Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Kennisnotitie

Beleidssamenvatting over de publieke consultatie van de EFSA concept opinie over de norm van Bisfenol A

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 088 689 89 89

Auteurs:

Centrum:

Contact:
Ellen Hessel
Ellen.hessel@rivm.nl
Bianca van de Ven
Bianca.van.de.ven@rivm.nl
Kenmerk:
KN-2024-0067
DOI:
10.21945/RIVM-KN-2024-0067
Datum:
22 januari 2025

EFSA heeft eind 2021 een concept-opinie gepubliceerd over Bisfenol A (afgekort BPA, naar de Engelse term Bisphenol A) met als titel: *Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs*. EFSA stelt voor om de tijdelijke Toelaatbare Dagelijks Inname (TDI) van 4 µg/kg te verlagen naar een TDI van 0.04 ng/kg lichaamsgewicht per dag. Dat is een verlaging van een factor 100.000. De verlaging van de TDI is het gevolg van de beoordeling van studies die sinds 2013 tot 2018 in de wetenschappelijke literatuur zijn verschenen. Alle wetenschappelijke literatuur gepubliceerd voor 2013 was al meegenomen in de eerdere EFSA opinie over BPA uit 2015. EFSA heeft geïnteresseerde partijen uitgenodigd voor het leveren van commentaren in een publieke consultatie die liep van 15 december 2021 tot 22 februari 2022.
Als onderdeel van de publieke consultatie heeft EFSA twee online stakeholder bijeenkomsten georganiseerd. Op 24 januari 2022 was een openbare bijeenkomst waar zowel medewerkers van het RIVM als van NVWA-BuRO aanwezig waren. Op 25 januari 2022 was er een bijeenkomst voor risicobeoordelaars, maximaal 2 per lidstaat, die door een afgevaardigde van RIVM en een afgevaardigde van de NVWA-BuRO is bijgewoond.

RIVM heeft samen met NVWA-BuRO een schriftelijke reactie op de publieke consultatie ingediend. De belangrijkste punten waarop RIVM en NVWA-BuRO hebben gereageerd zijn kort samengevat in deze kennisnotitie. Deze kennisnotitie bevat de beleidssamenvatting zoals op 7 april 2022 aangeboden aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De gehele meer gedetailleerde reactie van RIVM / NVWA – BuRO is te vinden in de bijlage van dit document.

1. RIVM/NVWA-BuRO vinden dat wetenschappelijke studies die voor 2013 zijn gepubliceerd meegenomen moeten worden in de gehele weging en afleiding van de TDI. Dat is in de huidige concept-opinie niet gebeurd, daarin zijn alleen de studies sinds 2013 tot 2018 meegewogen.
2. Een van de doelen van de EFSA opinie was om de kritische effect-dosis te bepalen. Dat is de laagste dosis waarbij schadelijke effecten optreden na BPA blootstelling. Vanuit het kritische effect wordt geëxtrapoleerd naar een gezondheidskundige grenswaarde voor de mens, rekening houdend met onzekerheden. In dit geval is dat de TDI.
EFSA heeft bepaald dat het kritische effect van BPA immunotoxiciteit is. Meer specifiek, EFSA bepaalde het kritische effect uit een dierstudie waarin een toename werd waargenomen van het aantal "T-helper" -cellen, een type witte bloedcellen dat een sleutelrol speelt in cellulaire immuunmechanismen, waaronder de ontwikkeling van allergische longontsteking. RIVM is het eens met EFSA dat BPA bij lage concentraties effecten op het immuunsysteem kan veroorzaken. RIVM heeft deze effecten eerder in een workshop met externe experts besproken. De bevindingen van deze workshop zijn gepubliceerd en met EFSA gedeeld (Hessel et al., 2015). RIVM/NVWA-BuRO zijn het echter niet eens met de conclusie van EFSA dat de door EFSA bepaalde toename van T-helper-cellen beschouwd kan worden als een schadelijk effect.

