

Het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden,

Beslissende op het bezwaarschrift van Pesticide Action Network Netherlands (hierna te noemen: PAN of bezwaarde) tegen het besluit van het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (hierna: het Ctgb of het college) van 17 juli 2024 tot afwijzing van het verzoek tot intrekking van gewasbeschermingsmiddelen met als werkzame stof difenoconazool.

1. Inleiding

Op 27 augustus 2024 heeft het college een bezwaarschrift met bijlagen van bezwaarde ontvangen. Het bezwaar is geregistreerd onder het kenmerk JZBEZWAAR 2024-39.

Op 10 maart 2025 heeft bezwaarde een beroep niet tijdig beslissen bij het College van Beroep voor het bedrijfsleven (hierna: CBb) ingediend.

Op 16 april 2025 heeft een zitting bij het CBb plaatsgevonden. Op 6 mei 2025 heeft het CBb uitspraak gedaan en, voor zover hier van belang, verklaard dat het beroep tegen het niet tijdig nemen van het besluit gegrond is en het college opgedragen om uiterlijk 5 september 2025 een besluit op het bezwaar van bezwaarde te nemen (ECLI:NL:CBB:2025:294).

Op 15 mei 2025 heeft het college gereageerd op de aangevoerde bezwaren.

Op 11 juni 2025 zijn de bezwaren tegen het bestreden besluit behandeld tijdens een hoorzitting van de Adviescommissie voor de bezwaarschriften van het Ctgb (hierna: de adviescommissie). Op 30 juli 2025 heeft de adviescommissie een advies over het bezwaar uitgebracht. Een kopie van dit advies, alsmede het verslag van de hoorzitting zijn als **bijlage I en II** bij dit besluit gevoegd.

2. Ontvankelijkheid

Bezwaarde is ontvankelijk. Voor de motivering wordt verwezen naar het advies van de adviescommissie.

3. De bezwaren

Bezwaarde heeft, samengevat, de volgende bezwaren naar voren gebracht in het bezwaarschrift:

Beoordeling hormoonverstoring

1. Bezwaarde stelt dat het college heeft nagelaten de argumentatie van bezwaarde over de hormoonverstorende werking van de stof difenoconazool te beoordelen. Het college kan volgens bezwaarde niet volstaan met een verwijzing naar de lopende Europese beoordeling van de stof difenoconazool. De door bezwaarde genoemde studies vanaf 2015 zouden niet zijn betrokken in de Spaanse beoordeling. Bezwaarde stelt bovendien dat het nog lange tijd kan duren totdat de Europese beoordeling zal plaatsvinden.

Het college heeft volgens bezwaarde ten onrechte niet gereageerd op de door bezwaarde geciteerde studies over de zebravis en andere vissen, de muis- en ratstudie en de beoordeling voor niet-doelwit organismen.

Metaboliet 1,2,4-triazool

- Volgens bezwaarde hanteert het college voor de metaboliet 1,2,4-triazool ten onrechte een veilige waarde. Bezwaarde stelt dat veilige waarden voor dergelijke stoffen niet bestaan. Bezwaarde stelt verder dat geen wetenschappelijk argument bestaat om de metaboliet anders te behandelen dan de werkzame stof. De toelating van een stof in de vorm van een metaboliet zal vergelijkbare schadelijke effecten hebben.

Azolenresistentie

- Bezwaarde stelt dat de argumentatie van het college om de aanpak van azolenresistentie via de toelating in Nederland te staken onvoldoende en onjuist is. Het college zou het intrekken van alle middelen op basis van difenoconazool als aanpak van azolenresistentie niet hebben onderzocht en onbeargumenteerd hebben verworpen.

Cumulatie

- Volgens bezwaarde stelt het college ten onrechte dat geen methoden bestaan om cumulatieve effecten te onderzoeken. Bezwaarde wijst op de door EFSA gepubliceerde common assessment groups (CAG). Het college dient volgens bezwaarde onder meer voor omwonenden met de CAG een cumulatieve berekening uit te voeren. Volgens bezwaarde dient ook voor elk van de niet-doelwitorganismen een cumulatieve berekening te worden uitgevoerd, in ieder geval voor afwijkingen bij het nageslacht.

4. Advies van de adviescommissie

Op 30 juli 2025 heeft de adviescommissie advies uitgebracht. Het advies is als **bijlage I** bij dit besluit gevoegd en dient hier als herhaald en ingelast te worden beschouwd.

De adviescommissie concludeert dat het bezwaar dat de studies over hormoonverstoring ten onrechte niet zijn betrokken bij het bestreden besluit gegrond is. De door PAN genoemde studies zijn door het Ctgb alsnog beoordeeld en het Ctgb heeft geconcludeerd dat deze studies niet tot de conclusie leiden dat de werkzame stof difenoconazool een hormoonontregelaar is voor de mens. De commissie ziet in hetgeen PAN in bezwaar heeft aangevoerd geen reden om te twijfelen aan het standpunt van het Ctgb. De adviescommissie adviseert het Ctgb om voornoemde beoordeling op te nemen in de beslissing op bezwaar.

Uit het bestreden besluit blijkt volgens de adviescommissie niet of is beoordeeld of omwonenden en dieren worden blootgesteld aan de metaboliet 1,2,4-triazool via het bespuiten van de onderhavige middelen op landbouwpercelen. De adviescommissie stelt dat metabolieten die door de mens zelf worden gevormd van een werkzame stof als onderdeel van deze werkzame stof worden gezien, zodat de repro 1B-classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool mogelijk toch consequenties kan hebben voor de herbeoordeling van difenoconazool. De adviescommissie adviseert het Ctgb om het voorgaande na te gaan en te beoordelen of de uitkomst gevolgen heeft voor het bestreden besluit.

Ten aanzien van de azolenresistentie stelt de adviescommissie vast dat het Ctgb geen wetenschappelijk bewijs heeft geleverd voor de stelling dat het probleem van de azolenresistente schimmels niet kan worden opgelost vanuit het toelatingsbeleid. Het bezwaar van PAN, dat het Ctgb het verzoek om alle toelatingen van middelen op basis van difenoconazool in te trekken, als aanpak van de problematiek van de azolenresistentie, niet heeft onderzocht en onbeargumenteerd heeft verworpen, acht de adviescommissie gegrond.

Het bezwaar over cumulatie is volgens de adviescommissie ongegrond.

De adviescommissie adviseert het Ctgb:

- PAN ontvankelijk te verklaren, en
- met inachtneming van de overwegingen in het advies, de motivering van het bestreden besluit aan te vullen en het bestreden besluit waar nodig te heroverwegen.

5. Overwegingen college

Het college kan zich verenigen met het advies en neemt het advies over en overweegt als volgt.

Hormoonverstoring

Goedgekeurde werkzame stoffen worden vóór hun vervaldatum opnieuw beoordeeld in het kader van het verlengingsprogramma. Een lidstaat wordt aangesteld als rapporteur (RMS) om een eerste risicobeoordeling uit te voeren en een beoordelingsverslag over de verlenging (RAR) op te stellen, dat vervolgens door de EFSA samen met de lidstaten wordt getoetst (peer-reviewed). Spanje is ten aanzien van de herbeoordeling van difenoconazool aangewezen als RMS. Hormoonontregeling wordt beoordeeld in lijn met de criteria gedefinieerd in de Verordening 1107/2009 en gebruik makend van de methodiek beschreven in de ECHA/EFSA ED guidance (2018). In deze guidance wordt beschreven welke onderzoeken nodig zijn om te bepalen of de stof een hormoonontregelaar is voor de EATS-modaliteiten (estrogeen, androgeen, thyroïd en steroïdogenese). In maart 2020, maart 2021 en juli 2022 zijn door Spanje ontwerp-RAR opgeleverd. Op basis van de daarin beschikbare informatie bestaan geen zorgen over de hormoonontregeling voor de mens volgens de wetenschappelijke criteria. In 2021 is hormoonontregeling voor difenoconazool besproken in een EFSA expert meeting (TC 55, juni 2021). Tijdens deze meeting is geconcludeerd dat difenoconazool geen hormoonontregelaar is met betrekking tot de E- en T-modaliteiten. Voor de A- en S-modaliteiten werden geen effecten gezien in proefdieren, echter was de dataset niet compleet in lijn met de vereisten beschreven in de ED guidance (2018). Geconcludeerd is dat er aanvullende informatie nodig is om de beoordeling voor hormoonontregeling te kunnen afronden.

In juli 2021 heeft EFSA de notifier verzocht om additionele informatie aan te leveren ten aanzien van hormoonontregeling. Daarvoor geldt een standaardtermijn van 30 maanden. In januari 2024 heeft de notifier additionele informatie aangeleverd over hormoonontregeling (studies, literatuur en een update van de hormoonverstoringsbeoordeling). Deze additionele informatie wordt thans door RMS Spanje geëvalueerd. Er is nog geen beoordeling van Spanje beschikbaar op dit moment.

In deze additioneel geleverde informatie is ook een update van de literatuur opgenomen specifiek voor hormoonontregeling (zoekperiode 1997 - juli 2023). De meeste door bezwaarde genoemde studies zijn aanwezig in de additioneel geleverde informatie van de notifier en zullen als zodanig door RMS Spanje beoordeeld worden.

Bezwaarde wijst op de volgende studies:

Voetnoot bezwaarschrift	Auteur en jaartal	Titel	Opgenomen in additioneel geleverde informatie?
9	Dong et al 2018	Exposure to difenoconazole inhibits reproductive ability in male marine medaka	Ja
10	Hinfray et al 2006	Inhibition of rainbow trout P450 aromatase activities in brain and ovarian microsomes by various environmental substances	Ja
11	Dong et al 2017	Reproductive effects of life-cycle exposure to difenoconazole on female marine medaka	Ja
12	Teng et al 2017	Sex-specific effects of difenoconazole on the growth hormone endocrine axis in adult zebrafish	Ja

13	Mu et al 2015	Sex specific response in cholesterol level in zebrafish after long-term exposure of difenoconazole	Ja
14	Teng et al 2018	Effects of the bioconcentration and parental transfer of environmentally relevant concentrations of difenoconazole on endocrine disruption in zebrafish	Ja
15	Liang et al 2015	Exposure to difenoconazole causes changes of thyroid hormone and gene expression levels in zebrafish larvae	Ja
16	Chen et al 2022	Environmental hormone effects and bioaccumulation of propiconazole and difenoconazole in <i>procypris merus</i>	Ja
17	Reeds genoemd onder 9		
18	Reeds genoemd onder 12		
19	Reeds genoemd onder 11		
20	Reeds genoemd onder 17		
21	Mu et al 2015	Evaluation of acute and developmental effects of difenoconazole via multiple stage zebrafish assays	Ja
22	Reeds genoemd onder 17		
23	Reeds genoemd onder 11		
24	Reeds genoemd onder 14		
25	Chen et al 2022	Exposure to difenoconazole induces reproductive toxicity in zebrafish by interfering with gamete maturation and reproductive behaviour	Ja
26	Draskau et al 2022	Azole fungicides and their endocrine disrupting properties: perspectives on sex hormone dependent reproductive development	Nee
27	Reeds genoemd onder 17		
28	Zheng et al 2023	Difenoconazole exposure induces retinoid acid signalling dysregulation and testicular injury in mice testes	Ja
29	Yang et al 2023	Developmental neurotoxicity of difenoconazole in zebrafish embryos	Nee
30	Liu et al 2022	Difenoconazole disrupts the blood-brain barrier and results in neurotoxicity in carps by inhibiting the Nrf2 pathway mediated ROS accumulation	Nee
31	Wang et al 2021	Difenoconazole induces oxidative DNA damage and mitochondria mediated apoptosis in SH-SY5Y cells	Nee
32	Reeds genoemd onder 14		
33	Mu et al 2016	The developmental effect of difenoconazole on zebrafish embryos: a mechanism research	Nee
34	Reeds genoemd onder 26		
35	Dimopoulou et al 2017	Embryotoxic and pharmacologic potency ranking of six azoles in the rat whole embryo culture by morphological and transcriptomic analysis	Ja
36	Chang et al 2023	Developmental defects and potential mechanisms in F1 generation of parents exposed to difenoconazole at different life stages of zebrafish	Ja

De studies zijn door het college als volgt beoordeeld.

