

Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR)

Comité d'experts spécialisé « Substances et produits biocides »

Procès-verbal de la réunion du 5 juillet 2018

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

Experts membres du collectif :

- Alain AYMARD
- Georges DE SOUSA
- James DEVILLERS
- Philippe HARTEMANN
- Claire HELLIO
- Pierre MARIS
- Annick VENANT
- Vincent RICHARD

Coordination scientifique de l'Anses :

- Unité de coordination biocides, DEPR

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- Olivier ADAM
- Jean-Christophe CAHUZAC
- Jean-Marc BERJEAUD



- Romain BONAPOS
- Emmanuel COMOY

Présidence

G. DE SOUSA assure la présidence de la séance pour la journée.

1. Ordre du jour

Les expertises ayant fait l'objet d'une **finalisation** et d'une **adoption des conclusions** sont les suivantes :

1. Demande de première AMM¹ de la famille de produits SANYTOL FRESH à base de peroxyde d'hydrogène, TP2² et 4³ (GRUPO AC MARCA S.L.)
2. Demande de renouvellement d'AMM du produit BIOSPIN G à base de spinosad, TP18⁴ (NOXIMA)

2. Gestion des risques de conflits d'intérêts

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les experts en début de séance, avec les points à l'ordre du jour.

Le quorum était atteint durant cette séance.

3. Synthèse des débats, détail et explication des votes, y compris les positions divergentes

3.1- Demande de première AMM de la famille de produits SANYTOL FRESH à base de peroxyde d'hydrogène, TP2 et 4 (GRUPO AC MARCA S.L.)

Présentation de la demande et discussions

Une présentation de la demande et des points d'intérêt identifiés sur celle-ci est proposée par l'Anses.

Il s'agit d'une **demande d'AMM déposée en France pour la famille de produits biocides SANYTOL FRESH de la société GRUPO AC MARCA S.L.**

¹ Autorisation de mise sur le marché

² TP2 : Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides.

³ TP4 : Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux

⁴ TP18 : insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes



Les produits de la famille contiennent **1,5 % de peroxyde d'hydrogène⁵** et sont destinés à lutter contre les bactéries, les champignons et les virus, dans le cadre d'usages relevant des **TP2 et TP4**.

La famille de produits biocides est composée de 3 Meta-RCP⁶ contenant **des produits sous forme de liquides prêts à l'emploi** destinés à être appliqués pour la **désinfection des surfaces** par des utilisateurs **professionnels et non professionnels**.

Outre la substance active (peroxyde d'hydrogène), les produits contiennent **3 co-formulants identifiés comme substances préoccupantes**, présentes dans les gammes de concentrations suivantes :

- **2,88 à 3,0% d'éthanol**
- **0,275 à 0,49% d'acide lactique (L+)**
- **0,48 à 0,5% d'1-Decanamine, N,N-dimethyl, N-oxide.**

Une validation par le CES des conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques de cette famille de produits était attendue à la séance du jour.

Un expert note que le choix des co-formulants présents dans les formulations pourra impacter plus ou moins significativement les effets liés au peroxyde d'hydrogène.

Un expert souligne que certains produits comportent une allégation « anti-allergènes », pouvant laisser supposer une action autre que sur bactéries, champignons, etc. (par exemple sur acariens), et s'interroge sur l'acceptabilité de celle-ci, s'agissant de produits biocides. L'Anses prend note de cette remarque et indique qu'une attention particulière sur ce point sera portée à la décisionnaire. Il est noté que les produits ne sont pas classés sensibilisants cutanés.

Sur la base des données présentées dans la section **physico-chimie**, l'évaluation est jugée conforme par l'Anses, avec des données à soumettre en post-AMM sur le stockage à long terme des produits.

