevede che:

“Il richiedente presenta la domanda di approvazione di un principio attivo, o la richiesta di modifica successiva delle condizioni di approvazione di un principio attivo, all'Agenzia, comunicandole il nome dell'autorità competente dello Stato Membro che propone per la valutazione della domanda e confermando per iscritto che tale autorità competente accetta di effettuare la valutazione. Detta autorità competente è l'autorità di valutazione competente”.

In seguito l'ECHA informa il richiedente delle tariffe da pagare entro 30 giorni ai sensi dell'art. 80(1). In caso di parere favorevole, l'ECHA informa il richiedente e l'autorità di valutazione competente dell'avvenuta accettazione della domanda, e contestualmente invia il codice unico di identificazione.

Entro 30 giorni dall'accettazione della domanda da parte dell'ECHA, l'Autorità di valutazione competente convalida la domanda nel caso in cui siano stati trasmessi tutti i dati richiesti per l'approvazione del principio attivo. Dopo aver accolto la domanda, l'Autorità di valutazione competente informa il richiedente delle tariffe da pagare ai sensi dell'art. 80 (2).

Nell'ipotesi in cui la domanda risulti incompleta, l'Autorità Competente comunica al richiedente quali informazioni supplementari debbono essere inviate per la convalida della domanda stessa. Tali informazioni dovranno essere presentate entro 90 giorni al massimo. Dopo 30 giorni dal ricevimento delle nuove informazioni richieste, la domanda dovrà essere convalidata se si ritiene che siano sufficienti o, in caso contrario, verrà respinta e parte della tariffa pagata rimborsata.

Il Regolamento biocidi stabilisce un iter per la valutazione delle domande (fascicoli) analogo a quanto stabilito dalla BPD. Un punto innovativo del BPR è rappresentato dal ruolo attivo dell'ECHA. L'art. 8 concede all'Autorità di Competente 365 giorni per la valutazione della conformità dei dati presentati nella domanda. Al termine di questo periodo, prima che la relazione di valutazione dell'Autorità Competente e le conclusioni in essa contenute, vengano trasmesse all'Agenzia, viene data la possibilità al richiedente di presentare i propri commenti scritti. Il termine per la presentazione di tali commenti è di 30 giorni, terminati i quali l'Autorità di valutazione competente invia all'ECHA il proprio rapporto di valutazione. Eventuali

informazioni supplementari possono essere richieste anche durante la valutazione e dovranno essere inviate entro 180 giorni al massimo, durante tale periodo il processo viene sospeso.

Una volta trasmesso all'Agenzia il rapporto di valutazione, l'ECHA ha 270 giorni per preparare e inviare alla Commissione Europea un proprio parere sulle conclusioni raggiunte dall'Autorità di valutazione competente in merito al principio attivo in esame.

In caso di approvazione di un principio attivo la Commissione Europea redige un Regolamento che risulta essere immediatamente operativo e applicabile su tutto il territorio dell'Unione Europea ("obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati Membri", Trattati di Roma). È questa una delle novità introdotte dal BPR rispetto al passato, quando l'inclusione in Allegato I(A) di un principio attivo avveniva attraverso una Direttiva, atto legislativo che, per poter entrare in vigore, doveva essere recepito dai singoli Stati Membri. Nel Regolamento di approvazione del principio attivo viene indicato oltre al nome del principio attivo stesso anche le condizioni in base alle quali è stato valutato e che hanno portato a identificarne un uso sicuro. Inoltre, viene riportata sia la data di approvazione che di scadenza della stessa. In caso di non approvazione della sostanza nell'elenco dell'Unione, viene votata e adotta una Decisione di esecuzione.

Il BPR prevede che venga rivista anche la struttura dei gruppi di lavoro e dei comitati legislativi che operano in ambito biocidi. In particolare, le riunioni tecniche (*Biocides Technical meeting*), attualmente organizzate dal Centro Comune di Ricerca (*Joint Research Centre; JRC-COM*), verranno sostituiti da Working Group (WG) suddivisi per aree tematiche:

- *WG1 - General* che si occuperà di affrontare gli aspetti connessi all'efficacia, identità, proprietà chimico-fisiche e metodi di analisi;
- *WG2 - Human health* per gli aspetti legati alla tossicità e all'esposizione umana;
- *WG3 - Environment* per la parte ambientale.

Inoltre, le riunioni delle Autorità Competenti sui biocidi, oggi presiedute dalla Direzione Generale Ambiente della Commissione (DG ENV), verranno sostituite dai *Biocidal Products Committee* (BPC). Le riunioni dei WG e dei BPC verranno organizzate e coordinate dall'ECHA.

Bibliografia

1. Europa. Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e Consiglio del 16 febbraio 1998, relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L123/1, 24/4/98.
2. Europa. Direttiva 2009/107/CE del Parlamento Europeo e Consiglio del 16 settembre 2009 recante modifica della direttiva 98/8/CE, relativa all'immissione sul mercato dei biocidi, per quanto riguarda l'estensione di determinati periodi di tempo. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 262/40, 6/10/2009.
3. Europa. Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento Europeo e Consiglio del 22 maggio 2012 relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 167/1, 27/6/2012.
4. Italia. Decreto legislativo 25 febbraio 2000, n. 174. Attuazione della direttiva 98/8/CE in materia di immissione sul mercato di biocidi. *Gazzetta Ufficiale* n. 149 - *Supplemento ordinario* n. 101, 28/6/2000.
5. Europa. Regolamento (CE) n. 1896/2000 della Commissione del 7 settembre 2000 concernente la prima fase del programma di cui all'articolo 16, paragrafo 2, della direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio sui biocidi. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 228/6, 8/9/2000.
6. Europa. Regolamento (CE) n. 2032/2003 della Commissione del 4 novembre 2003 relativo alla seconda fase del programma decennale di cui all'articolo 16, paragrafo 2, della direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa all'immissione sul mercato dei biocidi, e recante

modificazione del regolamento (CE) n. 1896/2000. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L307/1, 24/11/2003.

7. Europa. Regolamento (CE) n.1451/2007 della Commissione del 4 dicembre 2007 concernente la seconda fase del programma di lavoro decennale di cui all'articolo 16, paragrafo 2, della direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L325/3, 11/12/2007.

PRODOTTI BIOCIDI: AUTORIZZAZIONE E MUTUO RICONOSCIMENTO

Francesca Roberti, Daniela Gigante
 Direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure,
 Ministero della Salute, Roma

Il presente lavoro si propone, a distanza di un anno dal precedente, di fornire una panoramica circa le novità e le problematiche riscontrate nell'ultimo anno di lavoro, in merito alla situazione dei principi attivi ma soprattutto dell'autorizzazione dei prodotti biocidi.

I principi attivi

Attualmente* sono state pubblicate le direttive di inclusione nell'Allegato I della Direttiva 98/8/CE (1) per 61 principi attivi. Nella Figura 1 è riportato l'andamento dell'attività comunitaria di inclusione dei principi attivi, ponendo in relazione il loro numero con la data di inclusione.

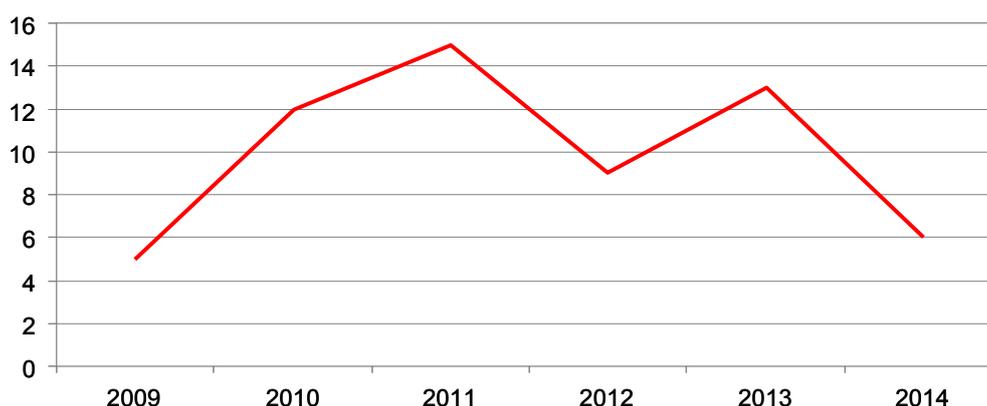


Figura 1. Numero di principi attivi inclusi negli anni nell'Allegato I della Direttiva 98/8/CE

Di questi principi attivi, ne risultano iscritti 25 per il PT (*Product Type*) 8 (preservanti per il legno), 1 per il PT 12 (slimicidi), 14 per il PT 14 (rodenticidi), 16 per il PT 18 (insetticidi) e 5 per il PT 19 (insettopellenti), come riportato nella Figura 2. Questa situazione è in accordo con la distribuzione delle categorie di prodotto stabilite nelle liste di revisione del programma comunitario (2).

* I dati presentati in questo paragrafo e nel successivo sono aggiornati al 2 novembre 2012

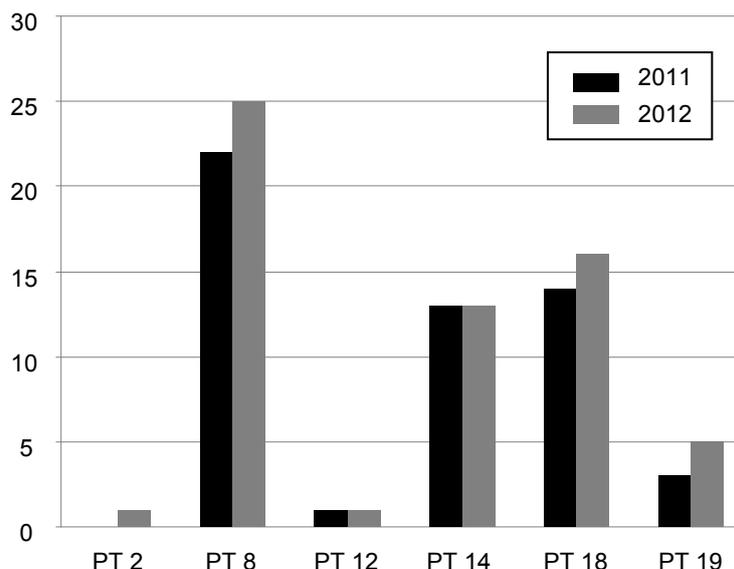


Figura 2. Sostanze incluse negli Allegati I e I(A) della Direttiva 98/8/CE per i PT relativi

Peraltro risulta che la maggioranza dei principi attivi (92%) provenga dalla revisione comunitaria, mentre solo l'8% si riferisce a principi attivi nuovi.

Considerando comunque il lavoro in corso della revisione comunitaria, si rileva che sono in valutazione circa 650 combinazioni principio attivo/PT, fatto questo che induce a prevedere una difficoltà sostanziale nel rispetto delle tempistiche previste per la fine della revisione comunitaria (maggio 2014). In considerazione di tale difficoltà, a livello europeo si sta decidendo sullo spostamento della scadenza del programma di revisione a maggio 2024.

I prodotti biocidi

Sono stati autorizzati finora 54 prodotti biocidi, ai sensi del DL.vo n. 174/2000 (3), di cui 40 oggetto di una prima autorizzazione nazionale, 13 autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento di una autorizzazione e 1 con mutuo riconoscimento di una registrazione (prodotto a basso rischio).

Attualmente sono state ricevute dal Ministero della Salute circa 373 domande totali, di prima autorizzazione e di mutuo riconoscimento di prodotti biocidi contenenti principi attivi in Allegato I e I(A), delle quali il 37% si riferisce a domande di prima autorizzazione nazionale, l'11% a domande di mutuo riconoscimento e il 52% a comunicazioni (lettere di intenti) su futuri mutui riconoscimenti (Figura 3).

Si rileva per ora una netta prevalenza di domande per l'autorizzazione di prodotti biocidi contenenti principi attivi rodenticidi (Figure 4 e 5) e, per quanto riguarda i mutui riconoscimenti, anche di preservanti per il legno (Figura 5).

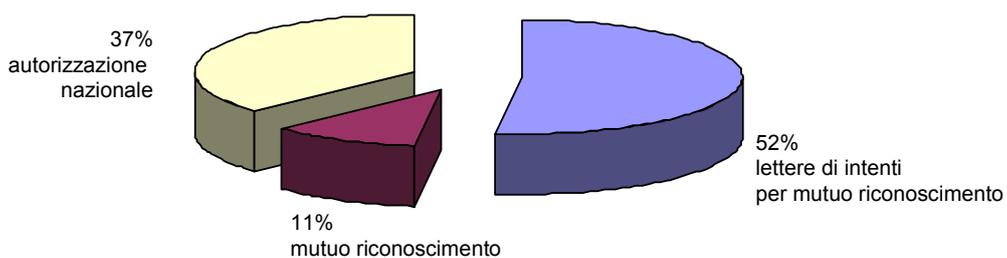


Figura 3. Domande (%) ricevute dal Ministero della Salute per i prodotti biocidi (al 2012)

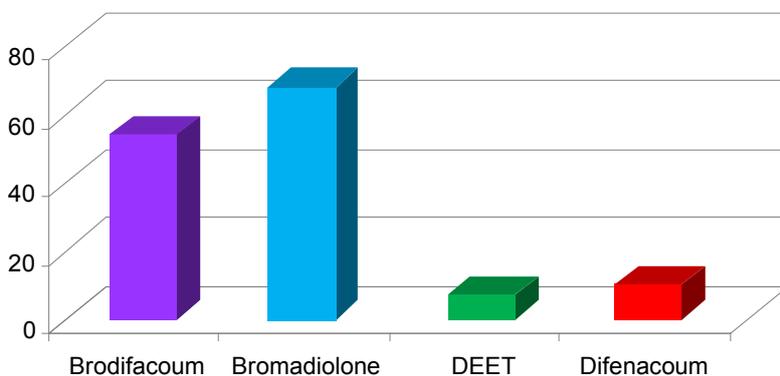


Figura 4. Domande di autorizzazione dei prodotti in funzione dei principi attivi (al 2012)

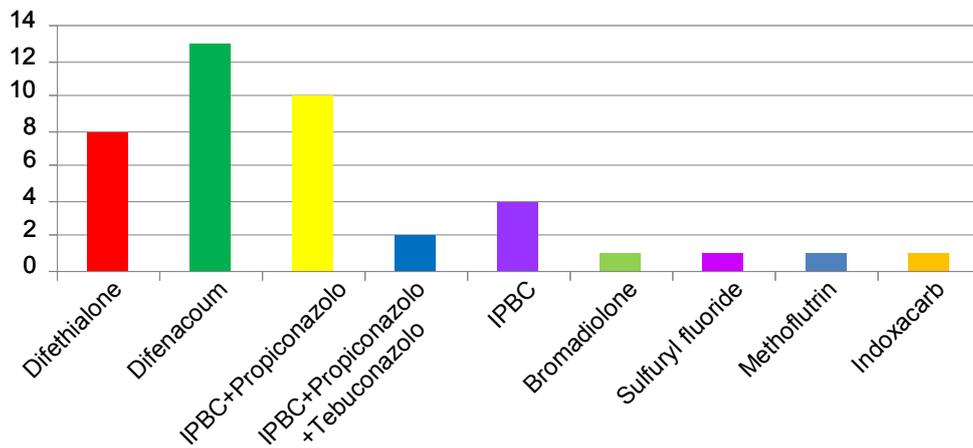


Figura 5. Domande di mutuo riconoscimento per principio attivo (al 2012)

Il numero delle inclusioni di principi attivi (inteso come entrata in vigore delle stesse), la loro larga diffusione e le tempistiche relative fanno prevedere a breve un incremento notevole di domande di autorizzazione e mutuo riconoscimento di prodotti biocidi.

Problematiche connesse con l'autorizzazione dei prodotti biocidi: il periodo di transizione

Tra le problematiche riscontrate durante l'attuazione delle nuove procedure, riveste sempre notevole rilevanza l'applicazione della procedura prevista dal cosiddetto "Post-Annex I", cioè la gestione degli adempimenti previsti per i prodotti ad attività biocida già presenti sul mercato italiano, prevalentemente come Presidi Medico Chirurgici (PMC) ma anche come Prodotti di Libera Vendita (PLV), ossia venduti senza specifica autorizzazione, a seguito dell'inclusione dei principi attivi in essi contenuti.

In particolare si ribadisce che i titolari di autorizzazioni di PMC (4, 5), nel momento dell'inclusione del/dei principio/i attivo/i negli allegati della 98/8/CE, devono obbligatoriamente presentare una nuova richiesta di autorizzazione per il prodotto biocida, accompagnata dalla documentazione prevista dal DL.vo n. 174/2000, entro le scadenze indicate nei decreti di recepimento delle direttive di inclusione. In mancanza di tale domanda il prodotto PMC andrà a revoca sei mesi dopo tale data e saranno concessi ulteriori sei mesi per lo smaltimento scorte. Per quanto riguarda i prodotti venduti senza specifica autorizzazione (PLV), non ricadenti nella norma dei PMC, questi dovranno uscire dal mercato con analoghe tempistiche e gli obblighi per i responsabili sono identici a quelli precedentemente indicati.

Il prodotto presente sul mercato deve avere la composizione identica a quella del biocida di cui si chiede l'autorizzazione, almeno per ciò che riguarda il principio attivo. Sono consentite variazioni sui coformulanti. Inoltre con una singola domanda di autorizzazione è possibile supportare il mantenimento in commercio di un solo PMC o di un PLV (il rapporto tra prodotto in commercio e prodotto biocida deve essere di tipo 1:1).

Le autorizzazioni dei PMC difesi con tale procedura saranno sottoposte a revoca con le tempistiche stabilite nel decreto di autorizzazione dei prodotti biocidi che prenderanno il loro posto sul mercato.

È opportuno evidenziare alcuni elementi in merito alle procedure di autorizzazione, che sono stati anche oggetto di numerosi quesiti da parte delle Aziende al Ministero della salute, soprattutto per quanto riguarda le disposizioni che si distinguono dalle procedure inerenti ai PMC:

- una differenza importante da tenere presente, al fine di presentare una istanza corretta, riguarda il fatto che mentre un PMC ha lo stesso numero di registrazione per più forme dello stesso prodotto (es. pasta, pellet, blocchi), un prodotto biocida otterrà un diverso numero di autorizzazione per più forme dello stesso prodotto (es. pasta, pellet, blocchi);
- a differenza di quanto previsto per i PMC, per i prodotti biocidi non sarà prevista una procedura di autorizzazione delle officine di produzione, anche se sarà previsto un obbligo dei titolari delle officine di produzione per quanto riguarda la detenzione di documentazione inerente il processo produttivo, come riportato nel prossimo paragrafo;
- un clone di un prodotto biocida può essere autorizzato solo se il titolare dichiara che il prodotto biocida, fabbricato nei siti di produzione proposti, risulta identico al prodotto capostipite in relazione alle caratteristiche descritte nel dossier e che il metodo di produzione è identico a quello del prodotto di riferimento.

