

Jean Claude Juncker  
President,  
European Commission  
European Commission  
Rue de la Loi,  
2001049  
Brussels Belgium

By email only

[Cc to] yrki Katainen, EC Vice President for Jobs, Growth, Investment and Competitiveness; Vytenis Andriukaitis, EU Commissioner for Food Safety and Health; Michael Flitih, DG SANTE; Bernhard Url, Executive Director, EFSA; Giovanni La Via, Chair, ENVI Committee; EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues; Andreas Hensel, President, BfR; Chris Wild, Director, IARC; Wendy Cleland-Hamnett, Acting Associate Director, US EPA Office of Chemical Safety and Pollution Prevention Jose Tarazona, Pesticides Unit, EFSAJ

## **Lettera aperta: Revisione della Cancerogenicità del glifosato da parte dell' EChA, EFSA e BfR**

Caro Presidente Juncker,

### **Sintesi**

L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) e l'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (EChA) hanno ultimato le valutazioni in merito al potenziale cancerogeno del glifosato e concluso che le prove non supportano una valutazione di cancerogenicità. Sono stati rilasciati i dati sugli animali che testano la cancerogenicità del glifosato, e la rianalisi di questi dati mostra che non sono stati inclusi in entrambe le valutazioni otto casi in cui si è registrato un significativo eccesso di tumori a seguito dell'esposizione a glifosato .

Questo suggerisce che le valutazioni elaborate per il glifosato sono fallaci e qualsiasi decisione che ne deriva non può essere una misura efficace per la sanità pubblica.

Mi chiedo se le valutazioni dell'EChA e dell'EFSA possano essere ripetute per tutti gli esiti tossicologici e pubblicati i dati alla base di queste valutazioni.

### **Lettera**

Il 27 novembre ho scritto, insieme ai miei colleghi una lettera al Commissario Andriukaitis (1) in merito alla revisione dei dati sul glifosato da parte dell'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) e l'Istituto federale tedesco per la valutazione del rischio (BfR).

A quel tempo eravamo molto preoccupati della valutazione scientifica effettuata dal BfR (2) e ritenevamo che ci fosse un parere forviante riguardo al potenziale del glifosato di causare il cancro nell'uomo. Il 13 gennaio del 2016 abbiamo ricevuto una risposta dal Dr. Bernhard Url (3), direttore dell'EFSA. Dopodiché sia l'EFSA (4) sia l' EChA hanno ultimato la valutazione di cancerogenicità per il glifosato concludendo che l'evidenza non supporta una classificazione della sostanza (5).

Io continuo ad avere serie preoccupazioni in merito alla qualità scientifica delle valutazioni dei due enti su numerosi punti che non sono stati affrontati in modo adeguato dal dr. Url

in risposta alla lettera indirizzata a me e ai miei colleghi. Queste preoccupazioni saranno ripetute alla fine di questa lettera.

Vi è, tuttavia, un argomento che occorre prendere in considerazione subito prima che venga presa una decisione in merito al rinnovo dell'autorizzazione per il glifosato. Sia l'EFSA sia l'EChA non hanno identificato tutti i risultati significativi degli studi riguardo la cancerogenicità del glifosato nei roditori.

Nel marzo del 2016 i membri del Parlamento Europeo hanno richiesto l'accesso ai record completi dei dati relativi agli studi di cancerogenicità cronica effettuati sugli animali da laboratorio, questi dati erano stati in precedenza ritenuti confidenziali. La presenza di queste nuove informazioni insieme a quanto era già disponibile nei materiali supplementari di Greim et al (2015) (6) mi hanno permesso di valutare i dati per ogni significativo aumento nell'incidenza di tumori che non sono stati riportati nelle valutazioni dei due enti. In queste ulteriori analisi, ho riscontrato otto incrementi significativi nell'incidenza di tumori che non sono stati riportati nelle valutazioni dell' EChA e dell'EFSA.

La tabella 1 sintetizza questi risultati. Alcuni di questi tumori erano anche presenti in altri studi aumentando la consistenza dei risultati.

La trasparenza è un aspetto importante nel processo scientifico e io elogiavo l'EFSA per aver permesso l'accesso seppur limitato ai dati grezzi relativi agli studi sugli animali del glifosato. Tuttavia è necessario rigore scientifico e i tumori riportati in tabella 1 possono essere interpretati come una carenza delle agenzie coinvolte che non hanno rivisto in modo accurato tutti i dati prima di decidere la non cancerogenicità del glifosato. Alcuni di questi esiti positivi potrebbero essere sfuggiti perché si tratta di test bilaterali (two sided)<sup>1</sup> ma non tutti. Secondo la mia opinione i test unilaterali (one-sided)<sup>2</sup> sono più appropriati nel caso di valutazioni di sanità pubblica.

