



College Notitie d.d. 28 februari 2018

Eerder behandeld:	Nee	d.d.	N.v.t.	
Notitie-opsteller:	5.1.2.e Woo			Publiceren in Kennisportaal: Ja, notitie
Bijlagen:	2	Hormoonontregelaars – stand van zaken met betrekking tot de vaststelling van criteria en richtsnoeren bij biociden /gewasbeschermingsmiddelen.		

Notitie ter:	Kennisneming
Akkoord Secretaris:	

C-310.I.03d Hormoonontregelaars – stand van zaken met betrekking tot de vaststelling van criteria en richtsnoeren bij biociden /gewasbeschermingsmiddelen

Doel: informatie van het College

Inleiding: zie notities in de 2 bijlages.

Hormoonontregelaars – stand van zaken met betrekking tot de vaststelling van criteria en richtsnoeren:

Bijlage 1 biociden

Bijlage 2 gewasbeschermingsmiddelen

Bijlage 1

BIOCIDEN

buiten reikwijdte verzo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

buiten reikwijdte verzoek

[Redacted text block]

¹ Criteria voor biociden: zie gedelegeerde verordening (EU) 2017/2100 van 4 september 2017

² 17 nov. 2017 - OJ L 301/1

buiten reikwijdte verzoek

[Redacted text block]

Het inhoudelijk GD voor de criteria voor hormoonontregeling legt nader uit hoe uitvoering moet worden gegeven aan de wetenschappelijke criteria bij de beoordeling van stoffen, ongeacht hun toepassing in biociden of gewasbeschermingsmiddelen. Dit GD is in concept gereed. Namens NL heeft RIVM bijgedragen aan de methodiekontwikkeling. In februari 2018 vindt een workshop plaats waarin de lidstaten de uitvoerbaarheid van het GD zullen toetsen aan de hand van een aantal concrete voorbeelden. Het Ctgb zal hieraan deelnemen en heeft een test-case aangedragen. Voordat het inhoudelijk GD definitief wordt gemaakt, kreeg 'de Europeaan' de kans commentaar te leveren middels een publieke consultatie (in januari jl.). In het voorjaar van 2018 volgt een consultatie van de lidstaten. Idealiter zijn de consultaties in april verwerkt en kan in mei 2018 nota worden genomen van dit GD door de respectievelijke PCs van biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Dit zou op tijd zijn voor de beoordeling van biociden (dus de producten) waar de wetenschappelijke criteria immers in juni 2018 van toepassing zijn.

Het procedurele GD voor hormoonontregelende stoffen in lopende aanvragen zal de afkappunten moeten gaan definiëren: welke stoffen nog niet, en welke wel volgens de nieuwe criteria moeten worden beoordeeld.

Bovendien heeft de Commissie voor biociden aangegeven dat al goedgekeurde stoffen ook volgens de wetenschappelijke criteria zouden moeten worden herbeoordeeld in een tussentijdse herbeoordeling: het betreffen de in ontwikkeling zijnde procedurele GD³ zal duidelijk moeten maken wat de voorwaarden voor een dergelijk proces zijn

5.2.1. Woo

[Redacted text block]

buiten reikwijdte verzoek

[Redacted text block]

buiten reikwijdte verzoek

[Redacted text block]

³ Op moment va schrijven is er nog geen draft tekst beschikbaar gesteld door de EU commissie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Fylumclausule

De aanvankelijke bedoeling was dat de wetenschappelijke criteria voor biociden en gewasbeschermingsmiddelen identiek zouden zijn. Echter, in het huidige voorstel voor criteria voor gewasbeschermingsmiddelen is, naast minimale verschillen voortvloeiende uit verschillen tussen beide kaders, de eerder beschreven 'fylumclausule' niet opgenomen. De Staatssecretaris van IenW, mevrouw van Veldhoven, heeft de Kamer toegezegd dat Nederland zal proberen de fylumclausule te laten schrappen uit de wetenschappelijke criteria voor de beoordeling voor biociden. In tegenstelling tot bij gewasbescherming wordt de clausule beschouwd zijnde niet noodzakelijk, onder andere doordat het wettelijk kader van biociden al risicogericht is ingestoken.