Concernant la composition des produits, un expert interroge l'Anses sur la nature des parfums utilisés comme co-formulants. L'Anses indique que la liste exhaustive des parfums n'a pas été détaillée dans la présentation au CES mais est disponible dans la partie confidentielle du dossier. Sur ce point, un expert s'interroge sur le potentiel irritant de ces parfums. En effet, cet expert indique que des problématiques d'irritation cutanée ont été identifiées en milieu hospitalier, qui seraient liées à ce type de produits à base de peroxyde d'hydrogène qui est communément employé. L'expert attire une attention particulière sur un éventuel usage de ces produits au sein d'autres institutions, comme les crèches. L'Anses indique que le pétitionnaire n'a pas revendiqué un usage des produits en milieu hospitalier. Néanmoins, la définition du type de produit 2 incluant de manière assez large des utilisations dans les lieux, privés, publics et industriels, et autres lieux d'activités professionnelles, l'usage des produits de la famille SANITOL FRESH au sein d'hôpitaux ou de crèches n'est pas à exclure. Les lieux d'utilisation ciblés dans le cadre de cette famille seront vérifiés par l'Anses.

Un expert note qu'une durée de vie de 2 ans est proposée à l'autorisation du produit, alors qu'une étude long terme est requise en post-autorisation pour confirmer cette durée de vie. L'Anses

⁵ Règlement d'exécution (UE) 2015/1730 de la commission du 28 septembre 2015 approuvant le peroxyde d'hydrogène en tant que substance active existante destinée à être utilisée dans les produits biocides pour les types de produits 1, 2, 3, 4, 5 et 6.

⁶ RCP : résumé des caractéristiques du produit



Procès verbal du CES « Substances et produits biocides » – 5 juillet 2018

confirme ce point et précise que la durée de vie proposée s'appuie sur une étude de stockage accélérée simulant la stabilité du produit à long terme, qui a été acceptée par l'Anses.

En ce qui concerne l'**efficacité**, les éléments soumis dans le dossier permettent de conclure que les produits de la famille SANYTOL FRESH sont efficaces pour la désinfection des surfaces dures et surfaces textiles contre les bactéries, les levures et les champignons dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP.

En revanche, **l'efficacité virucide des produits pour la désinfection des surfaces dures et surfaces textiles a été rejetée par l'Anses**. En effet, seuls des essais sur virus enveloppés ont été soumis dans le dossier, en appui à la revendication du pétitionnaire qui portait sur ce type de virus uniquement. Cependant, selon les critères de la norme NF EN 14476 +A1 :2015 et les orientations définies dans le guide de L'ECHA⁷ sur l'efficacité biocides des désinfectants, il est nécessaire de démontrer une efficacité sur les virus enveloppés et les virus non enveloppés pour valider l'activité virucide pour les applications de surface pour les produits TP 2 et 4.

L'absence d'efficacité biocide des co-formulants susceptibles de présenter une activité biocide a été vérifiée et confirmée.

Un expert s'interroge sur un éventuel effet potentialisateur de ces co-formulants ayant des propriétés biocides connues. L'Anses souligne que l'efficacité du peroxyde d'hydrogène seul a été démontrée au stade de l'approbation de la substance active (cf CAR⁸ de la substance active).

Un expert conteste les conclusions de l'Anses en ce qui concerne la virucidie. Selon lui, l'efficacité étant démontrée sur les virus enveloppés, et seuls ces derniers étant revendiqués par le pétitionnaire, l'efficacité virucide des produits aurait dû être acceptée contre ce type de virus. Selon cet expert, cette position est justifiée au regard des normes EN 14476 Amendement 2, EN 16777 et EN 14885 (point 4.2.6).

L'Anses rappelle l'approche consensuelle qui a été définie au niveau européen, entérinant la nécessité de démontrer l'activité virucide à la fois sur les virus enveloppés et non enveloppés, tel que défini dans la norme EN 14476. Cette exigence n'est pas remplie dans le cas présent. L'Anses propose de clarifier dans le rapport d'évaluation du produit (PAR) les essais d'efficacité qui ont effectivement été soumis, et validés le cas échéant, ainsi que les raisons du rejet de la revendication virucide.