Strumenti a disposizione e criticità riscontrate

Sul sito del Ministero della Salute sono stati messi recentemente a disposizione diversi strumenti (linee guida, modelli, note esplicative) per orientare i richiedenti nella presentazione delle domande relative ai prodotti biocidi (<http://www.salute.gov.it/biocidi/biocidi.jsp>).

Analogamente il sito della Commissione Europea è stato aggiornato con linee guida elaborate in ambito comunitario e approvate da tutti gli Stati in merito a questioni procedurali e tecniche per agevolare il lavoro degli Stati Membri (<http://ec.europa.eu/environment/biocides/index.htm>)

In particolare si segnala il documento *Technical Notes for guidance PA&MRFG* (6), che rappresenta una guida utile per coloro che intendono presentare agli Stati Membri domande di autorizzazione e di mutuo riconoscimento. All'interno di questa linea guida, si segnalano dei documenti relativi alle autorizzazioni provvisorie, alle formulazioni quadro, alle lettere di accesso, all'applicabilità dei principi delle Buone pratiche di laboratorio.

In generale, sebbene si evidenzia uno sforzo tra tutti gli Stati Membri per condividere procedure e problematiche in merito all'autorizzazione di prodotti biocidi (con la costituzione ad esempio di Gruppi di lavoro permanenti all'interno dei lavori delle Autorità Competenti) c'è comunque da rilevare una difformità nell'applicazione della norma, una difficoltà nel rispetto delle tempistiche stabilite dalle direttive di inclusione nonché un diverso approccio a problematiche tecniche.

Dalla Direttiva 98/8/CE al Regolamento (UE) n. 528/2012

Il Regolamento n. 528/2012/UE (7) sui prodotti biocidi, che sostituisce la Direttiva 98/8/CE, entrerà in vigore il 1° settembre 2013 e apporterà sostanziali modifiche rispetto a molte delle attuali procedure, introducendo diverse novità significative.

La prima fondamentale modifica riguarda la definizione di prodotto biocida, che introduce i concetti di sostanze generate *in situ* e di articoli trattati. Questi ultimi in particolare costituiscono una vera novità in quanto precedentemente non ricadevano nel campo di applicazione della norma sui biocidi.

Nell'ambito della definizione di biocidi, sostanziali appaiono anche alcune modifiche dell'elenco dei *Product Types* (PT), prima fra tutte l'eliminazione del PT 20 (preservanti per gli alimenti e i mangimi) previsto nella Direttiva 98/8/CE. Negli altri casi si tratta prevalentemente di estensioni di casistiche o di definizioni di usi, spesso definiti già nel Manuale delle decisioni, che meglio fanno comprendere il campo di applicazione.

Un'altra modifica sostanziale è rappresentata dalla eliminazione del concetto di "formulazione quadro" sostituito da quello di "famiglia di biocidi". La norma in questo caso intende semplificare le disposizioni e permettere alle Aziende, a parità di tutela della salute e dell'ambiente, di usufruire di uno strumento efficace per facilitare le autorizzazioni laddove le caratteristiche dei componenti dei prodotti appartenenti alla stessa famiglia di biocidi siano state adeguatamente valutate nei range previsti. Ad esempio, se in uno Stato Membro è stata autorizzata una famiglia di biocidi, il titolare dell'autorizzazione può fare una notifica trenta giorni prima dell'immissione sul mercato di un prodotto appartenente alla stessa famiglia.

Per quanto riguarda il sistema autorizzativo la novità più rilevante è data dal fatto che accanto alle autorizzazioni nazionali, in cui uno Stato Membro autorizza la messa a disposizione di un prodotto, sono state previste le autorizzazioni dell'Unione, cioè autorizzazioni

centralizzate a livello europeo con le quali la Commissione concede la messa a disposizione di un prodotto sull'intero territorio dell'Unione.

In questo tipo di procedura, come in molte altre attività relative a prodotti biocidi, il regolamento 528/2012 attribuisce all'agenzia europea per le sostanze chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA) un ruolo di rilievo, anche con lo spostamento di competenze che al momento sono assunte dalla Commissione Europea.

Altre novità a proposito di procedure autorizzative sono le procedure semplificate per le sostanze considerate a basso rischio e inserite nell'Allegato I del regolamento, la possibilità di mutuo riconoscimento in parallelo o in sequenza, la licenza di commercio parallelo, la procedura per l'autorizzazione di prodotti identici o cloni.

Sul piano dei controlli il regolamento prevede, come del resto la Direttiva 98/8/CE, che gli Stati Membri adottino le disposizioni necessarie per controllare che i prodotti biocidi immessi sul mercato siano rispondenti a quanto prevede la norma. In tale ambito il regolamento introduce delle novità sia per gli Stati Membri che per i fabbricanti. In particolare gli Stati Membri devono effettuare dei controlli ufficiali, i cui risultati devono essere trasmessi alla Commissione Europea ogni cinque anni, non più ogni tre anni, come previsto dalla Direttiva 98/8/CE.

Nell'ambito di questi controlli ufficiali, i fabbricanti devono tenere a disposizione delle Autorità la documentazione relativa al processo di fabbricazione, in formato cartaceo o elettronico, necessaria ai fini della qualità e sicurezza del biocida da immettere sul mercato e provvedono a conservare campioni dei lotti di produzione. La documentazione comprende almeno:

- a) le schede di dati di sicurezza e le specifiche dei principi attivi e degli altri ingredienti utilizzati per la fabbricazione del biocida;
- b) la documentazione delle varie operazioni di fabbricazione compiute;
- c) i risultati dei controlli di qualità interni;
- d) l'identificazione dei lotti di produzione.

Un'ulteriore novità prevista dal regolamento consiste nel riferimento alla Direttiva 2009/128/CE (8), sull'uso sostenibile dei pesticidi, inizialmente applicata ai prodotti fitosanitari ma in futuro applicabile anche ai prodotti biocidi. Le misure relative dovranno essere adottate al fine di ridurre i rischi posti dai biocidi alla salute umana, alla salute animale e all'ambiente, e dovranno essere riportate dalla Commissione Europea in un report entro il 18 luglio 2015. Tale relazione dovrà prevedere tutte le misure per ridurre al minimo l'uso dei biocidi, oltre ad esaminare gli approcci più efficaci per monitorare l'uso dei biocidi, lo sviluppo e l'applicazione di principi di gestione integrata dei parassiti in relazione all'uso di biocidi, i rischi posti dall'uso dei biocidi in ambienti specifici (scuole, luoghi di lavoro, asili, luoghi pubblici, case di riposo o in prossimità di acque superficiali o sotterranee) e l'eventuale necessità di misure aggiuntive per ovviare a tali rischi nonché il contributo che una migliore efficienza delle apparecchiature utilizzate per l'applicazione dei biocidi potrebbe dare all'uso sostenibile. Se si evidenzieranno situazioni di criticità, queste valutazioni potranno portare all'adozione di specifici provvedimenti legislativi.

Bibliografia

1. Europa. Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 febbraio 1998 relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale della Comunità europea* n. L 123, 24/4/1998.
2. Europa. Regolamento (CE) n. 1451/2007 della Commissione del 4 dicembre 2007, concernente la seconda fase del programma di lavoro decennale di cui all'articolo 16, paragrafo 2, della direttiva

- 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* n. L 325, 11/15/2007.
3. Italia. Decreto legislativo 25 febbraio 2000, n. 174 recante "Attuazione della direttiva 98/8/CE in materia di immissione sul mercato di biocidi". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 149– *Supplemento ordinario* n. 101, 28/6/2000.
 4. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 6 ottobre 1998, n. 392, "Regolamento recante norme per la semplificazione dei procedimenti di autorizzazione alla produzione ed all'immissione in commercio di presidi medico-chirurgici, a norma dell'articolo 20, comma 8, della legge 15 marzo 1997, n. 59". *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 266, 13/11/1998.
 5. Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute. Provvedimento 5 febbraio 1999 "Approvazione dei requisiti della domanda e relativa documentazione da presentare ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed alla variazione di autorizzazioni già concesse per i presidi medico-chirurgici (PMC). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 34, 11/2/1999.
 6. European Commission - Directorate-General Environment. *Technical Notes for Guidance Notes for guidance to applicants for product authorisation and mutual recognition*. Brussels: European Commission; 2012. (PA&MRFG).
 7. Europa. Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012 in merito alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 167/1, 27/6/2012.
 8. Europa. Direttiva 2009/128/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 21 ottobre 2009, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria ai fini dell'utilizzo sostenibile dei pesticidi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 309, 24/11/2009.

MUTUO RICONOSCIMENTO DI RODENTICIDI CONTENENTI SOSTANZE ANTICOAGULANTI: LA LINEA GUIDA DELLE AUTORITÀ COMPETENTI

Renato Cabella

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

I rodenticidi sono prodotti biocidi destinati al controllo di ratti, topi od altri roditori (*Product Type*, PT14).

I rodenticidi anticoagulanti sono i più impiegati e il loro uso viene considerato con particolare attenzione nell'ambito della strategia di controllo dei roditori e di tutela della salute pubblica. In particolare, i rodenticidi anticoagulanti di seconda generazione presentano un rischio per bambini, animali non bersaglio e ambiente e la loro inclusione nell'Allegato I della Direttiva 98/8/CE è unicamente giustificata dalla necessità di tutelare la salute pubblica e dalla mancanza di accertate alternative altrettanto efficaci e meno dannose per l'ambiente.

Le direttive di inclusione dei rodenticidi contengono disposizioni specifiche volte a limitare il rischio di esposizione primaria e secondaria per l'uomo e per gli animali non bersaglio nonché gli effetti a lungo termine sull'ambiente. Tuttavia, gli Stati Membri non sono stati in grado di armonizzare le misure di mitigazione del rischio che sono state quindi rinviate alle procedure di autorizzazione nazionale dei prodotti biocidi.

In questo contesto, le Autorità Competenti degli Stati Membri hanno richiesto il parere della Commissione Europea in merito alla corretta interpretazione dell'art. 4 della Direttiva 98/8/CE (1), che regola il mutuo riconoscimento delle autorizzazioni dei biocidi.

Nel maggio 2012 è stata approvata dalle Autorità Competenti degli Stati Membri una linea guida sul mutuo riconoscimento dei rodenticidi anticoagulanti (2).

Linea guida sul mutuo riconoscimento di rodenticidi anticoagulanti

La linea guida prende in considerazione quattro diversi scenari, identificati dalle Autorità Competenti, e fornisce per ciascuno di queste apposite raccomandazioni.

– Scenario 1: estensione dell'area d'impiego

Questo scenario prevede che l'Autorità Competente dello Stato Membro di riferimento (*Reference Member State*, Ref-MS) conceda un'autorizzazione limitata ad una particolare area (es. solo uso interno) e che il richiedente chieda all'Autorità Competente interessata (*Competent Member State*, CMS) di autorizzare il mutuo riconoscimento del prodotto e di estendere l'area d'impiego dello stesso (es. uso esterno).

Si raccomanda al CMS di riconoscere l'autorizzazione del prodotto rilasciata dal Ref-MS e di trattare l'estensione dell'area di impiego come una modifica dell'autorizzazione sottoposta contestualmente alla richiesta di mutuo riconoscimento.

L'impresa dovrebbe essere informata immediatamente evitando ogni ritardo dovuto alle procedure necessarie per la modifica.

– *Scenario 2: limitazione dell'area d'impiego*

Questo scenario prevede che l'Autorità Competente del Ref-MS conceda un'autorizzazione per una particolare area d'impiego (es. uso interno ed esterno) e che il CMS intenda autorizzare il mutuo riconoscimento del prodotto limitando l'area d'impiego dello stesso (es. solo uso interno).

Si raccomanda al CMS di contattare immediatamente l'impresa proponendo la richiesta di limitazione. Nel caso in cui l'impresa accetti la modifica, il CMS dovrebbe procedere rapidamente al rilascio del mutuo riconoscimento di una parte della prima autorizzazione. Nel caso in cui l'impresa non intenda limitare l'area d'impiego, si raccomanda al CMS di verificare se viene stabilita una delle condizioni di cui all'art. 4, paragrafo 2, lettere a), b), e c) della direttiva (riconoscimento reciproco delle autorizzazioni).

In caso positivo, il CMS può limitare l'area d'impiego assicurando il rispetto dell'art. 5 della direttiva (condizioni per il rilascio dell'autorizzazione), poiché le istruzioni per l'uso costituiscono una delle condizioni di cui all'art. 20, paragrafo 3.

In caso negativo, il CMS deve notificare alla Commissione e agli altri Stati Membri la sua proposta di limitazione dell'autorizzazione in accordo con quanto stabilito dall'art. 4, paragrafo 4, della direttiva.

– *Scenario 3: estensione all'uso non professionale, altro organismo bersaglio o altra taglia*
Questo scenario prevede che il Ref-MS autorizzi solo l'uso professionale o solo per il controllo dei ratti o altre taglie. L'impresa chiede al CMS il mutuo riconoscimento e l'autorizzazione del prodotto anche per l'uso non professionale, per il controllo dei topi o per taglie diverse.

Lo Scenario 3 è da considerarsi simile allo Scenario 1 e viene trattato nello stesso modo. (l'estensione viene trattata come una modifica dell'autorizzazione sottoposta contestualmente alla richiesta di mutuo riconoscimento).

– *Scenario 4: limitazione all'uso professionale, altro organismo bersaglio o altra taglia*

In questo caso il Ref-MS autorizza sia l'uso professionale che non professionale o per il controllo di ratti e topi e il CMS vuole limitare l'uso del prodotto ai soli professionisti o limitare il controllo ai soli topi, limitare l'uso per il controllo dei ratti ai soli professionisti, limitare la taglia del prodotto.

Nel caso in cui l'impresa accetti le limitazioni proposte il CMS può procedere al rilascio del mutuo riconoscimento di una parte della prima autorizzazione.

Nel caso in cui il richiedente non sia favorevole, il CMS non può ricorrere all'art. 4, paragrafo 2, della direttiva (riconoscimento reciproco delle autorizzazioni) in quanto le categorie di utilizzatori, gli organismi bersaglio e le taglie non rientrano tra le condizioni previste.

Di conseguenza, il CMS dovrà notificare la proposta di limitazione alla Commissione e ai Stati Membri in accordo con quanto stabilito dall'art. 4, paragrafo 4, della direttiva.

Rifiuti o limitazioni al mutuo riconoscimento

Le notifiche devono contenere un documento esplicativo riportante la denominazione e le caratteristiche del prodotto e le motivazioni che giustificano la richiesta di rifiuto o limitazione dell'autorizzazione in accordo con l'articolo 4, paragrafo 4, della Direttiva Biocidi.

Nel caso in cui venga proposta una limitazione, il CMS è tenuto ad indicare chiaramente in quali aspetti la proposta di autorizzazione differisca dalla prima autorizzazione.

Una volta ricevuta la proposta, la Commissione concede un periodo di 90 giorni ai Stati Membri e al richiedente per presentare eventuali osservazioni.

La Commissione si impegna ad inserire la proposta nell'agenda delle *Technical Notes for guidance PA&MRFG* (3), ad informare il meeting delle Autorità Competenti e ad invitare il richiedente a partecipare.

Al termine dei 90 giorni, la Commissione prepara un progetto di decisione.

Se le misure di mitigazione del rischio adottate dal Ref-MS e dal CMS sono adeguatamente giustificate, i Stati Membri possono adottare le misure previste. In caso contrario, la proposta di decisione della Commissione dovrà imporre l'armonizzazione delle misure.

In attesa della decisione della Commissione, la procedura di autorizzazione presso il CMS dovrebbe essere sospesa.

Bibliografia

1. Europa. Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 febbraio 1998 relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 123, 24/4/1998.
2. European Commission, Directorate General Environment. *Guidance note endorsed by competent authorities for biocidal products - Mutual recognition of rodenticides with anticoagulants*. Brussels: European Commission; 2012. (CA-May12-Doc.11.6)
3. European Commission - Directorate-General Environment. *Technical Notes for Guidance Notes for guidance to applicants for product authorisation and mutual recognition*. Brussels: European Commission; 2012. (PA&MRFG).

VALUTAZIONE DELL'EQUIVALENZA TECNICA NELL'AUTORIZZAZIONE DEI PRODOTTI BIOCIDI

Lucilla Cataldi

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa

Il Regolamento (UE) n. 528/2012 (*Biocidal Products Regulation, BPR*) (1) introduce una serie di novità in materia di equivalenza tecnica nel contesto specifico dell'autorizzazione dei prodotti biocidi.

Diversamente dal quadro normativo della Direttiva 98/8/CE (2), l'equivalenza tecnica compare esplicitamente nel testo giuridico, tra le considerazioni iniziali sulla base delle quali il Parlamento europeo e il Consiglio dell'Unione Europea hanno adottato il nuovo regolamento e tra le definizioni date al capo I (Ambito di applicazione e definizioni). Al punto 51, si prende atto dell'opportunità di stabilire norme in materia di equivalenza tecnica per determinare, laddove necessario, la similarità tra fonti diverse di uno stesso principio attivo. Il concetto è ripreso e ampliato nell'art. 3 comma 1, dove l'equivalenza tecnica è descritta come:

“la similarità, in termini di composizione chimica e profilo di pericolosità, di una sostanza prodotta da una fonte diversa dalla fonte di riferimento o dalla stessa fonte di riferimento ma in seguito a una modifica del processo e/o del luogo di fabbricazione rispetto alla sostanza prodotta dalla fonte di riferimento nei cui riguardi è stata condotta la valutazione dei rischi iniziale”.

