



Gezondheidsraad

## **Reactie op commentaar conceptadvies *Emissies tijdens ijzer- en staalgieten***

Response to comments draft report *Iron  
and steel founding emissions*

## Inhoud

1	Reactie op commentaar NIOSH	3
	Response to comments NIOSH	3
2	Reactie op commentaar CAEF	6
	Response to comments CAEF	6
3	Reactie op commentaar Tata Steel Nederland	8
	Response to comments Tata Steel Nederland	8
4	Reactie op commentaar Koninklijke Metaalunie	9
	Response to comments Koninklijke Metaalunie	9

## 1 Reactie op commentaar NIOSH

### Response to comments NIOSH

Op 18 februari 2020 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van het National Institute for Occupational Safety and Health op het openbare concept van het advies *Emissies tijdens ijzer- en staalgieten*. De reactie staat hieronder, in dezelfde taal als het commentaar (Engels).

On February 18, 2020 the Health Council sent a letter to the National Institute for Occupational Safety and Health in response to the comments on the public draft of the advisory report on *Iron and steel founding emissions*. The response is cited below.

'Thank you for accepting the invitation to comment on the draft report *Occupational exposure during iron and steel founding*, which was published for public review in October 2018 by the Subcommittee on the classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS) of the Health Council of the Netherlands. The Subcommittee highly appreciates the comments made by NIOSH, which enables the committee to modify and improve its report.

On behalf of the President of the Health Council, I like to inform you about the Subcommittee's replies, which are given on the next pages of this letter.

The final advisory report *Iron and steel founding emissions* was published on the website of the Health Council ([www.healthcouncil.nl](http://www.healthcouncil.nl)) on February 18, 2020. Also on the website, you find your comment and this letter, just as all other comments and replies.'

PAGE & LINE	COMMENT	RESPONSE by the Subcommittee
<b>General Comments</b>	The Committee's recommendations are appropriate and agree with IARC recommendations of carcinogenicity.	No reply.
	Because of the complex mixed matrix, few studies exist to provide an overall assessment of the relationship of the process to human exposure. However, several studies of individual compound toxicity, mutagenicity, and carcinogenicity are found in the literature.	No reply.
	Consider including an addendum listing the products from the process and genotoxic and carcinogenicity classifications for each, if available.	In Annex F of the final advisory report a list of individual components is given that may be emitted during iron and steel founding. Also, a list is given of components that are classified by IARC or in the Netherlands (see Annex G).
<b>Specific Comments</b>		
<b>Page 3, lines 8 and 15</b>	In vitro needs to be italicized.	Adapted.
<b>Page 6, line 21</b>	Instead of "substance," define the term more specifically. There are multiple substances involved in the toxicity of iron and steel founding. It may be best to introduce that the emissions materials are not being evaluated individually at this point.	The term is redefined as "individual substances, mixtures or emissions".
<b>Page 13, lines 16-19</b>	Suggest expanding the list of applications to give a better perspective to the public. Additionally, include for comparison the estimated number of exposed workers between the number of operations and plants in the Netherlands versus worldwide, if this information is available.	This chapter is rewritten. In the section of identified uses some examples are given of the applications of the iron and steel castings. No data are available on the number of workers or plants in the Netherlands.
<b>Page 14, lines 1-11</b>	These sections are worded in exactly the same way. Are there any combined studies of emissions products that would qualify for reference for this document?	The chapter is adapted.
<b>Page 15, line 4</b>	In vitro needs to be italicized.	Adapted.
<b>Page 16, lines 6 and 11</b>	In vitro needs to be italicized.	Adapted.