9. Dong et al. 2018 en 11. Dong et al. 2017

Deze publicaties beschrijven mogelijke effecten van blootstelling aan de werkzame stof difenoconazool op de voortplanting van de mannelijke (Dong et al. 2018) en vrouwelijke (Dong et al. 2017) marine medaka vis. Onderzoek uitgevoerd in vissen is niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. Deze studies in een niet-standaard testsysteem (vis) hebben geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Mogelijke effecten van de werkzame stof difenoconazool op de voortplanting van de mens zijn onderzocht in het nog aan beoordeling door RMS Spanje onderhevige stofdossier van difenoconazool (RAR versie juli 2022) met een gestandaardiseerde en gevalideerde testmethodiek in zoogdieren (OECD testrichtlijn 416¹).² In deze studie in ratten werden geen effecten op de voortplanting gevonden tot aan de hoogst geteste dosering van 189 mg/kg lichaamsgewicht per dag aan difenoconazool. Voortplanting is ook besproken door het Risk Assessment Committee (RAC) voor mogelijke classificatie. RAC heeft geconcludeerd dat er geen effecten op voortplanting zijn waargenomen en dat er geen classificatie nodig is (RAC opinie 10-06-2021³; opgenomen in de 21e Adaption to Technical Progress (ATP) op de CLP Verordening (Verordening (EU) 2024/197)⁴).

10. Hinfrey et al. 2006

In deze publicatie worden de resultaten gepresenteerd van de screening van 43 stoffen (waaronder de werkzame stof difenoconazool) op de aromatase enzym activiteit in hersen- en eierstok-microsomen van de regenboogforel. Blootstelling aan difenoconazool verlaagde de aromatase activiteit. Deze test uitgevoerd in vissen is niet de standaardtest om aromatase activiteit te onderzoeken voor de mens. De geaccepteerde testmethode hiervoor is US EPA OPPTS 890.1200, zoals beschreven staat in tabel 4, pagina 33 van de ED guidance en in sectie A.2, tabel op pagina 20 van het OECD guidance document 150.

Deze publicatie over een studie uitgevoerd in een niet-standaard testsysteem (vis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

12. Teng et al. 2017

Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op groeihormonen in de ontwikkeling van de zebravis (*Danio rerio*). Er werden effecten geobserveerd op een aantal geteste groeihormonen en daarnaast werd een lager gewicht van de lever en eierstokken gezien na blootstelling aan difenoconazool voor zeven dagen.

Onderzoek uitgevoerd in vissen is niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

In het Europese stofdossier zijn studies beschikbaar uitgevoerd in zoogdieren, wat het modeldier is voor onderzoek naar mogelijke effecten in de mens. In de beschikbare database in zoogdieren is geen informatie beschikbaar over specifieke groeihormonen. Ontwikkelingstoxiciteit is wel onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (volgens de OECD testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze hoogste testdosering was te hoog om nog betrouwbare resultaten met betrekking tot ontwikkelingstoxiciteit te kunnen onderzoeken, waardoor niet kan worden bepaald of de geziene effecten directe effecten op de ontwikkeling zijn of dat deze veroorzaakt worden doordat de moederdieren te ziek waren (indirect effect). Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie. Het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen in de pups en dat deze milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren waardoor

¹ OECD testrichtlijn 416, zie: <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/testing-of-chemicals/previous-test-guidelines/section-4/replaced-test-guidelines/replaced-test-guideline-416-1983.pdf>

² Het werkzame stofdossier is niet openbaar beschikbaar.

³ RAC opinie 10-06-2021, zie: <https://echa.europa.eu/documents/10162/4ac9083b-7ba8-5b65-8b62-d3a11e4221a9>.

⁴ GEDELEGEEERDE VERORDENING (EU) 2024/197 VAN DE COMMISSIE van 19 oktober 2023 tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1272/2008 wat de geharmoniseerde indeling en etikettering van bepaalde stoffen betreft, zie: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202400197.

dit wordt gezien als een indirect effect en niet een direct effect op de ontwikkeling; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de lopende Europese beoordeling voor hormoonontregeling en besproken in een expert meeting waarin werd geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

13. Mu et al. 2015

Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op cholesterolniveaus in de zebravis (*Danio rerio*). Blootstelling aan difenoconazool resulteerde in een verlaagd cholesterolniveau in mannelijke zebravis – in vrouwelijke zebravis werd geen effect waargenomen. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

In het Europese stofdossier is informatie beschikbaar over cholesterol in zoogdieren, aangezien deze parameter standaard wordt meegenomen in de klinische chemie onderzoeken uitgevoerd volgens de OECD testrichtlijnen. In enkele studies werd een verhoogd cholesterol gevonden in ratten bij hoge doseringen waarbij ook andere systemische effecten werden gezien. De combinatie van deze effecten (o.a. verhoogd cholesterol, leverenzym inductie, toegenomen lever gewicht en celdeling) duidt op effecten op de lever. In de meeste studies in zoogdieren werd geen effect op cholesterol waargenomen. Deze bevindingen zijn reeds meegenomen in de afleiding van de toxicologische grenswaarden en zijn niet direct van invloed op de beoordeling van mogelijke hormoonontregeling.

Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

14. Teng et al. 2018

Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op voortplanting en ontwikkeling in de zebravis (*Danio rerio*). Vis-specifieke eindpunten zijn gemeten (o.a. VTG, hatching rate).

Onderzoek in vissen is niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Mogelijke effecten op de voortplanting en ontwikkeling van de mens zijn onderzocht in het stofdossier voor difenoconazool (RAR versie juli 2022) met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD testrichtlijnen). Er werden geen effecten op de voortplanting geobserveerd in ratten tot aan de hoogst geteste dosering van 189 mg/kg lichaamsgewicht per dag aan difenoconazool. Voortplanting is ook besproken door het RAC voor mogelijke classificatie. RAC heeft geconcludeerd dat er geen effecten op voortplanting zijn waargenomen en dat er geen classificatie nodig is (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). Mogelijke effecten op de ontwikkeling zijn onderzocht in ratten en konijnen, waarbij effecten werden geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de lopende Europese

beoordeling voor hormoonontregeling en besproken in een expert meeting waarin werd geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

15. Liang et al. 2015

Deze publicatie omschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan de werkzame stof difenoconazool op ontwikkeling, genexpressie en schildklierhormoon niveaus in larves van de zebravis. Er werd een verlaging in schildklierhormoon T4 gevonden.

Onderzoek in vissen is niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren, zoals mensen. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

In het stofdossier is geen schildklierhormoondata in zoogdieren (waaronder mensen) beschikbaar. Echter, schildklier gerelateerde activiteit (o.a. schildklier-receptor, DIO, NIS, TPO) of negatieve effecten (schildklier gewicht en histopathologie) werden niet gezien. Eerder is in de EFSA expert meeting al geconcludeerd dat difenoconazool geen hormoonontregelaar is m.b.t. de schildklier (TC55 juni 2021⁵).

16. Chen et al. 2022

Deze publicatie omschrijft mogelijk effecten van blootstelling aan difenoconazool op hormonen en bloaccumulatie in karpers (*Procypris merus*). Na zeven dagen blootstelling werd een toename in T3 en afname in T4 gevonden. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. In het stofdossier is geen schildklierhormoondata in zoogdieren beschikbaar. Echter schildklier gerelateerde activiteit (o.a. schildklier-receptor, DIO, NIS, TPO) of negatieve effecten (schildklier gewicht en histopathologie) werden niet gezien. Eerder is in de EFSA expert meeting al geconcludeerd dat difenoconazool geen hormoonontregelaar is m.b.t. de schildklier (TC55 juni 2021).

Deze studie in een niet-standaard testsysteem (vis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

21. Mu et al. 2015

Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op mogelijke acute toxiciteit en op de ontwikkeling van de zebravis. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21^e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor

⁵ Deze notulen zijn niet openbaar beschikbaar; in de EFSA ED database wordt bij de stof difenoconazole wel verwezen naar deze notulen.

hormoonontregeling in de mens.

25. Chen et al. 2022

Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op de ontwikkeling van de zebravis. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis, zoals de productie van eitjes en de bevruchtingsgraad. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21^e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

26. Draskau et al. 2022

Dit is een review artikel zonder originele data. Deze publicatie beschrijft blootstelling aan verschillende azolen (m.n. als medicatie) en mogelijke verstoring van sekshormoon synthese en daarmee de seksuele ontwikkeling. In deze review wordt difenoconazool niet specifiek benoemd. Omschreven negatieve effecten na blootstelling aan azolen die genoemd worden: kortere anogenitale afstand (AGD) in mannen, tepelretentie in mannen, misvormde externe genitalia, effecten op sperma, verandering in hormonen zoals testosteron en progesteron.

De publicatie bevat geen informatie over difenoconazool. Omschreven eindpunten zijn onderzocht in de reeds beschikbare en aanvullend geleverde informatie op Europees niveau. In de beschikbare database voor difenoconazool in zoogdieren werden geen effecten gevonden op AGD, tepelontwikkeling, externe genitalia of sperma tot de hoogst geteste dosering van ongeveer 200 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Deze review zonder originele data of informatie over difenoconazool heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

28. Zheng et al. 2023

In deze publicatie worden de resultaten gepresenteerd van een studie kijkend naar mogelijke effecten van difenoconazool op de retinoïc acid (RA) signalering en effecten op de testis van muizen. Mannelijke muizen zijn gedurende 35 dagen blootgesteld aan 0, 20 of 40 mg/kg lichaamsgewicht per dag difenoconazool via gavage. Na blootstelling werden lager lichaamsgewicht, relatief testesgewicht, sperma aantallen en testosteron niveau gevonden en indicaties voor verstoring van de RA pathway. Het onderzoek in deze publicatie is niet uitgevoerd volgens vastgestelde en gevalideerde testmethoden. Onder andere is het aantal dieren per groep te laag, zijn er geen of te weinig details gegeven omtrent de proefdieren, is er te weinig onderzoek gedaan naar systemische toxiciteit en zijn er geen ruwe data beschikbaar. Deze tekortkomingen in deze publicatie zorgen voor een lagere betrouwbaarheid.

In de beschikbare database voor difenoconazool in zoogdieren, met studies uitgevoerd volgens vastgestelde en gevalideerde OECD testrichtlijnen, werden geen effecten gevonden op sperma tot de hoogst geteste dosering van ongeveer 200 mg/kg lichaamsgewicht per dag in ratten of op testesgewicht of testis histopathologie in muis, rat of hond.

Deze studie zou meegenomen moeten worden in de gehele beoordeling van hormoonontregeling, waarbij deze studie minder gewicht mee krijgt dan een studie uitgevoerd volgens de standaard testrichtlijnen. Aangezien in de overige studies geen effecten werden gezien op de betreffende eindpunten, veranderen de uitkomsten van deze publicatie de eindconclusie niet.