Infine, al capo IX art. 54, il regolamento stabilisce le basi per la valutazione dell'equivalenza tecnica relativamente ad un principio attivo approvato. È introdotta una procedura centralizzata a carico dell'Agenzia europea per le sostanze chimiche di Helsinki (*European Chemical Agency, ECHA*) ed è ravvisata la necessità di redigere una linea guida che descriva più in dettaglio gli obblighi previsti e ne faciliti l'adempimento. Il nuovo documento sarà di supporto alle ditte principalmente a livello amministrativo e procedurale. Al contempo fornirà indicazioni sui dati necessari e sui criteri di valutazione. Risulterà pertanto utile anche in contesti diversi da quello dell'autorizzazione dei prodotti, come nel processo di approvazione dei principi attivi, ad esempio nel caso in cui l'inclusione di un principio attivo nell'elenco dell'Unione delle sostanze approvate sia sostenuta da più richiedenti, ciascuno con un proprio fascicolo tecnico. In una situazione del genere, la valutazione dell'equivalenza tecnica, indispensabile ai fini della predisposizione di un rapporto di valutazione combinato, spetterà all'autorità competente dello Stato Membro incaricato della valutazione della sostanza.

Art. 54 del Regolamento (UE) n. 528/2012: le basi per una nuova linea guida

Con il nuovo Regolamento, la stesura di una linea guida sulla valutazione dell'equivalenza tecnica nell'ambito dell'autorizzazione dei prodotti biocidi diventa un vincolo giuridico.

L'art. 54 comma 8 del BPR chiede all'Agenzia di elaborare note tecniche di orientamento intese ad agevolare l'applicazione dell'articolo medesimo. Per ottemperare a tale obbligo, è stato costituito un gruppo di lavoro con esperti dell'ECHA, della Direzione Generale Ambiente (DG ENV) e del Centro Comune di Ricerca (DG JRC) della Commissione Europea, di alcuni Stati Membri e dell'industria. Il progetto è stato denominato *Biocidal Implementation Project* (BIP) 6.3, secondo il sistema di codifica interno dell'Agenzia, ed è articolato in tre fasi distinte:

1. Quella iniziale ha coinvolto principalmente l'ECHA, che ha redatto e sottoposto al vaglio del gruppo di lavoro una bozza preliminare della linea guida. Gli esperti hanno dato il loro apporto con osservazioni e proposte via e-mail o in teleconferenza. Il numero e la portata dei commenti non hanno consentito di revisionare la bozza in tempi rapidi né tantomeno di presentarla al quarto *Technical Meeting* Biocidi del 2012 (TM IV 2012, Arona 26-30 novembre 2012), facendone slittare la distribuzione sul sito di *Communication and Information Resource Centre for Administrations, Businesses and Citizens* (CIRCABC) della Commissione europea a marzo 2013.
2. Nella fase successiva, la bozza revisionata è stata presentata durante la sessione generale del TMI2013 (Varese, 11-15 marzo 2013). Anche gli esperti di quei paesi che non partecipano alle attività del gruppo BIP 6.3 sono stati invitati a fare osservazioni.
3. Nell'ultima fase, anche questa consultiva, la versione finale della linea guida sarà resa disponibile su CIRCABC per 4 settimane, per ulteriori commenti. Solo in mancanza di consenso unanime, il documento sarà discusso al meeting delle Autorità Competenti di maggio 2013.

Ad ogni modo, la nuova linea guida dovrà essere completata e resa disponibile dall'ECHA sul proprio sito entro la data di applicazione del regolamento (1° settembre 2013), per sostituire le *Technical Notes for Guidance (TNsG) on the assessment of technical equivalence of substances regulated under Directive 98/8/EC* (3) a tutt'oggi in uso.

Le informazioni contenute nel documento non costituiranno parere legale e il testo del regolamento rimarrà il solo autentico riferimento giuridico.

La nuova linea guida è destinata a tutti coloro che dal 1° settembre 2013 faranno richiesta all'ECHA perché questa valuti l'equivalenza tecnica ai sensi dell'art. 54 e servirà:

- a facilitare la comprensione dell'articolo medesimo, chiarendo chi deve adempiere agli obblighi che ne derivano e in quali circostanze è necessario farlo;
- a dare dettagli sulla procedura amministrativa, inclusi i format per i vari documenti previsti, in particolare per il rapporto di equivalenza tecnica;
- ad informare sul metodo che l'Agenzia adotterà nel confrontare fonti diverse di un principio attivo approvato (fonte alternativa *versus* fonte di riferimento), agevolando così la raccolta dei dati necessari da parte degli interessati.

Considerazioni generali e scenari

L'art. 54 non descrive le specifiche situazioni in cui è necessario stabilire l'equivalenza tecnica; la nuova linea guida si prefigge di coprire questa lacuna.

Gli obblighi previsti dall'art. 54 devono essere soddisfatti dalle ditte che presentano domanda di autorizzazione all'autorità competente dello Stato Membro di riferimento (autorizzazione nazionale) o all'ECHA (autorizzazione dell'Unione). Esse dovranno richiedere all'Agenzia la valutazione dell'equivalenza tecnica nel caso di *fonti alternative*, ossia quando il principio attivo utilizzato nei prodotti che intendono immettere sul mercato:

- proviene da un fabbricante diverso da quello che ha prodotto la sostanza sottoposta a valutazione ai fini dell'approvazione da parte della Commissione;

- ovvero è dello stesso fabbricante che ha prodotto la sostanza valutata per l'inclusione nella lista dell'Unione dei principi attivi approvati, ma deriva da un diverso stabilimento di produzione (spostamento dello stabilimento o utilizzo di uno o più stabilimenti aggiuntivi) o da un differente processo di fabbricazione (variazione a livello di solventi, reagenti, apparecchiature, processi di purificazione e/o qualità dei materiali di partenza).

L'ECHA dovrà appurare che il principio attivo proveniente da fonte alternativa è comparabile, in termini di composizione chimica e profilo di pericolosità, a quello su cui è stata condotta la valutazione dei rischi per l'inclusione nella lista dell'Unione delle sostanze approvate, così che i prodotti che lo contengono soddisfino i requisiti di sicurezza stabiliti all'art. 19 del BPR. Come in passato, per la valutazione sarà mantenuto un approccio a due livelli.

Le ditte dovranno fare richiesta all'Agenzia perché questa valuti l'equivalenza tecnica della loro fonte alternativa (valutazione di I livello e/o di II livello) necessariamente prima di richiedere l'autorizzazione. La decisione dell'ECHA dovrà difatti accompagnare la domanda di autorizzazione. Poiché nel testo originale del nuovo regolamento la necessità che le fonti alternative siano tecnicamente equivalenti alla fonte valutata non figura tra le condizioni da soddisfare ai fini dell'autorizzazione, durante il meeting delle Autorità competenti di settembre 2012 la Commissione ha proposto di introdurre formalmente tale requisito nell'allegato III del BPR.

Seguono quattro possibili scenari, formulati dai rappresentanti dell'industria del BIP 6.3, in cui l'ECHA dovrà esprimersi in materia di equivalenza tecnica:

- *Scenario 1*

In questo scenario, il richiedente ha partecipato al programma di riesame ed ha sostenuto l'inclusione del principio attivo nella lista delle sostanze approvate. Lo stabilimento di produzione è però diverso da quello in cui è stata ottenuta la sostanza valutata, mentre il processo di fabbricazione non ha subito variazioni. In una situazione del genere si presume che una valutazione di I livello, basata sull'esame dei soli dati analitici, sia sufficiente per concludere che la nuova fonte è tecnicamente equivalente alla fonte di riferimento. Il parere favorevole rilasciato dall'ECHA potrà essere utilizzato dal richiedente stesso (se è lui stesso un formulatore) o da un suo utilizzatore a valle (formulatore) ai fini dell'autorizzazione o della modifica di una autorizzazione già concessa (modifica amministrativa).

- *Scenario 2*

Il secondo scenario è analogo al precedente, ma stavolta la valutazione (di I o di II livello, a discrezione del richiedente) è necessaria a seguito di una variazione del processo di fabbricazione, mentre lo stabilimento in cui il principio attivo è prodotto è immutato.

Nel caso di lievi modifiche nelle specifiche dei materiali di partenza e/o dei solventi impiegati, in realtà potrebbe essere improprio parlare di fonte alternativa, come ad esempio nel caso in cui si ricorra ad un solvente con un grado di purezza maggiore rispetto a quello fino ad allora utilizzato. Nell'impossibilità di dare indicazioni generali a riguardo, la decisione di valutare o meno l'equivalenza tecnica dovrà essere presa caso per caso dall'Agenzia. Si raccomanda pertanto di consultare sempre l'ECHA prima della presentazione delle domande.

- *Scenario 3*

Questo scenario contempla un fabbricante diverso da quello coinvolto nel programma di riesame. Contrariamente a quanto accadeva nei primi due esempi, il richiedente non ha informazioni dettagliate sulla fonte di riferimento, di cui può conoscere soltanto il grado

di purezza minimo e le impurezze rilevanti eventualmente presenti. Si suggerisce pertanto di richiedere in prima istanza la valutazione di I livello. Qualora l’Agenzia non possa trarre conclusioni sull’equivalenza tecnica in base ai soli dati analitici, il richiedente avrà comunque facoltà di presentare all’ECHA una nuova richiesta perché sia condotta una valutazione di II livello.

– Scenario 4

Nell’ultimo scenario si ipotizza che il formulatore voglia cambiare la fonte del principio attivo utilizzato in un suo prodotto già autorizzato oppure che il suo fornitore cambi il processo o il sito di fabbricazione della sostanza. Il formulatore dovrà richiedere la modifica dell’autorizzazione del prodotto, allegando alla domanda il parere (favorevole) dell’Agenzia in merito all’equivalenza tecnica della nuova fonte.

Procedura amministrativa

A partire dalla data di applicazione del BPR, il richiedente dovrà inviare all’Agenzia non solo la richiesta perché sia verificato che la fonte alternativa a cui ricorre sia tecnicamente equivalente alla fonte di riferimento, ma anche un fascicolo tecnico recante le informazioni sull’identità della sostanza, i dati analitici e le informazioni sugli *end-point* ecotossicologici rilevanti per la valutazione. Il dossier dovrà essere generato in formato IUCLID (*International Uniform Chemical Information Database* - Banca dati internazionale per informazioni chimiche uniformi) e trasmesso all’ECHA attraverso la piattaforma Internet dedicata, il Registro per i Biocidi (<https://webgate.ec.europa.eu/env/r4bp2/>). L’operazione sarà soggetta ad una tariffa specifica, diversa a seconda che sia richiesta una valutazione di I livello a seguito dell’utilizzo di un diverso/ulteriore stabilimento di produzione, una valutazione di I livello nel caso di una modifica del processo di fabbricazione o di un diverso fabbricante del principio attivo, oppure una valutazione di II livello.

L’Agenzia convaliderà la richiesta verificando la completezza e invierà la ricevuta attestante l’avvenuto pagamento (Figura 1). Nel caso in cui l’importo dovuto non sia corrisposto entro i 30 giorni previsti, l’agenzia respingerà la richiesta di valutazione, informandone il richiedente stesso e gli Stati Membri.

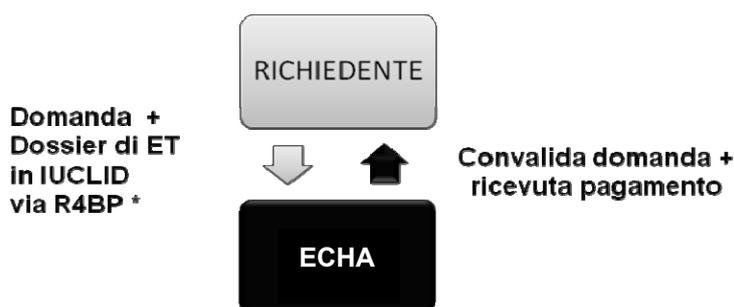


Figura 1. Procedura amministrativa 1 dell’ECHA

A partire dalla convalida della domanda, l'Agenzia disporrà di 90 giorni per prendere una decisione e comunicarla non solo al richiedente, ma anche agli Stati Membri. Come schematizzato in Figura 2, in questa fase:

- l'Agenzia potrà consultare l'Autorità competente che in precedenza è stata responsabile della valutazione del principio attivo, qualora abbia bisogno di ulteriori informazioni o chiarimenti riguardanti la fonte di riferimento;
- l'Agenzia potrà chiedere ulteriori informazioni al richiedente stesso. In tal caso la procedura sarà sospesa, per un periodo massimo di 180 giorni, salvo casi eccezionali o se la natura dei dati mancanti obbliga necessariamente a concedere una sospensione di più ampia durata. Qualora il richiedente non soddisfi le richieste entro il termine previsto, l'ECHA concluderà che le informazioni disponibili non sono sufficienti per formulare un giudizio. La richiesta di autorizzazione dei biocidi contenenti tale fonte alternativa sarà a sua volta incompleta, con ovvie ricadute sulla possibilità di commercializzare i prodotti stessi;
- l'Agenzia comunicherà la decisione in via preliminare al richiedente, il quale avrà a sua volta l'opportunità di replicare nei tempi fissati dall'Agenzia. Solo a questo punto, tenendo conto dei commenti ricevuti, l'ECHA prenderà la decisione finale.

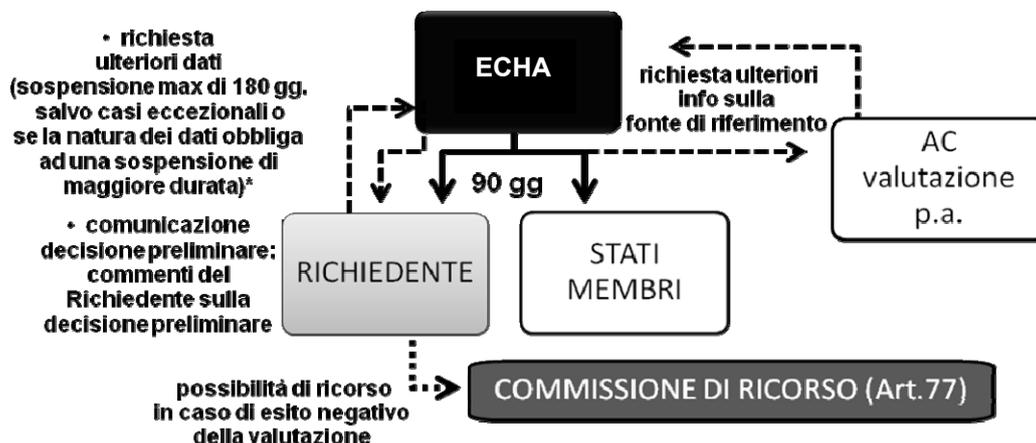


Figura 2. Procedura amministrativa 2 dell'ECHA

In caso di esito negativo della valutazione, il richiedente potrà fare ricorso presso la Commissione istituita *ad hoc* in seno all'Agenzia, come previsto dall'art. 77 del BPR.

Valutazione

L'approccio della valutazione descritto nella nuova linea guida riprende in larga misura quello delineato nelle note tecniche di orientamento preesistenti. Ove opportuno, la procedura è stata armonizzata con quella proposta dal documento *SANCO/10597/2003 rev.9* del 2011 (4), messo a punto per stabilire l'equivalenza tecnica ai sensi del Regolamento (CE) n. 1107/2009 (5) nell'ambito dei prodotti fitosanitari.

Il primo passo consiste nell'accertare l'identità della sostanza, seguendo le regole stabilite in ambito REACH (6) nella *Guidance for identification and naming of substances under REACH and CLP* (7). Il principio attivo proveniente dalla fonte alternativa e quello ottenuto dalla fonte di riferimento devono chiaramente condividere i medesimi identificatori. Una volta appurato che si tratti effettivamente della stessa identica sostanza, sia essa mono-componente o multi-componente (a seconda che sia composta da un solo costituente principale oppure da più costituenti principali), la comparazione tra le due diverse fonti seguirà un approccio a due livelli.

Il I livello richiede il confronto tra i dati analitici derivanti dall'analisi di almeno cinque lotti rappresentativi di ciascuna fonte, secondo i criteri quantitativi ripresi dal *Manual on Development and Use of FAO and WHO specifications for Pesticides* (8, 9). Se tutte le condizioni previste sono soddisfatte, sarà possibile concludere che la fonte alternativa è tecnicamente equivalente a quella di riferimento, senza bisogno di ulteriori considerazioni. La valutazione di II livello è invece necessaria quando anche uno solo dei criteri di I livello non è soddisfatto e consiste nella comparazione del profilo di pericolo della fonte alternativa con il profilo di pericolo della fonte di riferimento sulla base dei dati ecotossicologici rilevanti.

Sebbene inizialmente si ritenesse di dover dare priorità alla descrizione degli obblighi previsti dall'art. 54 del nuovo regolamento, tuttavia, il gruppo di lavoro BIP 6.3 ha preso atto di una serie di criticità relative al processo valutativo sulla scorta dell'esperienza maturata nell'ambito della valutazione delle sostanze. In particolare:

- è stato notato come i criteri 2.a e 2.b di I livello, applicabili a sostanze con più di un costituente principale, possano dare adito a differenti interpretazioni, rendendo auspicabile che siano riformulati per evitare ogni ambiguità;
- si è discusso ampiamente dell'analisi dei cinque lotti rappresentativi e del modo in cui trattare i dati che ne derivano: dell'approccio statistico più idoneo ai fini della specifica della fonte alternativa, della rappresentatività dei lotti, del possibile utilizzo dei dati provenienti dal controllo di qualità per rifinire (senza stravolgere) la specifica della nuova fonte; dell'obbligo di presentare metodi d'analisi validati nel caso di nuove impurezze o di un richiedente diverso da quello che ha sostenuto l'approvazione del principio attivo;
- è stata riconosciuta la necessità di disporre di dati spettrali relativi al materiale tecnico, per poter confermare l'identità della sostanza proveniente da fonte alternativa;
- si è ragionato sulla difficoltà di disporre di dati (eco)tossicologici per le fonti alternative e sull'opportunità di stabilire un set minimo di dati o di adottare piuttosto un approccio caso-per-caso;
- si è preso atto dell'esigenza di definire in maniera esauriente le cosiddette "impurezze rilevanti".

Si è deciso, infine, di dare indicazioni anche in merito a quei casi particolari di sostanze che non erano stati contemplati dalla vecchia linea guida: i nanomateriali, le sostanze UVCB (*Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials* ossia le sostanze di composizione sconosciuta o variabile, i prodotti di reazioni complesse e i materiali biologici, definiti secondo il REACH attraverso la combinazione fonte-processo), i micro-organismi, le sostanze generate *in situ*.

Conclusioni

Nel contesto dell'approvazione di un principio attivo, la valutazione dell'equivalenza tecnica, laddove necessaria, continuerà ad essere condotta dall'autorità competente dello Stato Membro incaricato di valutare la sostanza.