⁴ Commission staff working document impact assessment 'Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation', COM(2016) 350 final, SWD(2016) 211 final.

Bijlage 2

GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN

Inleiding

In dit document wordt kort uiteengezet wat de huidige stand van zaken is en in grove lijnen geschetst welke mogelijke gevolgen er zijn.

Voorgeschiedenis

Zie hiervoor de volgende documenten:

- Kamerstuk 34 510. EU-voorstel: Mededeling inzake hormoonontregelaars en de ontwerphandelingen van de Commissie tot vaststelling van wetenschappelijke criteria voor de identificatie daarvan in het kader van de EU-wetgeving betreffende gewasbeschermingsmiddelen en biociden (COM (2016) 350).
- C-292.1.3a Hormoonontregelaars / endocrine disruptors – informatie aan het College.
- C-293.1.3a Algemeen overleg Hormoonontregelaars d.d. 13 september 2017.
- DGAN-PAV / 17197682 betreffende Nieuwe voorstellen Europese Commissie met criteria om hormoonontregelende stoffen te identificeren.

Huidige ontwikkelingen

Gewasbeschermingsmiddelen – werkzame stoffen

Criteria

De aanvankelijke bedoeling was dat de nieuwe wetenschappelijke criteria⁵ voor biociden en gewasbeschermingsmiddelen identiek zouden zijn. In het voorstel werd voor beide productgroepen de zogenaamde fylumclausule voorgesteld: stoffen die bijvoorbeeld het vervellingsproces van insecten ontregelen en dus als bedoelde hormoonontregelaar voor insecten op de markt worden gebracht, hoeven niet al bij voorbaat van goedkeuring te worden uitgesloten. De hormoonontregelaar is fylum-specifiek en heeft geen enkel effect op zoogdieren.

De wetenschappelijke criteria voor gewasbeschermingsmiddelen waren medio 2017 goedgekeurd door het Permanent Comité (PC), maar werden vervolgens verworpen door het Europees Parlement (EP), dat hiertoe bevoegd is. Daarop heeft de Commissie de tekst die niet acceptabel was voor het EP uit de criteria geschrapt. Dit betrof de zogenaamde fylumclausule, de uitzonderingsbepaling voor stoffen die bedoeld zijn om hormoonontregelend te werken (o.a. planten- en insectengroeiregulators). In de nieuwe tekst van de Commissie vallen dit type stoffen dus wél onder de hormoonontregelaars. Het PC heeft dit voorstel in december 2017 weer goedgekeurd. Het EP en de Europese Raad (ER) hebben tot maart 2018 de tijd om zich hierover uit te spreken. Indien de nieuwe tekst akkoord wordt bevonden, geldt een overgangstermijn van een half jaar voordat de nieuwe criteria van kracht worden.

Richtsnoeren (Guidance Document: GD)

Parallel aan de ontwikkeling van de wetenschappelijke criteria worden twee soorten GD's opgesteld: een inhoudelijk GD (door EFSA) om de interpretatie van de criteria c.q. de beoordeling te

⁵ Criteria: zie bijlage 1 en 2 (de criteria voor GBM zijn nog niet gepubliceerd in het OJ, want nog onder 'scrutiny' bij het Europees Parlement en de Raad tot ongeveer eind maart 2018)

harmoniseren en een procedureel GD (door de Commissie) om dit onderdeel in te bedden in de bestaande processen.

Het inhoudelijke GD legt nader uit hoe uitvoering moet worden gegeven aan de wetenschappelijke criteria bij de beoordeling van stoffen. Dit GD is in concept gereed en geldt zowel voor de beoordeling van gewasbeschermingsmiddelen als voor biociden.