RIVM/NVWA-BuRO zijn van mening dat dit een mechanistisch verandering is, wat mogelijk kan leiden tot een schadelijk effect. De ontwikkeling van allergische longontsteking, het schadelijke effect wat verondersteld wordt door EFSA bij veranderingen in deze T-helper cellen, is niet gemeten in de door EFSA geselecteerde dierstudie. De dierstudie levert dus een mechanistische indicatie op voor mogelijke effecten van BPA op het immuunsysteem. Op basis van de beschikbare gegevens is niet met zekerheid te zeggen dat blootstelling aan BPA bij dezelfde dosis leidt tot schadelijke effecten.
3. Zoals vermeld in het richtsnoer voor risicobeoordeling van immunotoxische stoffen (WHO/IPCS (2012)) zijn functionele studies naar schadelijke effecten op het immuunsysteem nodig om te informeren en te concluderen over de immunostimulerende en immunosuppressieve effecten van chemische stoffen. Echter, de Extended One Generation Toxicity Study (OECD-TG-443) is de enige OECD- testrichtlijn die momenteel de mogelijkheid biedt om effecten op het ontwikkelende immuunsysteem te testen. Deze studie wordt momenteel alleen in specifieke gevallen uitgevoerd bij hoge tonnageproductieniveaus onder de REACH-wetgeving. Deze studie is niet uitgevoerd voor BPA. Er stapelen zich aanwijzingen op, in studies uit de wetenschappelijke literatuur, die wijzen op heroverweging van wettelijke vereisten voor studies naar schadelijke effecten op het immuunsysteem, en dat geldt niet alleen voor BPA. RIVM/BuRO heeft haar zorg hierover gedeeld in de reactie, en de noodzaak voor verder testen voor BPA aangekaart.
4. Nadat het kritische effect is bepaald wordt de kritische effect dosis uit de dierproef geëxtrapoleerd naar de gezondheidskundige grenswaarde (de TDI) die relevant is voor de mens. RIVM/NVWA-BuRO hadden een aantal kritische kanttekeningen over de onzekerheidsfactoren die bij deze extrapolatiestappen toegepast zijn en vonden over het algemeen dat EFSA bij verschillende stappen niet de juiste wetenschappelijke onderbouwing gebruikte. RIVM/NVWA-BuRO hebben een andere studie voorgesteld die gebruikt zou kunnen worden voor het afleiden van de factor voor de extrapolatie van de kritische effect-dosering van dier naar mens. Als deze wordt toegepast komt de TDI hoger uit. Details hierover zijn te vinden in de bijlage 1.
5. Voor de risicokarakterisering van een stof is naast de hazard beoordeling een blootstellingsbeoordeling vereist. Het EFSA mandaat stelt "de risico's voor de volksgezondheid in verband met de aanwezigheid van BPA in levensmiddelen opnieuw te evalueren". Een her-evaluatie van de blootstelling valt dus binnen het huidige mandaat en moet worden gedaan binnen deze EFSA concept-opinie. Voor de blootstellingsberekeningen worden echter de blootstellingsgegevens van de opinie van 2015 hergebruikt. Doordat er de afgelopen jaren veel commotie is geweest rondom BPA is te verwachten dat er al substitutie van BPA heeft plaatsgevonden en er meer alternatieve stoffen in gebruik zijn genomen. Daarom verwachten RIVM/NVWA-BuRO dat de blootstelling aan BPA via voedsel sinds 2015 is veranderd en dat daarom de dataset die door EFSA is gebruikt niet meer accuraat is. RIVM/NVWA-BuRO vragen aan EFSA waarom deze database niet is bijgewerkt en waarom de blootstelling (dat een belangrijk aspect van de risicobeoordeling is) niet uitgebreid besproken is in de opinie. RIVM /NVWA-BuRO beamen dat, op basis van de beoordeelde blootstelling van 2015, de door EFSA voorgestelde TDI wordt overschreden. RIVM/NVWA-BuRO verwachten dat de blootstelling aan voedsel niet met een vergelijkbare omvang is afgenomen. Toch zijn RIVM/NVWA-BuRO van mening dat EFSA nieuwe (recente) gegevens over het vóórkomen van BPA in levensmiddelen had moeten verzamelen en de blootstelling had moeten beoordelen aan de hand van gegevens over recent voorkomen en de meest recente voedselenquêtes, om:

- De lidstaten informatie te verstrekken over eventuele veranderingen van de BPA concentraties in levensmiddelen, bijvoorbeeld een afname vergeleken met de dataset van EFSA uit 2015.

- De lidstaten/EU de mogelijkheid te geven om de effecten van reeds ingevoerde beperkende maatregelen om de BPA-concentraties te verlagen, te controleren.
- De lidstaten informatie te verstrekken over de relevante (huidige) risicofactoren, en informatie die nodig is om de nationale autoriteiten en de EU te adviseren over migratielimieten voor BPA in levensmiddelen.

6. RIVM/NVWA-BuRO stellen dat de voorgestelde verlaging van de TDI kan leiden tot een versnelling van de uitfasering/substitutie van BPA in voedselcontactmaterialen. Als gevolg hiervan kan deze verandering onbedoeld leiden tot substitutie door andere bisfenolen. Andere bisfenolen worden al aangetroffen in voedsel (zie bijvoorbeeld Van Leeuwen et al. 2019; DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.12.189) en kunnen gelijke of zelfs sterkere oestrogene- en androgene activiteit hebben in vergelijking met BPA (zie bijvoorbeeld Punt et al. 2019; DOI: 10.1007/s00204-019-02479-6). RIVM/NVWA-BuRO vragen zich af of EFSA de noodzaak onderschrijft van een adequaat follow-upplan voor de beoordeling van BPA-analogen om het gebruik van andere (meer) schadelijke substituten te voorkomen, die kunnen worden veroorzaakt door de publicatie van de lage TDI? Risico management maakt geen deel uit van de taken van de EFSA, maar de versnelling van substitutie (en de mogelijke gevolgen voor de volksgezondheid) houden rechtstreeks verband met de nieuw voorgestelde TDI. Een afsluitende opmerking over deze belangrijke kwestie, die rechtstreeks verband houdt met dit advies, ontbreekt in de huidige concept opinie. Dit is door RIVM/BuRO opgemerkt.

Vervolg
De publieke consultatie is inmiddels gesloten. EFSA gaat nu de input van de stakeholders verwerken in de opinie en daarna zal zij de uiteindelijke opinie met de definitieve TDI publiceren. Als EFSA na de publieke consultatie de voorgestelde TDI handhaaft, zal dit naar alle waarschijnlijkheid grote consequenties hebben voor onder andere 1) het gebruik van BPA, 2) het gebruik van alternatieve stoffen en materialen van BPA, 3) het hergebruik van plastic waarin BPA is gebruikt, 4) de maatregelen die nodig zijn om blootstelling aan BPA vanuit het milieu te beperken.
Met VWS en /of binnen het interdepartementaal overleg hormoonverstorende stoffen zal het RIVM en de NVWA-BuRO de discussie moeten voeren wat belangrijke vervolgstappen zijn als EFSA de TDI handhaaft. Deze kunnen voortborduren uit eerder onderzoek van het RIVM rondom BPA en alternatieven voor BPA (bijlage 2).