<p><b>Page 17, line 7</b></p>	<p>It is unclear why benzo(a)pyrene was used as a marker and the relevance to genotoxicity. Also, HPRT needs to be defined.</p>	<p>This is clarified in the text.</p>
<p><b>Page 19, line 18</b></p>	<p>Add the main points of Singh et al. (2018) or omit if the study results are unclear and do not aid in the overall argument for carcinogenesis. Also, add to the literature search: Jeong, I., Ryu, I., Kim, B., Park, I., Wong, J., Kim, E., Kim, I., Roh, J. [2013]. Two cases of lung cancer in foundry workers. <i>Ann Occup Environ Med</i> 25(1):16.</p>	<p>In the text, the Subcommittee clarified that the Singh study is not further discussed. The study by Jeong et al. (2013) is not included, because it is not a meta-analysis. Furthermore, it concerns a case-report with just two cases, which makes it difficult to interpret.</p>
<p><b>Page 20, lines 27-29</b></p>	<p>Did the presented studies take into account pre-existing co-morbidities? If not, this should be noted in addition to the already mentioned notes on smoking.</p>	<p>In most studies no data were available on pre-existing co-morbidities. A remark on this subject is made in Section 8.1.1.</p>
<p><b>Page 21, lines 13-14</b></p>	<p>Several studies in annexes D, E, and F were not adjusted for co-morbidities or smoking. Suggest adding a line to this effect in this section or separating by reference, which are and which are not.</p>	<p>See previous reply regarding co-morbidities.</p>
<p><b>Page 21, line 21</b></p>	<p>Shvedova et al. [2008]. Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis. (<a href="https://doi.org/10.1152/ajplung.90287.2008">https://doi.org/10.1152/ajplung.90287.2008</a>) This study shows the applicability of aspiration in toxicological comparative studies in animal models. It is recommended to include it. It is also recommended to include the tumour data for the mentioned animal study as no other studies have been reported as available. Furthermore, a statement should be added that while the emissions as a whole have limited animal data, individual emission types have been studied extensively in animal models.</p>	<p>The Subcommittee did not include the study by Shvedova, because it is not a carcinogenicity study, and it does not concern emission exposure related to iron and steel founding. The Subcommittee did not add a sentence on the fact that there are animal carcinogenicity data on the individual substances, because that falls outside the scope of this advisory report.</p>

## 2 Reactie op commentaar CAEF

### Response to comments CAEF

Op 18 februari 2020 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van het CAEF op het openbare concept van het advies *Emissies tijdens ijzer- en staalgieten*. De reactie staat hieronder, in dezelfde taal als het commentaar (Engels).

On February 18, 2020 the Health Council sent a letter to the CAEF in response to the comments on the public draft of the advisory report on *Iron and steel founding emissions*. The response is cited below.

'Thank you for accepting the invitation to comment on the draft report *Occupational exposure during iron and steel founding*, which was published for public review in October 2018 by the Subcommittee on the classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS) of the Health Council of the Netherlands. The Subcommittee highly appreciates the comments made by CAEF, which enables the committee to modify and improve its advice. On behalf of the President of the Health Council, I like to inform you about the council's replies on your comments.

First of all, the Health Council would like to make clear that its legal task is to give advice that is based on the state of art on science. Questions or comments on feasibility or policy decisions (national or EU legislation), are not considered by the council, because they fall outside the scope of its task.

Regarding the European regulations, indeed, the EU-regulation (EC No 1272/2008) on the classification of substances and mixtures does not concern exposure to emissions. However, the State Secretary of Social Affairs and Employment has requested the Health Council to advise on the emissions of iron and steel founding (exposure as a whole). The subcommittee uses the EU-regulation criteria in advising a classification, because these can be universally applied. This is clarified in the final advisory report (Chapter 1). In addition, in 2012, the IARC reported in its Monograph, that there are substances of concern present in the emissions of iron and steel founding, to which most workers are likely exposed, irrespective the working conditions. According to the Subcommittee, external validity for every day working conditions makes it legitimate to classify emissions of iron and steel founding without specifying types of exposure.

Many of your comments concern the fact that in the advisory report changes in exposure levels and work conditions are not taken into account. The Subcommittee emphasizes that the advisory report is a hazard assessment and not a risk assessment. Controlling exposure levels and the use of protective measurements, do not determine whether a substance, mixture or emission, has the feature to be a (genotoxic) carcinogen. Therefore, these factors are not taken into account. Also, the hazard assessment as such, is not affected by the country in which the epidemiological studies are performed (inside or outside Europe), or when (year of publication),

as long as these studies fulfill the description of iron and steel founding procedures (described in Chapter 2 of the advisory report), and meet the quality criteria for reliability (described in Section 1.5). Of course, it is good that efforts are made to control exposure, and that protective measurements are undertaken, to lower or prevent work-related cancer cases.