In februari 2018 vindt een workshop plaats waarin de lidstaten de uitvoerbaarheid van het GD zullen toetsen aan de hand van een aantal concrete voorbeelden. Het Ctgb zal hieraan deelnemen en heeft een voorbeeld aangedragen.

Intussen loopt een publieke consultatie. In het voorjaar van 2018 volgt een consultatie van de lidstaten. Idealiter kan in mei 2018 nota worden genomen van dit GD door het PC.

Het procedurele GD zal de afkappunten definiëren: welke werkzame stoffen nog niet, en welke wel volgens de nieuwe criteria moeten worden beoordeeld. Het is mogelijk dat er bovendien een procedureel GD zal worden opgesteld voor gewasbeschermingsmiddelen.

Toekomstige ontwikkelingen

Verwaarloosbare blootstelling ↔ verwaarloosbaar risico

Stoffen die op grond van de criteria als hormoonontregelend worden geïdentificeerd, zijn bij voorbaat uitgesloten van goedkeuring als werkzame stof in een gewasbeschermingsmiddel, tenzij is aangetoond dat sprake is van verwaarloosbare blootstelling. Nederland heeft met enkele andere lidstaten bij de Commissie bedongen dat de voorwaarde ‘verwaarloosbare blootstelling’ zou worden veranderd naar ‘verwaarloosbaar risico’⁶. De Commissie heeft toegezegd hiermee aan de slag te gaan na de periode van *scrutiny* door het EP en de ER.

Dit is van wezenlijk belang om in bepaalde gevallen stoffen niet op voorhand te hoeven afkeuren: bij het goedkeuren van een werkzame stof moet tenminste één veilig gebruik worden gevonden. Indien men daarbij uitgaat van verwaarloosbare blootstelling is de kans dat een stof wordt goedgekeurd aanzienlijk kleiner dan wanneer men uitgaat van verwaarloosbaar risico: in dat geval wordt blootstelling geaccepteerd, en wordt berekend of er omstandigheden zijn te vinden waarbij die blootstelling een verwaarloosbaar risico met zich meeneemt. Hierdoor zouden er meer stoffen kunnen worden goedgekeurd, en bepaalde waardevolle werkzame stoffen wellicht toch beschikbaar blijven; denk hierbij aan de groeiregulatoren, die veilig zijn voor de mens maar niet voor een insect. Door slimme toepassing zouden de benigne insecten geen doelorganisme hoeven te zijn. De impact op het middelen pakket zou hiermee minder groot zijn, en een aantal middelen met een relatief laag risico zou op de markt kunnen blijven of komen.

Naast bovengenoemde uitzondering is er overigens nog een tweede route waarop een hormoonontregelende stof toch kan worden goedgekeurd, namelijk via artikel 4(7) van de Verordening: als een werkzame stof nodig is ter bestrijding van een op geen enkele andere manier, ook niet met niet-chemische methoden, te beheersen ernstig fyto-sanitair gevaar. De stof kan dan ten hoogste 5 jaar worden goedgekeurd, mits risicomitigerende maatregelen worden genomen om de blootstelling te minimaliseren.

⁶ 1107/2009/EU, bijlage II, 3.6.3

Impact

Het Ctgb verwacht dat de uitkomsten voor stoffen die al beoordeeld waren volgens de interim criteria niet heel veel verschillen zullen opleveren in vergelijking met de resultaten van beoordeling volgens de wetenschappelijke criteria voor hormoonontregelende eigenschappen. De impact op het huidige stoffen-pakket wordt in dit geval niet groot geschat.

Wel is het mogelijk dat er vertraging gaat optreden van de stofbeoordeling bij lopende aanvragen omdat de nieuwe, wetenschappelijke criteria hier en daar andere gegevens eisen dan de interim criteria deden. De aanvragers hebben het recht om voor reeds ingediende dossiers de vereiste studies uit te voeren, waarna de RMS de beoordeling voor betreffende werkzame stof pas kan afronden.