De opinie van EFSA focust zich alleen op het vaststellen van de TDI en heeft geen risicoanalyse en risico management meegenomen. Dit zijn wel belangrijke vervolgstappen. Bij ECHA is inmiddels een verkenning voor de risico mitigerende maatregelen voor de groep van bisfenolen gaande (https://echa.europa.eu/-/group-assessment-of-bisphenols-identifies-need-for-restriction).

Bijlage 1: Public consultation EFSA opinion on bisphenol A (BPA) - RIVM en NVWA-BuRO

De hoofdstuk titels en paragraaf nummers verwijzen naar de onderdelen van de opinie waarop is gereageerd.

Laatst gereviseerd: 21-2-2021 om 15:30

Commentaren per sectie in te voeren

[Tekst gaat verder in het Engels]

1.3.2 Previous EFSA assessments (502 CHARACTERS)

RIVM / NVWA-BuRO suggests to take up the previous assessment by the Committee for Risk Assessment (RAC) that identified bisphenol A as reproductive toxicant in category Repro. 1B (H360F), Skin Sens. 1 (H317), Eye Dam. 1 (H318), and STOT SE 3 (H335), as well as the previous assessments by REACH Member State Committee (MSC) that identified bisphenol A as SVHC under articles 57C and F of REACH based on its reproductive and endocrine disrupting properties for human health and the environment respectively.

2.3 Methodologies (392 CHARACTERS)

In the current evaluation of BPA new studies from 2013 –2018 were considered, which is logical as studies before 2013 were evaluated in the previous BPA opinion. However, it seems that only the studies from this period were taken into account in the weight of evidence assessment. We believe that in the WoE all available information should be considered, including studies dating before 2013.

3.1.1.4 Human equivalent dose (1956 CHARACTERS)

Since substance specific information on the kinetics of BPA is available a Human Equivalent Dose Factor (HEDF) of 0,0115 is applied, which means the PoD is divided by a factor 87 to extrapolate from mouse-to-human. The generic uncertainty factor for extrapolation from mice to human is 4, so the correction for interspecies differences based on the substance specific data is approximately a factor 20 more conservative compared to the standard approach for how HBGVs are derived.

RIVM / NVWA-BuRO disagrees with the HED factor that is used in the present deduction of the TDI. RIVM / NVWA-BuRO considers that the study of Doerge et al. (2011: doi:10.1016/j.toxlet.2011.09.020.) is not suitable for the derivation of the HEDF. In the study of Doerge most of the levels of unconjugated BPA are below the LOD. This introduces a large uncertainty in the data and probably results in a significant underestimation of the AUC for free BPA. Comparison of this AUC with the estimated human AUC results in an unreliable HEDF.

Reliable data on the clearance of BPA may be more appropriate to derive the HEDF. Studies in various species (mice, rats, dogs, sheep, pigs, monkeys and horses, see Taylor et al, 2011; Collet et al, 2015) indicate that the clearance of BPA is similar across the species. In 2018 Poet & Hayes used allometric scaling to calculate clearance of BPA in mice, rats, monkeys and humans. They concluded that the clearance of BPA was virtually equal between species when allometric scaling was taken into account. Based on their calculations Poet and Hays concluded that a HEDF of 0.9 for extrapolation from mouse-to-human as well as for rat-to-human would be appropriate.

RIVM / NVWA-BuRO proposes to use that the HEDF 0.9 to derive the human equivalent doses for data from studies with mice and rats.

RIVM / NVWA-BuRO noted that the study by Poet and Hayes (2018) is not addressed in the current draft opinion on BPA. RIVM / NVWA-BuRO suggests that this study is to be included in the opinion.

3.1.3. Immunotoxicity (1742 Characters)

EFSA proposes a cellular mechanism by which allergic inflammation in the lungs can occur upon BPA exposure. The upregulation of the Th17 cells and corresponding cytokines have a key role in this process. As stated by EFSA, it is not clear how BPA interacts at molecular level and where in the cascade this interaction takes place. Can EFSA include more information/ discussion, or propose a plausible mechanism on the molecular initiating event, to further support the proposed mechanism? Since the opinion is a mechanism driven assessment, it is important to elucidate the mechanism as complete as possible. The present opinion lacks a discussion on whether the endocrine properties of BPA fit in the assumed model.
Lines 3224-3227: The Th17 cytokines IL-17, IL-21, and IL-23 were not taken forward for BMD analysis, because (amongst others) they are not considered very close to the apical endpoint. This reasoning is not a logical one, (1) since the relationship between Th17 cells and allergic responses has been clearly shown (as is reiterated in the text) and (2) Th17 cells themselves are in fact taken forward for BMD analysis, (3) in a Th17-driven allergy model, at least IL-17 and IL-23 can be judged as markers of the allergic response. A similar reasoning holds for IL-17 (lines 3402-3405).
lines 3381-3382: four studies in mice, of which two dealt with exposure during development, and one with exposure during adulthood. What happened to study number 4?
lines 3392-3394: PGD2 was not taken forward for BMD analysis, because (amongst others) it is not considered very close to the apical endpoint. It is fair to say that PDG2 production is one of the critical mediators.
line 3441: "Likely" should read "Very Likely"
line 3547: "G-CSF" should read "C-CSF"?

