



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

“New Approach Methodologies” in de veiligheidsbeoordeling van consumentenproducten en voedsel

RIVM-briefrapport 2020-0093
A. Kienhuis | L. de Wit-Bos | J. van Engelen



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

“New Approach Methodologies” in de veiligheidsbeoordeling van consumentenproducten en voedsel

RIVM-briefrapport 2020-0093
A. Kienhuis | L. de Wit-Bos | J. van Engelen

Colofon

© RIVM 2021

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2020-0093

A. Kienhuis (auteur), RIVM
L. de Wit-Bos (auteur), RIVM
J. van Engelen (auteur), RIVM

Contact:

Anne Kienhuis
Afdeling Vernieuwing Teststrategieën
anne.kienhuis@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) in het kader van kennisvraag 9.4.61

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

“New Approach Methodologies” in de veiligheidsbeoordeling van consumentenproducten en voedsel

Voedsel en consumentenproducten, zoals cosmetica, wasmiddel, textiel en speelgoed, moeten veilig voor de mens zijn. In consumentenproducten en voedsel zitten chemische stoffen. De beoordeling of deze stoffen veilig zijn, gebeurt internationaal. Deze beoordeling maakt gebruik van resultaten uit dierproeven.

De Europese Unie wil dat er minder dierproeven worden uitgevoerd. Het blijkt nu nog niet mogelijk om zonder de resultaten uit dierproeven te beoordelen of chemische stoffen in consumentenproducten en voedsel veilig zijn voor de mens. Dit komt omdat er nog niet voldoende geschikte methoden zónder dierproeven zijn om de veiligheid goed te kunnen beoordelen.

Wel zijn de ontwikkelingen om dierproeven in de toekomst te vervangen veelbelovend. Bijvoorbeeld door effecten van stoffen te testen in cellen die buiten het lichaam zijn gekweekt, of met computermodellen. Ook kijken onderzoekers of nieuwe methoden meer informatie kunnen geven over effecten van stoffen die moeilijk met dierproeven te meten zijn, zoals de ziektes Parkinson of Alzheimer. Het is belangrijk dat alle organisaties die betrokken zijn bij de veiligheidsbeoordeling op internationaal niveau samen onderzoeken hoe nieuwe methoden gebruikt kunnen worden.

Dit blijkt uit een overzicht van het RIVM van nieuwe, meestal proefdiervrije, methoden om de veiligheid van chemische stoffen in consumentenproducten en voedsel te beoordelen. Deze methoden worden New Approach Methodologies genoemd. Het Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) gaf hier de opdracht voor.

Kernwoorden: NAM, veiligheid, alternatieven voor dierproeven, proefdiervrij

Synopsis

New Approach Methodologies in the safety assessment of consumer products and food

Food and consumer products, such as cosmetics, detergent, textiles and toys, must be safe for humans. Consumer products and food contain chemicals. The assessment whether these chemicals are safe takes place at an international level and is mainly based on results from animal experiments.

The European Union wishes less animal testing to be performed. It is not yet possible to assess whether chemicals in consumer products and food are safe without using the results from animal testing. This is due to the lack of animal-free methods that can adequately assess the safety of chemicals for humans.

There are promising developments towards replacement of animal testing. These include the testing of effects of substances in cells that are cultured outside the body or in computer models. Researchers investigate whether new methodologies can provide information on effects of chemicals for which animal studies do not suffice, such as Parkinson's or Alzheimers disease. It is important that all those involved in safety assessment work together internationally on how new methodologies can be used.

This is evident from an overview made by RIVM on the use of new, mostly animal-free, methods in the safety assessment of consumer products and food. These methods are called New Approach Methodologies. Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) of the Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA) commissioned this investigation.