Dit geldt zowel voor lopende dossiers van stoffen die nieuw zijn, als waarvan de goedkeuring wordt vernieuwd.

Veel stoffen zijn echter ook niet beoordeeld volgens de interim criteria; voor deze stoffen kan een hernieuwde beoordeling volgens de wetenschappelijke criteria uiteraard tot een 'afwijkende' beoordeling leiden. Ook voor deze categorie stoffen geldt dat de beoordeling mogelijk moet worden stilgelegd tot de vereiste studies zijn uitgevoerd en ingediend.

Kwantificeren van de zuivere impact van de wetenschappelijke criteria op het stoffenpakket is op dit moment nog niet mogelijk. Verwacht wordt evenwel dat de impact van de nieuwe criteria op gewasbeschermingsmiddelen aanzienlijk groter is dan bij biociden.

Het is de bedoeling dat alle stoffen die in behandeling zijn en waarvoor nog geen EFSA-opinie beschikbaar is (dit is de fase van beoordeling kort voor goedkeuring door het PC), worden beoordeeld volgens de nieuwe wetenschappelijke criteria. Een en ander zal wellicht leiden tot uitstel van de (hernieuwing van) goedkeuring tot de benodigde studies zijn uitgevoerd en beoordeeld. In een eerste voorstel beoogt de Commissie dat de RMS danwel EFSA aanvullende informatie kan opvragen. De tijd die de aanvrager hiervoor krijgt is afhankelijk van de gevraagde data, maar maximaal 30 maanden, aldus het Commissievoorstel.

Dit heeft in zoverre effect op het middelenpakket dat de herbeoordeling van de middelen eveneens vertraging zal oplopen.

De impact op de middelen is uiteraard afhankelijk van de gevolgen voor de stoffen. Als gevolg van vertraging van de herbeoordeling is er een kans dat middelen op basis van hormoonontregelende stoffen langer op de markt kunnen blijven. Zoals eerder gezegd verwacht het Ctgb dat de impact op middelen op basis van stoffen die reeds zijn beoordeeld volgens de interim criteria niet groot zal zijn; voor middelen op basis van stoffen die volgens geen enkel criterium voor hormoonontregeling zijn beoordeeld zou het effect groter kunnen zijn. Hoeveel middelen dit betreft is op dit moment niet duidelijk.

Beoordeling hormoonontregelende eigenschappen van middelen

Werkzame stoffen, beschermstoffen en synergisten moeten op dit moment al worden beoordeeld op hormoonontregelende eigenschappen (volgens de interim criteria). Op termijn zal een dergelijke beoordeling ook gaan gelden voor alle overige stoffen in een middel, de zogenaamde co-formulanten. Dit zijn stoffen die in kleine hoeveelheden in een gewasbeschermingsmiddel kunnen voorkomen maar geen werkzame stof, beschermstof of synergist zijn. De meeste van deze stoffen zullen onder REACH vallen en in dat kader al op hormoonontregelende eigenschappen zijn

beoordeeld. Dat zal echter niet voor alle co-formulanten gelden, dus zal die beoordeling binnen het kader van de gewasbeschermings- verordening moeten worden uitgevoerd.

Dit plan staat nog in de kinderschoenen (voor het eerst gepresenteerd in het SCoPAFF van december 2018), en de impact daarvan is nog niet te meten.

Appendix 1: de wetenschappelijke criteria in het kort.

Voor de volledige officiële tekst: zie appendix 2.

Om een werkzame stof, beschermstof of synergist als hormoonontregelend voor mensen en/of voor andere organismen te kunnen aanwijzen, moet worden aangetoond dat beïnvloeding van het hormoonstelsel tot nadelige effecten bij het intacte organisme leidt. Om een stof als hormoonontregelend voor het milieu te kunnen aanwijzen zijn de eisen vergelijkbaar, maar moet duidelijk zijn dat de nadelige effecten relevant zijn op populatieniveau.