Dopo l'approvazione, ai fini dell'autorizzazione dei prodotti, la valutazione dell'equivalenza tecnica delle cosiddette fonti alternative sarà invece a carico dell'ECHA. Non è previsto che gli Stati Membri possano intervenire sulla decisione dell'Agenzia.

In nessuno dei due contesti (approvazione delle sostanze/autorizzazione dei prodotti), le ditte avranno la possibilità di effettuare la valutazione dell'equivalenza per proprio conto, anche nel caso in cui fossero in possesso di tutti i dati necessari per farlo.

È stato formato un gruppo di esperti per redigere una nuova linea guida sulla valutazione dell'equivalenza tecnica, sulla base di quella a tutt'oggi utilizzata nel contesto della Direttiva 98/8/CE. L'attenzione degli esperti si è concentrata sulle finalità dell'art. 54 del nuovo regolamento e sull'iter previsto per la presentazione delle domande, senza però trascurare gli aspetti più tecnici, quali il processo valutativo, i dati richiesti per la valutazione, i casi particolari.

L'equivalenza tecnica delle fonti alternative dovrà essere accertata a monte del processo di autorizzazione dei prodotti, così da permettere, a chi ne fa richiesta, di includere il parere (positivo) dell'ECHA nella domanda di autorizzazione. Poiché nel testo attuale del Regolamento l'equivalenza tecnica delle fonti alternative rispetto alla fonte su cui è stata condotta la valutazione dei rischi iniziale non figura tra i requisiti per l'autorizzazione, la Commissione ha preso atto della necessità di modificare a tale riguardo l'allegato III del BPR.

Le domande dovranno essere inviate all'ECHA a partire dal 1° settembre 2013 attraverso il Registro per i Prodotti Biocidi, accompagnate da un fascicolo tecnico. I requisiti del dossier di equivalenza tecnica, al momento in discussione presso l'Agenzia, saranno comunicati al gruppo di esperti appena possibile.

Le ditte che sono in possesso di informazioni dettagliate sulla fonte di riferimento e che quindi sono in grado di prevedere se la fonte alternativa soddisferà o meno i criteri previsti dalla valutazione di I livello, decideranno consapevolmente se richiedere la valutazione di I livello o direttamente la valutazione di II livello.

In mancanza di informazioni dettagliate sulla fonte di riferimento, si consiglia invece di richiedere sempre in prima battuta la valutazione di I livello. Difatti se anche l'esito della valutazione fosse negativo, il richiedente avrà comunque la facoltà di rivolgersi nuovamente all'ECHA per la valutazione di II livello.

Se con la valutazione di II livello l'agenzia dovesse concludere che la fonte alternativa e la fonte di riferimento non sono tecnicamente equivalenti, la non-equivalenza dovrebbe comportare una, seppur limitata, valutazione del rischio o delle ulteriori restrizioni.

La Commissione si è espressa esplicitamente per le fonti alternative non equivalenti con un grado di purezza inferiore a quello della fonte di riferimento, prospettando che esse saranno respinte in fase di autorizzazione dei prodotti. In una circostanza del genere, il richiedente sarà invitato a modificare il processo di fabbricazione, così da raggiungere il grado di purezza della fonte di riferimento. L'approccio prospettato dalla Commissione risulta coerente con le disposizioni sui criteri per l'individuazione dei principi attivi da candidare alla sostituzione (in particolare, criterio f comma 1 dell'art. 10 del BPR).

Bibliografia

1. Europa. Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012 in merito alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 167/1, 27/6/2012.
2. Europa. Parlamento Europeo e Consiglio. Direttiva 98/8/CE del 16 febbraio 1998 relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee* n. L 123, 24/4/1998.
3. Europa. *Technical Notes for Guidance on the assessment of technical equivalence of substances regulated under Directive 98/8/EC (28-30 March 2008)*. Brussels: European Commission; 2008. Disponibile all'indirizzo http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/doc/TNsG/TNsG_TECHNICAL_EQUIVALENCE/TNsG-Technical-Equivalence.pdf; ultima consultazione 10/8/13.
4. European Commission - Directorate General Health and Consumer Protection. *Guidance document on the assessment of the equivalence of technical materials of substances regulated under Regulation (EC) No 1107/2009*. Brussels: European Commission; 2011 (SANCO/10597/2003 –rev. 9). Disponibile all'indirizzo http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc23_en.pdf; ultima consultazione 10/8/13.
5. Europa. Regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 21 ottobre 2009, relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 309/1, 24/11/2009.
6. Europa. Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 136/3, 29/5/2007.
7. ECHA. *Guidance for identification and naming of substances under REACH and CLP*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2012 Disponibile all'indirizzo: http://echa.europa.eu/documents/10162/13643/substance_id_en.pdf; ultima consultazione 10/8/13
8. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides. Second revision of the First edition*. Rome: FAO-WHO; 2010. Disponibile all'indirizzo: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/PestSpecsManual.pdf; ultima consultazione 10/8/13.
9. Cataldi L. Identità, proprietà chimico-fisiche e metodi d'analisi. In: Bascherini S, Rubbiani M (Ed.). *Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/10). p. 33-40.

PROTOCOLLI PRELIMINARI PER L'ESECUZIONE DEI SAGGI D'EFFICACIA DEI BIOCIDI

Roberto Romi, Luciano Toma

Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Il termine “biocidi” (Direttiva 98/8/CE) racchiude una moltitudine di principi attivi (p.a.) sia chimici che biologici, anche molto diversi tra loro, e di loro preparati destinati alla eliminazione o al controllo di organismi nocivi. I biocidi sono suddivisi in 23 gruppi, tra i quali rientrano gli insetticidi, gli acaricidi, i rodenticidi, gli antiparassitari per uso umano e i repellenti utilizzati per il controllo degli organismi infestanti in campo civile e di quelli d'interesse medico-sanitario (sostanzialmente artropodi e piccoli roditori). Fino ad oggi autorizzati dal Ministero della Salute come Presidi Medico Chirurgici (PMC), nel nuovo ordinamento questi prodotti sono riuniti rispettivamente nei gruppi *Product Type* (PT) 14 (rodenticidi), 18 (insetticidi/acaricidi e antiparassitari) e 19 (repellenti e attrattivi).

Uno degli scopi primari della Direttiva 98/8/CE del 16 febbraio 1998 (nota come BPD, *Biocide Products Directive*), è quello di innescare un processo che porti alla definizione di procedure dettagliate che consentano di ridurre al minimo il rischio per l'uomo, per gli animali e per l'ambiente, legati alle proprietà intrinseche dei p.a. e alle specifiche modalità d'impiego del prodotto. Pertanto lo scopo di questo articolo è quello di interpretare nel modo migliore lo “spirito della Direttiva” e gli orientamenti delle Autorità Competenti degli Stati Membri in merito ai saggi di efficacia, che purtroppo non sono chiaramente specificati né nel testo della Direttiva, né in alcuno dei documenti tecnici ufficiali a supporto della Direttiva stessa. Sarà dunque attraverso il costante aggiornamento professionale, con l'ausilio dell'esperienza pregressa e di una certa dose di buonsenso che cercheremo di stabilire delle basi di partenza certe, oggi nella quasi totale assenza di protocolli specifici ufficialmente riconosciuti a livello europeo, siano esse vere e proprie regole o semplicemente criteri che in futuro potranno guidare l'esecuzione dei saggi di efficacia per la registrazione di nuovi formulati biocidi.

Va inoltre sottolineato che le aspettative legate alla risoluzione dei suddetti problemi, rischiano di essere completamente disattese finché l'Autorità competente (Ministero della Salute) non trasformerà in normativa quelli che a tutt'oggi sono solo pareri tecnico scientifici proposti dagli esperti dall'Istituto Superiore di Sanità al Ministero e agli operatori del settore.

Osservazioni su un possibile miglioramento della normativa

Oltre agli aspetti prettamente tossicologici ed ecotossicologici di un biocida, per la valutazione dei quali esistono già in buona parte procedure standardizzate e condivise a livello di Comunità Europea, altrettanto non si può dire per i saggi che devono valutare l'efficacia dei vari formulati, rappresentati da una moltitudine di prodotti generalisti presenti oggi sul mercato. Molti prodotti già registrati come PMC, contengono p.a. ad ampio spettro d'azione, considerati

validi per tutti gli artropodi indipendentemente dalla fisiologia, dal comportamento e dalla suscettibilità dei diversi organismi. Questa moltitudine di prodotti è sempre in costante aumento per via della complessa normativa di direttive nazionali e Europee, spesso ambigue o in contrasto tra loro. Risulta pertanto quanto mai necessaria la disponibilità di nuove, semplici ma univoche direttive che portino gradualmente a prodotti più specifici e mirati, privilegiando quelli più selettivi, basati su p.a. e coformulanti a basso impatto ambientale, il più possibile sicuri per l'utente e l'operatore, ma nello stesso tempo specificamente efficaci sul bersaglio.

Destinazione d'uso e condizioni d'impiego dei formulati

Uno dei primi obiettivi da raggiungere è di arrivare gradualmente a diversificare il campo d'impiego e le modalità d'uso dei futuri formulati biocidi, distinguendo innanzitutto tra prodotti per uso domestico, di libero acquisto e utilizzabili da chiunque, da quelli per uso professionale, acquistabili solo da persone autorizzate e utilizzabili solo da personale specializzato. In particolare i p.a. utilizzati nei prodotti per uso domestico dovranno essere scelti *ad hoc* tra quelli che, utilizzati alla concentrazione minima, presentano il rapporto più favorevole tra efficacia e rischio e la loro confezione dovrà essere di taglie ridotte rispetto a un equivalente per uso professionale. Inoltre prodotti dovranno essere proposti pronti all'uso, in confezioni non ricaricabili o comunque non riutilizzabili (comprese in blister, bombolette spray, trappole con attrattivo, esche alimentari contenute in confezioni sigillate), diversificando anche il tipo di bersaglio (insetticida e/o acaricida e "volanti" o "striscianti").

Le istruzioni riportate in etichetta dovranno essere semplici, chiare e mirate anche a scoraggiare gli usi impropri, come ad l'uso di creme abbronzanti o dopo sole contenenti repellenti, l'uso di elettroemanatori per combattere gli insetti striscianti, l'uso di prodotti detergenti per l'igiene domestica contenenti insetticidi o repellenti.

Per quanto riguarda i prodotti per uso professionale, il problema rimane aperto e, per ora, ancora affidato al buon senso dei produttori/distributori di biocidi. Infatti, nonostante alcune lodevoli iniziative già in atto da anni, non è ancora stata ufficializzata la figura del "professional", cioè del tecnico professionista che è abilitato all'acquisto e all'uso di biocidi per conto terzi. Quello che possiamo evidenziare in questa sede è come definire un prodotto per "uso professionale".

Un prodotto si definisce per "uso professionale" se:

- contiene un p.a. classificato;
- è concentrato e quindi da utilizzare mediante opportune diluizioni;
- prevede l'impiego in quantità considerevoli sia sul suolo privato che su quello pubblico e aree anche vaste sia al chiuso che all'aperto;
- richiede una preparazione specifica degli operatori;
- richiede l'uso di apparecchiature specifiche (atomizzatori, termnebbiogeni, ecc.) e di mezzi di protezione per l'operatore.

Al fine di evitare che nella fase di autorizzazione vengano ancora proposti troppi prodotti ad ampio spettro si riporta di seguito l'elenco dei gruppi di organismi comunemente identificati come bersaglio, con l'indicazione dei test specifici richiesti per la valutazione dell'efficacia verso ciascun gruppo, con l'aggiunta di ulteriori saggi (indicati in sottolineato) oltre quelli correntemente già richiesti per la registrazione PMC:

- *Formulati larvicidi*
 - zanzare (uso domestico e professionale⁽¹⁾, saggi laboratorio, semicampo e campo).
 - mosche (uso solo professionale, saggi laboratorio, semicampo e campo).
- *Formulati ad azione abbattente per insetti volanti*
 - zanzare (uso domestico e professionale, saggi laboratorio e campo).
 - flebotomi (uso domestico e professionale, saggi laboratorio e campo).
 - mosche (uso domestico e professionale, saggi laboratorio e campo).
 - vespe e calabroni (uso domestico e professionale, saggi di laboratorio e campo).
- *Formulati ad azione residuale per insetti volanti*
 - zanzare (uso solo professionale, saggi di contatto forzato, laboratorio e campo).
 - flebotomi (uso solo professionale, saggi di contatto forzato, laboratorio e campo).
 - mosche (uso solo professionale, saggi di contatto forzato, laboratorio e campo).
 - vespe e calabroni (uso solo professionale, saggi di laboratorio).
- *Formulati ad azione residua per artropodi striscianti (insetti e acari)*
 - mosche (test contatto forzato, laboratorio e campo).
 - blatte (test contatto forzato, test laboratorio, semi campo o campo).
 - formiche (test contatto forzato, test laboratorio, semi campo o campo).
 - cimici dei letti (test contatto forzato).
 - pulci (test contatto forzato, test laboratorio, campo).
 - zecche (test contatto forzato, test laboratorio).
- *Esche alimentari per insetti*
 - blatte (uso domestico e professionale, arena-test, semi campo e campo).
 - formiche (uso domestico e professionale, arena-test, semi campo e campo).
 - mosche (uso domestico e professionale, test laboratorio e campo).
 - vespe e calabroni (uso domestico e professionale, test di campo).
- *Antiparassitari per uso umano*
 - pidocchi (uso individuale, nessun saggio, solo raccolta bibliografica).
- *Formulati repellenti per uso topico*
 - zanzare (uso individuale, saggi di laboratorio *cage test* e di campo).
 - flebotomi (uso individuale, saggi di laboratorio *cage test* e di campo).
 - mosche (uso individuale, saggi di laboratorio *cage test* e di campo).
 - zecche (uso individuale, saggi di laboratorio *cage test* e di campo).
- *Formulati per elettroemanatori*
 - zanzare (uso domestico, saggi di semicampo).
 - flebotomi (uso domestico, saggi di semicampo).
 - mosche (uso domestico, saggi di semicampo).
- *Formulati a diffusione mediante combustione*
 - zanzare (uso domestico, saggi di semicampo gazebo test e campo).
 - flebotomi (uso domestico, saggi di semicampo gazebo test e campo).

⁽¹⁾ La distinzione tra “domestico e professionale” è determinata dalla destinazione d’uso, dal p.a., dal tipo di formulato e dalla confezione, fattori non considerati in questo schema

- *Repellenti/irritanti ambientali*
 - zanzare (uso domestico, saggi di semicampo gazebo test e campo).
 - flebotomi (uso domestico, saggi di semicampo gazebo test e campo).
- *Formulati per la protezione di manufatti*
 - tarli del legno (uso domestico, saggio di laboratorio).
 - tarme (uso domestico, saggio di laboratorio).
- *Formulati per impregnazione di materiali tessili*
 - zanzare (solo uso professionale, test di contatto forzato in laboratorio e prova di campo).
 - flebotomi (solo uso professionale, test di contatto forzato in laboratorio e prova di campo).
 - zecche (solo uso professionale, test di contatto forzato in laboratorio e prova di campo).
- *Trappole a cattura con attrattivo*
 - mosche (uso domestico, prova di campo).
 - blatte (uso domestico, prova di campo).
 - vespe (uso domestico, prova di campo).
- *Rodenticidi*
 - ratti (uso domestico e professionale, saggi di laboratorio con alimentazione senza scelta, con doppia scelta e prova di campo).
 - topi (uso domestico e professionale, saggi di laboratorio con alimentazione senza scelta, con doppia scelta e prova di campo).

Periodo di transizione tra vecchio e nuovo: dai PMC ai prodotti biocidi

A questo punto risulta doveroso fornire alcuni chiarimenti sulla situazione di passaggio che stiamo attraversando prima del pieno recepimento del biocidi (Regolamento (UE) n. 528/2012, noto come BPR, *Biocide Products Regulation* o Regolamento Biocidi), a partire dalla terminologia fino ad oggi adoperata e su alcuni dei concetti esposti sopra.

Prima fra tutte la locuzione “uso domestico”, che viene comunemente utilizzata per definire l’impiego da parte di persona non specificatamente formata all’attività di disinfestatore, ma che viene anche erroneamente utilizzata col significato di “casalingo” come ulteriore campo d’impiego oltre a quello “civile” (“per uso civile e domestico”).

Col termine “civile” va inteso un qualunque tipo d’impiego diverso da quello agricolo, indipendentemente dalla tipologia dei locali, degli ambienti da trattare o da chi lo effettua. Ma, come accennato sopra, l’ostacolo più importante rimane quello dell’uso “professionale” in un Paese dove tutti i biocidi sono di libero acquisto e dove non esiste ancora un albo che raccolga chi svolge professionalmente il lavoro di disinfestatore.

Pertanto questi termini dovrebbero essere utilizzati in base alle caratteristiche del prodotto, semplicemente distinguendo tra un insetticida (e/o acaricida, rodenticida) per uso domestico e uno per uso professionale, entrambi in “campo civile”. Va da sé, che potranno anche coesistere prodotti per uso casalingo utilizzabili però solo da un professionista, così come potranno esserci prodotti utilizzabili da entrambi i tipi di utenti, con un tipo di formulazione idonea al doppio impiego.

Stato dell'arte e necessità di un maggiore impegno

A tutt'oggi possiamo affermare che l'esecuzione di molti saggi di efficacia condotti con formulati PMC/biocidi è ancora lasciata all'iniziativa, all'onestà, all'esperienza e alla fantasia di coloro che li eseguono, cos come la loro valutazione da parte governativa è lasciata alla professionalità, all'esperienza e al buon senso di chi li esamina. Di fatto i test standardizzati, riproducibili e condivisi a livello CE sono relativamente pochi, in genere originati da modelli della *World Health Organization* (WHO), della *Food and Agriculture Organization* (FAO), dell'*Environmental Protection Agency* statunitense (US EPA); anche questi test standard possono tuttavia presentare dei limiti, come ad esempio quelli di suscettibilità agli insetticidi proposti dal WHO che sono stati concepiti per saggiare i diversi p.a. (in genere prodotti tecnici o comunque molto concentrati) che mal si adattano alla valutazione di formulati e vanno dunque integrati con simulazioni di prove di campo (semicampo). Altri saggi possono essere considerati obsoleti, come ad esempio la gabbia di Peet & Grady per la valutazione degli spray abbattenti, oggi quasi ovunque sostituita da una stanza di circa 30m³, o inadeguati rispetto al comportamento naturale della specie bersaglio (es. con tempi di esposizione troppo prolungati nei test per contatto forzato). Inoltre età e numero di esemplari da saggiare, tempi di esposizione, condizioni ambientali, numero di repliche e interpretazione dei risultati, rappresentano solo un esempio di fattori che vanno stabiliti, senza discrezionalità per gli esecutori, per arrivare a protocolli effettivamente validi e condivisi dagli Stati Membri della CE. A questo proposito c'è da dire che a livello Comunitario si stanno facendo notevoli passi in avanti che, in assenza una partecipazione attiva anche da parte italiana, rischiano di far rimanere il nostro Paese ai margini di una fattiva collaborazione.