Keywords: NAMs, safety, alternatives to animal testing, animal-free, non-animal

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

2 Huidige status van NAMs in wettelijke kaders — 13

2.1 Ruimte voor NAMs in wettelijke kaders — 13

2.2 Toxicologische informatievereisten — 13

2.2.1 Geaccepteerde in vitro methoden — 14

2.2.2 Geaccepteerde in silico methoden — 15

2.3 Implementatietraject NAMs — 15

3 Toekomstperspectief — 19

3.1 Informatiebehoefte — 19

3.2 Evolutie versus revolutie — 21

3.3 Herdefiniëren van validatie — 22

3.4 Samen toewerken naar regulatoire acceptatie van NAMs — 23

3.5 Veelbelovende ontwikkelingen — 24

4 Conclusies — 27

Dankwoord — 29

Referenties — 31

Appendix 1 — 37

Referenties — 45

Samenvatting

De veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen is een internationale aangelegenheid die veelal is gebaseerd op resultaten uit dierproeven. Er wordt al decennialang geïnvesteerd in de 3V's (verfijnen, verminderen en vervangen van dierproeven). Daarnaast zijn er steeds meer internationale initiatieven richting een humaan relevantere veiligheidsbeoordeling en de toepassing van "New Approach Methodologies" (NAMs). In dit briefrapport wordt, op verzoek van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), een overzicht gegeven van de stand van zaken van het gebruik van NAMs in de humane veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen in consumentenproducten en voedsel. Onder NAMs worden, in de breedste zin, alle aanpakken en methodieken verstaan die gebruik maken van *in chemico* (testen in een reageerbuis, bijvoorbeeld een reactiviteitstest), *in silico* (computermodellen) en *in vitro* (celkweekmodellen) technieken ten behoeve van de veiligheidsbeoordeling.

In de EU heeft het verminderen van dierproeven grote prioriteit, ook binnen de wettelijke kaders voor veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen. Verschillende NAMs zijn door de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) geaccepteerd en in de wettelijke kaders opgenomen. Een vereiste is dat deze innovaties gevalideerd en/of mechanistisch onderbouwd zijn. Voor met name de meer complexe eindpunten, zoals toxiciteit na herhaalde blootstelling, reproductietoxiciteit en carcinogeniteit, zijn nog geen NAMs beschikbaar waarbij dat het geval is. Bij NAMs voor deze eindpunten ontbreekt het onder andere aan kwantitatieve informatie en informatie over toxicokinetiek. Bovendien kunnen complexe processen, zoals hormoonverstoring of immunologische reacties, niet in simpele, opzichzelfstaande NAMs gemeten worden. Daarom moeten gegevens uit verschillende NAMs geïntegreerd worden voor een humaan relevante veiligheidsbeoordeling.

Voor de veiligheidsbeoordeling moet het streven zijn om zo goed mogelijk te voldoen aan de informatiebehoefte. De informatiebehoefte voor chemische stoffen is onder te verdelen in vier regulatoire vraagstukken, de intrinsieke gevaarseigenschappen, een veilig blootstellingsniveau, het voorspellen van effecten bij een hoger blootstellingsniveau, en invloed op ziekten bij de mens. De informatievereisten voor chemische stoffen in wettelijke kaders voor de verschillende producten zijn hier afgeleid van. Alleen voor het vierde vraagstuk, de invloed van chemische stoffen op ziekten bij de mens, zijn in veel gevallen nog geen informatievereisten afgeleid. Voor specifieke ziekten in de mens, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, geven dierproeven niet voldoende informatie.

Twee mogelijke aanvieligroutes om te komen tot een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling zijn de evolutionaire en revolutionaire aanpak. De evolutionaire aanpak is gericht op implementatie van NAMs in het huidige systeem van de veiligheidsbeoordeling. Dit zijn met name NAMs die voldoen aan de huidige informatievereisten. NAMs die zijn