Een werkzame stof, beschermstof of synergist zal worden beschouwd hormoonontregelende eigenschappen hebbend indien

- Het een nadelig effect heeft op het intacte organisme of zijn nageslacht, namelijk een verandering in de morfologie, fysiologie, groei, ontwikkeling, voortplanting of levensduur dan dat organisme.
- Het een hormoonontregelend werkingsmechanisme heeft (verandering functie hormonaal systeem).
- Het adverse effect het gevolg is van het hormoonontregelende werkingsmechanisme.

Appendix 2: officiële documenten uit het SCoPAFF 15 december 2017 waar de lidstaten hebben gestemd over de teksten van de verordening m.b.t. criteria voor hormoonontregelaars.



Brussels, **XXX**
SANTE/11992/2017 Rev. 0
[...] (2017) **XXX** draft

COMMISSION REGULATION (EU) .../...

of **XXX**

amending Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties

(Text with EEA relevance)

COMMISSION REGULATION (EU) .../...

of **XXX**

amending Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN COMMISSION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union,
Having regard to Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC⁷, and in particular Article 78(1)(a) and the second paragraph of point 3.6.5. of Annex II thereof,

Whereas:

- (1) Scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties of active substances, safeners and synergists, should be developed taking into account the objectives of Regulation (EC) No 1107/2009, which are to ensure a high level of protection of both human and animal health and the environment, in particular ensuring that substances or products placed on the market have no harmful effect on human or animal health or unacceptable effects on the environment, and to improve the functioning of the internal market while improving agricultural production.
- (2) In 2002, the World Health Organisation (WHO) through its International Programme for Chemical Safety proposed a definition for endocrine disruptors⁸ and in 2009 a definition of adverse effects⁹. Those definitions have by now reached the widest consensus among scientists. The European Food Safety Authority ('the Authority') endorsed those definitions in its Scientific Opinion on endocrine disruptors adopted on 28 February 2013¹⁰ (hereinafter "the Scientific Opinion of the Authority"). Such is also the view of the Scientific Committee on Consumer Safety¹¹. It is therefore appropriate to base the criteria for the determination of endocrine disrupting properties on those WHO definitions.
- (3) In order to implement those criteria, weight of evidence should be applied considering in particular the approach provided for in Regulation (EC) No 1272/2008 of the

⁷ OJ L 309, 24.11.2009, p. 1.

⁸ WHO/IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety), 2002. Global Assessment of the State-of-the-science of Endocrine Disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2, publicly available at http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.

⁹ WHO/IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety), 2009. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. Environmental Health Criteria 240, publicly available at <http://www.who.int/foodsafety/publications/chemical-food/en/>.

¹⁰ "Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment", EFSA Journal 2013;11(3):3132, doi: 10.2903/j.efsa.2013.3132.

¹¹ Scientific Committee on Consumer Safety, Memorandum on Endocrine disruptors, 16.12.2014 (SCCS/1544/14).

European Parliament and of the Council¹² on the weight of evidence. Previous experience with the Guidance document on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption of OECD¹³ should also be considered. In addition, the implementation of the criteria should be based on all relevant scientific evidence, including studies submitted in accordance with the current regulatory data requirements of Regulation (EC) No 1107/2009. These studies are mostly based on internationally agreed study protocols.