29. Yang et al. 2023

In deze publicatie worden de resultaten omschreven van een onderzoek naar ontwikkelingsneurotoxiciteit in zebravis embryo's. In de blootgestelde zebravis embryo's werden lager gewicht, lagere hartslag, meer malformaties, afgenomen locomotor activiteit en toegenomen acetylcholinesterase activiteit gevonden na blootstelling aan difenoconazool.

Deze test onderzoekt neurotoxiciteit, en niet specifiek hormoonontregeling. Deze test in zebravissen is niet de standaardtest om ontwikkelingsneurotoxiciteit te onderzoeken voor de mens. De geaccepteerde testmethode hiervoor is OECD 426, uitgevoerd in de rat. Het stofdossier bevat geen ontwikkelingsneurotoxiciteit studie. Er zijn wel acute en korte-termijn neurotoxiciteit studies beschikbaar, welke geen neurotoxische effecten lieten zien na blootstelling tot de hoogste dosering van 2000 mg/kg lichaamsgewicht (acuut) of 120 mg/kg lichaamsgewicht/dag (90-dagen studie). Omdat er geen neurotoxische effecten werden gezien, is er geen trigger voor het uitvoeren van een ontwikkelingsneurotoxiciteit studie in de rat.

Deze neurotoxiciteit studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

30. Liu et al. 2022

Deze publicatie omschrijft de mogelijke effecten van difenoconazool op de bloed-hersenbarrière en neurotoxiciteit in karpers. Na blootstelling aan difenoconazool werden signalen van oxidatieve stress gevonden, was de bloed-hersenbarrière aangetast en meer permeabel en werden effecten op het gedrag van de vissen geobserveerd.

Deze publicatie betreft onderzoek naar neurotoxiciteit, en niet specifiek naar hormoonontregeling. De testen zijn uitgevoerd in vissen (karpers), wat niet het standaard testsysteem is voor effecten in de mens (zoogdieren). De standaardtesten om onderzoek te doen naar mogelijke neurotoxiciteit worden uitgevoerd in zoogdieren (voorkeur in ratten), volgens een globaal vastgestelde en gevalideerde testmethode (OECD 424). In het Europese stofdossier van difenoconazool is neurotoxiciteit in zoogdieren onderzocht en hierbij werden geen neurotoxische effecten gezien na blootstelling tot de hoogste dosering van 2000 mg/kg lichaamsgewicht (acuut) of 120 mg/kg lichaamsgewicht/dag (90-dagen studie).

Deze neurotoxiciteit studie in een niet-standaard testsysteem (vis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

31. Wang et al. 2021

Deze publicatie betreft een onderzoek naar oxidatieve stress en celdood in een in vitro systeem met een humane neuroblastoma cellijn (SH-SY5Y). Na blootstelling aan difenoconazool werd meer celdood geobserveerd en minder cel proliferatie met indicaties van oxidatieve stress.

Het betreft onderzoek naar neurotoxiciteit, niet specifiek naar hormoonontregeling. De testen zijn uitgevoerd in een zoogdiersysteem, echter in vitro in cellen en niet in een geheel organisme. Vertaling naar effecten en effectdoseringen in een geheel celsysteem zijn lastig te maken. Daarnaast is neurotoxiciteit onderzocht in het Europese stofdossier van difenoconazool en hierbij werden geen neurotoxische effecten gezien na blootstelling tot de hoogste dosering van 2000 mg/kg lichaamsgewicht (acuut) of 120 mg/kg lichaamsgewicht/dag (90-dagen studie).

Deze neurotoxiciteit studie in een niet-standaard testsysteem heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

33. Mu et al. 2016

Het betreft een onderzoek naar mogelijke effecten op de ontwikkeling van zebravisembryo's na blootstelling aan difenoconazool. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21^e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

35. Dimopoulou et al. 2017

Deze publicatie beschrijft het gebruik van de rat whole embryo culture (WEC) om mechanistisch onderzoek te doen naar mogelijke embryotoxiciteit. In de studie zijn zes azolen getest, waaronder difenoconazool. Het betreft een niet-standaard, niet gevalideerde testmethodiek, die vooralsnog wordt gebruikt als screening methodiek, voordat er dierstudies worden uitgevoerd. Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21^e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

Deze studie in een niet-standaard testsysteem (rat WEC) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

36. Chang et al. 2023

Het betreft een onderzoek naar mogelijke effecten op de ontwikkeling van de zebravis na blootstelling

aan difenoconazool. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis en indicaties van verstoring van de steroïde hormoon synthese. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21^e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

In de additioneel geleverde informatie voor hormoonontregeling op EU niveau, welke nog niet door RMS Spanje is beoordeeld, is naar hormoon-gemedieerde activiteit gekeken op basis van de hiervoor geaccepteerde testmethodieken (ECHA/EFSA ED guidance (2018) en OECD guidance document 150). Hierin werd geen activiteit gezien op de estrogeen- of androgeen-receptor of steroïdogeenese.

Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

In zijn algemeenheid geldt concluderend het volgende. De aangeleverde studies zijn niet uitgevoerd volgens vastgestelde of gevalideerde testmethodieken. Voor de beoordeling zijn studies nodig die zijn uitgevoerd volgens geaccepteerde en gevalideerde testmethoden (bijvoorbeeld conform de OECD testrichtlijnen). In de commission communications staat toegelicht welke testmethoden toe te passen voor de verschillende toxicologische eindpunten. Daarnaast staat voor hormoonontregeling dit beschreven in de ECHA/EFSA ED guidance (2018) en OECD guidance document 150. De door PAN aangeleverde studies zijn veelal uitgevoerd in vissen (o.a. zebravis, karper, forel). Dit betreffen geen zoogdieren. Voor de beoordeling van mogelijke effecten in de mens, wordt uitgegaan van studies uitgevoerd in zoogdieren (o.a. muis, rat, konijn, hond).

Het gebruik van gevalideerde standaard testmethoden, uitgevoerd onder Good Laboratory Practice (GLP), draagt bij aan het verkrijgen van betrouwbare testresultaten. Wanneer studies niet zijn uitgevoerd in lijn met vastgestelde testrichtlijnen kan dit de betrouwbaarheid van de studie beïnvloeden. Voor het trekken van een eindconclusie wordt alle beschikbare en acceptabele informatie meegenomen en tegen elkaar afgewogen in een 'weight of evidence' aanpak. Volledig acceptabele studies krijgen hierin meer gewicht mee dan studies van lagere betrouwbaarheid of relevantie.

Geconcludeerd wordt dat de studies niet leiden tot de conclusie dat de werkzame stof difenoconazool een hormoonontregelaar is voor de mens. Het bezwaar van bezwaarde dat het college heeft nagelaten de argumentatie van bezwaarde over de hormoonverstorende werking van de stof difenoconazool te beoordelen is gegrond. Het college heeft gelet daarop de argumentatie van bezwaarde beoordeeld. Zoals uit het voorgaande volgt bestaat op grond daarvan geen aanleiding om over te gaan tot intrekking van de middelen op basis van de werkzame stof difenoconazool. Het bestreden besluit wordt gehandhaafd, onder aanvulling van de motivering als opgenomen in dit besluit.

Metaboliet 1,2,4-triazool

De metaboliet 1,2,4-triazool is reeds sinds 2011 in beeld als een relevante metaboliet. Een metaboliet wordt relevant geacht indien er reden is om aan te nemen dat het intrinsieke eigenschappen heeft die vergelijkbaar zijn met die van de moederstof wat betreft de biologische doelactiviteit, of dat het een hoger of vergelijkbaar gevaar vormt voor organismen dan de moederstof of dat het bepaalde toxicologische eigenschappen bezit die als onaanvaardbaar worden beschouwd. Een dergelijk metaboliet is relevant voor het algemene goedkeuringsbesluit of voor de vaststelling van risicobeperkende maatregelen.⁶

De metaboliet 1,2,4-triazool is een grondwatermetaboliet die wordt gevormd na toepassing in grond en grondwater en aldus niet via het bespuiten van landbouwpercelen met de onderhavige middelen. Wanneer een metaboliet als relevant wordt gezien mag deze niet in grondwater uitspoelen boven 0,1 µg/L.⁷ De risico evaluatie voor uitspoeling naar grondwater wordt in Nederland nog specifiek getoetst ten opzichte van de Europa. In Nederland wordt conform artikel 8.e van het Besluit gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Bgb) de grenswaarde van 0,1 µg/L aangehouden voor uitspoeling naar grondwater en van 0,01 µg/L voor uitspoeling naar grondwater in grondwaterbeschermingsgebieden. Als de concentratie (PEC_{gw} = Predicted Environmental Concentration in Ground Water) hoger is dan 0,1 µg/L kan een middel dat difenoconazool bevat niet worden toegelaten. Dit geldt ook voor de relevante metaboliet 1,2,4-triazool. Voor de toetsing van 1,2,4-triazool wordt het worst case scenario meegenomen in de bepaling van de maximale PEC_{gw}, zodat de concentratie niet onderschat wordt op de manier zoals ook beschreven in het Renewal Assessment Report. Omdat afhankelijk van het gebruik de relevante metaboliet 1,2,4-triazool kan uitspoelen in concentraties > 0,01 µg/L maar < 0,1 µg/L zijn er verschillende varianten van de grondwaterbeschermingszin opgenomen op de wettelijke gebruiksvoorschriften (WG'S) van difenoconazool bevattende middelen. Het college maakt voor relevante dossiers ook altijd gebruik van de commentaarrronde bij de plaatsing c.q. renewal van een stof.

Zoals ook in het bestreden besluit aan de orde is gekomen, is de metaboliet 1,2,4-triazool gelet op het voorgaande al meegenomen in de risicobeoordelingen voor mens en milieu. Bovendien is de stof 1,2,4-triazool in het verleden ook gebruikt als werkzame stof in gewasbeschermingsmiddelen, zodat deze stof/metaboliet altijd al als relevant is beschouwd en getoetst is aan de norm voor grondwater.

Bezwaarde verwijst naar de repro 1B classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool. Volgens paragraaf 3.6.4 van bijlage 2 bij de Verordening 1107/2009 wordt een werkzame stof, beschermstof of synergist in de regel niet goedgekeurd als deze conform het reproductie-toxiciteitsonderzoek wordt ingedeeld in categorie 1B. Een reprotoxisch 1B classificatie is dus een exclusie criterium voor de goedkeuring van een werkzame stof, beschermstof of synergist. De overweging is niet van toepassing op metabolieten. De Verordening 1107/2009 beschrijft niet dat eenzelfde exclusie criterium zou moeten gelden voor metabolieten. Deze worden getoetst aan de 0,1 µg/L waarde.

De adviescommissie stelt nog dat metabolieten die door de mens zelf worden gevormd van een werkzame stof als onderdeel van deze werkzame stof worden gezien, zodat de repro 1B-classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool mogelijk toch consequenties kan hebben voor de herbeoordeling van difenoconazool. Ten aanzien daarvan geldt het volgende.

In het Europese stofdossier van difenoconazool (RAR 2022) is een in vitro comparative metabolism studie aanwezig, waarbij is gekeken naar het metabolisme van difenoconazool in rat en mens levermicrosomen. In deze studie werden geen unieke menselijke metabolieten gevormd – alle

⁶ Artikel 1 lid 32 van de Verordening (EG) 1107/2009.

⁷ Zie SANCO/221/2000 en Groundwater en Drinking water Directives.

metabolieten gevormd in de mens levermicrosomen werden ook teruggevonden in de monsters met rat levermicrosomen. Derhalve is er geen verdere analyse uitgevoerd om de betreffende metabolieten te identificeren.⁸ Naast deze in vitro studie, is er ook metabolisme data in ratten beschikbaar in het Europese stofdossier. Aangezien er geen verschillen werden gevonden tussen rat en mens levermicrosomen in vitro, is er geen reden om aan te nemen dat deze metabolisedata in de rat niet representatief zouden zijn voor de mens.