In Section 1.5, the Subcommittee describes that studies of low quality (reliability factor 3 and 4) are not considered for the hazard assessment.

The final advisory report *Iron and steel founding emissions* was published on the website of the Health Council ([www.healthcouncil.nl](http://www.healthcouncil.nl)) on February 18, 2020. Also on the website, you find your comment and this letter, just as all other comments and replies.'

### 3 Reactie op commentaar Tata Steel Nederland

#### Response to comments Tata Steel Nederland

Op 18 februari 2020 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van het Tata Steel IJmuiden op het openbare concept van het advies *Emissies tijdens ijzer- en staalgieten*. De reactie staat hieronder.

On February 18, 2020 the Health Council sent a letter to Tata Steel IJmuiden in response to the comments on the public draft of the advisory report on *Iron and steel founding emissions*. The response is cited below, in the same language as the original comments (Dutch).

'Hartelijk dank voor uw belangstelling voor het conceptadvies *Occupational exposure during iron and steel founding*, dat de Subcommissie Classificatie van kankerverwekkende stoffen van de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad in oktober 2018 voor commentaar openbaar had gemaakt. Namens de voorzitter van de Gezondheidsraad geef ik u in deze brief een reactie van de raad.

U schrijft dat de titel van het advies zou kunnen suggereren dat het betrekking heeft op processen die ook bij Tata Steel IJmuiden plaatsvinden. De Gezondheidsraad kan niet beoordelen of het advies daar wel of geen betrekking op heeft. De taak van de raad is inzicht te geven in wat de huidige stand van de wetenschap zegt over gezondheidkundige gevolgen van beroepsmatige blootstelling, niet om inzicht te geven in waar die blootstelling wel en niet plaatsvindt. Het is uiteraard niet de bedoeling dat er een misverstand ontstaat over welk proces het advies betreft. In hoofdstuk 2 van het advies staat daarom nu uitgebreider beschreven wat de subcommissie onder ijzer- en staalgieten verstaat.

U schrijft verder vragen te hebben over de onderbouwing van de classificatie van het gehele proces zonder benoeming van specifieke stoffen. Zoals IARC in 1984 en 2012 aangeeft zijn er componenten in de emissies die vrijwel altijd tijdens het gietproces vrijkomen en waaraan zeer waarschijnlijk de meeste werknemers blootstaan. Daaronder vallen kankerverwekkende componenten. Een overzicht van componenten die kunnen worden aangetroffen in de emissies is in de bijlage F van het advies toegevoegd, evenals een lijst van componenten die door de IARC of in Nederland zijn geclassificeerd (bijlage G).

Tot slot geeft u in uw brief aan de bevindingen te onderschrijven van de experts die zijn geraadpleegd door meerdere branchepartijen uit de metaalsector. Voor een uitgebreide inhoudelijke reactie op die bevindingen verwijs ik u naar de brief aan de betreffende branchepartijen op de website van de Gezondheidsraad.

Het advies *Iron and steel founding emissions* is op 18 februari 2020 gepubliceerd. Het advies staat op de website [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). Daar staat ook uw commentaar en voorliggende reactie, net als de andere commentaren en reacties daarop.'



## 4 Reactie op commentaar Koninklijke Metaalunie

### Response to comments Koninklijke Metaalunie

Op 18 februari 2020 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van het Koninklijke Metaalunie op het openbare concept van het advies *Emissies tijdens ijzer- en staalgieten*. De reactie staat hieronder.

On February 18, 2020 the Health Council sent a letter to Koninklijke Metaalunie in response to the comments on the public draft of the advisory report on *Iron and steel founding emissions*. The response is cited below.

'Hartelijk dank voor uw belangstelling voor het conceptadvies *Occupational exposure during iron and steel founding*, dat de Subcommissie Classificatie van kankerverwekkende stoffen van de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad in oktober 2018 voor commentaar openbaar had gemaakt. De Subcommissie stelt uw commentaar op prijs omdat dit bijdraagt aan de kwaliteit van het advies. Namens de voorzitter van de Gezondheidsraad geef ik u in deze brief een reactie.