Da qui la urgente necessità di passare dallo sparuto gruppo di esperti che si occupa su base volontaria, nei ritagli di tempo, di una attività che diviene sempre più pesante, ad una *task force*, numericamente modesta, ma composta anche da operatori del settore e dotata di una certa autonomia gestionale ed economica, che permettano di procedere con maggiore professionalità e disponibilità di tempo alla revisione dei saggi di efficacia da condursi sui Prodotti Biocidi.

Saggi d'efficacia

Attualmente sono disponibili documenti aggiornati che possono rappresentare un valido aiuto alla realizzazione di quanto ci siamo proposti; di seguito ne vengono alcuni tra i più significativi:

- *Product Type 18 – Insecticides, acaricides and products to control other arthropods and Product Type 19 – Repellents and attractants (only concerning arthropods)* come riportato nella *Guidance to replace part of Appendices to chapter 7 from TNsG on Product Evaluation* (1);
- *Technical Notes for Guidance TNsG on Product Evaluation* (2);
- *Manual of decision for implementation of Directive 98/8/EC concerning the placing on the market of biocidal products* (3).

Tuttavia, sebbene questi documenti ci orientino in parte verso la scelta di saggi di laboratorio condivisibili da tutta la comunità scientifica, nella quasi totalità dei casi presentati si limitano agli aspetti generali senza descrizione di protocolli pratici che li rendano standardizzabili e riproducibili. Questo è il lavoro che, organismo per organismo e saggio per saggio, si è cominciato ad affrontare. Un primo passo riguarda uno schema di base sul quale riportare sinteticamente le caratteristiche, il campo e le modalità d'impiego del prodotto e, soprattutto, il

tipo e il numero di aggi da effettuare per dimostrarne l'efficacia sull'organismo bersaglio. ed eventualmente sui diversi stadi di sviluppo.

Un esempio di scheda idonea a questo scopo è riportato in Tabella A1 allegata al capitolo utilizzando come esempio un inesistente prodotto "chimera". Nelle Tabelle da A2 a A5 viene invece mostrato un primo esempio di quali saggi verranno richiesti per valutare l'efficacia sui 4 gruppi di insetti che maggiormente infestano gli ambienti antropizzati Il tipo e il numero di saggi richiesti per ciascuno dei 4 gruppi (zanzare, mosche, blatte, formiche) varia sensibilmente in ragione della classe chimica cui appartiene il p.a. costituente il prodotto, dal tipo di formulato e dalla destinazione d'uso e dalle modalità d'impiego. Va comunque sottolineata la provvisorietà di queste schede che rappresentano solo la prima versione di un lavoro in continuo miglioramento.

Procedure e protocolli di esecuzione dei test di efficacia

Come esempio di procedure per l'esecuzione dei diversi tipi di saggi sui vari artropodi di interesse sanitario, vengono riportati di seguito i protocolli dettagliati per l'esecuzione di saggi su prodotti larvicidi da impiegare nel controllo delle zanzare. Altri protocolli sull'impiego di adulticidi, repellenti e altri tipi di formulati, sia relativi a quanto citato nelle Tabelle A2-A5 che per gli altri artropodi di interesse sanitario descritti in questo lavoro, saranno oggetto di prossime pubblicazioni.

Zanzare: prodotti antilarvali a base di molecole di sintesi, batteri sporigeni e altri prodotti assimilabili

Saggio di laboratorio

Specie: larve di *Ae. albopictus* e *Cx. pipiens* (se non altrimenti previsto nel *claim*).

Protocollo: I test vano condotti separatamente su entrambe le specie. Test standard con 20 larve di tardo III/precoce IV stadio per bicchiere con 250 mL di acqua (prodotti di sintesi) o in 100 mL (prodotti biologici). L'acqua deve essere deionizzata o di rubinetto riposata almeno 48 ore per permettere l'evaporazione dell'eventuale cloro presente. Il numero di dosaggi utilizzati, la cui concentrazione di p.a. va espressa in mg/L (ppm), deve essere tale da ottenere almeno 4 punti di mortalità (>0 e <100%), di cui 2 al di sotto del 50% e due sopra il 50%). L'eventuale mortalità nei controllo >20% inficia la validità del test; la mortalità media nei controlli non trattati compresa tra il 5% e il 19% va a correggere, con la formula di Abbott quella ottenuta nei bicchieri trattati

Repliche: almeno 3 repliche per concentrazione + 3 controlli non trattati. Il test completo va ripetuto altre 2 volte in tempi diversi (3 test in totale)

Rilievi e durata: la percentuale di mortalità va calcolata dopo 24 ore di esposizione (molecole di sintesi e *Bacillus thuringiensis israelensis*, Bti) e 48 ore (*Bacillus sphaericus*, Bs).

Parametri di valutazione: valori di Dose Letale 50% e 95% (DL₅₀, DL₉₅) saranno ottenuti con una costruzione di una retta di regressione. Perché il prodotto sia considerato efficace come larvicida, la DL₉₅ deve essere <0,01 mg/L.

Parametri ambientali: T= 21°C ±1, intervallo luce buio= 16/8 ore rispettivamente

Considerazioni: nel caso di formulati contenenti entrambi i p.a. biologici vanno condotti i parallelo 2 test gemelli su ciascuna delle specie. In caso di test condotti all'estero, *Ae. aegypti* e *Cx. quinquefasciatus* possono essere utilizzate per lo stesso test.

Saggio di semi campo

Specie: *Ae. albopictus* e *Cx. pipiens*

Protocollo: il test prevede l'impiego di almeno 10 bidoni o secchi con 20 L di acqua, 2 per ogni dosaggio più 2 di controllo; si inseriscono 50 larve di tardo III/precoce IV stadio; dopo il trattamento si effettua controllo a 24 ore per Bti e prodotti di sintesi e a 24 e 48 ore per Bs. Il test va condotto a temperatura ambiente, all'aperto ma al riparo dalle precipitazioni durante la stagione calda.

Repliche: 4 concentrazioni in dosi scalari di formulati di vario tipo (granulari, liquidi e tavolette) vengono testate per ciascuna coppia di bidoni.

Parametri: almeno una delle 4 dosi impiegate deve dare il 100% di mortalità al momento del controllo (mortalità nei controlli al massimo 20%, da correggere con la formula di Abbott in presenza di mortalità compresa tra 5 e 19%).

Residualità: dopo il primo controllo a 24 ore (o 48 ore) si aggiungono periodicamente altre 50 larve nei secchi trattati (senza ripetere il trattamento) e verificandone l'eventuale % di mortalità come per la prima prova. Si procede *ad libitum* con lo stesso schema: l'esperimento si ritiene concluso quando si registra almeno il 20% di sopravvivenza nei contenitori col dosaggio più alto.

Saggio di campo 1

Ambiente urbano: tombini stradali in un'area naturalmente infestata

Specie: il prodotto va testato sia su *Ae. albopictus* che su *Cx. pipiens* sia in focolaio singolo che misto.

Protocollo: nell'area selezionata vengono scelti random 20 tombini particolarmente produttivi (questi devono essere facilmente accessibili e con densità larvali di almeno 5 larve/pescata). Alcune ore prima del trattamento viene effettuata una stima della densità larvale di ciascuno dei 20 tombini come numero medio di larve ottenuto con 5 pescate/tombino (va annotato anche lo stadio senza tenere conto delle pupe). 10 dei tombini selezionati vengono trattati con la stessa concentrazione di prodotto (il trattamento verrà effettuato con il formulato scelto alla dose di impiego riportata in etichetta) e 10 non trattati vengono utilizzati come controllo. Per i controlli si procede con gli stessi tempi indicati per il test di semi campo. Ad ogni controllo vengono effettuate 5 pescate e riportati il numero medio e lo stadio delle larve.

Repliche: viene richiesto un solo test purché completo in tutte le sue parti.

Criterio di valutazione: per essere considerato valido il test, al primo controllo deve risultare una % di mortalità tra 80 e 100% rispetto al dato pretrattamento, con eventuale sopravvivenza di sole larve di IV stadio e pupe. La presenza di larve giovani (I e II stadio) rende nullo il test così come una mortalità superiore al 20% in più di metà dei tombini non trattati. Inoltre il tasso % di riduzione della densità larvale riscontrata nell'area trattata e quello riscontrato nell'area di controllo dovrà essere statisticamente significativa.

Residualità: a intervalli regolari (in genere di 48 ore) si procede alle pescate come sopra descritto sia nei tombini trattati che in quelli non trattati lasciando i tombini accessibili alla re-infestazione naturale. Il test si considera concluso quando nelle pescate di controllo ricompariranno larve di I-II stadio viventi.

Riferimenti: WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.13 (4).

Considerazioni: non si tiene conto di altre specie spesso presenti nei tombini, come *Culiseta* spp.

Saggio di campo 2

Ambiente rurale: canale

Viene selezionato un canale o fosso con acqua a lento scorrimento, ricco di vegetazione e impaludamenti lungo i bordi.

Specie: Cx. pipiens

Protocollo: nell'area selezionata viene selezionato un canale con sponde accessibili ma con situazioni che consentano sviluppo larvale per almeno 200m di lunghezza, con quantità d'acqua che permetta pescate standard senza raccolta accidentale di detriti e con densità larvale di almeno 5 larve/pescata. I primi 100 m a monte del corso d'acqua saranno considerati come zona di controllo e i secondi 100m a valle come area da tratta. In alternativa possono essere selezionati 2 focolai, relativamente vicini tra loro, con le medesime caratteristiche. Le stazioni di controllo saranno stabilite in ragione di 1 ogni 10 metri di percorso (5 a distanza di almeno 20 m ciascuna) su un'unica sponda o alternate sulle due sponde a seconda della produttività del focolaio. In ogni stazione saranno effettuate almeno 5 pescate. Si prevede un controllo di pretrattamento 24 ore prima del trattamento stesso (il trattamento verrà effettuato con il formulato scelto alla dose di impiego riportata in etichetta). Per la sola specie *Cx. pipiens*, in caso non disponibilità di raccolte d'acqua della tipologia descritta sopra, si può ricorrere a saggio su tratti di fosso più corti (minimo 2 metri) ponendo una stazione di rilevamento ogni metro e utilizzando un numero di ripetizioni non minore di 5 più 3 stazioni di controllo.

Repliche: viene richiesto un solo saggio purché completo.

Criteri di valutazione: per essere considerato valido il test, deve rispondere agli stessi criteri esposti per il saggio di campo 1.

Residualità: a intervalli di 24 ore si procede alle pescate come sopra descritto sia nel tratto di controllo che in quello sottoposto al test. Il test si considera concluso quando nelle pescate di controllo dell'area trattata ricompariranno larve di I-II stadio o comunque quando la % di riduzione della densità larvale riscontrata nell'area trattata e quella riscontrata nell'area di controllo non sarà più statisticamente significativa. Rimangono validi i limiti esposti per il saggio di campo 1.

Riferimenti: WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.13 (4).

Considerazioni: non si tiene conto di altre specie spesso presenti. A meno che queste non siano citate nel *claim* e abbondanti nel numero o addirittura preponderanti su *Cx. pipiens* o altre specie presenti.

Saggio di campo 3

Ambiente rurale: risaia, o stagno, o altra raccolta d'acqua

Specie: Aedes spp., Anopheles spp., Ochlerotatus spp. Culex spp. secondo quale specie si voglia riportare in etichetta.

Protocollo: nell'area scelta vengono selezionate 2 parcelle di risaia di superficie simile, o altre coppie di invasi naturali o artificiali, diversi da un corso d'acqua rettilineo, con sponde accessibili e un perimetro minimo di almeno 200 m. I due invasi saranno usati uno per il trattamento e uno per il controllo non trattato. In caso di parcella o invaso di ampiezza superiore ad 1 ha, possono essere utilizzate sponde opposte dello stesso corpo idrico sia per il trattamento che come controllo. È richiesta una densità larvale minima di 5 larve /pescata. Vengono effettuate 5 pescate in 10 stazioni almeno ogni 20m in entrambe i tratti. Si prevede un controllo di pretrattamento 24ore prima (il trattamento verrà effettuato con il formulato scelto alla dose di impiego riportata in etichetta).

Repliche: viene richiesto un solo test purché completo.

Criteri di valutazione: per essere considerato valido, il test deve rispondere agli stessi criteri e limiti esposti per il saggio di campo 2.

Riferimenti e considerazioni: vedi saggio di campo 2

Zanzare: IGR e inibitori della chitina

Saggio di semi campo

Specie: *Ae. albopictus* e *Cx. pipiens*

Protocollo: Si utilizzano gli stessi bidoni o secchi descritti per il test di semi campo per i prodotti larvicidi di sintesi o biologici. I bidoni vanno coperti con un telo di tulle a maglie strette sormontato da una gabbietta di raccolta per la conta degli adulti sfarfallati. Giornalmente viene effettuata la conta degli adulti sfarfallati che devono essere rimossi. Il test cessa a completo sfarfallamento dei controlli. Il test può proseguire per l'eventuale valutazione dell'attività residua.

Repliche: 4 o più concentrazioni in dosi scalari di formulati di vario tipo (granulari, liquidi e tavolette) vengono testate per ciascuna coppia di bidoni.

Parametri: almeno una delle dosi impiegate deve dare valori percentuali di EI >90% Percentuali di EI maggiori del 20% nei controlli inficiano il test, mentre valori tra il 5 e il 19% vanno a correggere le % di EI ottenute con le varie concentrazioni mediante la formula Abbott.

Residualità: si procede *ad libitum* con lo stesso schema usato per i prodotti larvicidi di sintesi o biologici, aggiungendo periodicamente ulteriori 50 larve a tutti i bidoni senza ulteriori trattamenti e cessa quando il tasso % di sfarfallamento della dose maggiore non è più significativamente minore di quello del controllo.

Riferimenti: WHO/VBC/81.812, WHO/VBC/81.806, WHO/VBC/81.807 (5-7).

Considerazioni: eventualità di un rallentamento o blocco dei IV stadio nei bidoni trattati.

Saggio di campo 1

Ambiente urbano: tombini stradali in un'area naturalmente infestata

Specie: singole specie o misto *Ae. albopictus* – *Cx. pipiens*.

Protocollo: nell'area selezionata vengono scelti random 20 tombini particolarmente produttivi (questi devono essere facilmente accessibili e con densità larvali di almeno 5 larve/pescata). Prima del trattamento (24 ore) viene effettuata una stima della densità larvale di ciascuno dei 20 tombini come numero medio di larve ottenuto con 5 pescate/tombino (va annotato anche lo stadio senza tenere conto delle pupe). 10 dei tombini selezionati vengono trattati con la stessa concentrazione di prodotto (il trattamento verrà effettuato con il formulato scelto alla dose di impiego riportata in etichetta) e 10 non trattati vengono utilizzati come controllo. Si prevede di trattare i tombini con una dose (10 tombini) o due dosi (5 tombini ciascuna) scalari. Per i controlli si procede con gli stessi tempi indicati per il test di semicampo. Si procede al primo controllo a 48 ore, poi 72 ore, poi settimanale fino alla comparsa di larve II stadio che sopravvivono in laboratorio. Ad ogni controllo vengono effettuate 5 pescate e riportate il numero medio e lo stadio. Il materiale raccolto sul campo viene portato in laboratorio e ogni campione viene immesso in una bacinella coperta fino a totale sfarfallamento o mortalità delle larve.

Repliche: non richieste se il test è completo e attendibile.

Criteri di valutazione: vengono comparate le riduzioni percentuali del tasso di sfarfallamento delle varie dosi nei confronti del controllo.

Residualità: si prevede il trasporto degli stadi preimmaginali in laboratorio per osservarne lo stadio e l'indice di sfarfallamento, contando sulla re infestazione naturale dei tombini e finché ci sono larve nei controlli.

Efficacia riportata nel *claim* e in etichetta

Come accennato precedentemente, un altro obiettivo che ci si propone di raggiungere quanto prima è quello di rendere le etichette che accompagnano un formulato biocida chiare, di facile lettura e comprensione per l'utente, e soprattutto che non contengano definizioni fuorvianti o comunque indicazioni non provate.

In particolare per quanto riguarda le affermazioni circa l'efficacia sugli organismi bersaglio, questa dovrà essere supportata a monte da saggi specifici condotti sui singoli organismi, così come ogni ulteriore indicazione relativa all'entità o alla durata dell'effetto biocida.

I test di base (es. quelli riportati nelle Tabelle A1-A5) vanno integrati con ulteriori dati e/o saggi che dimostrino eventuali affermazioni riportate in etichetta. Vengono riportati di seguito alcuni esempi di *claim* specifici:

– *Esempio 1: “contro insetti volanti”*

In assenza di ulteriori specifiche, il *claim* va accompagnato dai relativi test su esemplari adulti dei due gruppi di specie significativamente più importanti, le zanzare e le mosche. Questi test di base dovranno essere condotti sulle specie più comuni presenti negli ambienti antropizzati: *Cx. pipiens* e *Ae. albopictus* per le zanzare e *Musca domestica* per le mosche (*Cx. pipiens* e *Ae. albopictus* possono essere sostituite da *Ae. aegypti* e *Cx. quinquefasciatus*, qualora i saggi vengano condotti all'estero in Paesi a clima temperato/tropicale). Contrariamente a quanto avviene per le zanzare, tra le mosche *M. domestica* viene considerata rappresentativa di molte altre specie di mosche sinantropiche. Il riferimento in etichetta ad altri gruppi di insetti volanti (es. flebotomi, vespe, tafani, ecc) o ad altre specie di zanzare o mosche, va supportato da prove specifiche su ciascuno di detti organismi.

– *Esempio 2: “contro insetti striscianti”*

I due gruppi di specie da essere saggiati per giustificare questa definizione sono le blatte e le formiche. In particolare, dovranno essere saggiate almeno tre specie, due per le blatte e uno per le formiche. In particolare per le blatte si dovrà tenere conto di una specie di piccola taglia (*Blattella germanica* o *Supella longipalpa*) e di una di taglia grande (*Periplaneta americana* o *Blatta orientalis*, che possono essere sostituite da *P. australasiae* qualora i test siano condotti all'estero in Paesi a clima temperato/tropicale). La specie da saggiare come rappresentativa delle formiche è la più comune in Europa, *Lasius niger*, che in alternativa può essere sostituita da *Monomorium pharaonis* (la formica faraone) o da *Linepithema humile* (la formica argentina) due specie esotiche oramai molto diffuse in Italia.