In de rat werden na blootstelling aan difenoconazool verschillende metabolieten gevonden, waaronder 1,2,4-triazool. Deze metaboliet is alleen gedetecteerd in de urine van mannetjes ratten, in vrouwtjes ratten werd geen 1,2,4-triazool gevonden boven de detectielimiet. De gemeten hoeveelheid 1,2,4-triazool in de urine van mannetjes ratten was laag (<10% van de toegediende dosering), waardoor deze metaboliet moet worden gezien als een mineure rat metaboliet. Voor metabolieten die in proefdieren gevormd worden, wordt ervan uitgegaan dat deze indirect zijn meegenomen bij het testen van de werkzame stof in studies in een intact organisme.

In het Europese stofdossier van difenoconazool is voor de evaluatie van deze werkzame stof uitgegaan van studies uitgevoerd met difenoconazool. Voor de metaboliet 1,2,4-triazool is specifieke toxicologische data beschikbaar, die onder andere is beoordeeld door EFSA in het kader van de triazool gederiveerde metabolieten,⁹ aangezien deze metaboliet vanuit meerdere werkzame stoffen gevormd kan worden. 1,2,4-Triazool heeft een geharmoniseerde classificatie¹⁰ en is onder andere geclassificeerd met repro categorie 1B. De effecten op voortplanting en ontwikkeling gezien in studies met 1,2,4-triazool werden niet gezien in de studies uitgevoerd met difenoconazool. Difenoconazool heeft dan ook geen classificatie voor reprotoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit.¹¹ Op basis van de beschikbare informatie worden er geen onacceptabele risico's op de voortplanting of ontwikkeling verwacht na blootstelling aan difenoconazool tot aan de vastgestelde toxicologisch grenswaarden (AOEL, ADI, ARFD).

Gelet op het voorgaande is 1,2,4-triazool door het Ctgb altijd al als relevant beschouwd en daarom ook meegenomen in de beoordeling die is uitgevoerd voorafgaand aan de toelating van de gewasbeschermingsmiddelen met als werkzame stof difenoconazool. Gelet daarop bestaat te dien aanzien geen aanleiding voor een herbeoordeling. Dat verandert ook niet door de repro 1B classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool, omdat deze metaboliet al als relevant was beschouwd. Omdat het bestreden besluit op dit vlak onvoldoende is gemotiveerd, is het bezwaar van PAN gegrond. Het bestreden besluit wordt gehandhaafd, onder aanvulling van de motivering als opgenomen in dit besluit.

Azolenresistentie

De zorgen over azoolresistente schimmels worden gedeeld door heel Europa (en azolenresistentie komt ook in heel Europa voor) en daarom wordt ook op Europees niveau naar oplossingen gezocht.¹²

⁸ In lijn met EFSA, 'Scientific Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel) on testing and interpretation of comparative in vitro metabolism studies' d.d. 23 december 2021.

⁹ EFSA, 'Peer review of the pesticide risk assessment for the triazole derivative metabolites in light of confirmatory data submitted', 27 juli 2018.

¹⁰ RAC Opinion 'Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 1,2,4-triazole', EC Number: 206-022-9, CAS Number: 288-88-0 d.d. 15 maart 2019. Opgenomen in de 17e ATP op de CLP Verordening 2021/849.

¹¹ RAC Opinion, 'Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of difenoconazole (ISO): 1-((2-(2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-1,2,4-triazole; 3-chloro-4-((2RS,4RS;2RS,4SR)-4-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl 4-chlorophenyl ether', CAS Number: 119446-68-3 d.d. 10 juni 2021.

¹² EFSA (European Food Safety Authority), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), ECHA (European Chemicals Agency), EEA (European Environment Agency), EMA (European Medicines Agency) & JRC (European Commission's Joint Research Centre). (2025). Impact of the use of azole fungicides, other than as human medicines, on the development of azole-resistant *Aspergillus* spp. EFSA Journal, 23(1), e9200. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9200>

In de eerste plaats is van belang om te constateren dat azolenresistente stammen inmiddels wijdverspreid aanwezig zijn; deze worden wereldwijd en in verschillende hotspots aangetroffen.¹³ Een hotspot wordt gedefinieerd als een habitat die de groei en voortplanting van *Aspergillus fumigatus* gedurende relatief lange tijd ondersteunt in de aanwezigheid van azoolresten in concentraties die resistente schimmels kunnen selecteren. De zorgen omtrent azolenresistentie splitsen zich daarom thans met name toe op de problematiek van het *bestaan* van azolenresistentie (in plaats van de problematiek van het *ontstaan* van azolenresistentie). Het bestaan van azolenresistentie is een zorgelijk medisch probleem. Het college kan op dat probleem echter geen invloed uitoefenen.

Voor wat betreft de problematiek van het *ontstaan* van azolenresistentie geldt dat voor biociden een van de eisen voor toelating is dat die biocide geen onaanvaardbare resistentie of kruisresistentie mag geven (BPR, artikel 19.1.b.ii). Voor gewasbeschermingsmiddelen is er geen dergelijke toelatingsvereiste ten aanzien van resistentie tegen medicinale antischimmelmiddelen.¹⁴

Voor de resistentieproblematiek in de bloembollensector is desondanks overwogen dat aanpak via de toelating van gewasbeschermingsmiddelen op basis van azolen wel mogelijk was. Echter, op basis van inzichten uit aanvullend onderzoek is het college tot de conclusie gekomen dat de onderzochte aanpak niet effectief is om vermeerdering van de azolenresistente *Aspergillus fumigatus* en verspreiding van de sporen naar het milieu te voorkomen.¹⁵ Op grond van wetenschappelijke inzichten hebben de onderzoekers van de Wageningen University & Research in een technisch overleg aangegeven dat zij op de korte en middellange termijn weinig effecten verwachten van het verbieden van azolen in de bollenteelt op de hoeveelheid aanwezige resistente stammen en dat de effecten op de langere termijn onzeker zijn. Aan de hand van de door de onderzoekers gedane constatering heeft het college kunnen concluderen dat aanpak van azolenresistentie via de toelating van gewasbeschermingsmiddelen op basis van azolen niet effectief is. Het college licht dat als volgt toe.

Onderzoekers hebben aangetoond dat de resistente vorm van *Aspergillus fumigatus* makkelijk door recombinatie kan ontstaan. Deze vorm is ook wijdverspreid aanwezig in Nederland. Het niet meer gebruiken van azolen zal deze aanwezigheid zeer beperkt beïnvloeden omdat de resistente vorm net zo goed groeit in afwezigheid van azolen als de niet-resistente vorm en bovendien resistent is tegen meerdere typen fungiciden.¹⁶ De resistente vorm van *Aspergillus fumigatus* ontwikkelt zich aldus niet meer uitsluitend wanneer er azolen aanwezig zijn. We bevinden ons in een stadium waarin de resistente vorm van *Aspergillus fumigatus* overal in het milieu al te vinden is en zich dus gemakkelijk kan ontwikkelen als de omstandigheden daarvoor gunstig zijn (bijvoorbeeld in afvalhopen) onafhankelijk van de aanwezigheid van azolen. Gelet daarop kan de oplossing van het probleem van azolenresistentie niet worden beheerst of opgelost met het elimineren van het gebruik van azolen.

Om het probleem van resistentie beheersbaar te maken is het dus gelet op het voorgaande noodzakelijk om de groei in en verspreiding uit hotspots te verminderen. Een oplossing zal daarom in die richting gezocht moeten worden.

¹³ Burks C, Darby A, Gómez Londoño L, Momany M, Brewer MT (2021) Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the environment: Identifying key reservoirs and hotspots of antifungal resistance. *PLoS Pathog* 17(7): e1009711. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009711>

¹⁴ Zie Annex F section 1.1 'Regulatory background' in referentie 12.

¹⁵ Zie ook Ctgb, Brief aan Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit met advies beheersing azolenresistente *Aspergillus fumigatus* in de teelt van bloembollen d.d. 27 maart 2023.

¹⁶ Kanellopoulos SG, Snelders E. Moving beyond multi-triazole to multi-fungicide resistance: Broader selection of drug resistance in the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathog*. 2025 Feb 10;21(2):e1012851. doi: 10.1371/journal.ppat.1012851. PMID: 39928648; PMCID: PMC11809870.

Daarnaast hebben onderzoekers geconstateerd dat al bij aanvang van de opslag in afvalhopen van de bollenteelt hoge percentages resistente sporen worden gevonden. In een zeer vroeg stadium van de opslag werden er grote aantallen schimmelsporen in de afvalhoop aangetroffen, terwijl deze aantallen na twee weken opslag niet veel groter waren geworden.¹⁷ Dat toont aan dat hotspots als afvalhopen heel snel stabiele bronnen kunnen worden van resistente schimmelsporen. Oplossingsrichtingen die afhankelijk zijn van de korte tijd waarin de sporenkolonies zich ontwikkelen zijn vanwege deze snelle ontwikkeling in de praktijk niet realistisch.

Uit het vervolgonderzoek volgt daarnaast dat luchtmonsters windafwaarts van afvalhopen lieten zien dat uit onberoerde hopen weinig sporen vrijkomen. Afdekken is hiervoor niet nodig. Bij het omzetten van de hopen komen veel meer sporen vrij, tenzij de afvalhoop erg nat is.¹⁸ Daaruit is gebleken dat het zeer nathouden van de hoop verspreiding kan verminderen. Deze methode kent echter ook een aantal knelpunten zoals aangegeven in de brief aan de minister (zie voetnoot 15).

Het onderzoek wijst met dit alles uit dat een oplossing voor het probleem van azolenresistentie ligt in de manier waarop we omgaan met hotspots teneinde te voorkomen dat grote aantallen van de sporen van resistente *Aspergillus fumigatus* (die al alom in het milieu aanwezig zijn) zich verspreiden naar gevoelige personen. Het stadium dat een probleem (resistentievorming) aan het ontstaan is, is allang gepasseerd en maatregelen om het ontstaan van resistentie tegen te gaan (c.q. het niet meer gebruiken van azolen in gewasbeschermingsmiddelen en biociden) zijn niet zinvol meer in de huidige situatie. De maatregelen die nog wel zinvol zijn liggen op het vlak van onze omgang met hotspots (afvalhopen). Oplossingsrichtingen moeten vooral gezocht worden in de fase van afvoer en verwerking van het afval.

De maatregelen omtrent (het afvoeren/nathouden van) afvalhopen van bloembollen zijn in de onderhavige kwestie echter niet relevant. Ze hebben immers geen relatie met het toelatingsbeleid van het college en het eventueel intrekken van de toelatingen van gewasbeschermingsmiddelen. Die problematiek raakt bovendien beleidsterreinen die het mandaat van het college overstijgen, zoals afvalbeleid en circulariteit.

De werkzame stof difenoconazool kent een heel breed gebruik, zowel groente- als fruitteelt, akkerbouw als sierteelt (waaronder bloembollen). Voor gebruik anders dan voor bloembollen bestaat nog heel weinig informatie, of juist informatie waaruit volgt dat afval niet tot hotspots van de schimmel leidt. Voor gebruik in granen is al wel duidelijk dat er wat dat betreft geen sprake van een zogenoemde hotspot is.¹⁹ Voor de meeste sectoren geldt bovendien dat de resistentieproblematiek zich verderop in de keten voordoet en (veel) later ontstaat dan het moment van toepassen van middelen op basis van azolen. Het college heeft daarom aangegeven dat aanpak van de problematiek in deze ketens geen onderdeel is van de toelating en een brede nationale aanpak nodig is.