Come è già stato fatto notare in precedenza, nella Monografia IARC numero 112 (7) sono stati presi in considerazione i dati pubblici disponibili per il glifosato e si è concluso che la sostanza è un probabile cancerogeno per l'uomo.

Il gruppo di lavoro che ha il compito di effettuare la valutazione presso la IARC analizza alcuni dei dati scientifici pubblicati per assicurarne la correttezza. Questo è vero soprattutto per gli studi di cancerogenesi effettuati sugli animali.

Il gruppo di lavoro della IARC ha identificato due studi positivi effettuati sul topo che hanno usato il trend test lineare di Cochran Armitage. Analogamente, essi hanno identificato un risultato positivo in ratti Sprague-Dawley.

Nella sua risposta alla Monografia IARC, il BfR rivaluta alcuni di questi dati con lo stesso test statistico.

---

<sup>1</sup> Un test bilaterale (two-sided) affronta la questione se il glifosato aumenta o diminuisce l'incidenza del tumore. In una valutazione di questo tipo si è interessati all'incremento

<sup>2</sup> Un test unilaterale (one-sided) affronta il problema se il glifosato aumenta l'incidenza del tumore.

**Tabella 1: Otto ulteriori siti tumorali che mostrano un incremento significativo ( $p < 0.05$ ) a seguito dell'esposizione a glifosato negli studi di cancerogenicità citati da EChA e EFSA.**

<b>Studio Specie</b>	<b>Tipo di tumore Sesso; Incidenza</b>	<b>Valore <math>p^3</math> (unilaterale)</b>
Wood et al (2009) CD -1 Topo	Adenocarcinoma polmonare Maschi; 5/51, 5/51, 7/51, 11/51	0.028
Sugimoto et al (1997) CD -1 Topo	Emangioma (qualsiasi tessuto) Femmine; 0/50, 0/50, 2/50, 5/50*	0.002
Atkinson et al (1993) Sprague-Dawley Ratto	Adenoma delle cellule follicolari della tiroide e carcinoma Maschi 0/50,0/50,0/50,2/50,2/49	0.034
Lankas (1981) Sprague-Dawley Ratto	Carcinoma delle cellule c della tiroide Femmine 1/47, 0/49, 2/50, 6/47	0.003
Enomoto (1997) Sprague-Dawley Rat	Adenoma del rene Maschi 0/50, 0/50, 0/50,4/50	0.004
Brammer (2001) Vistar Ratti	Adenoma Epatocellulare Maschi 0/53, 2/53, 0/53, 0/53, 5/52*	0.008
Wood et al (2009) Vistar Ratti	Cheratoacantoma della pelle Maschi 2/51, 3/51,0/51,6/51	0.030
	Adenoma della ghiandola mammaria e adenocarcinoma Femmine 2/51, 3/51, 1/51, 8/51	0.007

\* Questi gruppi hanno un incremento significativo ( $p < 0.05$ ) nell'incidenza di tumori in relazione ai controlli utilizzando il test esatto di Fisher

La tabella 2 mostra tutti i risultati positivi statisticamente significativi citati dall' EChA ed un'indicazione che riguarda la loro conoscenza da parte della IARC al momento della valutazione.

Dallo studio che ho effettuato di questi documenti si evince che il BfR cita solo quattro sedi tumorali prima della Monografia e identifica 9 nuovi risultati dopo la Monografia. Non sono riuscito a trovare nessun commento nel Documento di Peer Review dell'EFSA (8) precedente alla Monografia della IARC che tenga conto di questi 9 nuovi risultati. Non ho riscontrato alcuna menzione riguardo gli 8 risultati positivi citati in tabella 1. Pertanto dei 21 risultati positivi riportati in tabella 1 e 2 il BfR ne ha identificati solo il 20%.

In una recente intervista su Euroactv.com, il rappresentante dell'EFSA afferma che *"l'EFSA e gli stati membri della Comunità Europea fanno affidamento principalmente sugli studi originali e controllano l'attendibilità dei dati che ne sono alla base."*

La mia revisione dei dati resi disponibili recentemente mette in evidenza che alcuni importanti risultati non sono stati inclusi.