geaccepteerd door autoriteiten zoals de OESO en geïmplementeerd in de regelgeving mogen worden toegepast voor wettelijke bepalingen. Hiervoor moeten NAMs een implementatietraject doorlopen, van ontwikkeling naar validatie en uiteindelijke implementatie en toepassing voor de veiligheidsbeoordeling. In het implementatietraject zijn de verschillende rollen van organisaties, commissies, en stakeholders internationaal afgestemd en gelden duidelijke regels. Een nadeel van de evolutionaire werkwijze is dat de informatie die potentieel uit NAMs kan worden verkregen beperkt wordt door de informatievereisten, waarvoor informatie uit de dierproef nog veelal als gouden standaard wordt gehanteerd. Hierdoor wordt de meerwaarde van een NAM voor het voorspellen van effecten in de mens niet voldoende benut. In de revolutionaire aanpak staat de humane biologie en fysiologie centraal en wordt onderzocht hoe met een combinatie van NAMs informatie verkregen kan worden over mechanismen van toxiciteit in de mens. De revolutionaire aanpak gaat daarbij uit van de informatiebehoefte en niet van de informatievereisten. Parallele inzet op de revolutionaire aanpak is nodig om het mogelijk te maken om naar effecten te kijken die relevant zijn voor de mens en die niet in dierproeven gemeten kunnen worden, zoals ziekten van het zenuwstelsel (bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson en Alzheimer). Dit zal op termijn ook effect hebben op de informatievereisten, die wellicht aangepast moeten worden zodat ze beter aansluiten op humaan-relevante effecten en aandoeningen.

Een veiligheidsbeoordeling volledig gebaseerd op NAMs is op korte termijn nog niet mogelijk, omdat ze de informatiebehoefte nog niet volledig kunnen dekken. Bij de ontwikkeling van NAMs zou daarom het streven moeten zijn uit te gaan van de informatiebehoefte. Zo kan de meerwaarde van innovaties zo goed mogelijk worden benut om een veilig gebruik van stoffen binnen alle vraagstukken in de veiligheidsbeoordeling te kunnen garanderen. Er zijn veelbelovende ontwikkelingen waar internationaal aan gewerkt wordt. Voorbeelden zijn Organs-on-Chips, mode-of-action (MoA) ontology model, en Virtual Human Platform (VHP). Casestudies, waarin verschillende stakeholders samenwerken rondom specifieke vraagstukken zijn inmiddels een beproefde methode om bij te dragen aan kennis, ervaring, verbetering, transparantie, vertrouwen en uiteindelijk acceptatie van NAMs door de verschillende betrokken stakeholders. Interactie tussen de verschillende stakeholders die bij iedere fase van het implementatietraject betrokken zijn, is ook van groot belang voor de toepassing van NAMs in de veiligheidsbeoordeling binnen de verschillende wettelijke kaders. Daarbij zijn duidelijke afspraken over de besluiten die genomen (kunnen) worden op basis van de resultaten uit NAMs. Dit is een vereiste voor het bereiken van een zo humaan relevant mogelijke veiligheidsbeoordeling, zodat ook de juridische consequenties duidelijk zijn.