Dit alles bij elkaar genomen is niet aannemelijk dat intrekking van de middelen kan c.q. zal leiden tot de gewenste beheersing van azolenresistente *Aspergillus fumigatus*. Gelet daarop vormt het door bezwaarde aangevoerde geen aanleiding om over te gaan tot intrekking van de middelen op basis van de werkzame stof difenoconazool. Omdat het bestreden besluit op dit vlak onvoldoende is gemotiveerd, is het bezwaar van PAN gegrond. Het bestreden besluit wordt gehandhaafd, onder aanvulling van de motivering als opgenomen in dit besluit.

¹⁷ WUR-rapport: Het effect van verschillende bewaaromstandigheden van bollenafval op de groei en verspreiding van *A.fumigatus* en de toegankelijkheid in de praktijk. Léon Jansen et al., augustus 2022.

¹⁸ WUR rapport: Het effect van het natmaken van tulpenafval op de groei en verspreiding van *Aspergillus fumigatus* en de toegankelijkheid in de praktijk. Léon Jansen et al., maart 2023.

¹⁹ Fraaije B, Atkins S, Hanley S, Macdonald A and Lucas J (2020) The Multi-Fungicide Resistance Status of *Aspergillus fumigatus* Populations in Arable Soils and the Wider European Environment. *Front. Microbiol.* 11:599233. doi: 10.3389/fmicb.2020.599233

Cumulatie

Door bezwaarde zijn geen gegevens verstrekt waaruit blijkt dat voor de onderhavige toegelaten middelen bekende cumulatieve en synergistische effecten bekend zijn en dat die van zodanige aard zijn dat dit tot intrekking van de toelatingen van middelen op basis van difenoconazool zou moeten leiden. Het bezwaar is daarmee niet onderbouwd en vormt dan ook geen aanleiding om over te gaan tot intrekking van de middelen op basis van de werkzame stof difenoconazool. Het bezwaar is ongegrond.

Ten overvloede merkt het college op dat het college slechts rekening dient te houden met bekende cumulatieve effecten, waar er door de EFSA aanvaarde wetenschappelijke methoden om dergelijke effecten te evalueren beschikbaar zijn. Artikel 4, derde lid en onder b, van de Verordening 1107/2009 bepaalt dat een gewasbeschermingsmiddel dat resulteert uit de toepassing volgens goede gewasbeschermingspraktijken en rekening houdend met realistische gebruiksomstandigheden, (onder meer) voldoet aan de volgende eis:

"het heeft geen onmiddellijk of uitgesteld schadelijk effect op de gezondheid van de mens, met inbegrip van kwetsbare groepen, of op die van dieren, rechtstreeks of via drinkwater (met inachtneming van stoffen die voortkomen uit waterbehandeling), levensmiddelen, diervoeder of lucht, noch gevolgen op de werkplek of andere indirecte effecten, rekening houdend met bekende cumulatieve en synergistische effecten waar er door de Autoriteit aanvaarde wetenschappelijke methoden om dergelijke effecten te evalueren beschikbaar zijn, noch op grondwater". (onderstreping college)

Voor consumentenblootstelling (via residuen op gewassen) is hier een model voor ontwikkeld (Monte Carlo Risk Assessment Model). Voor niet-dieetblootstelling (zoals blootstelling voor omwonenden) is nog geen wetenschappelijke methodiek ontwikkeld. Om die reden kan voor niet-dieetblootstelling nog geen cumulatieve risk assessment worden uitgevoerd. Naast het bepalen van de CAG is echter ook verdere methodiekontwikkeling nodig om daadwerkelijk een cumulatieve risicobeoordeling te kunnen uitvoeren. Het college kan daarom ook met de cumulatieve effecten voor niet-dieetblootstelling op grond van artikel 4, derde lid en onder b, van de Verordening 1107/2009 geen rekening te houden.

6. Conclusie

Gelet op het voorgaande is het college van oordeel dat er geen aanwijzingen bestaan dat niet langer zou worden voldaan aan de toelatingseisen voor gewasbeschermingsmiddelen. Het college ziet dan ook geen aanleiding om in te grijpen door middel van het intrekken van alle gewasbeschermingsmiddelen op basis van de werkzame stof difenoconazool. De aangevoerde bezwaren brengen daar geen verandering in. Nu het bestreden besluit niet van een toereikende motivering was voorzien, is het bezwaar gedeeltelijk gegrond. Het besluit wordt echter met verbeterde motivering als opgenomen in het onderhavige besluit in stand gelaten.

7. Besluit

Het college besluit, na heroverweging van het bestreden besluit als bedoeld in artikel 7:11 Awb en in het kader van de integrale heroverweging, dat de bezwaren over de metabolië 1,2,4-triazool, azolenresistentie en hormoonverstoring gegrond zijn. Het bezwaar over cumulatie is ongegrond. Het bestreden besluit wordt gehandhaafd, onder verbetering van de motivering als opgenomen in dit besluit.

*Een ieder wiens belang rechtstreeks bij dit besluit is betrokken, kan op grond van **artikel 4 van Bijlage 2 bij de Awb** tegen dit besluit binnen 6 weken na bekendmaking van het besluit beroep instellen bij het **College van Beroep voor het bedrijfsleven, Postbus 20021, 2500 EA 's-Gravenhage**. Het beroepschrift moet op grond van artikel 6:5 Awb zijn ondertekend en bevat tenminste de naam en het adres van de indiener, de*

dagtekening, de omschrijving van het besluit waartegen het beroep is gericht, de gronden waarop het beroepschrift rust en zo mogelijk een afschrift van het besluit. Van de indiener van het beroepschrift wordt griffierecht geheven door de griffier van het College van Beroep voor het bedrijfsleven. Nadere informatie over de hoogte van het griffierecht en de wijze van betalen wordt door de afdeling Griffie van het College van Beroep voor het bedrijfsleven verstrekt.

Ede, 3 september 2025.

HET COLLEGE VOOR DE TOELATING VAN
GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN EN BIOCIDEN,

drs. R.J.T. van Lint

Bijlage I
Bijlage II

Advies van de adviescommissie
Verslag van de hoorzitting op 11 juni 2025

I. De procedure

- Bij brief van 8 mei 2024 heeft Pesticide Action Network Netherlands (hierna: PAN) het Ctgb gevraagd om intrekking van 26 toelatingen van gewasbeschermingsmiddelen op basis van de werkzame stof difenoconazool.
- Bij besluit van 17 juli 2024 heeft het Ctgb het verzoek afgewezen.
- Bij brief van 27 augustus 2024 heeft de heer H. Mulderman, namens PAN, bezwaar gemaakt tegen het besluit van 17 juli 2024.
- Bij brief van 20 februari 2025 heeft PAN het Ctgb per brief verzocht om binnen vier weken na dagtekening van de brief een besluit op het bezwaarschrift te nemen.
- Het Ctgb heeft op 26 februari 2025 aangegeven dat het binnen vier weken geen besluit kan nemen. Het Ctgb geeft aan dat, op grond van de Dagonis-uitspraak van het Europese Hof van Justitie, er een beoordeling van de hormoonontregelende eigenschappen van de stof difenoconazool moet plaatsvinden, hetgeen de nodige tijd vergt.
- PAN heeft vervolgens tegen het niet tijdig beslissen beroep ingesteld bij het College van Beroep voor het bedrijfsleven (hierna: CBB). Op 6 mei 2025 heeft het CBB het Ctgb opgedragen om uiterlijk op 5 september 2025 een besluit op het bezwaar bekend te maken. Het CBB heeft tevens bepaald dat het Ctgb aan PAN een dwangsom verbeurt voor elke dag waarmee hij de hiervoor genoemde termijn overschrijdt, waarbij de hoogte van de dwangsom € 100,- bedraagt, met een maximum van € 15.000,- (ECLI:NL:CBB:2025:294).
- Bij brief van 15 mei 2025 heeft het Ctgb bij de commissie een reactie op het bezwaarschrift ingediend.
- Op 25 mei 2025 heeft mr. E. Broeren van Element advocaten namens de toelatinghouders Syngenta, Globachem, BASF en ADAMA een reactie gegeven op het bezwaarschrift en aangegeven dat de toelatinghouders zich aansluiten bij het standpunt van het Ctgb zoals verwoord in het bestreden besluit en de reactie op bezwaar.
- Op 1st juni 2025 is een hoorzitting gehouden. Het verslag van deze hoorzitting is bij dit advies gevoegd.
- Tijdens de hoorzitting heeft het Ctgb aangegeven nog niet een reactie te komen over de opmerkingen van PAN over de toepassing van de Monte Carlo Risk Assessment bij blootstelling van omwonenden. Verder is afgesproken dat het Ctgb de stukken over de azolenresistentie aan mr. Broeren stuurt en dat het Ctgb en de toelatinghouders tot 26 juni 2025 de tijd krijgen om te reageren.
- Op 24 juni 2025 heeft mr. Broeren namens voornoemde toelatinghouders een nadere reactie gegeven over de azolenresistentie en de Monte Carlo Risk Assessment.
- Op 25 juni 2025 heeft mr. N. Thorborg van Nysingh namens het Ctgb een reactie gegeven op het standpunt van PAN over toepassing van de Monte Carlo Risk Assessment.
- Hierna heeft de commissie beraadslaagd over het uit te brengen advies.
- Het advies is uitgebracht door de commissie bestaande uit: mevrouw mr. drs. J.H. Geerdink (voorzitter), de heer mr. A.G. van Malenstein (lid); de heer K. Bockmann PhD, ERT (lid).

II. Bezwaren

PAN is het niet eens met de afwijzing van haar verzoek door het Ctgb. Zij is van mening dat de toelatingen van 26 gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof difenoconazool (hierna: de Toelatingen), niet meer voldoen aan het bepaalde in artikel 29, eerste lid, onder e. van Verordening (EG) Nr. 1107/2009 en dat het Ctgb op grond van artikel 44, derde lid, van de Verordening, de Toelatingen alsnog moet intrekken. Voor de volledige weergave van de bezwaren wordt - kortheidshalve - verwezen naar het bezwaarschrift.

III. Reactie van het Ctgb op van de aangevoerde bezwaren

Het Ctgb heeft bij brief van 15 mei 2025 en 25 juni 2025 gereageerd op de aangevoerde bezwaren. Het Ctgb is van mening dat het bestreden besluit ongewijzigd in stand kan blijven. Voor de motivering van het standpunt van het Ctgb wordt - kortheidshalve - verwezen naar de reactie op bezwaar.

IV. Juridisch kader

Het juridisch kader wordt gevormd door Verordening (EG) Nr. 1107/2009 (hierna: de Verordening). De relevante bepalingen zijn weergegeven in de bijlage bij dit advies.

V. Overwegingen van de commissie

Ten aanzien van de ontvankelijkheid

Voordat de commissie een inhoudelijk advies kan geven over het bezwaarschrift, moet de commissie beoordelen of het bezwaarschrift ontvankelijk is.

Op grond van artikel 44, eerste lid, eerste volzin, van de Verordening, kan een lidstaat een toelating te allen tijde opnieuw bekijken indien er aanwijzingen bestaan dat niet langer wordt voldaan aan één van de in artikel 29 genoemde eisen. In het derde lid van artikel 44 van de Verordening is geregeld wanneer een lidstaat moet besluiten tot het wijzigen of intrekken van een toelating.