Sur les aspects liés à la résistance, un expert émet certaines réserves quant aux conclusions du PAR faisant état de l'absence de résistance au peroxyde d'hydrogène, au vu des concentrations en substance dans les produits. Cet expert mentionne l'existence de bibliographie sur la résistance liée au peroxyde d'hydrogène et à l'acide lactique, et invite en ce sens l'Anses à approfondir cette problématique. L'Anses précise que les conclusions du PAR sur la résistance ont été reprises du CAR de la substance active et qu'un paragraphe dans les conclusions de l'évaluation fait état de l'existence de résistance au peroxyde d'hydrogène.

En ce qui concerne les aspects liés à la **toxicologie / sante humaine**, les produits de la famille sont classés irritants oculaires (H319). La mise en place de mesures de gestions techniques et organisationnelles pour limiter l'exposition faciale sont préconisées pour les professionnels. Pour les usages non-professionnels, un étiquetage approprié et des instructions d'utilisations claires

⁷ Agence européenne des produits chimiques

⁸ Competent authority report



sont proposés en lien avec cette classification.

Un focus sur le scénario lié à l'inhalation de résidus volatilisés de produit (évaporation) dès le début de l'application (ie volatilité importante de la substance active et de l'éthanol) est proposé par l'Anses.

Par rapport au taux de renouvellement d'air (2/heure) retenu dans ce scénario, un expert note qu'une valeur différente a été proposée dans l'étude de terrain soumise par le pétitionnaire pour évaluer l'exposition aux résidus volatilisés. Est-ce acceptable ? L'Anses indique qu'en l'absence de valeur validée au niveau européen sur ce critère, il est difficile de contester la valeur proposée.

Un point d'attention est porté relativement à l'exposition secondaire par contact cutané avec les surfaces traitées, en particulier aux sous-produits de désinfection (DBPs⁹) issus de la réaction des radicaux libres générés et de la matière organique présente sur les surfaces à traiter.

En effet, aucune méthodologie n'est disponible à ce jour pour identifier et quantifier les DBPs formés ni pour réaliser une évaluation de risques.

Dans le cadre de ce dossier, il a été considéré qu'en raison de la faible concentration en peroxyde d'hydrogène dans le produit (1,5%), une forte exposition aux DBPs n'était pas attendue (y compris via l'alimentation).

En conclusion, les risques pour la santé humaine et via l'alimentation, liés à l'utilisation des produits SANYTOL FRESH sont considérés comme acceptables pour les utilisateurs et les autres personnes exposées, dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP.

Deux experts indiquent que l'argument de la faible concentration en peroxyde d'hydrogène dans le produit pour conclure que l'exposition aux DBPs est limitée leur paraît difficilement acceptable. En effet, même une faible exposition aux DBPs pourrait s'avérer problématique. Cela dépend de la nature des sous-produits de réaction formés, qui pourra fortement varier en fonction de la matière organique ou des résidus (pour la voie alimentaire) avec lesquels le produit est en contact.

Sur le volet alimentaire, l'Anses précise qu'au regard des conditions d'emploi des produits utilisés en tant que TP4, une contamination directe de l'alimentation n'est pas attendue. Par ailleurs, le peroxyde d'hydrogène est autorisé dans le cadre de la réglementation des auxiliaires technologiques pour des utilisations de désinfection directe des aliments, ce qui constitue un argument additionnel pour conclure sur l'acceptabilité du risque lié à l'exposition aux DBPs. Cet argumentaire est inclus dans le PAR.

Concernant l'**environnement**, une évaluation des risques a été conduite sur la substance active et sur les 2 substances préoccupantes pour l'environnement (acide lactique (L+) et 1-Decanamine, N,N-dimethyl, N-oxide) .

Au regard des scénarios évalués, les risques liés à l'utilisation des produits de la famille SANYTOL FRESH sont acceptables en ce qui concerne la substance active et la substance préoccupante 1-Decanamine, N,N-dimethyl, N-oxide.