1 Inleiding

De veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen is grotendeels gebaseerd op internationale afspraken en wetgeving een internationale aangelegenheid. Traditioneel worden hier veelal resultaten uit dierproeven voor gebruikt. Al decennialang wordt wereldwijd geïnvesteerd in de 3V's: verfijnen, verminderen en vervangen van dierproeven. In 2018 is de Agenda Proefdiervrije Innovaties in het Regulatorische Veld (Agenda PIRV) gepubliceerd (RIVM, 2018a). De Nederlandse Agenda PIRV beschrijft thema's en activiteiten om de transitie naar proefdiervrije innovaties in de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen te versnellen. Deze agenda is niet alleen voor chemische stoffen opgesteld maar ook voor geneesmiddelen, waarvoor de veiligheidsbeoordeling ook internationaal is. De Agenda is opgesteld in samenwerking met vertegenwoordigers van Nederlandse private partijen, maatschappelijke organisaties, beoordelende instanties, overheidsorganisaties en kennisinstellingen betrokken bij de veiligheidsbeoordeling. Dit is gedaan in opdracht van het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) in het kader van het programma Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI; www.transitieproefdiervrijeinnovatie.nl). Naast de Nederlandse agenda zijn er wereldwijd vele initiatieven om de ontwikkeling, validatie en toepassing van alternatieven voor dierproeven in de veiligheidsbeoordeling te versnellen. Een voorbeeld hiervan is de strategische roadmap van de Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) uit 2018, om nieuwe aanpakken binnen de veiligheids- en risicobeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen in de Verenigde Staten te stimuleren (ICCVAM, 2018). Binnen Europa heeft de European Food Safety Authority (EFSA) recent een call opengezet om een roadmap voor het gebruik van zogeheten "New Approach Methodologies" (NAMs) binnen de risicobeoordeling te ontwikkelen (Zie voor meer informatie: <https://etendering.ted.europa.eu/cft/cft-display.html?cftId=7613>). Onder NAMs kunnen, in de breedste zin, alle aanpakken en methodieken verstaan worden die gebruik maken van *in chemico* (testen in een reageerbuis, bijvoorbeeld een reactiviteitstest), *in silico* (computermodellen) en *in vitro* (celkweekmodellen) technieken ten behoeve van de veiligheidsbeoordeling.

In dit briefrapport wordt de stand van zaken weergegeven met betrekking tot het gebruik van NAMs in de humane veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen in consumentenproducten en voedsel. Geneesmiddelen vallen buiten de scope van dit rapport. Als uitgangspunt zijn recente rapportages genomen met daarin eerdere inventarisaties van onder andere het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) en het Joint Research Centre EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing (JRC EURL ECVAM). Dit is vervolgens aangevuld met de huidige discussies in peer reviewed internationale publicaties over validatie en toepassing van NAMs in de veiligheidsbeoordeling. Tot slot is gekeken naar de kansen en uitdagingen van NAMs in relatie tot een zorgvuldige veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen voor de mens.

2 Huidige status van NAMs in wettelijke kaders

2.1 Ruimte voor NAMs in wettelijke kaders

Binnen de EU heeft het verminderen van dierproeven hoge prioriteit. Dit geldt ook voor het verminderen van dierproeven voor de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen. Dit is in de EU binnen verschillende wettelijke kaders geregeld. Deze verschillen in de mate waarin het gebruik van dierproeven ontmoedigd wordt. Zo is in de Cosmeticaverordening het uitvoeren van dierproeven helemaal verboden (EG, 2009a). Binnen de REACH wetgeving is opgenomen dat dierproeven als laatste optie beschouwd moeten worden (EG, 2008). Voor een aantal humaan toxicologische eindpunten, zoals oog- en huidirritatie, huidsensibilisatie en genetische toxiciteit, is het verplicht om bij nieuw onderzoek (een deel van) de testen *in vitro* uit te voeren (ECHA, 2017a). Ook voor biociden en gewasbeschermingsmiddelen is in de wetgeving opgenomen dat dierproeven tot een minimum moeten worden beperkt en studies met gewervelde dieren als laatste optie beschouwd moeten worden (EU, 2012; EG, 2009b). Bij weer andere kaders (voedselcontactmaterialen, voedseladditieven) staat in de wetgeving zelf niet direct iets genoemd met betrekking tot de benodigde toxicologische informatie en/of de manier waarop deze verkregen moet worden, maar wordt verwezen naar de richtlijnen van de competente autoriteit voor de manier waarop de beoordeling van de stof plaatsvindt (Heringa et al., 2014).

De wettelijke kaders bieden dus ruimte voor gebruik van NAMs voor de veiligheidsbeoordeling. Zoals eerder door RIVM geïnventariseerd (Heringa et al., 2014), zijn er in strikte zin geen wettelijke belemmeringen in deze kaders om NAMs te mogen toepassen. Een vereiste is wel dat deze innovaties goed onderbouwd en/of gevalideerd moeten zijn.