In haar verzoek van 8 mei 2024 stelt PAN dat de Toelatingen niet meer voldoen aan het bepaalde in artikel 29, eerste lid, onder e, van de Verordening (*een gewasbeschermingsmiddel wordt slechts toegelaten indien het op grond van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis voldoet aan de eisen van artikel 4, derde lid, van de Verordening*). Het derde lid van artikel 4 van de Verordening geeft de voorwaarden voor toelating; het middel heeft kortgezegd geen nadelige effecten op mens, dier, plant en milieu en is voldoende doeltreffend. PAN verzoekt het Ctgb de Toelatingen in te trekken.

Zoals de commissie al eerder heeft aangegeven is PAN volgens de commissie belanghebbende bij toelatingsbesluiten van het Ctgb (zie hier advies van 12 juli 2021 in de zaak J2BEZWAAR 2020-17).

Niet ter discussie staat dat het Ctgb in Nederland bevoegd is met de uitvoering van de Verordening als het gaat om toelatingen en dat daar waar in de artikel 44 van de

Verordening de term 'lidstaat' staat, daarmee bedoeld wordt het Ctgb. De commissie stelt vast dat PAN in haar verzoek van 8 mei 2024 het Ctgb vraagt om uitvoering te geven aan het bepaalde in artikel 44 van de Verordening en om de Toelatingen in te trekken. Een verzoek van een belanghebbende om een dergelijk besluit te nemen is volgens de commissie een aanvraag als bedoeld in artikel 1:3, derde lid, van de Algemene wet bestuursrecht (hierna: Awb) (zie ook het advies van de commissie van 7 december 2023 in de zaak JZBEZWAAR 2023-8).

Het Ctgb heeft bij het bestreden besluit van 17 juli 2024 besloten het verzoek van PAN af te wijzen, omdat de Toelatingen voldoen aan artikel 4, derde lid, van de Verordening, mede ook in het licht van artikel 29, eerste lid, onder e, van de Verordening. Dit is een besluit in de zin van artikel 1:3, eerste lid, van de Awb. Tegen een besluit in de zin van artikel 1:3, eerste lid, van de Awb kan bezwaar worden gemaakt.

De commissie constateert dat het bezwaarschrift van PAN gemotiveerd is en binnen de door de Awb gestelde termijn is ingediend. Het bezwaarschrift is ontvankelijk.

Ten aanzien van de aangevoerde bezwaren en de reactie van het Ctgb hierop, merkt de commissie het volgende op

- **Hormoonverstoring**

PAN is van mening dat de middelen op basis van de werkzame stof difenoconazole een hormoonverstorende werking en hormoonverstorend effect hebben en daarom alleen sprake mag zijn van een verwaarloosbare blootstelling, zoals toepassing in een gesloten systeem. Daarvan is bij de Toelatingen volgens PAN geen sprake omdat het toepassingen in het openveld betreft. PAN wijst verder op de studies in bijlage 1 bij haar verzoek. Volgens PAN blijkt daaruit dat de Toelatingen niet in stand kunnen blijven.

PAN voert in haar bezwaarschrift aan dat het Ctgb heeft nagelaten de uitgebrachte argumentatie uit haar verzoek van 8 mei 2024 over de hormoonverstorende werking van de werkzame stof difenoconazole te beoordelen. Het Ctgb kan volgens PAN niet volstaan met een verwijzing naar de Europese beoordeling van de werkzame stof difenoconazole door Spanje. In dat verband wijst PAN op de mogelijke gezondheidsschade en het arrest van het Hof van Justitie van 25 april 2024, waaruit blijkt dat elk besluit dient te worden genomen op basis van de meest recente wetenschappelijke en technische inzichten.

Het Ctgb wijst op de (voorlopige) uitkomsten van de Europese beoordeling van de werkzame stof difenoconazole. Daaruit blijkt volgens het Ctgb dat er geen zorgen zijn over hormoonontregeling voor de mens, maar dat wel aanvullende informatie nodig is (voor de A- en S- modalliteiten) om de beoordeling voor hormoonontregeling af te ronden. In januari 2024 is additionele informatie aangeleverd en die informatie wordt door Spanje geëvalueerd. Het Ctgb wijst erop dat de meeste door PAN genoemde studies ook in de geleverde additionele informatie aanwezig zijn. De uitkomst van de beoordeling door Spanje is volgens het Ctgb nog niet beschikbaar.

Verder heeft het Ctgb de door PAN aangehaalde studies beoordeeld. Een uitgebreide bespreking daarvan is opgenomen in bijlage 6 bij de reactie op bezwaar. Het Ctgb wijst ook nog op de regels die gelden voor het uitvoeren van (hormoonontregelende) testen zoals de "Guidelines and supporting documents on Active Substances and Plant Protection Products" van de Europese Commissie, de ECHA/EFSA ED Guidance (2018) en het OECD Guidance

Document 150. Volgens het Ctgb blijkt uit deze regels dat studies moeten worden uitgevoerd aan de hand van gevalideerde standaard testmethoden, onder Good Laboratory Practice en dat voor de beoordeling van mogelijke effecten in de mens moet worden uitgegaan van studies uitgevoerd in zoogdieren. Het Ctgb heeft in de reactie op bezwaar aangegeven dat de door PAN aangeleverde studies veelal zijn uitgevoerd in vissen en niet in zoogdieren. Voor het trekken van eindconclusies wordt alle beschikbare informatie door het Ctgb meegenomen en tegen elkaar afgewogen in een 'welght of evidence' aanpak. Volledige acceptabele studies krijgen hierin meer gewicht dan de studies van lagere betrouwbaarheid of relevantie, aldus het Ctgb.

De commissie maakt uit bijlage B bij de reactie op bezwaar op dat het Ctgb de door PAN genoemde studies aan de hand van de hiervoor beschreven regels alsnog heeft beoordeeld. Het bezwaar dat deze studies ten onrechte niet bij het bestreden besluit zijn beoordeeld is daarom gegrond. Het Ctgb heeft in de reactie op bezwaar geconcludeerd dat deze studies niet tot de conclusie leiden dat de werkzame stof difenocorazool een hormoonontregelaar is voor de mens. De commissie ziet in hetgeen PAN in bezwaar heeft aangevoerd geen reden om te twijfelen aan het standpunt van het Ctgb. De commissie adviseert het Ctgb om voorreemde beoordeling op te nemen in de beslissing op bezwaar.

- *Metaboliet 1,2,4-triazool*

Het Ctgb stelt dat de metaboliet 1,2,4-triazole al sinds 2011 als relevant wordt geacht en daarom wordt meegenomen bij de risicobeoordelingen van het middel voor milieu en voor de volksgezondheid. Wanneer een metaboliet als relevant wordt gezien, mag deze niet naar het grondwater uitspoelen boven 0,1 µg/L. In zoverre geldt dus wel degelijk een veilige waarde, aldus het Ctgb. Wanneer de middelbeoordeling tot een hogere uitspoeling dan 0,1 µg/L leidt, dan kan een middel niet worden toegelaten. Er zijn volgens het Ctgb geen indicaties dat er niet voldaan wordt aan de normen voor aanvaardbare risico's voor mens en milieu. PAN verwijst echter naar de reprotoxic classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazole en stelt dat die classificatie duidt op een dussdanige schadelijke en onherroepelijke werking dat alleen verwaarloosbare blootstelling mag plaatsvinden, zoals toepassing in een gesloten systeem. Hierbij wijst PAN in voetnoot 5 van haar verzoek naar bijlage II, paragraaf 3.6.4. van de Verordening Weliswaar gaat bijlage II over werkzame stoffen, maar als een mens of dier wordt blootgesteld aan schadelijke en onomkeerbare effecten van een REB-chemische stof dan maakt het volgens PAN niet uit of het om een werkzame stof of een metaboliet gaat. Beide zijn volgens PAN schadelijk en er is geen wetenschappelijke grond om ze verschillend te behandelen. Daarbij wijst PAN op het doel van de Verordening, het waarborgen van een hoog niveau van bescherming van de gezondheid van mensen en dieren (artikel 1, derde lid, van de Verordening).

Volgens het Ctgb gaat bijlage II, paragraaf 3.6.4. van de Verordening over werkzame stoffen, seneren en synergisten en niet over metabolieten. De bepalingen in deze paragraaf zijn daarom niet van toepassing op metabolieten, aldus het Ctgb.

De commissie is het met het Ctgb eens dat bijlage II, paragraaf 3.6.4 van de Verordening niet van toepassing is op metabolieten. Ook begrijpt de commissie uit het bestreden besluit dat de metaboliet 1,2,4-triazole sinds 2020 wordt meegenomen in het bepalen van het risico voor de volksgezondheid via de voeding. Het Ctgb concludeert op basis van een recente beoordeling van EFSA dat via de route van voeding er geen onaanvaardbare risico's zijn voor 1,2,4-triazole als metaboliet van difenocorazool. Daaruit blijkt echter niet dat de route

die PAN noemt in haar verzoek van 8 mei 2024, de route waarbij omwonenden en dieren worden blootgesteld via het bespuiten van de onderhavige middelen op landbouwpercelen, is onderzocht en beoordeeld. Voor de commissie is ook niet duidelijk of de gevolgen van metabolieten die in de mens (of zoogdieren) ontstaan, zijn meegenomen bij de beoordeling die is uitgevoerd voortgaand aan de Toelatingen. In het Renewal Assessment Report van difenoconazool wordt op basis van de resultaten van comparative in vitro metabolism studies gesuggereerd dat 1,2,4-triazole ook in de mens wordt gevormd na blootstelling aan de werkzame stof difenoconazool. Uit hetgeen tijdens de hoorzitting door het Ctgb is uitgelegd, heeft de commissie begrepen dat metabolieten die door de mens zelf worden gevormd (anders dan metabolieten die bijvoorbeeld in het milieu worden gevormd) van een werkzame stof als onderdeel van deze werkzame stof worden gezien, en dan zou de repro 1B-classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool mogelijk toch consequenties hebben voor de herbeoordeling van difenoconazool. De commissie adviseert het Ctgb om het voorgaande na te gaan en te beoordelen of de uitkomst gevolgen heeft voor het bestreden besluit.

- **Azolenresistentie**

PAN wijst erop dat de middelen een risico vormen voor resistentie en dat het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit in 2020 tegen de verlenging van de werkzame stof difenoconazool heeft gestemd.

Het Ctgb erkent in het bestreden besluit dat difenoconazool azolenresistentie kan veroorzaken bij de schimmel *Aspergillus fumigatus*. Het Ctgb wijst erop dat in 2023 is onderzocht of het intrekken van toelatingen in de bollenteelt een oplossing zou kunnen zijn. Volgens het Ctgb geven onderzoekers van de WUR op grond van wetenschappelijke inzichten aan dat zij verwachten dat op korte en middellange termijn een dergelijk verbod van azolen in de bloembollenteelt op de hoeveelheid aanwezige resistente stammen weinig effect zal hebben en dat de effecten op de lange termijn onzeker zijn. Het Ctgb verwijst naar de adviesbrief van het Ctgb van 27 maart 2023 aan de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. In die brief concludeert het Ctgb dat intrekking van middelen in de bloembollenteelt niet zal leiden tot de gewenste beheersing van de azolenresistente schimmel *Aspergillus fumigatus* en dat er binnen de toelating geen opties meer zijn om te komen tot een beheersing van de azolenresistente schimmel.

Volgens PAN is de argumentatie van het Ctgb om de aanpak van azolenresistentie via de toelating in Nederland te staken, onvolgende en onjuist. Het Ctgb heeft het intrekken van alle middelen op basis van difenoconazool als aanpak van azolenresistentie niet onderzocht en onbeargumenteerd verworpen, aldus PAN.