In de twee bijlagen van deze brief gaat de Subcommissie uitgebreid in op de wetenschappelijk inhoudelijke commentaren die zijn gemaakt door de door u geraadpleegde consultancybureaus Caesar Consult en Crisislab. Commentaren over procedures, haalbaarheid, gevoerde of te voeren beleid, en uitvoering (beschermende maatregelen) worden niet beantwoord, omdat deze onderwerpen de Gezondheidsraad niet aangaan en buiten de reikwijdte van het advies vallen.

De Subcommissie heeft geconcludeerd dat de commentaren van de consultancybureaus geen aanleiding gaven om de voorgenomen classificatievoorstellen te herzien. Wel zijn er naar aanleiding van de commentaren inhoudelijke en redactionele aanpassingen gedaan. Er is bijvoorbeeld beter toegelicht hoe de commissie te werk is gegaan, hoe zij de literatuur heeft beoordeeld, welke keuzes zij daarin heeft gemaakt, en hoe zij haar uiteindelijke afweging heeft gemaakt.

Er zal geen gedachtewisseling over standpunten plaatsvinden. De Gezondheidsraad wil elke schijn voorkomen dat belanghebbenden - op niet wetenschappelijke gronden - invloed kunnen uitoefenen op de totstandkoming van het advies. De subcommissie besluit zelf of de wetenschappelijk inhoudelijke commentaren uit de openbare consultatieronde aanleiding geven om het advies aan te passen en licht dat in schriftelijke reacties toe. Zowel de commentaren als de schriftelijke reactie zijn openbaar vanaf het moment dat het advies is gepubliceerd.

Het advies *Iron and steel founding emissions* is op 18 februari 2020 gepubliceerd op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). Daar staat ook uw commentaar op het conceptadvies en voorliggende reactie, net als de andere commentaren en reacties daarop.

## **Bijlage 1 – Reactie van de Subcommissie op rapport Caesar Consult**

### **1. Inleiding**

Geen reactie nodig, betreft geen commentaar.

### **2. Doel**

Geen reactie nodig, betreft geen commentaar.

### **3. Aanpak**

Geen reactie nodig, betreft geen commentaar.

### **4. Expertise**

Geen reactie nodig, betreft geen commentaar.

### **5. Bevindingen**

Geen reactie nodig, betreft geen wetenschappelijk inhoudelijk commentaar.

#### **5.1. Verzoek van de Minister**

Het algemene verzoek van de Minister is als aparte brief te downloaden van de website van de Gezondheidsraad ([www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl)). Een lijst van stoffen waarover de Minister of Staatssecretaris een classificatieadvies wil ontvangen, is opgenomen in het Werkprogramma van de Gezondheidsraad dat jaarlijks wordt gepubliceerd en dat eveneens is te downloaden van de website. De Minister of Staatssecretaris van SZW besluit om advies te vragen aan de Gezondheidsraad. Het verzoek past binnen het algemene beleid van SZW om de Gezondheidsraad om advies te vragen over het classificeren van stoffen. Omdat het verzoek zich beperkt tot een classificatievoorstel is er geen advies opgesteld voor een gezondheidkundige advieswaarde.

#### **5.2 Werkwijze van de subcommissie**

De commissie beaamt dat de werkwijze onvoldoende duidelijk was beschreven. In de paragrafen 1.3 tot en met 1.5 van het definitieve advies heeft de commissie haar werkwijze beter toegelicht. Het klopt verder dat de CLP-verordening is bedoeld voor de classificatie van individuele stoffen en mengsels met bekende samenstelling. De subcommissie gebruikt de criteria van de verordening om tot een classificatievoorstel voor mutageniteit van emissies van ijzer- en staalgieten te komen, omdat volgens de commissie het om universele criteria gaan die ook goed toepasbaar zijn voor mengsels met variërende of minder bekende samenstelling. Daarmee blijft de subcommissie ook zo dicht mogelijk bij de internationaal aanvaarde criteria. De format waar uw moeite mee heeft, is gebaseerd op het format van de CLH-rapportage om zoveel mogelijk aan te sluiten op wat binnen de Europese Unie gangbaar is bij dergelijke adviezen. Daarom is het format zo min mogelijk aangepast. Wat de monitoring betreft gaat het niet om gegevens over blootstelling, maar over methoden om die blootstelling te kunnen bepalen. De ontwikkeling in de tijd en gegevens over het beperken van de blootstelling zijn daarbij niet relevant om een classificatievoorstel te kunnen doen. De beschrijving van het ijzer- en staalgietproces is in de tekst uitgebreid (paragraaf 2.1).