2.2 Toxicologische informatievereisten

In de verschillende wettelijke kaders is toxicologische informatie vereist om de veiligheid van stoffen voor mens en milieu te kunnen beoordelen. Per kader is de hoeveelheid en soort toxicologische informatie die vereist wordt verschillend, omdat het om een uiteenlopende groep van stoffen en producten gaat, waarvan de veiligheid moet worden aangetoond. Over het algemeen geldt dat hoe (intrinsiek) gevaarlijker de stof is en/of hoe hoger het marktvolume wordt, hoe meer informatie aangeleverd moet worden. Bij sommige kaders, zoals bijvoorbeeld biociden en gewasbeschermingsmiddelen, gaat het om een toelating, waarbij eerst informatie moet worden overlegd om aan te tonen dat een stof veilig is voor de mens alvorens de stof op de Europese markt wordt toegelaten.

In Appendix 1 staat een overzicht van de toxicologische informatie die onder de verschillende wettelijke kaders vereist is, in de Verordening zelf of in de richtlijn van de competente autoriteit. NAMs kunnen hiervoor worden ingezet, mits de methoden gevalideerd en/of goed onderbouwd zijn. De ruimte die hiervoor geboden wordt, is per kader en per eindpunt verschillend.

2.2.1 Geaccepteerde *in vitro* methoden

Tabel 1 toont de eindpunten waarvoor voor chemische stoffen toxicologische informatie kan worden vereist in de wettelijke kaders, de bijbehorende beschikbare testrichtlijnen van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) op basis van *in vivo* methoden, en *in vitro* methoden die zijn geaccepteerd als OESO testrichtlijn (Heringa et al., 2020). JRC EURL ECVAM geeft jaarlijks een overzicht van de status van opname van *in vitro* methoden in het OESO testrichtlijnen programma en de status van internationale acceptatie van *in vitro* methoden (Zuang et al., 2020).

Tabel 1 Toxicologische informatie, de OESO testrichtlijnen voor *in vivo* methoden, en de beschikbare *in vitro* methoden geaccepteerd als OESO testrichtlijn (aangepast van Heringa et al., 2020).

Toxicologische informatie (o.b.v. eindpunt)	OESO testrichtlijn <i>in vivo</i> methoden	OESO testrichtlijn <i>in vitro</i> methoden
Acute toxiciteit (3 routes: oraal, respiratoir, dermaal)	401, 402, 403, 436, 425, 423, 420, 433	
Irritatie/corrosie (oog en huid)	404, 405	460, 437, 438, 491, 492, 430, 431, 435, 439
Huid sensibilisatie	406, 429, 442A, 442B	442C, 442D, 442E
Toxiciteit na herhaalde blootstelling	407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 452	
Genotoxiciteit	488, 489, 483, 478, 475, 474, 473, 485, 484	471, 490, 487, 476
Carcinogeniteit	451, 453	
Reproductie toxiciteit (vruchtbaarheid en ontwikkelings toxiciteit)	443, 414, 415, 416 (421 en 422 alleen voor screening)	
Neurotoxiciteit	424, 419, 418, (426)	

Uit Tabel 1 blijkt dat voor veel eindpunten nog geen gevalideerde *in vitro* methoden beschikbaar zijn. Dit betreft met name de meer complexe eindpunten, zoals toxiciteit na herhaalde blootstelling, reproductietoxiciteit en carcinogeniteit, terwijl er voor andere eindpunten, zoals irritatie en huidsensibilisatie, al wel meerdere *in vitro* methoden zijn gevalideerd. Een uitgebreide beschrijving van de *in vivo* en *in vitro* methoden voor de verschillende eindpunten is te vinden in een recente publicatie van het Joint Research Centre (JRC) van de Europese Commissie (Pistollato et al. 2021). Eén reden voor het ontbreken van gevalideerde *in vitro* methoden voor de meer complexe eindpunten is dat er veel meer kwantitatieve informatie nodig is om een uitspraak over het eindpunt te doen, waaronder informatie over de toxicokinetiek. Onder andere dit laatste ontbreekt in veel gevallen. Een andere reden, die hier nauw mee samenhangt, is dat de *in vivo* studies intacte organismen betreffen, waar er gekeken kan worden naar het hele systeem, en daarmee ook bijvoorbeeld de wisselwerking tussen cellen en organen, herstelmechanismen, feedback loops en de invloed van hormoonsystemen. Hierdoor zijn de huidige *in vitro* systemen, zelfs wanneer deze in combinatie worden gebruikt, beperkt bruikbaar voor de voorspelling van effecten na herhaalde blootstelling.