Het Ctgb stelt in de reactie op bezwaar onder 5.3 dat uit wetenschappelijke inzichten volgt dat het probleem van azolenresistente schimmels niet kan worden opgelost vanuit het toelatingbeleid voor gewasbeschermingsmiddelen. Een dergelijk oplossing is niet effectief gebleken om vermeerdering van de azolenresistente *Aspergillus fumigatus* en verspreiding van sporen naar het milieu te voorkomen en zal daarom niet leiden tot de gewenste beheersing van azolenresistentie, aldus het Ctgb.

Dit standpunt heeft het Ctgb ook ingenomen in de zaak JZBEZWAAR 2024-40. In die zaak heeft het Ctgb naar aanleiding van de vraag van PAN om welke wetenschappelijke inzichten het gaat, laten weten dat het gaat om het rapport "Het effect van verschillende bewaaromstandigheden van bollenaafval op de groei en verspreiding van *A.fumigatus* en de toepasbaarheid in de praktijk" van Schuttelaar & Partners en Laboratorium voor Erfelijkheidsleer WUR van 17 augustus 2022.

PAN heeft erop gewezen dat in dit rapport weliswaar voornoemde conclusie staat, maar dat deze conclusie niet blijkt uit de inhoud van het rapport en niet wordt gedragen door het rapport.

Vervolgens heeft het Ctgb erkent dat het rapport niet gaat over de vraag of de azolenproblematiek via de toelating kan worden opgelost en dat de wetenschappelijke inzichten niet volgen uit dit rapport. Het Ctgb licht toe dat het rapport slechts één van omstandigheden is die hebben geleid tot het besluit van het Ctgb tot intrekking van het azolenprotocol bloembollen. De onderbouwing van het besluit tot intrekking van voornoemd protocol blijkt volgens het Ctgb uit notitie C371.1.09 van 22 maart 2023. Verder wijst het Ctgb op een passage in notitie C371.1.09 van 22 maart 2023, waarin onder meer staat dat onderzoekers aangeven dat zij op de korte en middellange termijn weinig effecten verwachten van het verbieden van azolen op de hoeveelheid aanwezige resistente stammen, en dat de effecten op de langere termijn onzeker zijn. Het Ctgb wijst ook nog naar een publicatie op de website van PLOS Pathogens, waaruit volgens het Ctgb blijkt dat er inmiddels nog meer bekend is bijvoorbeeld over de multi-fungicide resistentie en fitness. Volgens het Ctgb zijn andere maatregelen nodig die buiten het mandaat van het Ctgb liggen. Het Ctgb adviseert om de problematiek van hotspots in de bloembollenteelt op te nemen in de lopende, brede nationale aanpak om de problematiek van de azolenresistente *Aspergillus fumigatus* te beheersen, en aan te sluiten bij de Europese besluitvorming.

Gelet op het voorgaande stelt de commissie vast dat het Ctgb geen wetenschappelijk bewijs heeft geleverd voor de stelling dat het probleem van de azolenresistente schimmels niet kan worden opgelost vanuit het toelatingsbeleid. Het bezwaar van PAN, dat het Ctgb het verzoek om alle toelatingen van middelen op basis van difenoconazole in te trekken, als aanpak van de problematiek van de azolenresistentie, niet heeft onderzocht en ongeargumenteerd heeft verworpen, acht de commissie gegrond.

- **Cumulatie**

PAN stelt in haar verzoek om intrekking dat er nog meer effecten zijn die op basis van de meest recente inzichten ontbreken. Daarbij wijst PAN op de cumulatieve en synergistische effecten die niet zijn onderzocht. PAN geeft aan op dit punt niet verder te zullen ingaan omdat de andere drie door haar genoemde punten elk voor zich al voldoende reden zijn voor intrekking van de Toelatingen.

De commissie stelt vast dat PAN dit deel van haar verzoek niet heeft onderbouwd. Door PAN zijn geen gegevens verstrekt waaruit blijkt dat voor de onderhavige toegelaten middelen bekende cumulatieve en synergistische effecten bekend zijn en dat die van zodanige aard zijn dat dit tot intrekking van de Toelatingen zou moeten leiden.

VI. Conclusie

De commissie concludeert dat het bezwaarschrift ontvankelijk is. Daarnaast concludeert de commissie dat het bezwaar dat de studies over hormoonverstoring ten onrechte niet zijn betrokken bij het bestreden besluit, het bezwaar over de metabooliet 1,2,4-triazole en azolenresistentie gegrond zijn. Het bezwaar over cumulatie is ongegrond.

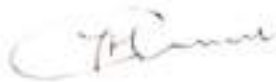
VII. Advies

Gelet op vorenstaande overwegingen adviseert de commissie het Ctgb:

- Pesticide Action Network Netherlands ontvankelijk te verklaren, en
- met in achtneming van de overwegingen in dit advies, de motivering van het bestreden besluit aan te vullen en het bestreden besluit waar nodig te heroverwegen.

30 juli 2025

De Adviescommissie voor de bezwaarschriften van het Ctgb,
de voorzitter



mevr. mr. drs. J.H. Geerdink

de secretaris,



mr. J.H.P. Hofs

Bijlage: Juridisch kader

Verordening (EG) Nr. 1107/2009

Artikel 1, vierde lid Voorzorgsbeginsel

De bepalingen van deze verordening steunen op het voorzorgsbeginsel teneinde te garanderen dat werkzame stoffen of middelen die op de markt worden gebracht niet schadelijk zijn voor de gezondheid van mensen en dieren of voor het milieu. In het bijzonder worden de lidstaten er niet van weerhouden het voorzorgsbeginsel toe te passen wanneer er wetenschappelijk gezien onzekerheid bestaat over de risico's voor de gezondheid van mensen en dieren of voor het milieu van de op hun grondgebied toe te laten gewasbeschermingsmiddelen

Artikel 4, derde lid Goedgekeuringscriteria voor werkzame stoffen

Een gewasbeschermingsmiddel dat resulteert uit de toepassing volgens goede gewasbeschermingspraktijken en rekening houdend met realistische gebruiksomstandigheden, voldoet aan de volgende eisen:

- a) het is voldoende doeltreffend;
- b) het heeft geen onmiddellijk of uitgesteld schadelijk effect op de gezondheid van de mens, met inbegrip van kwetsbare groepen, of op die van dieren, rechtsreeks of via drinkwater (met inachtneming van stoffen die voortkomen uit waterbehandeling), levensmiddelen, diervoeder of lucht, noch gevolgen op de werkplek of andere indirecte effecten, rekening houdend met bekende cumulatieve en synergetische effecten waar er door de Autoriteit aanvaarde wetenschappelijke methoden om dergelijke effecten te evalueren beschikbaar zijn, noch op grondwater;
- c) geen onaanvaardbare effecten hebben op planten of plantaardige producten;
- d) het veroorzaakt geen onnodig lijden of pijn bij te bestrijden gewarvelde dieren; L 309/10 NL Publicatieblad van de Europese Unie 24.11.2009;
- e) het heeft geen onaanvaardbare effecten op het milieu, met name rekening houdend met de volgende aspecten waar er door de Autoriteit aanvaarde wetenschappelijke methoden om dergelijke effecten te evalueren beschikbaar zijn
 - i) het gedrag en de verspreiding ervan in het milieu, met name de verontreiniging van oppervlaktewateren, met inbegrip van estuariene en kustwateren, grondwater, lucht en bodem, rekening houdende met ver van de plaats van gebruik gelegen locaties na verplaatsing over grote afstand in het milieu;
 - ii) de gevolgen ervan voor niet-doelsoorten, ook voor het gedrag van deze soorten;
 - iii) de gevolgen ervan voor de biodiversiteit en het ecosysteem.

Artikel 29 Eisen voor de toelating voor het op de markt brengen

1. Onverminderd artikel 50 wordt een gewasbeschermingsmiddel slechts toegelaten indien het overeenkomstig de in lid 6 bedoelde uniforme beginselen aan de volgende eisen voldoet:
 - a) de werkzame stoffen, beschermstoffen en synergisten die het bevat, zijn goedgekeurd;

- b) de werkzame stof, de beschermstof of de synergist is afkomstig uit een andere bron, of uit dezelfde bron met een wijziging in het productieproces en/of de plaats van productie, maar
 - i) de specificatie overeenkomstig artikel 36 wijkt niet significant af van de specificatie in de verordening tot goedkeuring van die stof, die beschermstof of die synergist; en
 - ii) de werkzame stof, die beschermstof of die synergist heeft niet ingevolge de onzuiverheden ervan meer schadelijke effecten in de zin van artikel 4, leden 2 en 3, dan wanneer zij zou zijn geproduceerd volgens het productieproces gespecificeerd in het dossier ter onderbouwing van de toelating;
 - c) de formuleringshulpstoffen zijn niet vermeld in bijlage III;
 - d) de technische formule ervan is van dien aard dat blootstelling van de gebruiker of andere risico's zo veel mogelijk beperkt worden zonder de werking van het middel in het gedrang te brengen;
 - e) op grond van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis voldoet het aan de eisen van artikel 4, lid 3;
 - f) de aard en hoeveelheid van de werkzame stoffen, beschermstoffen en synergisten en, indien van toepassing, in toxicologisch, ecotoxicologisch of ecologisch opzicht relevante onzuiverheden en formuleringshulpstoffen, kunnen aan de hand van passende methoden worden vastgesteld;
 - g) de residuen die het gevolg zijn van geoorloofd gebruik en die in toxicologisch, ecotoxicologisch of ecologisch opzicht relevant zijn, kunnen worden bepaald door middel van algemeen in alle lidstaten gebruikte passende methoden, met passende bepalingsgrenzen op relevante monsters;
 - h) de fysische en chemische eigenschappen ervan zijn vastgesteld en voor juist gebruik en adequate opslag van het middel aanvaardbaar geacht;
 - i) voor planten of plantaardige producten die als voedsel of diervoeder worden gebruikt, zijn de maximumresidugehalten in de landbouwproducten die het voorwerp van het in de toelating vermelde gebruik zijn, in voorkomend geval vastgesteld of gewijzigd in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 396/2005.
2. De aanvrager toont aan dat aan de eisen van lid 1, onder a) tot en met h), is voldaan.
 3. De naleving van de in lid 1, onder b) en onder a) tot en met h), genoemde eisen wordt vastgesteld door middel van officiële of officieel erkende proeven en analyses, die worden uitgevoerd onder agrarische, fytosanitaire en ecologische omstandigheden die relevant zijn voor het gebruik van het desbetreffende gewasbeschermingsmiddel en die representatief zijn voor de omstandigheden in de zone waar het middel zal worden gebruikt.
 4. Wat lid 1, onder f), betreft, kunnen volgens de in artikel 79, lid 4, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing geharmoniseerde methoden worden vastgesteld.
 5. Artikel 81 is van toepassing.
 6. Er worden bij verordeningen die volgens de raadplegingsprocedure van artikel 79, lid 2, worden vastgesteld, uniforme beginselen voor de beoordeling en de toelating van gewasbeschermingsmiddelen vastgesteld die de in bijlage VI bij Richtlijn 91/414/EEG vastgelegde eisen bevatten, zonder ingrijpende wijzigingen. Latere wijzigingen in deze verordeningen kunnen worden aangenomen overeenkomstig artikel 78, lid 1, onder c). Volgens deze beginselen wordt interactie tussen de werkzame stof,

beschermstoffen, synergisten en formuleringshulpstoffen in aanmerking genomen bij de beoordeling van gewasbeschermingsmiddelen.