### **5.3 Beoordeling van emissies die ontstaan bij het ijzer- en staalgieterij proces**

Juist door de complexe samenstelling kan het beste worden uitgegaan van de emissies van ijzer- en staalgieten en niet van de individuele componenten. Dit draagt bij aan de externe validiteit; werknemers zullen nooit worden blootgesteld aan een enkel component, maar juist aan emissies met een complexe samenstelling. De commissie geeft duidelijk in het advies aan dat afhankelijk van de werkzaamheden de emissiesamenstelling kan variëren. Zoals IARC in 1984 en 2012 aangeeft zijn er echter componenten in de emissie die vrijwel altijd tijdens het ijzer- en staalgietproces vrijkomen en waaraan zeer waarschijnlijk de meeste werknemers blootstaan. Daaronder vallen kankerverwekkende componenten. Dat maakt het volgens de Subcommissie legitiem om de emissies als geheel te beoordelen. Een overzicht van componenten die kunnen worden aangetroffen in de emissies is in de bijlage F van het advies toegevoegd, evenals een lijst van componenten die door de IARC zijn geclassificeerd (bijlage G).

De hoogte van de blootstelling is niet relevant om te bepalen of stoffen, in dit geval de emissie, mutagene en kankerverwekkende eigenschappen heeft. Het gaat in dit advies om een *hazard* beoordeling, en niet om een risicobeoordeling.

### **5.4 Beoordeling van ontwikkelingen in de tijd ontbreekt**

Gegevens over ontwikkelingen in de aard en mate van blootstelling in de afgelopen decennia zijn geen essentiële gegevens om te kunnen beoordelen of sprake is van mutagene en kankerverwekkende eigenschappen. Verder zijn voor zover de subcommissie bekend er geen wetenschappelijke onderzoeken uitgevoerd naar blootstellingen, die uitwijzen dat de samenstelling van de emissie in deze sector wezenlijk is veranderd en geen kankerverwekkende stoffen bevatten ten opzichte van de gegevens uit de IARC Monographs. Ook de rapportage van Caesar Consult voorziet niet in die lacune. Uw suggesties om de tekst over de epidemiologische studies op de ontwikkeling in de tijd aan te passen heeft de subcommissie dan ook niet overgenomen.

### **5.5 Selectie, representativiteit en kwaliteit van de kritische studies**

#### **5.5.1 Genotoxiciteit**

De subcommissie maakt geen onderscheid tussen ijzergieten en staalgieten, omdat die niet veel in chemische samenstelling verschillen: staal is een legering van ijzer en koolstof. Het verschil in samenstelling en gietoperaties vallen binnen de variabiliteit die het ijzer- en staalgieten met zich meebrengen. Daarom is de commissie van mening dat de bevindingen met extracten van emissies van ijzergieten ook van toepassing zijn op de emissies van staalgieten. Dit is verduidelijkt in het advies (paragraaf 2.1).

Zoals Caesar Consult aangeeft zijn alleen die studies meegewogen voor het advies die voldoende betrouwbaar zijn. Verder gebruikt de commissie internationaal erkende criteria om te beoordelen of sprake is van mutageniteit in geslachtscellen. De criteria houden rekening met wisselende resultaten van onderzoeken en hoe het geheel aan gegevens het beste geïnterpreteerd kan worden om tot een oordeel te komen. De subcommissie heeft deze criteria toegepast en concludeert daaruit dat er onvoldoende bewijs is dat de emissie van ijzer- en staalgieten mutageen in geslachtscellen van mensen is, maar dat de gegevens wel reden tot bezorgdheid geven dat de emissie mogelijk erfelijke mutaties in de geslachtscellen van mensen veroorzaakt. De subcommissie is verder van mening dat het voldoende is aangetoond dat extracten van de emissies van ijzer- en staalgieten mutageen zijn. Aanvullend blijkt uit de IARC-

lijsten van componenten die aangetroffen kunnen worden in de emissies, dat er stoffen voorkomen waarvan bekend is dat zij mutageen zijn. Mutageniteit wijst op een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme. Deze bevindingen zijn beargumenteerd terug te vinden in het advies (secties 7.1 en 7.2).