Qualora si voglia sostenere l'efficacia del prodotto su altri insetti striscianti di interesse sanitario, come le cimici dei letti o le pulci, questa andrà dimostrata con saggi specifici.

– *Esempio 3: “acaricida”*

Questo termine richiede saggi specifici su acari e zecche. Anche in questo caso la specie da sottoporre ai test di efficacia dipende dagli ambienti indicati nella destinazione di uso, come per esempio gli acari della polvere che possono essere presenti nelle case

(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Tyrophagus putrescentiae*) e gli acari delle derrate alimentari nei magazzini (*Acarus siro*). Anche per le zecche, le specie principali su cui effettuare i test debbono essere scelti in base al tipo di uso che si indica in etichetta; *Ixodes ricinus* (zecca dei boschi) verrà utilizzata per un prodotto indirizzato alla protezione individuale in campo aperto rurale/boschivo o per trattamenti in ambienti destinati alla zootecnia, *Rhipicephalus sanguineus* (zecca del cane) all'uso in ambiente peridomestico e comunque antropizzato, anche da utilizzare per gli animali d'affezione e *Argas reflexus* (zecca del piccione) per prodotti destinati al trattamento in allevamenti di specie ornamentali.

- *Esempio 4: frasi per indicare la rapidità d'azione del potere abbattente e/o una particolare efficacia*

Tutti gli aggettivi che possono accompagnare le carte eristiche di efficacia di un prodotto, devono essere giustificate dal dato sperimentale. Ad esempio, frasi come “rapidamente abbattente” o “efficacia immediata”, devono essere supportate da tempi di *knock down* (abbattimento) pari al 100% entro i primi 5 minuti dall'esposizione. Allo stesso modo qualunque particolare riferimento a particolari modalità d'azione e di efficacia dovrà essere dimostrato in modo oggettivo con risultati compatibili con quanto affermato (100% di mortalità a 24 ore in tutti i tipi di saggi richiesti per la registrazione).

- *Esempio 5: frasi per indicare la persistenza d'azione o attività residuale*

Anche l'attività residuale deve essere provata mediante saggi di laboratorio tesi a stabilire l'efficacia del biocida subito dopo l'applicazione e a distanza di precisi intervalli di tempo, al fine di poter riportare in etichetta indicazioni precise a riguardo. Sia per gli insetti cosiddetti “striscianti” che per quelli “volanti” oltre ai tempi dovrebbero essere riportati anche il tipo di superficie sulla quale il prodotto è stato testato, in base alla diversa capacità di assorbimento. Non va dimenticato inoltre che il supporto trattato va conservato in condizioni simili a quelle d'impiego, all'aperto o al chiuso, per tutto il tempo previsto nel *claim*.

Conclusioni

Quanto sopra esposto rappresenta solo un primo approccio ad un problema ampio e complesso. Sebbene nell'ultimo triennio siano stati fatti passi in avanti, ancora molto resta da fare per arrivare ad una normativa specifica a livello europeo, che comprenda protocolli standardizzati per l'esecuzione degli stessi saggi di efficacia in tutti i Paesi Membri. Questo lavoro, già particolarmente gravoso, portato avanti insieme alle colleghe del Reparto Valutazione del Pericolo di Preparati e Miscele e da un pugno di esperti esterni su base interamente volontaria, sarà presto reso più pesante dall'immissione sul mercato di un massiccio aumento dei primi “treated materials” (supporti di natura varia trattati o impregnati con p.a. del gruppo 18 e 19) e di quelli considerati come “borderline” tra PMC e Biocidi, attività che non può essere certo portata avanti solo con le attuali forze schierate in campo.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti coloro che hanno partecipato e partecipano a questo lavoro, sia per scelta personale che per dovere di ufficio. In particolare si ringrazia il Centro Nazionale Sostanze Chimiche del nostro Istituto, nella persona della Direttrice Dott.ssa Rosa Draisci, e delle preziose colleghe, Dott.ssa Maristella

Rubbiani, responsabile del Reparto Valutazione del Pericolo di Preparati e Miscele e le Dott.sse Susanna Bascherini e Laura Fornarelli, la cui collaborazione è parte integrante del progetto. Un ringraziamento speciale va rivolto ai collaboratori esterni Dott. Alberto Baseggio, Dott. Andrea Drago, Dott. Simone Martini e Dott. Paolo Manella, che rappresentano un supporto irrinunciabile per portare a termine il lungo lavoro che ancora attende il nostro piccolo gruppo.

Bibliografia

1. European Chemical Agency. *Product Type 18 – Insecticides, acaricides and products to control other arthropods and Product Type 19 – Repellents and attractants (only concerning arthropods) Guidance to replace part of Appendices to chapter 7 (page 187 to 200) from TNsG on Product Evaluation*. Helsinki: ECHA; 2012. (CA-Dec12-Doc.6.2.a – Final)
2. European Commission, Joint Research Centre. *Technical Notes for Guidance in Support of Annex VI of Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market*. Ispra: European Communities - Institute for Health and Consumer Protection Toxicology and Chemical Substances; 2003. (EUR 20683 EN).
3. European Commission. *Manual of decisions for implementation of Directive 98/8/EC concerning the placing on the market of biocidal products*. Brussels: European Commission; 2011.
4. World Health Organization, Communicable Disease Control, Prevention and Eradication, WHO Pesticide Evaluation Scheme. *Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicides*. Geneva: World Health Organization; 2005. (WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.13).
5. World Health Organization. *Instructions for determining the susceptibility or resistance of adult mosquitoes to organochlorine, organophosphate and carbamate insecticide – diagnostic test*. (WHO/VBC/81.806). Geneva: WHO; 1981.
6. World Health Organization. *Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvae to insecticides*. (WHO/VBC/81.807). Geneva: WHO; 1981.
7. World Health Organization. *Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvae to insect development inhibitors*. (WHO/VBC/81.812). Geneva: WHO; 1981.

ALLEGATO. Esempi di schede per la registrazione di formulati biocidi**Tabella A1. Fac-simile di scheda base per registrare un prodotto come come PMC/biocida: esempio basato su un inesistente prodotto "chimera" TOMIX**

PRODOTTO DA REGISTRARE Nome e generalità Principi attivi e tipo di formulato	TOMIX Insetticida in concentrato emulsionabile a base di Romitrina al 10%
Categoria e prerogative del prodotto	Larvicida e adulticida ad azione acuta per il controllo delle zanzare in ambiente urbano e rurale, con attività residua di 2 settimane
Organismi bersaglio	Larve e adulti di zanzara
Modalità e campo d'impiego	Prodotto per uso professionale in campo civile
Saggi da eseguire	Nella fattispecie sono richiesti almeno 8 saggi distinti, di cui 6 da ripetere o continuare per 15 gg
Tipo di test	Larve: 2 saggi WHO di laboratorio 1 prova di semicampo 2 di campo. Adulti: 2 saggi WHO di laboratorio. 1 o 2 prove di campo.
Riferimenti bibliografici	WHO/VBC/81.807, WHO/VBC/81.212, WHO/VBC/81.805. WHO/VBC/81.806
Genere/specie di artropodi usati per i saggi	<i>Culex pipiens</i> e <i>Aedes albopictus</i>
Stadio degli individui	Larve di tardivo III stadio/precoce IV – adulti; femmine di 5 gg
N. individui/replica	25 larve per bicchiere da 250 mL – 15 femmine adulte per tubo
N. repliche	3 per ognuna delle diverse diluizioni saggiate nei test di laboratorio (sia larve che adulti). 2 per ciascuna concentrazione saggiata nella prova di semicampo. 1 per le prove di campo.
N. test da ripetere in differenti occasioni	3 per i test in laboratorio, 1 per gli altri
Durata del test: tempi e modalità di rilevamento dei dati	Per i saggi di laboratorio si calcola la mortalità a 24 ore post trattamento sia delle larve (lasciate nell'acqua trattata), che degli adulti (ricoverati in tubi non trattati dopo il periodo di esposizione. La prova di semicampo richiede l'uso di contenitori da 20 L con 50 larve di I stadio da aggiungere periodicamente ai secchi trattati per tutta la durata del saggio (15 gg). Per le prove di campo su larve si valuta la riduzione percentuale di individui in rapporto al focolaio di controllo.
Condizioni ambientali	Laboratorio: T= 21°C ±1, intervallo luce buio = 16/8 ore rispettivamente
Parametri da utilizzare per la valutazione dell'efficacia	DL ₅₀ DL ₉₅ . Saggio di semicampo 100% di mortalità a 24 ore e dopo ogni ricarica fino a scendere sotto il 90%. Prove di campo: riduzione %, da seguire fino al raggiungimento di valori simili a quelli del controllo.
Valori soglia per l'accettabilità del test	Laboratorio: DL ₅₀ -DL ₉₅ rispettivamente supportate da valori dei parametri che caratterizzano la retta di regressione tali da conferire attendibilità alla retta stessa. Nella prova di semicampo almeno una delle concentrazioni scelte deve dare il 100% di mortalità. Nelle prove di campo la riduzione % a 24 ore rispetto al controllo non deve risultare < 80%

Tabella A2a. ZANZARE: scheda dei saggi richiesti per la valutazione dell'efficacia di un prodotto biocida ad azione insetticida (specie da saggiare: *Ae. Albopictus* e *Cx. pipiens*)

■ test da effettuarsi sui prodotti per uso sia domestico che professionale.
 □ test da effettuarsi su prodotti solo per uso professionale.

Tipo di formulato/ p.a.	Saggio richiesto per tipologia e destinazione d'impiego		
	di laboratorio	di semicampo	di campo
LARVICIDI			
Liquidi pronti all'uso, concentrati			
IGR* <i>difflubenzuron, methoprene, piryproxifen</i>	Solo dati di letteratura sul p.a., in mancanza di dati WHO/VBC/81.807	Secchi da 20 L in spazi aperti al riparo da pioggia a sostituzione dei focolai urbani (tombini)	Per focolai larvali rurali o periurbani, naturali o artificiali di <i>Cx. pipiens</i> e/o altre specie di Culicidi diverse da <i>Ae. albopictus</i> , che si riproducono in canali, stagni, risaie, torrenti, ecc. con densità larvale non minore di 5 larve per pescata. Verifica della densità pre- e post-trattamento comparata con un'area di controllo non trattata della stessa tipologia di quella trattata e con differenza significativa nei rilievi post-trattamento tra le due aree
Biologici <i>Bti, Bs, altri</i>	Test standard WHO in bicchiere 100 mL		
Altri <i>etofenprox, altre molecole di sintesi</i>	Solo dati di letteratura sul p.a., in mancanza di dati WHO/VBC/81.807		
Solidi granulari, compresse, tavolette, polveri bagnabili, altri			
IGR, biologici, altri	NO test	Come sopra	Come sopra
Coprenti	NO test	NO test	Test in ambiente urbano su tombini (almeno 10 trattati e 10 di controllo con non meno di 5 larve/pescata) e/o rurale come sopra
ADULTICIDI			
Liquidi** pronti all'uso, concentrati; emulsionabili in acqua o diluiti in solvente organico			
Abbattenti <i>estratto di piretro, piretrine, piretroidi fotolabili</i>	Test in gabbie in stanza da 30 m ³ (spray pronto uso)	NO test	<i>Space spraying</i> con atomizzatore, con verifica della densità relativa della zanzara pre- e post-trattamento tramite valutazione del numero di appoggi su uomo. Da condursi su almeno una delle 2 specie, con densità minima pre- trattamento nelle aree trattata e di controllo di almeno 30 appoggi/15 min per <i>Ae. albopictus</i> e 10/30 min per <i>Cx. pipiens</i> , con differenza significativa nei rilievi post-trattamento
	Test per irrorazione diretta in gabbie grandi in spazio aperto (liquidi)		
Residuali o misti: <i>piretroidi fotostabili, etofenprox, altre molecole di sintesi</i>	Test WHO Contatto forzato su doppio tubo		Trattamento del verde e/o murale da effettuare con atomizzatore, lancia o pompa a pressione costante. Valutazione dell'attività residuale mediante test con coni WHO, o su campioni di foglie trasportati in laboratorio

* Regolatori della crescita

** Il termine è comprensivo dei formulati in bomboletta sotto pressione con diffusore spray

Tabella A2b. ZANZARE: scheda dei saggi richiesti per la valutazione dell'efficacia di un prodotto biocida ad azione repellente o repulsiva/irritante (specie da saggiare: *Ae. albopictus* e *Cx. pipiens*)

■ test da effettuarsi sui prodotti per uso sia domestico che professionale.
 □ test da effettuarsi su prodotti solo per uso professionale.

Tipo di formulato/ p.a.	Saggio richiesto per tipologia e destinazione d'impiego		
	di laboratorio	di semicampo	di campo
REPELLENTI (PT 19)			
Usso topico (lozioni, spray, creme, altri)			
DEET, KBR (icaridina), citrodiol, IR3535	■ Braccio in gabbia (<i>Ae. albopictus</i>)	■ Per <i>Cx. Pipiens</i> e altre specie diverse da <i>Ae.</i> <i>albopictus</i> , test con zanzare liberate in stanza da 30 m ³ NO test	■ Solo per <i>Ae albopictus</i> , test su uomo da condursi in aree con densità minima almeno 30 appoggi/15 min nelle aree di studio e di controllo con risultati significativamente diversi tra trattati e controlli
IRRITANTI/ REPULSIVI (PT 18 e PT 18/19)			
Usso ambientale			
Indoor (elettroemanatori a piastrina o liquido): <i>piretrine/piretroidi</i>	■ Test in stanza da 30 m ³ con gabbie sospese	■ Test della doppia stanza comunicante*	■ Gazebo test (solo se richiesto per uso esterno)
Outdoor a combustione (spirali, candele, ecc.) Outdoor dispersibili (schiume, spray, ecc.): <i>piretrine/piretroidi</i>	□ NO test	□ NO test	■ Gazebo test
Tessuti e materiali impregnati: <i>permetrina</i>	■ Test di contatto forzato con coni WHO		■ Test di campo su uomo in spazi aperti con controllo negativo

* In caso nel *claim* si faccia di riferimento ad un azione preventiva di re infestazione del locale, questa va dimostrata attraverso un test specifico

Tabella A3. MOSCHE: scheda dei saggi richiesti per la valutazione dell'efficacia di un prodotto biocida ad azione insetticida e repulsiva/irritante (specie da saggiare: *Musca domestica*)

■ test da effettuarsi sui prodotti per uso sia domestico che professionale.
 □ test da effettuarsi su prodotti solo per uso professionale.

Tipo di formulato/ p.a.	Saggio richiesto per tipologia e destinazione d'impiego		
	di laboratorio	di semicampo	di campo
LARVICIDI			
Liquidi			
IGR <i>diflubenzuron,</i> <i>s-methoprene,</i> <i>piriproxifen triflumuron</i>	NO test	Grandi recipienti contenenti substrato costituito da letame o pollina prelevato dagli allevamenti	Direttamente su lettiera, letame o pollina accumulato in spazi aperti di fattorie e/o allevamenti zootecnici con verifica pre- e post-trattamento della densità larvale comparata ad un controllo non trattato simile per natura e dimensioni al trattato
Biologici <i>spinosad</i>			
Di sintesi <i>ciromazina e altre molecole di sintesi</i>			
Granulari, polveri bagnabili e altri formulati dispersibili			
IGR, biologici, di sintesi	NO test	Come sopra	Direttamente su focolaio larvale Come sopra
ADULTICIDI			
Liquidi* pronti all'uso, concentrati, emulsionabili in acqua o diluiti in solvente organico			
Abbattenti <i>estratto di piretro,</i> <i>piretrine, piretroidi fotolabili</i>	Test in stanza da 30 m ³ con gabbie sospese (spray pronto uso)	Test di irrorazione diretta in grandi gabbie all'aperto	NO test
Residuali <i>piretroidi fotostabili carbammati</i>	Test standard di contatto forzato su mattonella a doppia faccia	NO test	Test standard WHO (WHO/VBC/813) di contatto forzato a vari intervalli pre- e post-trattamento di pareti murarie o altre superfici solide
Esche alimentari trattate, con o senza feromoni	No test	2 test in gabbia con e senza cibo alternativo	No test
REPELLENTI, REPULSIVI / IRRITANTI			
Uso ambientale**			
Indoor elettroemanatori a piastrina o liquido	Test in stanza da 30 m ³ con gabbie sospese	Test della doppia stanza comunicante**	Gazebo test Solo se richiesto per uso outdoor
Outdoor a combustione, spirali, candele			Gazebo test mediante uso di un attrattivo standard
Trappole con attrattivi (collanti o a cattura)	NO test	Stanza 30 m ³ con mosche libere con punti esca e cibo alternativo	NO test
Uso topico			
Lozioni, spray, creme, DEET, icaridina (KBR) citrodiol, ecc.	Test in stanza da 30 m ³ con mosche libere	NO test	Test di campo su uomo

* Il termine è comprensivo dei formulati in bomboletta sotto pressione con diffusore spray

** In caso nel *claim* si faccia riferimento ad un'azione preventiva di reinfestazione del locale, questa va dimostrata attraverso un test specifico

Tabella A4. BLATTE: scheda dei saggi richiesti per la valutazione dell'efficacia di un prodotto biocida ad azione insetticida e attrattiva (specie: *Blattella germanica* o *Supella longipalpa*; *Periplaneta americana* o *Blatta orientalis*)

■ test da effettuarsi sui prodotti per uso sia domestico che professionale.
 □ test da effettuarsi su prodotti solo per uso professionale.