3.1.6. Reproductive and developmental toxicity (Characters 796)
Section 3.1.6.2 Animal studies; & table 20 (and 3.2.2)

RIVM / NVWA-BuRO considers that, without clarification of the following warnings regarding data quality, the BMDL (of 14.9 ng/kg bw per day) for effects on the ratio of primordial follicles versus total follicles is not suitable to serve as a PoD and should not be considered for establishing a HBGV. It is noted that the obtained AIC of the full model is 2 to 7 points lower than the AICs of the individual models. According to the EFSA decision tree (figure 1 in annex I) this triggers an alert, and indicates a problem in the data. In addition, the 363-fold difference between the BMDU and BMDL (i.e. ratio between BMDU and BMDL is 363) also indicates a quality issue of the data. RIVM / NVWA-BuRO suggests that the quality of these data is assessed thoroughly before using these data to derive a reference point. Guidance on which details could be assessed are mentioned in the EFSA BMD guidance (2017) section 2.5.7

3.2.4 Derivation of HBGV

Detailed response of RIVM/ NVWA-BuRO on 3.2.4 derivation of HBGV is in the attachment.
We agree with EFSA that BPA stimulates the immune system after antigen stimulation at low doses and that the (developing) immune system is a sensitive target to BPA exposure, as concluded earlier (Hessel et al., 2016). In previously published studies, credible evidence for adverse immune effects were provided after developmental exposure to BPA in the low dose range (see references in Hessel et al. 2016; DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.06.020). Also the study of Luo et al. (2016) finds a consistent pattern of dose-dependent increase both in female and male offspring, indicative of immunostimulation, and thus these findings are in line with previous observations.

RIVM / NVWA-BuRO however does not agree that the key study of Luo et al. (2016) in section 3.2.4. provides sufficiently robust information to derive a critical effect dose. The study of Luo et al. (2016) measured only a narrow window of immune parameters (Th17 cells in the spleen and associated cytokines in serum) and there are several shortcomings in this study:

- Not all data on the immunophenotyping of the spleen are shared, e.g. CD4/CD8 ratio, B/T cell ratio;
- Effects on Th1, Th2, and Treg cells were not evaluated, providing an incomplete picture of immune effects;
- Immunophenotyping is only shown in relative values and not in absolute values;
- Background levels of BPA, for instance through exposure via food, drinking water or polycarbonate caging, are not measured.

This study shows that BPA stimulates some immunological parameters, but it does not provide any information if, and to what extent, this stimulation would lead to an adverse effect. Although indeed Th17 cells have been linked to autoimmunity and asthma, the animals were not challenged in this study.
RIVM / NVWA-BuRO notes the selection of this endpoint by EFSA is in line with a more general trend towards selection of upstream effects as critical endpoints for derivation of health-based guidance values (HBGVs) for which it is difficult to conclude if they are considered adverse or are causally linked to adversity at similar dose-levels. In the assessment of EFSA, the results from the Luo et al. (2016) study are linked to other studies that found effects of BPA on the immune system. From a mechanistic perspective this is a sound way of argumentation. It is however not possible to causally link the effect level from this study to effect levels of studies that investigated functional immune effects. To prevent introduction of such uncertainty in derivation of HBGVs, we consider it important that a critical effect is selected of which its adversity is not debatable.
WHO-IPCS has published a risk assessment framework for immunotoxicity that provides clear guidelines on how to use different immunological parameters in risk assessment (WHO/IPCS Harmonization Project Document No. 10. Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals, 2012). For immunostimulation, they state that general immune assays, such as lymphocyte phenotyping and cytokines may be used to support a mode-of-action (and thus support the biological plausibility of effects observed in other studies), but that such parameters are generally not considered to be reliable predictors of immunostimulation and therefore should not be used to derive an effect level for immunostimulation. Instead, functional tests should be performed to inform and conclude on the adversity of immunostimulatory effects.
It is remarkable and worrying that even after identification of the developmental immune system as sensitive target (e.g. by EFSA and RAC), functional parameters such as adjuvant effects were not included in the CLARITY study (i.e. Li et al. 2018a; 2018b). Hence, although the CLARITY study is of good quality, functional effects at lower dosages cannot be excluded based on this study.
In conclusion, even after this elaborate re-evaluation of EFSA that includes the recent CLARITY findings, RIVM / NVWA-BuRO concludes there is still no robust and credible stand-alone study that allows derivation of a TDI for BPA-induced developmental immunotoxicity, whereas the overall weight of evidence clearly points to developmental immunotoxicity as a sensitive target system for this substance. Thus, however we are aware this is not the mandate of the CEP Panel, we identify the need to perform a robust developmental immunotoxicity study with BPA to fill this data gap. Until then, we would suggest that any TDI derived should be treated as a 'tentative' TDI.
In this context, RIVM/ NVWA-BuRO would like to resonate a statement of Hessel et al. (2016), and conclude that "current regulatory hazard and risk assessment strategies may

not give sufficient attention to possible developmental immunotoxicity of chemicals. The Extended One Generation Toxicity Study (OECD-TG-443) is the only OECD guideline based study that provides an opportunity for developmental immunotoxicity testing. However this study, and especially its immunotoxicity and neurotoxicity cohorts, is currently only carried out in exceptional cases at higher tonnage production levels under the REACH legislation. Evidence is accumulating that points to reconsideration of regulatory requirements for developmental immunotoxicity testing." As mentioned in WHO/IPCS (2012), functional immunotoxicity tests are needed to inform and conclude on the adversity of immunostimulatory and immunosuppressive effects of chemicals.