### **5.5.2 Carcinogeniteit**

In *Conclusion on observations in humans* van paragraaf 8.1.1. beschouwt de subcommissie het geheel van gegevens en beperkingen om tot een oordeel te komen. Dat oordeel hangt niet alleen af van de meta-analyses, omdat inderdaad sprake is van heterogeniteit tussen de individuele onderzoeken. Ook houdt de subcommissie bij de beschouwing er rekening mee dat niet in alle onderzoeken gegevens over rookgewoonten zijn verzameld. Het is algemeen bekend dat in onderzoek naar beroepsmatige blootstelling en kanker, met name long- en blaaskanker, roken een verstorende factor kan zijn omdat roken sterk is geassocieerd met long- en blaaskanker. De subcommissie benadrukt dat ook zonder gegevens over rookgewoonten uitspraken kunnen worden gedaan over het risico op beroepsmatige blootstelling en kanker, als in die onderzoeken aannemelijk kan worden gemaakt dat het aantal rokers in controlegroepen vergelijkbaar is als in de beroepsmatige blootgestelde groepen. Voorgaande is verduidelijkt in *Conclusion on observations in humans* van de genoemde paragraaf.

## **5.6 Zorg over juiste toepassing CLP-verordening**

### **5.6.1 Algemene zorg of de CLP-verordening juist is toegepast**

Zoals de subcommissie bij punt 5.2 heeft aangegeven valt emissie in formele zin niet onder de CLP-verordening. Dit laat onverlet dat de subcommissie het kader van de CLP-criteria heeft gebruikt om tot een advies voor mutageniteit in geslachtscellen te komen voor emissies van ijzer- en staalgieten. De commissie geeft toe dat in het openbare conceptadvies dit onderscheid onvoldoende duidelijk is gemaakt. Dat is aangepast in het definitieve advies (zie toevoeging paragraaf 1.5 en aanpassingen in de paragrafen 7.2 en 8.2).

### **5.6.2. Classificatie mutageniteit in geslachtscellen**

Bijlage D in het advies over de Europese CLP-regelgeving en de te hanteren criteria voor het classificeren al mutageen in geslachtscellen is geactualiseerd. Het ging om minimale wijzigingen die niet leiden tot een ander advies. Verwijzend naar punt 5.3 acht de subcommissie het waarschijnlijk dat bepaalde componenten vrijwel in alle emissies van verschillende ijzer- en staalgieterijen terug te vinden zijn, waaronder de door Caesar Consult genoemde koolteer en benzo(a)pyreen.

### **5.6.3 Classificatie kankerverwekkendheid**

Het klopt dat bijlage H (in het definitieve advies bijlage E) niet de tekst gebruikt van bijlage I uit de CLP-verordening. Zoals in paragraaf 1.5 van het advies is aangegeven hanteert de subcommissie criteria uit de eigen leidraad. Zowel de criteria uit de CLP-verordening als die van de commissie zijn gebaseerd op de *Globally Harmonized System (GHS)*. De GHS criteria en de aanvullingen van de subcommissie erop zijn uitgebreid beschreven in de leidraad. De titel van paragraaf 8.2 in het advies is aangepast om te vermijden dat lezers van het advies denken dat de carcinogene classificatie is gebaseerd op de EU-verordening.

## Bijlage 2 - Reactie van de Subcommissie op rapport Crisilab

### 1. Introduction

No reply needed, does not include comments.

### 2. Categorising chemicals

No reply needed, does not include comments.