Tipo di formulato/ p.a.	Saggio richiesto per tipologia e destinazione d'impiego		
	di laboratorio	di semicampo	di campo
Liquidi* pronti all'uso, concentrati, micro incapsulati			
Piretrine, piretroidi e altre molecole di sintesi	Test standard di contatto forzato su mattonella a doppia faccia	Test in ambiente confinato (arena) parzialmente trattato per blatte di piccola taglia	In ambiente idoneo e solo per blatte di taglia grande (questo saggio esclude il precedente) Come sopra
Solidi, esche alimentari (in pastiglia, microgranuli, pasta o gel), polveri			
Esche alimentari gel o granulari trattate (neonicotinoidi, fenilpirazoli, ecc.)	NO test	Prova in ambiente confinato (arena da 1 m ²) con punti esca e cibo alternativo	Come sopra
Trappole colanti o a cattura, con o senza attrattivo		Prova in ambiente confinato (arena da 1 m ²)	In ambiente idoneo sia per blatte di piccola che grande taglia
Polveri carbammati; (in via di cancellazione)		Come sopra	Come sopra

* Il termine è comprensivo dei formulati in bomboletta sotto pressione con diffusore spray

Tabella A5. FORMICHE: scheda dei saggi richiesti per la valutazione dell'efficacia di un prodotto biocida ad azione insetticida e attrattiva (specie da saggiare: *Lasius niger*, formica comune; o *Monomorium pharaonis*, formica faraone; o *Pithema humile*, formica argentina)

■ test da effettuarsi sui prodotti per uso sia domestico che professionale.
 ■ test da effettuarsi su prodotti solo per uso professionale.

Tipo di formulato/ p.a.	Saggio richiesto per tipologia e destinazione d'impiego		
	di laboratorio	di semicampo*	di campo
Liquidi** pronti all'uso, concentrati, micro incapsulati			
Piretrine, piretroidi e altre molecole di sintesi	Test standard di contatto forzato su mattonella a doppia faccia	Test di contatto occasionale in arena parzialmente trattato	NO test
Solidi, esche alimentari (in pastiglia, microgranuli, pasta o gel), polveri			
Esche alimentari gel o granulari trattate (neonicotinoidi, fenilpirazoli, ecc.)	Prova in ambiente confinato (arena da 1 m ²) con punti esca e cibo alternativo	Test con formicario artificiale	NO test
Polveri	No test	Prova in ambiente confinato (arena da 1 m ²)	

* In caso nel *claim* si faccia di riferimento alla distruzione del nido, viene richiesto un test specifico

** Il termine è comprensivo dei formulati in bomboletta sotto pressione con diffusore spray

VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER LA TUTELA DELLA SALUTE UMANA IN CONFORMITÀ CON LA NUOVA NORMATIVA EUROPEA SUI PRODOTTI BIOCIDI

Emma Di Consiglio, Emanuela Testai

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Con l'applicazione del nuovo Regolamento (UE) n. 528/2012 (1), relativo alla immissione sul mercato dei prodotti biocidi, l'Unione Europea (UE) individua delle norme chiare e dettagliate in materia, stabilendo un *continuum* con il passato, ma al tempo stesso apportando modifiche sostanziali alla Direttiva 98/8/CE (2), nell'ottica di aumentare la protezione della salute umana. È noto infatti che, sebbene i biocidi siano necessari per il controllo di organismi in grado di indurre effetti indesiderati per la salute umana o animale, essi stessi possono essere fonte di rischio per la salute dell'uomo, a causa delle loro proprietà tossicologiche intrinseche, ma anche in relazione ai loro usi e ai vari scenari di esposizione.

La valutazione del rischio per la salute umana rimane quindi un passaggio fondamentale perché i biocidi possano essere autorizzati, immessi sul mercato e utilizzati dal consumatore. Per l'autorizzazione è necessaria una valutazione rigorosa sia dei principi attivi (p.a.) che del prodotto biocida, in modo tale che entrambi siano ritenuti conformi alle condizioni stabilite dal Regolamento e che pertanto non comportino effetti indesiderati per la salute umana o animale o effetti inaccettabili per l'ambiente.

Prima dell'autorizzazione del prodotto biocida è necessario, infatti, valutare a livello comunitario i p.a. in esso contenuti, per stabilirne l'inclusione o meno nell'elenco di p.a. approvati dall'UE. In base alla procedura stabilita dal Regolamento (UE) n. 528/2012, per valutare se un p.a. può essere iscritto nella "lista positiva", deve essere presentato e valutato un dossier completo che soddisfi la richiesta di informazioni secondo l'Allegato II (Prescrizioni in materia di informazione per i principi attivi). In applicazione di una procedura internazionalmente accettata, non modificata sostanzialmente con l'emanazione del Regolamento (UE) 528/2012, relativamente alla valutazione del rischio per l'uomo, le informazioni da considerare sono quelle relative agli *end-point* necessari per delineare il profilo tossicologico della sostanza, ossia: tossicità acuta, ripetuta e cronica per le vie di somministrazione rilevanti; corrosività/irritazione oculare e cutanea; potenziale di sensibilizzazione cutanea; tossicocinetica; potenziale genotossico e cancerogeno; tossicità riproduttiva e dello sviluppo (3). In specifiche condizioni possono essere richiesti dati aggiuntivi da parte delle Autorità Competenti, dipendenti dal tipo di sostanza, dal suo profilo tossicologico, dalla destinazione d'uso e/o da particolari scenari di esposizione (es. studi di neurotossicità, studi di meccanismo di azione per dimostrare la specie-specificità di alcuni effetti, studi condotti mediante diverse vie di somministrazione).

Sebbene questi siano i *data requirements* richiesti per la presentazione del dossier per la valutazione del p.a., esistono alcune condizioni sulla base delle quali è possibile richiedere una deroga alla conduzione di studi specifici. Ne sono un esempio:

- l'evidenza, sulla base dell'uso proposto o del tipo di formulazione, che una via di esposizione sia irrilevante per l'uomo;
- l'esistenza di dati che dimostrino che la conduzione di uno studio sia tecnicamente impossibile o scientificamente ingiustificata: ad esempio studi, preliminari a studi di tossicità inalatoria, che diano prova dell'impossibilità di generare particelle respirabili da una data formulazione o dati di corrosione cutanea che automaticamente escludano la necessità di condurre studi di irritazione oculare e tossicità inalatoria;
- l'esistenza di dati di letteratura o ottenuti con metodologie alternative, che diano una base scientifica solida per una valutazione adeguata di somiglianza strutturale e tossicologica con altre sostanze per le quali lo studio sia disponibile (applicazione di *read-across*);
- l'esistenza di motivi etici legati al benessere animale: ad esempio inutilità di condurre su roditori studi di tossicità cronica per rodenticidi ad azione anticoagulante.

Tutto ciò fermo restando che le informazioni a disposizione siano sufficienti a che il valutatore e le Autorità Competenti possano identificare i valori di riferimento per quantificare l'eventuale rischio legato all'esposizione alla sostanza ed eventualmente predisporre le opportune misure di mitigazione del rischio, ivi incluso l'uso esclusivo a personale specializzato. I principi attivi che presentano profili di rischio inaccettabile non potranno essere approvati per l'uso come biocidi. Nel caso in cui la non approvazione dovesse avere per esempio gravi ripercussioni per il mancato controllo di un patogeno, dovranno essere attentamente valutate le possibilità di impiego di altri p.a. ad azione biocida o strumenti alternativi di controllo/prevenzione, che presentino un rischio significativamente inferiore per la popolazione umana e per l'ambiente, ma adeguati e sufficientemente efficaci.

Una delle principali novità introdotte dal Regolamento 528/2012, che determineranno una significativa modifica nella procedura di autorizzazione dei p.a., è senza dubbio l'introduzione dei cosiddetti criteri di esclusione (*cut-off criteria*), in linea con quello che già accade con l'applicazione del Regolamento n. 1107/2009, in materia di approvazione e immissione sul mercato di prodotti fitosanitari (4). Cercando di armonizzare le procedure di autorizzazione delle diverse tipologie di sostanze, i criteri per l'esclusione verranno applicati in fase pre-valutativa dei p.a., come risultato della loro classificazione sulla base del pericolo intrinseco delle sostanze. Per quello che concerne la tutela della salute umana e quindi che riguarda gli *end-point* tossicologici, vengono individuate come sostanze che rispondono a tali criteri e quindi per le quali non può essere a priori concessa alcuna approvazione come p.a.:

- sostanze che ricadono nei criteri di classificazione come cancerogeni in categoria 1A o 1B;
- sostanze che ricadono nei criteri di classificazione come mutageni in categoria 1A o 1B;
- sostanze che ricadono nei criteri di classificazione come tossici per la riproduzione in categoria 1A o 1B;
- sostanze che siano state individuate come potenziali interferenti endocrini e per le quali sia stata scientificamente comprovata la probabilità di causare effetti avversi per la salute umana.

L'applicazione di questo criterio di esclusione per il momento è rimasto in sospeso per la mancanza di appropriati criteri scientifici per l'individuazione delle proprietà di interferenti endocrini delle sostanze. A questo proposito la Commissione Europea ha individuato nel dicembre 2013, il termine ultimo per individuarli, richiedendo il parere a diversi gruppi di lavoro e Comitati Scientifici. Non c'è consenso, infatti, nella comunità scientifica sulla definizione di "interferente endocrino" e sulla differenza tra la capacità di indurre alterazioni ormonali entro limiti fisiologici, controbilanciati da meccanismi omeostatici e l'induzione di veri e propri effetti avversi. Inoltre, sebbene esistano delle linee guida validate e accettate

internazionalmente all'interno di una strategia sperimentale approvata e indicata dall'OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) (per approfondimenti consultare il sito: www.oecd.org/env/ehs/testing/), tale strategia è in grado di individuare solo alcuni dei meccanismi d'azione che possono essere alla base degli effetti dovuti ad interferenza endocrina.

Data la natura e la destinazione d'uso dei biocidi è evidente come i potenziali rischi derivanti dall'uso di tali sostanze in ambienti specifici come scuole, asili, luoghi pubblici e di lavoro, siano da tener presenti durante l'intero processo valutativo. È per questo che, in accordo con la normativa precedente e quella vigente in altri ambiti regolatori (es. prodotti fitosanitari, cosmetici) (4, 5), il Regolamento (UE) n. 528/2012 tiene in debito conto l'esposizione a tali sostanze di gruppi di popolazione considerati vulnerabili, sia per entità e durata della loro esposizione, sia per la loro specifica suscettibilità come bambini, persone anziane, donne incinte o in allattamento, lavoratori e residenti. Dando indicazione di una specifica definizione di cosa si intenda per *gruppi vulnerabili*, il Regolamento 528/2012 evidenzia che in sede di valutazione si debba riservare particolare attenzione agli effetti acuti e cronici dei biocidi sulla salute, di tutta la popolazione generale, con particolare attenzione ai gruppi di individui maggiormente suscettibili, perché maggiormente esposti o per specifici stati fisio-patologici, fattori genetici e/o acquisiti, età, in quanto la protezione di questi ultimi assicurerà automaticamente la protezione del resto della popolazione.

Profilo tossicologico di un biocida alla luce della normativa europea in materia di sperimentazione animale

La revisione dei *data requirements* sia per i p.a. che per i prodotti biocidi fa sì che il Regolamento (UE) n. 528/2012 sia in linea con la normativa vigente in altri ambiti regolatori, per la valutazione ad esempio di sostanze chimiche (Regolamento REACH) (6) o di prodotti fitosanitari (4) o cosmetici (5), anche relativamente alla sperimentazione o benessere animale. Il Regolamento, infatti, interviene in maniera significativa su tale tema, tenendo conto anche della legislazione vigente (Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici) (7), riaffermando l'esigenza di creare un giusto equilibrio tra la necessità di informazioni ai fini di una maggiore tutela della salute umana e l'obiettivo di limitare l'uso di test *in vivo* e, ove possibile, evitare sperimentazioni non necessarie sugli animali. Per esempio è esplicitamente introdotta la possibilità di una deroga alla conduzione di alcuni studi sulla base della valutazione dell'esposizione; viene ad esempio ritenuto opportuno non condurre studi a lungo termine per una data via di esposizione, se è stato chiaramente dimostrato che l'esposizione umana attraverso quella via risulta minima.

Il Regolamento (UE) n. 528/2012 individua diverse strategie nel processo di autorizzazione di un prodotto biocida, nell'ottica della promozione della protezione e del benessere animale.

Viene introdotta la possibilità di richiedere, e quindi concedere, l'autorizzazione non solo per un singolo prodotto ma anche per una intera famiglia di prodotti biocidi, ossia prodotti per cui si prevedano usi simili e che contengano p.a. con le stesse specifiche, per i quali si prevedono variazioni nella composizione, che non incidano negativamente sul livello di rischio associato alla loro esposizione. Una sola autorizzazione, quindi, in tutti quei casi in cui, avendo disponibili dati per uno specifico prodotto, si preveda per altri prodotti una riduzione della percentuale di uno o più p.a. e/o una modifica in percentuale di una o più sostanze non attive e/o la sostituzione di una o più sostanze non attive con altre sostanze per le quali si stimi un rischio uguale o inferiore. Questa pratica, che spesso il valutatore applicava anche in passato,

utilizzando dati ottenuti su altri prodotti purché rappresentassero un “worst case”, adesso è esplicitamente indicata, nel Regolamento (UE) n. 528/2012, come una procedura da applicare.

La sperimentazione animale può essere evitata o notevolmente ridotta anche qualora vi siano sufficienti prove su prodotti biocidi simili per le quali sia stata dimostrata la trasferibilità al prodotto biocida in esame, applicando il cosiddetto metodo del *read-across*. Per sostanze le cui proprietà chimico-fisiche e tossicologiche siano identificate come simili, e che siano contenute in formulazioni con composizione e caratteristiche comparabili, è possibile, infatti, evitare di condurre lo studio per ogni singola sostanza e per ogni specifico *end-point* di pericolo. In questi casi è necessario fornire una giustificazione per la non presentazione dello studio (*justification for non-submission of data*), per quello specifico prodotto biocida e per quello specifico *end-point*. La giustificazione presentata deve essere adeguata, trasparente e basata su argomentazioni di tipo scientifico: è possibile, per esempio, far riferimento ai dati forniti per l'autorizzazione del p.a., purché si dia chiara indicazione del fatto che nel prodotto biocida si siano aggiunti solo co-formulanti inerti, quali ad esempio acqua o ingredienti presenti normalmente nei cibi (es. cereali, zuccheri presenti in alcune esche) o altre sostanze (es. coloranti o solventi non classificabili per le loro proprietà tossicologiche) a condizione che non si prevedano effetti di interazione con il p.a. e che queste possano influire su quello specifico *end-point*.

La mancata conduzione e presentazione di uno studio può essere anche basata su informazioni preesistenti sulla sostanza, sulla base dei quali la richiesta di test risulta inutile e non eticamente corretta. Nel caso in cui ad esempio informazioni disponibili indichino che per la sostanza test siano soddisfatti i criteri per la classificazione come corrosiva per la pelle o irritante per gli occhi, o se la sostanza è un acido forte ($\text{pH} \leq 2,0$) o una base forte ($\text{pH} \geq 11,5$), o se la sostanza è classificata come molto tossica a contatto con la pelle, si considera appropriata la deroga allo studio relativo al potenziale di irritazione cutanea/oculare.

Considerazioni preliminari sulla possibilità da parte di una sostanza di essere inalata vengono anche incluse in una specifica *testing strategy*, che ha lo scopo di stabilire la necessità o meno di condurre lo studio di tossicità acuta inalatoria. Informazioni relative alle proprietà chimico-fisiche della sostanza, accanto ad una attenta valutazione degli scenari e quindi delle vie di esposizione per quel determinato biocida, possono essere utili a stabilire che il rischio per l'uomo derivante dalla via di esposizione inalatoria è trascurabile e pertanto ulteriori studi non sono necessari. I dati utili al fine di definire il verificarsi dell'esposizione inalatoria e successivamente la biodisponibilità, includono: la pressione di vapore, che dà indicazione se la sostanza può essere inalata in forma di vapore; la distribuzione della grandezza delle particelle (MMDA, *Mass Median Aerodynamic Diameter*), che dà indicazione della presenza di particelle respirabili/inalabili; il valore di Log P: valori tra -1 e 4 indicano la possibilità da parte della sostanza di passare per diffusione passiva attraverso l'epitelio del tratto respiratorio.

Nel Regolamento 528/2012 non solo si scoraggia la duplicazione di test, soprattutto se prevedono l'uso di sperimentazione animale, ma si introduce la *condivisione obbligatoria* dei dati (*data sharing*) tra i notificanti a supporto della richiesta di autorizzazione di p.a. e di prodotto biocida e la possibilità di richiedere l'autorizzazione del prodotto biocida mediante procedura di *mutuo riconoscimento* tra gli Stati Membri. Accanto alla principale ragione dell'introduzione di tali norme, che è senza dubbio la riduzione dei test *in vivo* su animali, queste porteranno notevoli vantaggi sia in termini di costi (per le ditte in relazione alla necessità di generazione di nuovi dati), sia in termini di tempi necessari nel processo di valutazione e di autorizzazione. In ogni caso è però indispensabile tener conto della qualità e dell'adeguatezza dell'informazione basata sulla affidabilità e sulla rilevanza dei dati che, insieme, determinano l'accettabilità degli studi presentati.

Sulla base di queste considerazioni relative alla qualità del dato, i nuovi studi effettuati pertanto dovranno essere condotti seguendo *metodi standardizzati*, secondo linee guida

internazionalmente accettate (OECD *Test Guidelines*, OECD TG), conformi alle attuali prescrizioni in materia di protezione degli animali da laboratorio stabilite nella Direttiva 2010/63/UE (7) e, nel caso dei test tossicologici, così come per altri, quali ad esempio test ecotossicologici e chimico-fisici, ai principi di Buona Pratica di Laboratorio (BPL) (8). Per definire la rappresentatività rispetto al prodotto per cui si richiede l'autorizzazione, occorre fornire una descrizione quantitativa e qualitativa dettagliata (*specificazione*) del prodotto utilizzato per ciascun test e delle impurezze in esso contenute.

Questo non significa che dati ottenuti da studi datati, condotti prima dell'entrata in vigore delle linee Guida dell'OECD e dei principi di BPL, o condotti con metodi non adeguati agli standard attualmente accettati, o pubblicati nella letteratura aperta, non debbano essere presi in considerazione. La loro accettabilità come studi "chiave" (*key studies*) o solo come dati a supporto (*supporting studies*) è di solito valutata, in termini di qualità, seguendo codificati criteri secondo quanto stabilito da Klimisch (9).