En revanche, pour ce qui est de l'acide lactique (L+), les concentrations estimées dans les eaux souterraines sur la base d'une approche pire cas¹⁰, sont supérieures à la valeur seuil de 0,1 µg/L fixée par la Directive 98/83/EC.

⁹ Disinfection by-products

¹⁰ Approche utilisant la valeur de demi-vie dans le sol (DT50) par défaut de 90 jours, comme indiqué dans l'opinion du Comité des produits biocides de l'ECHA sur la substance active en TP2 et 4



Procès verbal du CES « Substances et produits biocides » – 5 juillet 2018

Des données additionnelles doivent être fournies pour affiner la valeur de demie-vie dans le sol (DT50), lorsque les dossiers de demandes d'AMM pour les produits biocides à base d'acide lactique L(+) seront déposés (d'ici le 1^{er} mai 2019, date d'approbation de la substance active).

Dans l'attente d'un affinement de cette valeur actuellement non disponible, **l'évaluation des risques pour l'environnement liés à l'utilisation des produits SANYTOL FRESH ne peut être finalisée.**

Conclusions

Les experts présents sont appelés à se prononcer sur les conclusions de l'évaluation des risques et de l'efficacité de la famille de produits SANYTOL FRESH, présentées par l'Anses.

A la majorité des experts présents, le CES valide les conclusions de l'Anses sur l'évaluation des risques et de l'efficacité de la famille de produits biocides SANYTOL FRESH.

Un expert s'abstient, n'ayant pu assister à la présentation et aux discussions en séance sur ce dossier.

Un expert ne valide pas les conclusions de l'évaluation de l'Anses sur ce dossier, en raison de son désaccord avec les conclusions relatives à la non validation de l'activité virucide du produit.

3.2- Demande de renouvellement d'AMM du produit BIOSPIN G à base de spinosad, TP18 (NOXIMA)

Présentation de la demande et discussions

L'Anses présente la demande de renouvellement de l'AMM pour le produit biocide **BIOSPIN G** de la société NOXIMA.

Le produit biocide BIOSPIN G est **insecticide destiné à la lutte contre les fourmis à base de 0,1 % (m/m) de spinosad¹¹**. Le produit biocide est un **gel prêt à l'emploi** qui est appliqué sous forme de gouttes ou en boîte d'appât pré-remplie à disposer sur les chemins de passage des fourmis (*Lasius niger*) ou à l'entrée des nids. Il est **actuellement autorisé pour des usages à l'intérieur et à l'extérieur des bâtiments** par les **non-professionnels**.

Dans le cadre de cette demande de renouvellement, les **mêmes usages que ceux autorisés sont revendiqués**.

Sur la base de l'évaluation de cette demande, qui conduit à une conformité par rapport aux requis du BPR pour l'ensemble des sections, l'Anses propose de **renouveler l'autorisation du produit BIOSPIN G** pour les usages et dans les conditions précisées dans le RCP.

La présentation faite en séance est ciblée sur l'évaluation des nouvelles données soumises et les modifications apportées par rapport au dossier initial.

¹¹ Directive 2010/72/UE de la commission du 4 novembre 2010 modifiant la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil aux fins de l'inscription du spinosad en tant que substance active à l'annexe I de ladite directive.



Procès verbal du CES « Substances et produits biocides » – 5 juillet 2018

En ce qui concerne la section **physico-chimie**, l'étude de stabilité long terme demandée en post-autorisation du produit BIOSPIN G a été fournie lors du renouvellement. Cette étude a permis de confirmer la durée de vie de 24 mois qui avait été autorisée par extrapolation avec l'étude de stockage accéléré.

En **efficacité**, des données post-autorisation ont été soumises pour confirmer l'appétence des appâts âgés (30 mois).

Une **nouvelle revendication « Efficace jusqu'à 4 mois après ouverture »** a été ajoutée pour le produit. Cette revendication a été acceptée par l'Anses.