### 3. Analysis – epidemiology

*Smoking habits.* In *Conclusion on observations in humans* (Section 8.1.1.), the Subcommittee has evaluated the whole set of data, including the limitations of the studies, to judge what the level of evidence is that the emissions of iron and steel founding are carcinogenic. The judgment not solely depends on the meta-analyses, since in the analyses heterogeneity among the individual studies was observed. Also, the Subcommittee takes into account for the fact that not always data were presented and adjusted for smoking habits. Smoking is a well-known potential confounding factor that may result in an overestimation of work-related cancer risk, in particular in lung and bladder cancer. The Subcommittee emphasizes that also without data on smoking habits, a judgment can be made on the work-related cancer risk if in those studies it is made plausible that the number of smokers in the exposed population reflects the number in the reference population. The foregoing is clarified in *Conclusion on observations in humans* (Section 8.1.1). In addition, in the Annexes K and L, studies are grouped by smoking data, illustrating that also in studies that corrected for smoking behaviour positive associations between emissions exposure and cancer were reported.

*Actual exposure.* The subcommittee remarks that the advisory report on the classification is a hazard assessment and not a risk assessment. It assesses whether the emissions of iron and steel founding have genotoxic and carcinogenic properties. The level of (actual) exposure is less relevant for the hazard assessment. Job titles, job history, work areas and duration of employment are good indicators whether or not exposure to the emissions did occur in the past or present. Of course it would be helpful if such exposure data would exist. Foregoing also means that no risk assessment framework is given.

*Methodology.* It is common knowledge that observational studies show imprecisions, and have to deal with confounding and bias, which may result in an under- or overestimation of the disease risk. In environmental and occupational toxicology nearly all epidemiological studies are of this type. Therefore, observational studies are not excluded from evaluation on forehand. By performing a quality assessment, those studies which did not deal sufficiently with these imprecisions, confounding and bias, are considered of lower quality and are excluded for further evaluation. In addition, the criteria of classifying in the highest carcinogenicity category are as such that it is never based on a single observational study, but rather on the whole set of available studies. In the case of the emissions of iron and steel founding, it concerns more than 30 observational studies of sufficient quality. For its recommendation, the Subcommittee took smoking habits into account as an important confounding factor.

*Proof of causation.* Concerning the book by Briggs, the Subcommittee refers to the widely used Bradford-Hill criteria for causation in establishing epidemiological evidence of a potential causal relationship. In addition, the more observational studies show an association, the more likely that there is a causal relationship. Instead of using the term 'potential causal relationship', the Subcommittee prefers the use of the term 'association'. When there is evidence for a strong

association, according to the Globally Harmonized System criteria, the substance or in this case the emission, should be classified as '*known to be carcinogenic to humans*'.

#### **4. Analysis – animal and cell studies**

*In vitro mutagenicity studies.* The Subcommittee remarks that studies of low quality are not taken into consideration for the hazard assessment, as Crisislab wrongly suggests. See Section 1.4 (quality assessment) in the final advisory report. In the tables in Annexes H and I for each study remarks and an indication on reliability were made by the Subcommittee. Moreover, in assessing the genotoxic properties, certain endpoints are nowadays not considered any more as proof for genotoxicity, such as increased sister chromatid exchanges, increased DNA-adduct formation and unscheduled DNA-syntheses. At most these endpoints serve as marker of exposure to support the suggestion of genotoxicity. This is made clear in Chapter 7 of the final advisory report.

*Formal risk assessment tool.* As made clear at point 3, the present advisory report is a hazard assessment, and not a risk assessment. Furthermore, the Subcommittee uses a quality assessment and a EU-criteria system in recommending a classification.

*Understanding risk.* The publication by Boobis et al. (2016) is a view in the continuous discussion on how substances can best be identified and classified as a carcinogen. Whether their view will change the internationally accepted classification systems is not clear yet. Meanwhile, the Subcommittee aligns with the criteria and systems, which are used and accepted internationally.

#### **5. Conclusions**

The comments made in this comment point are addressed in the above-mentioned points 3 and 4. The replies by the Subcommittee are given at the respective points. Overall, the comments did not change the Subcommittee's opinion on the classification of the emissions of iron and steel founding. The Subcommittee would welcome initiatives to start new studies, to get an even better insight in the genotoxic and carcinogenic potential of the emissions of iron and steel founding.'