2.2.2 Geaccepteerde *in silico* methoden

Andere alternatieve aanpakken voor het voldoen aan de toxicologische informatievereisten zijn *in silico* methoden, zoals het groeperen van stoffen en read-across en het gebruiken van (kwantitatieve) structuur-activiteitsrelaties ((Q)SARs).

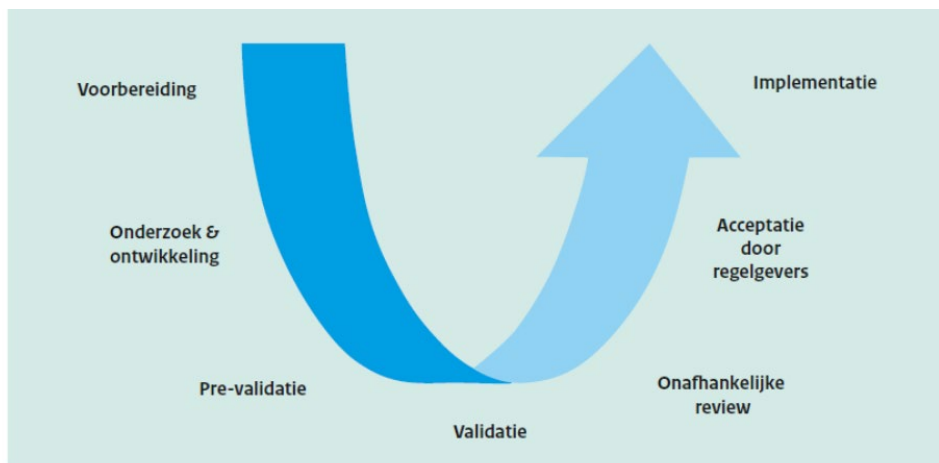
Het groeperen van stoffen en read-across is een van de meest gebruikte NAMs binnen REACH (ECHA, 2020), en ook bij de beoordeling van cosmetica ingrediënten wordt het in ogenschouw nemen van alle relevante data, inclusief die verkregen met read-across en QSARs, aangemoedigd (SCCS, 2019). Ook in de beoordeling van bijvoorbeeld smaakstoffen wordt gebruik gemaakt van read-across (EFSA, 2010). Bij read-across kan ontbrekende informatie voor een eindpunt voor een chemische stof (doelstof) verkregen of voorspeld worden door informatie over hetzelfde eindpunt van een andere chemische stof (bronstof) te gebruiken. Om dit te mogen doen moet helder aangetoond worden dat de chemische stoffen naar verwachting vergelijkbaar zijn voor wat betreft hun fysisch-chemisch en toxicologische eigenschappen. Ook moet de uitkomst toereikend zijn voor het regulatoire vraagstuk (risicobeoordeling of indeling en etikettering), en mag deze niet gevoelig zijn voor vooringenomenheid door het uitkiezen van bepaalde bronstoffen als uitgangspunt waardoor eventuele toxiciteit wordt onderschat (ECHA, 2016a; ECHA, 2017b). Daarom is het belangrijk dat er gebruik gemaakt wordt van de juiste instrumenten om onbevooroordeeld de analogie van stoffen te bepalen (SCCS, 2019). *In vitro* gegevens op het gebied van de toxicodynamiek of toxicokinetiek kunnen hierbij ondersteunend zijn (ECHA, 2016a; ECHA, 2017b). Zeker voor kwantitatieve read-across zijn toxicokinetische gegevens (opname, metabolisme, uitscheiding) van belang voor het voorspellen van verschillen in potentie *in vivo*.