Dopo la valutazione effettuata dal gruppo di lavoro IARC e dopo che aver riconosciuto che vi erano altri studi con esiti positivi che non erano stati presi in considerazione dalla task force sul glifosato, è difficile comprendere perché il BfR, l'EFSA e l'EChA non abbiano valutato nuovamente tutti i risultati degli studi usando un test trend appropriato.

<sup>3</sup> I valori p derivano dal test esatto di Cochran Armitage per il trend lineare

**Tabella 2: Sedi tumorali discusse nella bozza del Report CHL (5) che sono stati identificate sia prima sia dopo la Monografia IARC (9).**

<b>Studio Specie Durata</b>	<b>Tipo di tumore, sesso</b>	<b>Valore p<sup>4</sup></b>	<b>IARC<sup>5</sup></b>	<b>BfR<sup>6</sup></b>	<b>Motivi per l'esclusione<sup>7</sup></b>
Stout e Ruecker (1990)	Adenoma delle cellule islet del pancreas, Maschi	0.147	sì	sì	a,b,c
Sprague-Dawley Rat 24 mesi	Adenoma epatocellulare, Maschi	0.015	sì	no	b,c
	Adenoma delle c cellule della tiroide, Femmine	0.049	sì	no	b,c
Lankas (1981) Sprague-Dawley Rat 26 mesi	Tumore delle cellule islet del pancreas, Maschi	0.315	sì	sì	a,b,c
	Tumore delle cellule interstiziali dei testicoli, Maschi	0.009	sì	sì	a,c
Wood et al (2009) CD1 Topi, 18 mesi	Linfoma maligno, Maschi	0.007	no	no	cd,e
Kumar (2001) Swiss Albino 18 mesi	Linfoma maligno, Maschi	0.096	no	no	c,d,e
	Linfoma maligno, Femmine	0.070	no	no	
Sugimoto (1997) CD 1 – topo 18 mesi	Linfoma maligno, Maschi	0.016			c,d,e, f
	Adenoma renale, Maschi	0.062 (0.005)	no	no	c,f,g,h
	Emangiosarcoma, Maschi	0.062 (0.004)	no	no	c,f
Knezevich e Hogan (1983) CD 1 – topo 24 mesi	Tumori renali, Maschi	0.065 (0.011)	sì	sì	c,d,e, f
Atkinson et al. (1993) CD 1 – topo 24 mesi	Emangiosarcoma, Maschi	0.004 (0.001)	sì	no	c <sup>11</sup> , f

Io sono preoccupato che altri esiti compresi nella revisione dell'EFSA (tossicità riproduttiva e distruzione del sistema endocrino) possano aver ricevuto una valutazione inadeguata. Poiché l'evidenza scientifica prodotta dall'industria non è disponibile per gli scienziati esterni, io non sono in grado di valutare questi dati e comprendere se ci sono esiti positivi che possono essere sfuggiti. Io vi incoraggio a pubblicare questi dati per poter fare delle nuove analisi.

In sintesi, dopo che numerosi scienziati dell'EFSA, dell'EChA, del BfR e della Task Force sul glifosato hanno rivisto e valutato questa notevole quantità di dati, ci sono ancora una serie di omissioni nel modo in cui tali informazioni siano state valutati e riportate.

<sup>4</sup> Test esatto per il trend lineare in proporzioni di Cochran-Armitage, unilaterale; (HC) è la probabilità di vedere il trend osservato o maggiore presupponendo sia corretta la media dei dati storici di controllo per i topi CD-1 provenienti dai dati di Giknis e Clifford (2000)

<sup>5</sup> Identificato nelle Monografie IARC

<sup>6</sup> Identificato nel report BfR prima della Monografia IARC

<sup>7</sup> Motivi citati dall'ECHA per l'esclusione dei risultati statisticamente significativi: a) una non chiara relazione dose-risposta, b) nessuna progressione verso il carcinoma, c) inconsistenza tra gli studi, d) test trend e pair-wise trend non consistenti e) controlli storici con un'incidenza elevata f) nel range dei dati dei controlli storici, g) tumori solo a dosi superiori a 1000 mg/kg/al giorno, h) meccanismo non plausibile

Io chiedo rispettosamente che le agenzie coinvolte nella valutazione del glifosato sulle sedi tumorali elencate in tabella 1 modifichino i documenti riguardo le loro decisioni in modo appropriato piuttosto che ignorare semplicemente queste osservazioni.