3.1.3.4 *In vitro* and mechanistic studies & 4.1 Hazard identification, 4.1.3 Immunotoxicity (275 characters)
RIVM / NVWA-BuRO suggests to strengthen the conclusions that the cells that are affected by exposure to bisphenol A may lead to inflammatory reactions, and may play a role in immune related disorders (line 3640 and lines 12210-12211) by the evidence from epidemiological studies.

3.2.1 Dose–response modelling
Detailed response of RIVM/ NVWA-BuRO on 3.2.1 Dose–response modelling is in the attachment.
Lines 11841 - 11842
The current EFSA opinion on BMD modeling (doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658) provides several suggestions on how to (theoretically) deal with poor data and wide BMD confidence intervals (see below). It is suggested to change lines 11841-11842 accordingly.

In section 2.5.5 (Fitting models) of the BMD guidance, under topic '*Covariates*', EFSA suggests to "fit a given model to a combination of data sets which differ in a specific aspect, such as sex, species or exposure duration, but are similar otherwise" (i.e. the so-called Covariate Approach), to improve the precision of the estimated BMD(s). Applying the Covariate Approach is particularly of help when the individual data sets provide poor dose–response information.

In the situation where a wide confidence interval of BMD is derived (partly) due to substantial extrapolation outside the observed dose-range from the fitted model, EFSA suggests to consider to use a higher BMR plus an uncertainty factor to the BMDL (section 2.4.1 of the BMD guidance 'Establishing health-based guidance values').

Lines 11843 - 11848
Could EFSA explain why a cut-off value of 10 for the ratio of the lowest non-zero dose and the BMDL is a reasonable criterion to discard datasets for BMD analysis?

Based on this criterion, some relatively precise BMD estimates (i.e. with a small BMD CI) are discarded, e.g. Ogo et al. (2018) neutrophils in epididymis cauda confidence interval 0.5 – 4.62 ug/kg bw/d, and some BMD analyses with low precision of the estimated BMDs were however included, for instance Johnson et al.(2016) male rat 1.47 – 1520 ug/kg bw/d and Chen Z et al. (2018) platform duration (learning and memory) 1.07×10^{4} - 2.4×10^{7} ug/kg bw/d.

RIVM / NVWA-BuRO considers that comparing the lowest non-zero dose and the BMDL is not a sensible way to evaluate the BMD analysis. The level of protection of BMDL does not depend on the width of the confidence interval, because BMDL always remains what

it is: a dose where the effect is smaller than the specified effect size (i.e. the BMR) with the confidence level used. However it might happen that sometime the data is very poor that the estimated BMD is highly imprecise and the use of a very low BMDL may be unwarranted. In that case a reasonable criterion to evaluate the analysis is the precision of the estimated BMD, i.e. the width of the BMD confidence interval determined by the ratio of BMDU and BMDL. This precision is determined by the quality of the data and reflects how informative the data is, which makes it an appropriate criterion for excluding or including the BMD analysis.

Table 19, Ma et al. (2018) [RefID 12637]
RIVM / NVWA-BuRO suggests EFSA to include the results from the combined analysis (with strain as covariate) as presented in section 3.2.3.1 of Annex I (instead of the separate analysis for each strain). The BMDs with improved precision (due to applying the covariate approach) are more preferable.

3.2.1.1 Immunotoxicity (603 characters)
Lines 11859 – 11861; 11900 - 11901
RIVM / NVWA-BuRO suggests EFSA to still perform the BMD analysis even with the lack of information on litter effects.

In this case without considering the litter effect, the uncertainty of the BMD tends to be underestimated (i.e. narrower confidence interval). But the analysis would still provide important information on the BMDs regarding these endpoints.

Line 11960: "lack of information" Did the authors actively contact the authors (O'Brien et al. 2014a) to try and obtain the missing information? This study seems a very important one the immunotoxicity of BPA.

3.3. Risk characterisation (1994 characters)
For risk characterization, besides the hazard assessment, an exposure assessment is required. The mandate states "re-evaluate the risks to public health related to the presence of BPA in foodstuffs". Thus a re-evaluation of exposure is within the mandate. However, for the exposure calculations the dataset of the 2015 opinion is re-used. Given the ongoing substitution of BPA, RIVM/ NVWA-BuRO expects that the exposure to BPA via food changed since 2015 and therefore expects the dataset is not accurate anymore. Why is this database not updated, and why is the exposure part (being an important aspect of the risk-assessment) not extensively discussed in the opinion?
RIVM / NVWA-BuRO agrees that, based on the proposed TDI, the 2015 assessed exposure exceeds the HBGV with several orders of magnitude. RIVM / NVWA-BuRO expects that the exposure from food stuff (change in occurrence data and changes in consumption patterns) did not decrease with a similar magnitude. Still, RIVM / NVWA-BuRO is of opinion that EFSA should have gathered new (recent) occurrence data of BPA in foodstuffs, and should have assessed the exposure with recent occurrence data and the latest food surveys, accordingly, in order to:

1) Provide the MSs with relevant information whether or not the BPA concentrations in food stuff changed, e.g. decreased compared to, at time of EFSA 2015 partially obsolete concentration data.
2) Allow the MSs/the EU to check the effects of already installed restriction measures to lower BPA concentrations.
3) Provide the MSs with information on the relevant (current) risk drivers, information needed to advice national authorities and the EU to set ML's for BPA in food stuff.