QSARs zijn wiskundige modellen die op basis van de chemische structuur van een stof een kwalitatieve of kwantitatieve voorspelling kunnen doen over de fysisch-chemische en biologische eigenschappen. Voorwaarden voor het mogen gebruiken van QSARs zijn: 1) de stof valt binnen het toepasbaarheidsdomein van de QSAR, 2) voor het gebruikte QSAR-model is de wetenschappelijk juistheid aangetoond, 3) resultaten zijn geschikt voor indeling en etikettering en risicobeoordeling (relevant), en 4) er wordt afdoende en betrouwbare informatie aangeleverd (ECHA, 2016b). ECHA geeft aan dat (Q)SARs momenteel niet geschikt zijn als enige bron van informatie voor de complexe eindpunten, omdat ze niet afgestemd zijn op classificatie en etikettering of risicobeoordeling (ECHA, 2020b; ECHA, 2016b).

2.3 Implementatietraject NAMs

NAMs die zijn geaccepteerd door organisaties zoals de OESO en geïmplementeerd in de regelgeving mogen worden toegepast voor wettelijke bepalingen. Het succesvol doorlopen van het implementatietraject, zoals weergegeven in onderstaande figuur, is van groot belang voor het proces van acceptatie van NAMs voor regulatoire doeleinden. Het implementatietraject is een ketenproces dat zich internationaal afspeelt, omdat wet- en regelgeving op internationaal niveau zijn geregeld. In iedere fase van dit traject zijn verschillende stakeholders betrokken. Dialoog tussen de stakeholders in de verschillende fases van het implementatietraject kan de doorlooptijd van

een NAM door de keten versnellen en de toepasbaarheid vergroten. Ook draagt dit bij aan het ontwikkelen en prioriteren van betere toepasbare methoden in de wettelijke kaders. Bovendien zijn het ook deze interacties, waar de volledige informatiebehoefte en de opbrengst van een NAM bij elkaar komen, die mogelijk kunnen leiden tot veranderingen in informatievereisten in regelgeving.



Figuur 1 Implementatietraject nieuwe testen en methoden

Een uitgebreid overzicht van de organisaties en commissies betrokken bij het implementatietraject NAMs is te vinden in het "Landschap 3V-methoden risicobeoordeling chemische stoffen" (RIVM, 2018b). De ontwikkeling van NAMs start vaak binnen onderzoeksinstituten, universiteiten, hogescholen of onderzoekslaboratoria van de industrie. Daarna start het (pre-)validatie traject waar internationale organisaties zoals JRC EURL ECVAM en OESO bij betrokken zijn. Dit wordt gevolgd door acceptatie van de methode als een OESO testrichtlijn.

Implementatie vindt plaats wanneer de testrichtlijn wordt opgenomen in de regulatoire kaders van de autoriteiten, zoals ECHA en EFSA. Vooral het proces van validatie kost veel tijd en kan voor een gemiddelde innovatie wel 10 jaar duren. Bovendien betekent het verkrijgen van de status van testrichtlijn nog niet dat de test ook daadwerkelijk in alle regulatoire kaders wordt opgenomen. En zelfs als dat wel het geval is, betekent het nog niet dat de test ook daadwerkelijk gebruikt moet worden. Hierbij spelen verschillende aspecten een rol, waaronder het feit dat de informatie die de NAM oplevert niet de volledige informatievereiste uit de regelgeving dekt en het feit dat de resultaten van een dierproef blijven geaccepteerd om aan de informatievereiste te voldoen.