- (4) The determination of endocrine disrupting properties with respect to human health should be based on human and/or animal evidence, therefore allowing for the identification of both known and presumed endocrine disrupting substances.
- (5) As the specific scientific criteria laid down by this Regulation reflect the current scientific and technical knowledge and are to be applied instead of the criteria currently set out in point 3.6.5. of Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009, they should be provided for in that Annex.
- (6) In order to take into account the current scientific and technical knowledge, specific scientific criteria should also be specified in order to identify active substances, safeners or synergists having endocrine disrupting properties that may cause adverse effects on non-target organisms. Therefore point 3.8.2. of Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 should be amended to introduce these specific criteria.
- (7) The Commission should assess, in light of the objectives of Regulation (EC) No 1107/2009, the experience gained from the application of the scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties introduced by the present Regulation.
- (8) The criteria for the determination of endocrine disrupting properties reflect the current state of scientific and technical knowledge and allow identifying active substances having endocrine disrupting properties more accurately. The new criteria should therefore apply as soon as possible, while taking into account the time necessary for Member States and the Authority to prepare for applying those criteria. Therefore, from [*Date of application*], those criteria should apply except where the relevant Committee has voted on a draft Regulation by [*Date of application*]. The Commission will consider the implications for each procedure pending under Regulation (EC) No 1107/2009 and, where necessary, take appropriate measures with due respect for the rights of the applicants. This may include a request for additional information from the applicant and/or for additional scientific input from the Rapporteur Member State and the Authority.
- (9) The measures provided for in this Regulation are in accordance with the opinion of the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed,

HAS ADOPTED THIS REGULATION:

Article 1

Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 is amended in accordance with the Annex to this Regulation.

¹² Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (OJ L 353, 31.12.2008, p. 1).

¹³ OECD Series on Testing and Assessment No. 150.

Article 2

Point 3.6.5 and point 3.8.2 of Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009, as amended by this Regulation, shall apply as of [*date of application*], except for procedures where the Committee has voted on a draft Regulation by [*Office of Publication please insert date of application*].

Article 3

By [*Office of Publication please insert date of seven years from the date of application*], the Commission shall present to the Committee referred to in Article 79 of Regulation (EC) No 1107/2009 an assessment of the experience gained from the application of the scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties introduced by this Regulation.

Article 4

This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the *Official Journal of the European Union*.

It shall apply from [*Office of Publication please insert date of 6 months after date of EIF*].

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Brussels,

For the Commission
The President
Jean-Claude JUNCKER



EUROPEAN
COMMISSION

Brussels, **XXX**
SANTE/11992/2017 ANNEX Rev.0
[...](2017) **XXX** draft

ANNEX 1

ANNEX

to the

COMMISSION REGULATION (EU) .../...

**amending Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 by setting out scientific criteria for
the determination of endocrine disrupting properties**

ANNEX

Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 is amended as follows:

(1) In Point 3.6.5. the following paragraphs are added after the fourth paragraph:

"From *[date of application]*, an active substance, safener or synergist shall be considered as having endocrine disrupting properties that may cause adverse effect in humans if, based on points (1) to (4) of the sixth paragraph, it is a substance that meets all of the following criteria, unless there is evidence demonstrating that the adverse effects identified are not relevant to humans:

- (1) it shows an adverse effect in an intact organism or its progeny, which is a change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction or life span of an organism, system or (sub)population that results in an impairment of functional capacity, an impairment of the capacity to compensate for additional stress or an increase in susceptibility to other influences;
- (2) it has an endocrine mode of action, i.e. it alters the function(s) of the endocrine system;
- (3) the adverse effect is a consequence of the endocrine mode of action.

The identification of an active substance, safener or synergist as having endocrine disrupting properties that may cause adverse effect in humans in accordance with the fifth paragraph shall be based on all of the following points:

- (1) all available relevant scientific data (in vivo studies or adequately validated alternative test systems predictive of adverse effects in humans or animals; as well as in vivo, in vitro, or, if applicable, in silico studies informing about endocrine modes of action):
 - (a) scientific data generated in accordance with internationally agreed study protocols, in particular those listed in the Commission Communications in the framework of setting out the data requirements for active substances and plant protection products, in accordance with this Regulation;
 - (b) other scientific data selected applying a systematic review methodology, in particular following guidance on literature data which is listed in the Commission Communications in the framework of setting out the data requirements for active substances and plant protection products, in accordance with this Regulation;
- (2) an assessment of the available relevant scientific data based on a weight of evidence approach in order to establish whether the criteria set out in the fifth paragraph are fulfilled; in applying the weight of evidence determination, the assessment of the scientific evidence shall, in particular, consider all of the following factors:
 - (a) both positive and negative results;
 - (b) the relevance of the study designs, for the assessment of adverse effects and of the endocrine mode of action;