Un expert souhaite confirmer la signification de cette mention. L'Anses répond qu'une fois appliqué, le produit reste efficace contre les fourmis durant 4 mois.

Un expert souligne que la présence de conservateurs dans le produit va favoriser l'apparition de résistances bactériennes. L'Anses répond que l'évaluation de la résistance porte, au regard des requis réglementaires, sur la substance active du produit et la cible visée, non sur les co-formulants.

En ce qui concerne les aspects liés à la **toxicologie / santé humaine**, une classification toxicologique du produit n'est pas proposée. Toutefois, la présence de 3 conservateurs dans le produit entraîne une mention obligatoire sur son étiquetage : « *EUH208: Contient de la 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one (BIT), 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (MIT) et un mélange de 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et de 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (C(M)IT/MIT). Peut produire une réaction allergique.* ».

Par rapport à ces 3 conservateurs, l'Anses souligne qu'ils ont été considérés comme des substances préoccupantes lors de l'autorisation initiale. Depuis, la définition d'une substance préoccupante a été mise à jour dans le document guide de l'ECHA sur le volet santé humaine¹²: Le produit BIOSPIN G n'étant pas classé et ces potentielles substances préoccupantes étant présentes dans le produit à une concentration inférieure à 0,1%, ces 3 conservateurs ne sont pas considérés comme des substances préoccupantes pour la santé humaine selon la nouvelle définition harmonisée au niveau européen.

La valeur d'absorption cutanée, initialement utilisée lors de l'évaluation de la première AMM, de 2 % issue du CAR du spinosad, a été revue suite l'application du nouveau guide de l'EFSA¹³ de 2012¹⁴. La lecture croisée proposée entre le produit de référence du CAR et le produit BIOSPIN G n'est plus applicable et en l'absence d'étude d'absorption cutanée sur le BIOSPIN G, une valeur par défaut a été retenue, après affinement, de 10 %. Le risque pour les enfants est considéré comme acceptable si le produit BIOSPIN G est placé hors de leur portée.

Dans la section **écotoxicologie / environnement**, par rapport au dossier initial, **2 substances préoccupantes ont été identifiées et évaluées**. Il s'agit du MIT et du CMIT/MIT dont les teneurs dans le produit justifient une évaluation des risques pour l'environnement.

Un autre conservateur du produit, le BIT, n'est pas identifié comme substance préoccupante en l'absence de CAR disponible à ce jour sur cette substance active.

¹² Guidance du BPR Volume III, Apr 2015, Annex A

¹³ Agence européenne de sécurité alimentaire

¹⁴ Scientific Opinion. Guidance on Dermal Absorption. EFSA Journal 2012 ;10(4) :2665.



Procès verbal du CES « Substances et produits biocides » – 5 juillet 2018

Des mises à jour ont été apportées au dossier (retrait des calculs pour les applications sans boîte en extérieur car plus revendiquées, ajout d'argumentaires pour justifier la conformité avec les évolutions méthodologiques).

Les conclusions de l'évaluation des risques pour l'environnement relatifs à la substance active et à ses métabolites restent identiques à celles antérieurement produites : les risques sont acceptables lors d'une utilisation en intérieur avec ou sans boîtes d'appât, en extérieur avec boîtes d'appât et sans rejet vers la station d'épuration. Dans les mêmes conditions, les risques sont acceptables pour le MIT et le CMIT/MIT, et en cumulant les ratios de risque de la substance active et des substances préoccupantes.

Conclusions

Les experts présents sont appelés à se prononcer sur les conclusions de l'évaluation des risques et de l'efficacité du produit BIOSPIN G, conduite par l'Anses dans le cadre du renouvellement de la demande d'AMM du produit.

A l'unanimité des experts présents, le CES valide les conclusions de l'Anses sur l'évaluation des risques et de l'efficacité du produit biocide BIOSPIN G.