Artikel 44, eerste lid Intrekking of wijziging van een toelating

Lidstaten kunnen een toelating te allen tijde opnieuw bekijken indien er aanwijzingen bestaan dat niet langer wordt voldaan aan een van de in artikel 29 genoemde eisen. Een lidstaat herzielt een toelating wanneer hij concludeert dat het mogelijk is dat de doelstellingen zoals bepaald in artikel 4, lid 1, onder a), iv), en onder b), i), en artikel 7, leden 2 en 3, van Richtlijn 2000/60/EG niet kunnen worden verwezenlijkt.

Artikel 44, derde lid

In voorkomend geval trekt de lidstaat de toelating in of wijzigt die, wanneer

- a) niet of niet meer wordt voldaan aan de eisen van artikel 29;
- b) onjuiste of misleidende informatie is verstrekt met betrekking tot de gegevens op basis waarvan de toelating werd verstrekt;
- c) niet voldaan is aan een voorwaarde in de toelating;
- d) de wijze van gebruik en de gebruikte hoeveelheden kunnen worden gewijzigd op grond van de ontwikkeling van de wetenschappelijke en technische kennis; of
- e) de houder van een toelating de verplichtingen uit hoofde van deze verordening niet nakomt.

Beknopt verslag van de hoorzitting van de Adviescommissie voor de bezwaarschriften van het Ctgb op 11 juni 2025, naar aanleiding van het bezwaarschrift van Pesticide Action Netwerk Netherlands (hierna: PAN) tegen het besluit van het Ctgb van 17 juli 2024, tot afwijzing van het verzoek op grond van artikel 44, derde lid, van Verordening (EG) Nr. 1107/2009, tot intrekking van de toelating van alle gewasbeschermingsmiddelen op basis van de werkzame stof difenoconazool.

Aanwezig:

namens de Adviescommissie:	mevrouw mr. drs. J.H. Geerdink (voorzitter) de heer mr. A.G. van Malenstein (lid) de heer K. Beekmann PhD ERT (lid)
secretaris van de Adviescommissie:	de heer mr. J.H.P. Hofs (secretaris)
namens PAN:	mr. M.R.J. Baneke, vrijwillige medewerker PAN de heer drs. J. Mook, bioloog
namens het Ctgb:	mevrouw mr. N. Thorborg, advocaat mevrouw dr. J. Broeders, senior wetenschappelijk beoordeelaar humane toxicologie de heer mr. D. Stalder (toehoorder)
namens de toelatinghouders ADAMA, BASF, Syngenta en Globachem:	mevrouw mr. E. Broeren, advocaat mevrouw G. Vergauwe, Regulatory head Benelux bij Syngenta mevrouw A. van der Ploeg, Regulatory affairs manager bij ADAMA) de heer A.B.M. de Bever, Senior country regulatory affairs lead Netherlands bij BASF

De voorzitter heet iedereen welkom. Zij stelt de leden van de Adviescommissie voor, benadrukt dat de commissie onafhankelijk is, de leden en de secretaris niet in dienst zijn van het Ctgb, en dat de commissie advies uitbrengt aan het Ctgb. De voorzitter stelt vast dat Sharda Crochem Espana S.L. ook uitgenodigd is maar geen gebruik heeft gemaakt van de uitnodiging. Vervolgens geeft zij het woord aan de vertegenwoordigers van PAN.

De heer Baneke behandelt de pleitaantekeningen die als bijlage bij dit verslag zijn gevoegd. In de pleitaantekeningen gaat hij in op de punten die vermeld worden in de reactie van het Ctgb op het bezwaarschrift.

In reactie op de toelichting van de heer Baneka deelt mevrouw Thorborg mee, dat de EFSA ED guidance van 2018 wel degelijk een gezaghebbende status heeft. Deze status volgt uit Verordening (EG) Nr. 1107/2009 (hierna: de Verordening). Naar aanleiding van de arresten van het Hof van Justitie, heeft het Ctgb de door PAN aangehaalde wetenschappelijke rapporten beoordeeld. In bijlage 8 van de reactie op het bezwaarschrift wordt aangegeven hoe het Ctgb is omgegaan met de betreffende rapporten.

De heer Baneka merkt op dat in de bijlage slechts acht studies worden besproken. Bij de overige rapporten wordt verwezen naar de onderzoeken die Spanje heeft verricht.

Mevrouw Thorborg vraagt zich af wat het Ctgb nog meer moet beoordelen. Uit de arresten van het Hof van Justitie concludeert het Ctgb dat er over de mogelijke gevolgen voor de hormoonontregeling, alleen een nieuwe risicobeoordeling moet plaatsvinden als is gebleken dat er op grond van nieuwe wetenschappelijk inzicht een onaanvaardbare risico voor de gezondheid van de mens bestaat. In andere gevallen hoeft er geen nieuwe beoordeling plaats te vinden. Vervolgens merkt zij op dat bijlage 2 van de Verordening niet van toepassing is op metabolieten. De metaboliet 1,2,4-triazool is sinds 2011 in beeld. Destijds is deze meegenomen bij de beoordeling voorafgaand aan de toelating van de gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof difenoconazole. Ten aanzien van de azolresistentie merkt zij op dat de gevolgen hiervan wetenschappelijk zijn onderzocht. Zij verwijst hiervoor naar de behandeling van het bezwaarschrift inzake het middel LS PROTHIO METCO.

Over de verwijzing van PAN naar de reactie van het RIVM dat de Monte Carlo Risk Assessment (MCRA) ook bruikbaar zou zijn voor de risicobeoordeling van de cumulatieve gevolgen voor omwonenden, merkt mevrouw Thorborg op, dat deze conclusie te kort door de bocht is.

Mevrouw Broeders voegt hieraan toe dat het lastig is de maximale inputwaarde voor lucht en huid te bepalen. Zij is overigens niet zo bekend met deze methode.

De voorzitter vraagt welke gevolgen de onzekere factoren en risico's hebben voor de toepassing van het voorzorgsbeginsel.

Mevrouw Thorborg antwoordt dat artikel 4, derde lid, onder b, van de Verordening, wetenschappelijke methodes voorschrijft, vastgesteld door EFSA. Aangezien EFSA geen methodes heeft vastgesteld om bekende cumulatieve effecten te evalueren, kan het Ctgb dergelijke effecten niet beoordelen. Het Ctgb kan geen uitspraken doen over de tekst van de Verordening.

De voorzitter vraagt aan mevrouw Broeren of zij nog een reactie wil geven.

Mevrouw Broeren deelt mee dat volgens artikel 36 van de Verordening de lidstaten, bij de beoordeling van de toelating van een middel, gebruik moeten maken van de door EFSA vastgestelde richtsnoeren. De Verordening stelt eisen aan de wetenschappelijke studies. Studies die niet aan deze eisen voldoen moeten door de lidstaten terzijde worden geschoven. Zij merkt vervolgens op dat zij niet betrokken is geweest bij de eerdere discussie over de azolresistentie inzake het middel LS PROTHIO METCO. Zij zou graag over de desbetreffende stukken willen beschikken.

Mevrouw Thorborg merkt op dat het Ctgb nog met een reactie komt over de opmerkingen van PAN over de toepassing van de MCRA. Zij stelt voor de betreffende stukken ook naar mevrouw Broeren te sturen zodat zij hierop kan reageren.

De voorzitter stelt vast dat het Ctgb de stukken toestuurt naar mevrouw Broeren en dat het Ctgb samen met de toelatinghouders uiterlijk op 26 juni 2025 met een reactie komen.

Mevrouw Broeren vraagt namens de toelatinghouder aandacht voor de veronderstelling dat het Ctgb gehouden is alle rapporten over de effecten van de werkzame stof te betrekken bij een toelating van een middel. Bij het arrest over Closer ging het om een uitbreiding van een toelating. De vraag hierbij was of het Ctgb bij een zonale procedure, mag afwijken van een eerdere beoordeling van een lidstaat indien is gebleken dat de eerdere wetenschappelijke beoordeling onjuist is of indien er nieuwe wetenschappelijke inzichten bestaan over de risico's van de toepassing van het middel. In het arrest is niets gezegd over bestaande toelatingen. Uit het arrest kan ook niet afgeleid worden dat de conclusie ook van toepassing is bij bestaande toelatingen. Uit de tekst van artikel 44 van de Verordening volgt dat sprake is van een ambtshalve discretionaire bevoegdheid. Het Ctgb kan te allen tijde een toelating opnieuw bekijken indien er aanwijzingen bestaan dat niet langer wordt voldaan aan een van de in artikel 29 genoemde eisen. Er moeten wel aanwijzingen zijn. Zij verwijst naar een uitspraak van het Gerecht (Europees) van 8 april 2021 (ECLI:EU:T:2021:179). Op verzoek van een toelatinghouder kan het Ctgb ook een toelating intrekken. Dit volgt uit artikel 45 van de Verordening 1077/2009. Het systeem gaat op zijn kop als het Ctgb bij elk verzoek om intrekking van een toelating, een volledige nieuwe risicobeoordeling moet maken. Zij maakt de vergelijking met het bepaalde in artikel 21 van de Verordening. En stelt dat een verzoek om herziening niet kan worden gedaan door een derde. Vervolgens verwijst zij naar een arrest van het Gerecht van 8 april 2021 (ECLI:EU:T:2021:179), waaruit volgt dat een beoordeling van het systeem van de Verordening geen rechtsgevolgen met zich meebrengt.

De heer Baneke is van mening dat het Ctgb een toelating moet intrekken als er aanwijzingen zijn dat niet langer wordt voldaan aan de in artikel 29 van de Verordening genoemde eisen.

De heer Beekmann vraagt wanneer er aanwijzingen zijn dat niet meer aan de in artikel 29 genoemde eisen wordt voldaan.

Mevrouw Broeren verwijst voor het antwoord hiervoor naar de besluiten die het Ctgb op dergelijke situaties heeft genomen. Zij kan zich voorstellen dat een dergelijke aanwijzing bestaat indien er nieuwe wetenschappelijke kennis voorhanden is die breed gedragen wordt.

De heer Beekmann vraagt hoe het Ctgb omgaat met de repro 1B classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool.

Mevrouw Broeders zegt dat op Europees niveau is bepaald dat metaboliëten niet behoeven te worden goedgekeurd.

De heer Beekmann vraagt of er een onderscheid gemaakt wordt tussen metaboliëten die in het milieu worden gevormd en metaboliëten van de werkzame stof die door onder anderen mensen zelf worden gevormd. Het is bekend dat 1,2,4-triazool ook als metaboliet van difenoconazool wordt gevormd in bijvoorbeeld landbouwhuisdieren en proefdieren. Informatie uit *comparative in vitro metabolisme* studies zouden informatie daarover geven of 1,2,4-triazool ook in mensen wordt gevormd.

Mevrouw Broeders zegt dat de metaboliëten die in het milieu worden gevormd, gelooft worden aan de 0,1 µg/L waarde. In zoverre golden dus weldegelijk andere criteria voor metaboliëten dan voor werkzame stoffen. In de wetenschappelijke beoordeling die is uitgevoerd voorafgaand aan de toelating van de gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof difenoconazool, zijn de risico's van deze metaboliëten meegenomen. Metaboliëten van de werkzame stof die door mensen zelf worden gevormd worden wel als onderdeel van de werkzame stof beschouwd. Een hazard classificatie van een humaan metaboliet zou ook gelden voor de werkzame stof. De *comparative in vitro metabolisme*

studies bevatten inderdaad informatie over de verschillen in metabolisme tussen onder anderen proefdieren en mensen.

Ter afsluiting deelt de voorzitter mee dat het Ctgb de stukken over de azoleresistentie aan mevrouw Broeren stuurt en dat het Ctgb en de toezichthouders tot 26 juni 2025 de tijd krijgen om hierop te reageren. Vervolgens bedankt de voorzitter de aanwezigen voor hun toelichtingen en sluit de hoorzitting.