- (c) the quality and consistency of the data, considering the pattern and coherence of the results within and between studies of a similar design and across different species;
 - (d) the route of exposure, toxicokinetic and metabolism studies;
 - (e) the concept of the limit dose, and international guidelines on maximum recommended doses and for assessing confounding effects of excessive toxicity;
- (3) using a weight of evidence approach, the link between the adverse effect(s) and the endocrine mode of action shall be established based on biological plausibility, which shall be determined in the light of current scientific knowledge and under consideration of internationally agreed guidelines;
- (4) adverse effects that are non-specific secondary consequences of other toxic effects shall not be considered for the identification of the substance as endocrine disruptor."
- (2) In Point 3.8.2. the following paragraphs are added after the sole paragraph:

"From [date of application], an active substance, safener or synergist shall be considered as having endocrine disrupting properties that may cause adverse effects on non-target organisms if, based on points (1) to (4) of the third paragraph, it is a substance that meets all of the following criteria, unless there is evidence demonstrating that the adverse effects identified are not relevant at the (sub)population level for non-target organisms:

- (1) it shows an adverse effect in non-target organisms, which is a change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction or life span of an organism, system or (sub)population that results in an impairment of functional capacity, an impairment of the capacity to compensate for additional stress or an increase in susceptibility to other influences;
- (2) it has an endocrine mode of action, i.e. it alters the function(s) of the endocrine system;
- (3) the adverse effect is a consequence of the endocrine mode of action.

The identification of an active substance, safener or synergist as having endocrine disrupting properties that may cause adverse effects on non-target organisms in accordance with the second paragraph shall be based on all of the following points:

- (1) all available relevant scientific data (in vivo studies or adequately validated alternative test systems predictive of adverse effects in humans or animals; as well as in vivo, in vitro, or, if applicable, in silico studies informing about endocrine modes of action):
 - (a) scientific data generated in accordance with internationally agreed study protocols, in particular, those listed in the Commission Communications in the framework of setting out the data requirements for active substances and plant protection products, in accordance with this Regulation;
 - (b) other scientific data selected applying a systematic review methodology, in particular following guidance on literature data listed in the Commission Communications in the framework of setting out the data requirements for active substances and plant protection products, in accordance with this Regulation;

- (2) an assessment of the available relevant scientific data based on a weight of evidence approach in order to establish whether the criteria set out in the second paragraph are fulfilled; in applying the weight of evidence determination, the assessment of the scientific evidence shall consider all of the following factors:
 - (a) both positive and negative results, discriminating between taxonomic groups (e.g. mammals, birds, fish, amphibians) where relevant;
 - (b) the relevance of the study design for the assessment of the adverse effects and its relevance at the (sub)population level, and for the assessment of the endocrine mode of action;
 - (c) the adverse effects on reproduction, growth/development, and other relevant adverse effects which are likely to impact on (sub)populations. Adequate, reliable and representative field or monitoring data and/or results from population models shall as well be considered where available;
 - (d) the quality and consistency of the data, considering the pattern and coherence of the results within and between studies of a similar design and across different taxonomic groups;
 - (e) the concept of the limit dose and international guidelines on maximum recommended doses and for assessing confounding effects of excessive toxicity.
- (3) using a weight of evidence approach, the link between the adverse effect(s) and the endocrine mode of action shall be established based on biological plausibility, which shall be determined in the light of current scientific knowledge and under consideration of internationally agreed guidelines;
- (4) Adverse effects that are non-specific secondary consequences of other toxic effects shall not be considered for the identification of the substance as endocrine disruptor with respect to non-target organisms.”