Anche se io elogi la Commissione Europea per aver concesso un accesso limitato ai dati depositati dalle ditte che hanno registrato la sostanza, è ancora difficile per gli scienziati esterni essere pienamente fiduciosi rispetto all'attendibilità di questi studi. Questo perché sono disponibili solo in parte. I dati grezzi sono stati forniti su richiesta di un membro della Commissione Europea, ma non sono disponibili informazioni riguardo i materiali e metodi, l'analisi e la discussione. Queste omissioni rendono impossibile per gli scienziati esterni valutare la qualità degli studi, il rigore del metodo usato per analizzare i dati, o per determinare se ci sono ragioni legittime nella discussione per l'esclusione.

Infine, nella nostra precedente lettera, molti dei problemi sollevati non sono stati affrontati in modo adeguato nella valutazione finale e dovrebbero essere affrontati adeguatamente.

Essi riguardano:

- la classificazione dell'evidenza sull'uomo come "molto limitata" non è una caratterizzazione valida secondo le linee guida del CLP e non è in grado di descrivere in modo appropriato la forza dell'evidenza disponibile
- sia l' EChA, sia l'EFSA non hanno considerato i risultati positivi perché ricadono nel range dei controlli storici (questo è un uso improprio dei controlli storici)
- sia l' EChA, sia l'EFSA confrontano i risultati tra differenti specie e studi di diversa durata per concludere che gli studi sono inconsistenti (questo non è giustificabile dal punto di vista scientifico)
- sia l'EChA, sia l'EFSA caratterizzano l'evidenza per la genotossicità come negativa, ancora una revisione rilasciata dall'EFSA e la letteratura scientifica suggeriscono che ci sono molte linee guida e studi che ne dimostrano la genotossicità.

Io sostengo in modo convinto il principio per cui l'evidenza scientifica debba servire per aiutare i decisori a orientare le scelte di salute pubblica. Tuttavia, i singoli studi scientifici devono essere sintetizzati in modo accurato e rivisti se i loro esiti servono da vera e propria linea guida. La classificazione di pericolosità del glifosato sembra essere un buon esempio di come la mancanza di trasparenza riguardo l'evidenza scientifica che sta alla base di importanti decisioni di sanità pubblica può erodere la fiducia delle persone e far aumentare la preoccupazione.

Io chiedo rispettosamente che vogliate istruire le agenzie per rivedere le evidenze incluse in questo documento e chiedere che si astengano dal prendere qualsiasi decisione sul glifosato fino a quando questi risultati positivi non siano inclusi.

Chiedo inoltre che, nell'interesse della trasparenza scientifica, l'EFSA rilasci tutti i dati grezzi sulla tossicità di tutti i pesticidi così gli scienziati interessati a ripetere le valutazioni dell'EFSA e dell' EChA lo possono fare.

## **Bibliografia citata nella lettera**

- 1) Portier, C.J., et al. Open Letter: Review of the Carcinogenicity of Glyphosate by EFSA and BfR.2015 [cited 2016 1/18/2016]; Available from:  
<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/Prof Portier letter.pdf>.
- 2) [BfR]., G.F.I.f.R.A., Final Addendum to the Renewal Assessment Report: Glyphosate. October, 2015 4322
- 3) Url, B. Response to Open Letter: Review of the Carcinogenicity of Glyphosate by EFSA and BfR 2016 1/13/2016; Available from:  
<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/EFSA response Prof Portier.pdf>.
- 4) European Food Safety Authority, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA Journal,2015.13 (11): p.4302.
- 5) German Federal Institute for Occupational Safety and Health, Proposal for Harmonized Classification and Labeling: Glyphosate, F.O.f. Chemicals, Editor. 2016: Dortmund, Germany.
- 6) Greim, H, et al, Evaluation of carcinogenic potential of the herbicide glyphosate, drawing on tumor incidence data from fourteen chronic/carcinogenicity rodent studies. Crit Rev Toxicol, 2015. 45(3): p. 185-208.
- 7) Guyton, K.2, et al, Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosofe. Lancet Oncol, 2015.16[5): p.490-1
- 8) European Food Safety Authority. Peer Review Report on Glyphosate. Octobet 2015; Available from:  
[https://corporateeurope.org/sites/default/files/attachments/4302pr\\_public.pdf](https://corporateeurope.org/sites/default/files/attachments/4302pr_public.pdf)
- 9) IARC Working Group, Glyphosate,In: Some Organophosphate Insecticides and Herbicides: Diazinon, Glyphosate, Malathion, Parathion, and Tetrachlorvinphos. 2015, IARC Monogr Prog. V. 112 p. 1-92.