RIVM / NVWA-BuRO is of opinion that the current draft for public consultation did not meet a re-evaluation of the risks to public health related to the presence of BPA in foodstuffs as mandated. EFSA is advised to perform an up to date exposure assessment of BPA so it can be included in the BPA opinion.

4.3 Conclusion – Risk characterization (974 characters)

The proposed lowering of the TDI may lead to an acceleration of phase-out/ substitution of BPA in FCM. As a consequence this change may unintentionally result in regrettable substitution by other bisphenols. Other bisphenols are detected in food (see for example Van Leeuwen et al. 2019; DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.12.189) and may have equal or even stronger estrogenic- and androgenic activity compared to BPA (see for example Punt et al. 2019; DOI: 10.1007/s00204-019-02479-6). Does EFSA endorse the need for an adequate follow-up plan for the assessment of BPA analogues in order to avoid the use of other (more) harmful substitutes, which may be induced by publication of the low TDI? Risk management is not part of EFSA's tasks, however the acceleration of regrettable substitution (and the potential consequences for public health) are in direct relation with the new TDI. A concluding remark on this important issue, directly related to this opinion, is missing.

Appendix I - Benchmark dose analysis

Detailed response of RIVM/ NVWA-BuRO on Appendix I – Benchmark dose analysis is in the attachment.

RIVM / NVWA-BuRO very much appreciates the effort of the panel to perform and report the elaborate BMD analysis (incl. covariates).

Lines 151 – 152

The expressions of the exponential, Hill, inverse exponential, and log-normal models in this table are outdated. The correct formula are listed in the table below (Table 1). Also note that the four parameter Exponential and Hill models are termed Exponential model 5 and Hill model 5 (not 4) in PROAST, as can be observed in the list of fitted (continuous) models (e.g. line 226 in Annex I). Furthermore, 3-parameter versions of the inverse exponential and the lognormal models are also applied. RIVM / NVWA-BuRO suggests EFSA to modify the content of this table based on the following information (Table 1):

Table 1. Formula of the exponential, Hill, inverse exponential, and log-normal models

Model	Number of parameters	Formula
Null	1	$y = a$
Full	no. of groups	$y =$ group mean
Exponential model 3	3	$y = a \cdot c^{1-e^{-(\frac{x}{b})^d}}$ with c = 'Inf'
Exponential model 5	4	$y = a \cdot c^{1-e^{-(\frac{x}{b})^d}}$
Hill model 3	3	$y = a \cdot c^{\frac{x^d}{b^d+x^d}}$ with c = 'Inf'
Hill model 5	4	$y = a \cdot c^{\frac{x^d}{b^d+x^d}}$
Inverse Exponential model 3	3	$y = a \cdot c^{e^{-(\frac{x}{b})^{-d}}}$, with c = 'Inf'
Inverse Exponential model 5	4	$y = a \cdot c^{e^{-(\frac{x}{b})^{-d}}}$
Log-Normal model 3	3	$y = a \cdot c^{\Phi(\ln b + d \cdot \ln x)}$, with c = 'Inf'
Log-Normal model 5	4	$y = a \cdot c^{\Phi(\ln b + d \cdot \ln x)}$

Lines 159 - 161
Could EFSA explain why a criterion of AIC of 5 was used to select between the three and four parameter models (of all four model families)? And how was this selection between the two types of models is realized by applying this criterion? According to our knowledge, within each model family the model resulting in the lowest AIC is selected. This is in line with statements made in section 2.5.7 of EFSA's BMD guidance and with Figure 1 of Annex I.

Lines 174- 175
RIVM / NVWA-BuRO suggests EFSA to rephrase this rationale.

When the total count of cells is large enough (e.g. million), then it is acceptable to consider this endpoint as continuous. By looking into the original article it may be possible to get an impression of the total number of cell count and therefore make the assumption based on that.

Sections 2.1.2 & 2.2.2 & 2.3.2, sections 3.1.2 & 3.2.2, section 4.1 & section 5.10.2
Could EFSA elaborate how exactly the BMRs were chosen/derived based on the information on the coefficient of variation of the dose-response data?
RIVM / NVWA-BuRO would like to point out that, even though it is preferable to use a BMR which is based on biological or toxicological considerations, basing the choice of BMR on within group variability of a single study (or only several studies) is not justified. A recommended way is to analysis a large scale of dose-response data for certain endpoint and derive the 'typical' variance for that endpoint, which could then support the choice of an endpoint-specific BMR for the BMD analysis (Slob 2017 http://dx.doi.org/10.1080/10408444.2016.1241756).

Sections 3.2.3.2 & 3.2.3.3
RIVM / NVWA-BuRO thinks that the analyses in these two sections are not necessary. In section 3.2.3.1, the BMD analysis with strain as a covariate (i.e. applying the covariate approach) was also carried out and BMDs with improved precision were derived. This result from section 3.2.3.1 should be used in the draft opinion.

Sections 4.9 & 4.10
RIVM / NVWA-BuRO suggests EFSA to perform the BMD analysis on the combined dose-response data from these two sections, in the same fashion of the analysis on the mean serum uric acid concentration (3.2.3.1.), but here use study as a covariate. This may improve the precision of the estimated BMDs.