Per la valutazione del rischio per la salute umana e per migliorare la comprensione dei potenziali effetti tossici legati all'esposizione ad un biocida, nel Regolamento 528/2012 viene sottolineata la necessità di utilizzare una strategia integrata e il più possibile flessibile nella produzione e nell'interpretazione dei dati. Vengono infatti incoraggiati approcci multidisciplinari, che integrino informazioni note sulla sostanza in esame (compresi dati di letteratura, dati "storici" sull'uomo o dati utilizzati da altre agenzie internazionali); metodologie basate su modelli previsionali (metodi *in silico*), come le relazioni quantitative struttura-attività (Q)SAR, le quali utilizzando proprietà chimico-fisiche e presenza di allerte strutturali possano dare indicazione della probabilità che una specifica proprietà tossicologica sia caratteristica della sostanza in esame e infine dati sperimentali. Tutte le informazioni disponibili devono essere utilizzate con un approccio basato sul peso dell'evidenza (*Weight of Evidence*, WoE), all'interno del quale il peso maggiore è dato alle informazioni con maggiore rilevanza e affidabilità o in alternativa una notevole quantità di dati, nessuno di per se decisivo, che nell'insieme costituiscano una evidenza convincente. Qualora si disponga di sufficienti informazioni derivanti da diverse fonti, che consentano in base all'approccio WoE di valutare con ragionevole sicurezza, se una sostanza possieda o meno una particolare proprietà tossicologica, potrebbe non essere necessario produrre nuovi dati sperimentali.

All'interno della strategia indicata, il Regolamento 528/2012 spinge verso l'utilizzo e l'accettazione, ove possibile, di "metodologie alternative", purché validate, internazionalmente accettate e considerate adatte a generare dati adeguati a condurre valutazioni che garantiscano un elevato livello di protezione della salute umana. Per *metodo alternativo* si intende ogni metodo o procedura che conduca alla completa sostituzione dell'esperimento in vivo (*modelli previsionali in silico*, *test in vitro*) o alla riduzione del numero di animali richiesti, nonché all'ottimizzazione delle procedure sperimentali, allo scopo di limitare la sofferenza e lo stress animale, in linea con il principio delle 3R (*Replace, Reduce, Refine*). Il continuo impegno a livello Europeo, per lo sviluppo e la validazione di metodi alternativi all'interno di EURL ECVAM (*European Union Reference Laboratory European Centre for the Validation of Alternative Methods*) (10), in collaborazione con diverse Autorità Competenti, Working Group all'interno dell'OECD, della Commissione Europea, attraverso il finanziamento di vari progetti e di altre organizzazioni internazionali, ha portato all'adozione di diverse linee guida dell'OECD. Nella Tabella 1 sono riportate le linee guida dell'OECD, adottate per l'identificazione del pericolo e quindi della classificazione del prodotto biocida, relativamente ai suoi effetti di tossicità acuta sistemici e locali, in accordo con il principio delle 3R. A queste vanno aggiunte le TG relative ai test *in vitro* per l'identificazione del potenziale genotossico e di interferente endocrino.

Tabella 1. Lista delle linee guida dell'OECD (OECD TG) adottate* rispondenti al principio delle 3R

OECD TG	Tipo di test	Principio
Tossicità acuta (effetti sistemici)		
436	Tossicità inalatoria - <i>Toxic Class Method</i> , 2009	<i>Reduction;Refinement</i>
420	Tossicità orale - <i>Fixed Dose Method</i> , 2001	<i>Reduction;Refinement</i>
423	Tossicità orale - <i>Toxic Class Method</i> , 2001**	<i>Reduction;Refinement</i>
425	Tossicità orale - <i>Up and Down Method</i> , 2001 (aggiornamento 2008)	<i>Reduction;Refinement</i>
Tossicità acuta (effetti locali)		
404	Corrosione/irritazione cutanea, 2002	<i>Reduction;Refinement</i>
405	Corrosione/irritazione oculare, 2002 (aggiornamento 2012)	<i>Reduction;Refinement</i>
406	Sensibilizzazione cutanea, 1992	<i>Refinement</i>
430	Corrosione cutanea <i>in vitro</i> : <i>Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER) Test</i> , 2004	<i>Replacement</i>
431	Corrosione cutanea <i>in vitro</i> : <i>Human Skin Model Test</i> , 2004	<i>Replacement</i>
432	Test di fototossicità <i>In vitro 3T3 Neutral Red Uptake (NRU)</i> , 2002	<i>Replacement</i>
437	Corrosione/irritazione severa oculare <i>Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP)</i> , 2009	<i>Replacement</i>
438	Corrosione/irritazione severa oculare <i>Isolated Chicken Eye</i> , 2009	<i>Replacement</i>
439	Irritazione cutanea <i>in vitro</i> , 2010	<i>Replacement</i>
	Sensibilizzazione cutanea <i>Local Lymph Node Assay (LLNA)</i>	
429	<i>LLNA</i> , 2002 aggiornamento 2010	
442A	<i>LLNA non radioactive (bio-luminescence)</i> ***	
442B	<i>LLNA ELISA (incorporazione BrdU)</i> ***	<i>Reduction;Refinement</i>
460	Corrosione/irritazione severa oculare <i>Fluorescein Leakage (FL) test method</i> , 2012	<i>Refinement</i>

* Aggiornamento ottobre 2012

** Metodo di elezione secondo l'Annex B.5. Regolamento (CE) n. 440/2008 (11);

*** Regolamento (UE) n. 640/2012 (12).

In alcune linee guida è specificamente richiesta l'adozione di procedure sperimentali che introducono una sequenzialità nelle prove da condurre, la cosiddetta *Integrated Testing Strategy*, partendo da informazioni note sulla sostanza, ricorrendo prima a informazioni note, metodi *in silico* e metodi *in vitro* disponibili: i dati prodotti devono però essere sufficienti per l'identificazione del pericolo della sostanza e quindi esaustivi ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi connessi all'uso del biocida. Al momento alcuni test *in vitro* hanno limiti di applicabilità e non hanno perciò la potenzialità di essere utilizzati come *stand-alone method*; il loro utilizzo può essere utile in fase di pre-screening per escludere, ad esempio, effetti di corrosione o di severa irritazione oculare come la TG OECD 460 - *Fluorescein Leakage test method*. Analogamente la TG OECD 437 - *Bovine Corneal Opacity and Permeability test method* ha come limitazione il fatto di essere in grado di identificare solo sostanze corrosive o fortemente irritanti, ma non di discriminare sostanze debolmente o moderatamente irritanti. Risultati positivi nel test *in vitro*, quindi, hanno come conseguenza l'interruzione della sperimentazione, con notevoli vantaggi in termini di riduzione del numero di animali utilizzati e di ingiustificata sofferenza per l'animale, prima di ricorrere alla sperimentazione *in vivo* sull'animale, necessaria solo in caso di risultato negativo. Laddove si ricorra alla conduzione di test *in vitro* è strettamente necessario da parte del notificante e del valutatore conoscere e tener in debito conto delle limitazioni e dei campi di applicazione di un determinato test, così come chiaramente indicato nelle stesse TG OECD.

Qualora gli studi sugli animali risultino indispensabili, la normativa vigente impone che questi siano condotti nel rispetto del benessere degli animali. Si prediligono pertanto, anche in

questi casi, procedure a step, seguendo le indicazioni presenti nelle specifiche TG OECD, secondo i principi di *Reduction* e *Refinement*. Ad esempio, nel caso della TG OECD 405, per l'identificazione del potenziale di irritazione oculare si parte dall'utilizzo di un singolo animale, che è utilizzato da controllo e da test, trattando con la sostanza in esame un solo occhio e lasciando l'altro come controllo negativo. La sperimentazione si conclude in presenza di effetti di marcata irritazione, alternativamente si prosegue con il trattamento di ulteriori 2 animali. La continua revisione delle TG OECD alla luce delle nuove tecniche e conoscenze scientifiche disponibili, ha portato anche, ove possibile, a prevedere l'uso preventivo di analgesici/anestetici (locali o sistemici) per limitare il dolore e lo stress nell'animale senza influenzare il risultato dello studio (TG OECD 405 aggiornamento 2012). Lo studio presentato deve seguire, inoltre, integralmente le indicazioni riportate dalle TG, anche nelle modalità in cui vengono descritti i dati nei report finali, specificando dettagliatamente la composizione della formulazione del prodotto in esame e la procedura utilizzata nell'esecuzione in parallelo, se richiesta, di controlli negativi e/o positivi. La valutazione dei dati e la conseguente classificazione del prodotto deve essere riferita a tabelle di "scoring" validate che ad esempio riferiscano l'entità della risposta ottenuta a quella di controlli positivi, ove previsti. È auspicabile infine che test per cui sia stata dimostrata la non attendibilità, e quindi la non accettazione a livello regolatorio, non vengano in alcun caso condotti e presentati al fine della valutazione perché del tutto inutilizzabili.

Informazioni tossicologiche richieste per l'autorizzazione di un prodotto biocida

Per l'autorizzazione di un prodotto biocida viene presentato e valutato un dossier completo rispondente ai requisiti di cui all'Allegato III (Prescrizioni in materia di informazione per i biocidi) del Regolamento (UE) n. 528/2012; nel caso in cui uno o più prodotti siano considerati rappresentativi di un determinato p.a., tale dossier viene inoltrato contestualmente all'autorizzazione del p.a.

Come indicato nel Capitolo 1 dell'Allegato III, per il prodotto biocida generalmente sono richieste come informazioni di base (*Core Data Set*, CDS) solo quelle relative alla identificazione della pericolosità. I dati appartenenti al CDS sono considerati dati fondamentali che dovrebbero, in linea di massima, essere forniti per tutti i prodotti biocidi. Per tutti gli altri *end-point* ci si riferisce alle caratteristiche del p.a., per il quale sono stati già identificati gli effetti tossici e i valori di riferimento da adottare. I test tossicologici presentati ai fini dell'autorizzazione dovrebbero essere effettuati secondo i metodi descritti nella Parte B del Regolamento (CE) n. 440/2008 (12) e successivi aggiornamenti, che traspongono quanto indicato nelle linee guida OECD sopra menzionate. Tuttavia, se ritenuto necessario, possono essere impiegati altri metodi scientificamente idonei, possibilmente riconosciuti a livello internazionale, giustificando nella domanda il motivo di scelta. L'insieme di informazioni di base (CDS) ai fini dell'autorizzazione di un prodotto biocida sono elencate nella Tabella 2, dove nella colonna di sinistra sono riportate le indicazioni specifiche per la presentazione dei dati e nella colonna di destra, considerata l'importanza di ridurre la sperimentazione animale, indicazioni specifiche per l'adattamento di alcuni dei dati, per i quali si dovrebbe ricorrere a test *in vivo*.

In base a specifici usi e scenari di esposizione previsti per un determinato prodotto biocida, è possibile richiedere un insieme di informazioni supplementari (*Additional Data Set*, ADS), quali, ad esempio, studi relativi alla presenza di residui in alimenti destinati al consumo umano e animale; effetti di processi industriali e/o domestici sulla natura e quantità di residui.

Tabella 2. Informazioni di base (Core Data Set, CDS) richieste per l'autorizzazione di un prodotto biocida relativamente al profilo tossicologico

Dati standard richiesti	Norme per gli adattamenti rispetto a quanto richiesto
<p>1. Irritazione/corrosione cutanea Step wise strategy secondo allegato B.4. del Regolamento (CE) n. 440/2008 (11)</p>	<p>Non è necessario effettuare i test sul prodotto/sulla miscela se sono disponibili dati validi su ciascuno dei componenti della miscela sufficienti a permettere la classificazione e non si prevedono effetti sinergici tra i componenti.</p>
<p>2. Irritazione oculare (test non necessario qualora il biocida abbia dimostrato di avere proprietà potenzialmente corrosive) Step wise strategy secondo allegato B.4. del Regolamento (CE) n. 440/2008 (11)</p>	<p>Non è necessario effettuare i test sul prodotto/sulla miscela se sono disponibili dati validi su ciascuno dei componenti della miscela sufficienti a permettere la classificazione e non si prevedono effetti sinergici tra i componenti.</p>
<p>3. Sensibilizzazione cutanea La valutazione comprende fasi consecutive: - valutazione dei dati relativi all'uomo e agli animali e dei dati alternativi disponibili; - sperimentazione <i>in vivo</i>: saggio LLNA (varianti aggiornate 2012) sui topi (metodo di elezione); se è utilizzato un altro test di sensibilizzazione cutanea, deve essere fornita una giustificazione.</p>	<p>Non è necessario effettuare i test sul prodotto/sulla miscela se: sono disponibili dati validi su ciascuno dei componenti della miscela sufficienti a permettere la classificazione e non si prevedono effetti sinergici tra i componenti; le informazioni disponibili indicano che il biocida va classificato per sensibilizzazione cutanea o corrosività; se la sostanza è un acido forte (pH < 2,0) o una base forte (pH > 11,5).</p>
<p>5. Tossicità acuta Approccio standard, graduale previsto dal Regolamento (CE) n. 1272/2008 (13) per la classificazione delle miscele che presentano un pericolo di tossicità acuta: - per via orale - per inalazione - per via dermica. Per i biocidi, destinati a essere autorizzati per uso combinato con altri biocidi, vengono valutati i rischi per la salute umana, derivanti dall'utilizzo delle combinazioni di prodotti (valutazione anche effettuata mediante calcolo o uso di un numero limitato di studi sulla tossicità acuta di specifiche combinazioni di prodotti).</p>	<p>Non è necessario effettuare i test sul prodotto/sulla miscela se sono disponibili dati validi su ciascuno dei componenti della miscela sufficienti a permettere la classificazione e non si prevedono effetti sinergici tra i componenti.</p>
<p>6. Assorbimento percutaneo Dati richiesti nel caso in cui è prevista l'esposizione cutanea al biocida. Valutazione effettuata mediante un approccio graduale.</p>	<p>È disponibile un test <i>in vitro</i> (TG OECD 428)</p>
<p>7. Dati tossicologici disponibili - relativi a una o più sostanze non attive che destano preoccupazione (<i>Substance of Concern</i>, SoC); - relativi a una miscela di cui sono componenti una o più SoC. Se per una o più sostanze non attive non sono disponibili dati sufficienti e i dati non possono essere dedotti mediante read-across o con altri metodi alternativi accettati, si procede al test mirato o ai test mirati per la/e SoC o per la miscela.</p>	<p>Non è necessario effettuare i test sul prodotto/sulla miscela se sono disponibili dati validi su ciascuno dei componenti della miscela sufficienti a permettere la classificazione e non si prevedono effetti sinergici tra i componenti.</p>

Per valutare i rischi per la salute di un prodotto biocida è necessario considerare gli effetti causati dalla formulazione e, nel caso della non disponibilità dei dati, dalla pericolosità intrinseca e dagli effetti tossici causati dal/i p.a. contenuto/i e da eventuali co-formulanti. Nella maggioranza dei casi, così come indicato nella Tabella 2 (inclusa nel Regolamento 528/2012), la pericolosità di un prodotto può essere determinata attraverso una attenta valutazione dei singoli componenti. Tutto ciò è possibile assumendo che i vari componenti agiscano indipendentemente gli uni dagli altri, con bersagli e meccanismi d'azione diversi. Nel caso il bersaglio e/o il meccanismo siano gli stessi, si può presupporre che gli effetti siano additivi (come nella maggioranza dei casi). Sono, però, possibili anche fenomeni di interazione (sinergismo o antagonismo), che possono portare ad una alterazione degli effetti attesi, dovuti a reazioni tra i vari componenti o alla modifica della biodisponibilità di un componente, come nel caso dell'aumento di assorbimento percutaneo di una sostanza dovuto alla presenza nella formulazione di emulsionanti e/o solventi. La valutazione di effetti potenzialmente influenzati dal tipo di formulazione spetta al valutatore che, sulla base del suo giudizio di esperto (*expert judgement*), analizzerà i dati disponibili applicando la procedura più adatta caso per caso.

Per quanto riguarda l'approccio da utilizzare nella valutazione dell'assorbimento percutaneo da utilizzare nella valutazione dell'esposizione al prodotto biocida, al momento attuale non è stato ancora raggiunto un accordo definitivo a livello comunitario tra i diversi Stati Membri. Sono state presentate diverse proposte, nelle quali sono alternativamente presenti diversi elementi da tenere in considerazione: dati disponibili sulla formulazione specifica; dati ricavabili dall'*Assessment Report* del p.a., purché corredati dalla lettera di accesso al dato originale, e da argomentazioni chiare relativamente alla similitudine con il prodotto biocida in esame, in termini qualitativi (tipo di p.a., solventi, sostanze non attive) e quantitativi (concentrazione di p.a.); l'applicazione di valori di default sulla base delle caratteristiche chimico-fisiche del p.a. e del tipo di formulazione, in linea con la linea guida EFSA sull'assorbimento percutaneo adottata per i prodotti fitosanitari (14). In mancanza di almeno uno dei dati precedentemente descritti e se anche dopo l'affinamento della valutazione dell'esposizione, si sia in condizioni di rischio inaccettabile, il valutatore può richiedere un nuovo studio condotto con il prodotto biocida in valutazione. In questo caso lo studio richiesto come prima opzione è il test *in vitro* su pelle ricostituita umana, in accordo con la TG OECD 428.

Bibliografia

1. Europa. Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012 in merito alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 167/1, 27/6/2012.
2. Europa. Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e Consiglio del 16 febbraio 1998, relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L123/1, 24/4/98.
3. Testai E, Di Consiglio E. Tossicità per l'uomo ed il suo ruolo nella valutazione del rischio dei prodotti biocidi. In: Bascherini S, Rubbiani M (Ed.). *Convegno. Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010*. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/10). p. 53-61.
4. Europa. Regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 21 ottobre 2009, relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 309/1, 24/11/2009.
5. Europa. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio, novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L342/59, 22/12/2009.

6. Europa. Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 136/3, 29/5/2007.
7. Europa. Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 22 settembre 2010 sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 276/33, 20/10/2010.
8. Europa. Direttiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, febbraio 2004 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 50/44, 20/2/2004.
9. Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;25:1-5.
10. European Commission, Joint Research Centre. *European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing*. Ispra (Varese): EURL ECVAM; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam; ultima consultazione 10/8/13.
11. Europa. Regolamento (CE) n. 440/2008 della Commissione, maggio 2008, che istituisce i metodi di prova ai sensi del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH). *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 142/1, 31/5/2008.
12. Europa. Regolamento (CE) n. 640/2012 della Commissione, luglio 2012 recante modifica del regolamento (CE) n. 440/2008 che istituisce dei metodi di prova ai sensi del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), al fine di adeguarlo al progresso tecnico. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 193/1, 20/7/2012.
13. Europa. Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio, Dicembre 2008, che riguarda la classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio delle sostanze e delle miscele; modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 353/1, 31/12/2008
14. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Guidance on dermal absorption. *EFSA Journal* 2012;10(4):2665.

*Stampato da Ugo Quintily SpA
Viale Enrico Ortolani 149/151, 00125 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n. 4) 16° Suppl.