Bijlage 2: Overzicht van eerdere rapporten, wetenschappelijke artikelen en activiteiten van het RIVM die relevant zijn voor BPA.

LET OP ONDERSTAANDE CONCLUSIES IN DE SAMENVATTINGEN ZIJN GEMAAKT IN HET RAPPORT OF DE WETENSCHAPPELIJKE PUBLICATIE IN HET JAARTAL WAAROP DAT WAS VERSCHENEN. DOOR DE MOGELIJKE WIJZIGING VAN DE TDI (2022) ZULLEN DEZE CONCLUSIES IN 2022 NIET MEER GELDEN.

2014

Bisphenol A : Part 1. Facts and figures on human and environmental health issues and regulatory perspectives

https://www.rivm.nl/publicaties/bisphenol-a-part-1-facts-and-figures-on-human-and-environmental-health-issues-and

Auteurs: J Bakker, JD te Biesenbeek, PE Boon, P Bos, FA van Broekhuizen, R Geertsma, L Geraets, W de Jong, W Mennes, NGM Palmen, A Piersma, G Schuur, D Sijm, L van der Ven, K Verbist, M Wouters, M Zeilmaker

Samenvatting: Op basis van wetenschappelijke studies die tot 2014 zijn gepubliceerd is niet duidelijk of BPA bij de huidige blootstellingsniveaus schadelijk is voor mensen. De blootstelling aan BPA via consumentenproducten, voeding en medische hulpmiddelen is lager dan de huidige waarde die acceptabel wordt geacht. Er zijn wel indicaties dat blootstellingen van werknemers die met BPA werken, een risico kunnen vormen. Vervolgonderzoek is nodig om hier meer duidelijkheid over te krijgen. Ook kunnen de nog lopende beoordelingen van BPA leiden tot een bijstelling van de nu gehanteerde waarde waaronder blootstelling acceptabel wordt geacht.

Vervolgstappen en beleidsrelevantie: Naar aanleiding van dit rapport is de opdracht voor deel 2 van het rapport uitgekomen (zie hieronder 2015): Bisphenol A: Part 2 Recommendations for risk management).

2015

Bisphenol A : Part 2. Recommendations for risk management

https://www.rivm.nl/publicaties/bisphenol-a-part-2-recommendations-for-risk-management

Auteurs: J Bakker, BC Hakkert, EVS Hessel, RJ Luit, AH Piersma, DTHM Sijm, AG Rietveld, FA van Broekhuizen, H van Loveren, JK Verhoeven"

Samenvatting: In 2014 en 2015 zijn de Europese normen voor een veilige blootstelling aan Bisfenol A (BPA) van werknemers en consumenten aangescherpt. Het RIVM concludeert dat nieuwe inzichten voldoende aanleiding vormen om verdere aanscherping van de normen te overwegen en stelt voor op korte termijn aanvullende maatregelen te treffen die de blootstelling aan BPA verder verminderen. BPA is bij een te hoge blootstelling schadelijk voor de vruchtbaarheid en kan effect op het hormoonsysteem hebben. Nieuwe studies laten zien dat BPA het immuunsysteem van de ongeboren vrucht of jonge kinderen kan schaden bij een lager blootstellingsniveau dan het niveau waarop de huidige normen zijn gebaseerd. Dit lagere blootstellingsniveau is van ongeveer dezelfde grootte als de dagelijkse blootstelling van consumenten en werknemers aan BPA. Als gevolg van deze blootstelling hebben mensen mogelijk meer kans om voedselintoleranties te ontwikkelen en kunnen ze gevoeliger voor infectieziekten worden. Op basis van deze nieuwe inzichten wordt de rijksoverheid geadviseerd waar mogelijk op korte termijn de blootstelling aan BPA te verminderen. De bescherming van kleine kinderen, zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven verdient hierbij bijzondere aandacht. Kleine en ongeboren kinderen zijn namelijk gevoeliger dan volwassenen voor de effecten van BPA doordat hun lichaam sterk in ontwikkeling is. De blootstelling kan bijvoorbeeld worden verminderd door veilige alternatieven te ontwikkelen, of ervoor te

zorgen dat er minder BPA vrijkomt uit producten waar deze stof in wordt gebruikt. Daarnaast kunnen werknemers tegen blootstelling aan BPA worden beschermd.
De conclusies over de effecten van BPA op het immuunsysteem zijn besproken tijdens een workshop met experts en de bevindingen zijn gepubliceerd in een wetenschappelijk artikel:
Ellen V S Hessel, Janine Ezendam, Fleur A van Broekhuizen, Betty Hakkert, Jamie DeWitt, Berit Granum, Laurence Guzylack, B Paige Lawrence, Andre Penninks, Andrew A Rooney, Aldert H Piersma, Henk van Loveren. Assessment of recent developmental immunotoxicity studies with bisphenol A in the context of the 2015 EFSA t-TDI. Reprod Toxicol 2016 Oct;65:448-456. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.06.020*. Epub 2016 Jun 25.* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526332/

Vervolgstappen en beleidsrelevantie:

- Naar aanleiding van dit rapport is de opdracht voor het rapport: "Dietary sources of exposure to bisphenol A in the Netherlands" (zie hieronder 2016) gekomen.
- Opdracht uit 2018 over alternatieven van BPA is hieruit voortgekomen: "Substitution of bisphenol A: a review of the carcinogenicity, reproductive toxicity, and endocrine disruption potential of alternative substances.".
- RIVM heeft EFSA geadviseerd de TDI te heroverwegen". Dat hebben zij gedaan en zijn niet tot een wijziging gekomen. Wel is EFSA de TDI opnieuw aan het bepalen (zie 2017 Reactie RIVM publieke consultatie EFSA protocol: Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol). Uitkomsten van EFSA zijn te vinden via onderstaande link: https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/161013
- RIVM reactie op EFSA: https://www.rivm.nl/en/news/efsa-agrees-with-rivm-that-potential-effect-of-bpa-on-immune-system-requires-further-attention

2016
Dietary sources of exposure to bisphenol A in the Netherlands
https://www.rivm.nl/publicaties/dietary-sources-of-exposure-to-bisphenol-a-in-netherlands
Auteurs: PE Boon, JD te Biesebeek, H Brants, MC Bouwmeester, EVS Hessel"
Samenvatting: Uit berekeningen van het RIVM blijkt dat de totale hoeveelheid BPA die mensen in Nederland via het voedsel binnenkrijgen zeer beperkt is. Zelfs onder de meest ongunstige omstandigheden ligt de blootstelling nog 30 keer onder de huidige tolereerbare dagelijkse inname (TDI). Het onderzoek maakt ook duidelijk dat niet één voedselbron een grote bijdrage levert, maar alle voedselbronnen afzonderlijk hun eigen individuele 'kleine' bijdragen hebben. De focus in het RIVM-onderzoek is op voedselbronnen gelegd, omdat voedsel voor de gemiddelde consument de belangrijkste bron is van blootstelling aan BPA.
Vervolgstappen en beleidsrelevantie:
Resultaten aangeboden aan de kamer in een kamerbrief

2017
Reactie RIVM publieke consultatie EFSA protocol: Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol
Betrokkenen: RIVM experts in de RIVM brede expert groep hormoonverstorende stoffen
RIVM heeft aangegeven dat zij het niet eens is dat de Menard studies, die aanwijzingen geven tot zorg, worden uitgesloten in de huidige hazard assessment. Het protocol is te vinden via onderstaande link:
https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2017.EN-1354

2018
Substitution of bisphenol A: a review of the carcinogenicity, reproductive toxicity, and endocrine disruption potential of alternative substances.
https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2019.1701986
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031044
Auteurs: den Braver-Sewradj SP, van Spronsen R, Hessel EVS.
Gevaarseigenschappen, waaronder hormoonverstorende eigenschappen, van 20 alternatieven voor BPA geëvalueerd.
Samenvatting: De selectie van de alternatieven heeft plaatsgevonden door het samenvoegen van bestaande lijsten van bekende alternatieven voor BPA, waaronder een lijst van de Deense EPA, NTP en Franse ANSES. Dit heeft geleid tot een lijst van 100 alternatieve stoffen en 58 alternatieve materialen. Op basis van beschikbare gegevens over potentiele blootstelling van de alternatieven is een selectie gemaakt. De focus is gelegd met betrekking tot van potentiele blootstelling van de gevoelige groepen, zoals jonge kinderen en zwangere vrouwen. Dit heeft geleid tot een lijst van 19 alternatieve stoffen en 12 alternatieve materialen. Voor deze stoffen en materialen zijn beschikbare gegevens over de toxiciteit verzameld, waaronder de carcinogeniteit, reproductietoxiciteit en hormoonverstorende eigenschappen.

Uit deze studie blijkt dat veel structurele BPA analogen (andere bisfenolen) worden gebruikt als alternatief voor BPA. Veel van deze structurele analogen lijken vergelijkbare effecten als BPA te veroorzaken in dierstudies, al zijn er voor deze structurele analogen wel veel minder gegevens uit dierstudies beschikbaar. Mede daarom is het onbekend of er een verschil is in potentie (dosering waar de effecten bij veroorzaakt worden) tussen BPA en de structurele analogen. We adviseren dan ook om bij beperkte toxiciteitsgegevens van de structurele analogen van BPA te kijken naar de hele groep bisfenolen en niet naar de effecten van elke individuele bisfenol. Naast een lijst met structurele analogen zijn ook andere alternatieve stoffen en materialen onderzocht. Voor een paar alternatieven kwam duidelijk naar voren dat ze hormoonverstorende werking hebben. Voor andere alternatieven waren er te weinig gegevens over carcinogeniteit, hormoonverstoring en reproductietoxiciteit. Voor deze alternatieven kan daarom geen uitspraak gedaan worden of deze veilig zijn in gebruik. Voor een enkele stof lijkt het op basis van de beperkte beschikbare gegevens dat deze geen hormoonverstorende werking en/of geen reproductietoxische of carcinogene stof is. Deze stoffen lijken interessante vervangers voor BPA, maar door de beperkte gegevens waarop deze conclusie is gebaseerd is er eerst een uitgebreidere evaluatie nodig voordat er kan worden gezegd dat deze stof echt een veilig alternatief voor BPA is. De algemene conclusie van de studie is dan ook dat er voor de meeste alternatieve stoffen en materialen van BPA te weinig gegevens beschikbaar zijn om te concluderen dat dit veilige alternatieven zijn voor BPA en dat de structurele analogen beperkt gebruikt moeten worden als vervanger voor BPA, omdat het erop lijkt dat ze vergelijkbare effecten hebben.

Vervolgstappen en beleidsrelevantie:
- Manuscript is gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur. Er is heel veel vraag naar de publicatie en reacties op de publicatie.
- Publicatie zal door RIVM worden aangeboden aan relevante gremia.