Het succesvol doorlopen van het implementatietraject vereist van NAMs dat er aan heldere 'performance criteria' voldaan moet worden, zoals reproduceerbaarheid binnen en tussen laboratoria, een definitie van het toepasbaarheidsdomein (applicability domain), relevantie voor de mens en milieu en duidelijkheid over onzekerheden en technische beperkingen (OESO, 2018). Daarnaast is het belangrijk dat er heldere afspraken gemaakt worden over de besluiten die genomen worden op basis van de resultaten van NAMs zodat ook de juridische consequenties duidelijk zijn. Bijvoorbeeld hoe de resultaten verkregen uit NAMs gebruikt kunnen

worden voor classificatie en labeling, om te beoordelen wanneer een stof carcinogeen of reproductietoxisch is. De belemmering voor acceptatie en implementatie van NAMs zit met name in het feit dat deze stappen niet, of onvoldoende zorgvuldig, genomen worden (RIVM, 2018a).

3 Toekomstperspectief

3.1 Informatiebehoefte

Wanneer er gesproken wordt over de veiligheid van een stof liggen daar, afhankelijk van de context, verschillende vragen aan ten grondslag. Dit zijn vragen over de invloed van een stof op de gezondheid van de populatie of een individu, vragen over de stof zelf, of vragen over een mengsel van stoffen. De vragen kunnen gericht zijn op de effecten van een stof, op een specifiek eindpunt, of over de relatie van blootstelling aan een stof en het ontstaan van ziekte.

Voorbeelden van dergelijke vragen zijn: Is de stof hormoonverstorend? Is de stof schadelijk voor jonge kinderen? Veroorzaakt een stof kanker, en bij hoeveel personen kan dit optreden bij een bepaalde mate van blootstelling? Maakt het daarbij uit of men 1 week of gedurende 20 jaar aan de stof wordt blootgesteld? En als dit individu ook rookt, geneesmiddelen gebruikt of ziek is, hoe groot is de kans dan? Of wat is de bijdrage van blootstelling aan een specifieke stof aan het ontstaan van een ziekte bij de mens, of bijvoorbeeld autisme?

Deze vragen raken aan de oorspronkelijke uitgangspunten waarop het systeem van veiligheidsbeoordeling is gebouwd. De antwoorden op dit soort vragen bieden de informatie die we nodig hebben om te kunnen beoordelen hoe we veilig met een stof kunnen omgegaan. De vragen omschrijven als zodanig de *informatiebehoefte*. Deze informatiebehoefte is in de wettelijke kaders vertaald in *informatievereisten* (zie paragraaf 2.2). Deze informatievereisten kunnen verschillen tussen de wettelijke kaders afhankelijk van de toepassing van een stof (zie ook Appendix 1). De informatievereisten definiëren de testen die nodig zijn om de regulatoire vraagstukken te beantwoorden. Tegelijkertijd zijn de informatievereisten een resultante van de huidige beschikbare testen, die ook niet altijd alle informatie geven die men idealiter zou willen hebben voor een humane veiligheidsbeoordeling. Mede daardoor zijn de antwoorden vanuit de informatievereisten niet altijd direct in lijn met de informatiebehoeften. Zo wordt er bijvoorbeeld vanuit de informatievereisten wel gevraagd om testen die inzicht geven in mogelijke toxiciteit van chemische stoffen, maar dit weerspiegelt niet altijd de ziektebeelden die mogelijk kunnen optreden in de mens.

De informatiebehoefte voor de veiligheidsbeoordeling kan in vier regulatoire vraagstukken opgedeeld worden (Bos et al., 2020):

- 1) Het bepalen van de intrinsieke gevaarseigenschappen van een stof.
- 2) Het vaststellen van een veilig blootstellingsniveau voor een stof.
- 3) Het voorspellen van de effecten bij een blootstellingsniveau hoger dan het veilige niveau.
- 4) Adresseren van het veroorzaken van of bijdragen aan humane ziektebeelden door een stof (ter aanvulling op 1).

Het eerste vraagstuk, het bepalen van de intrinsieke eigenschappen van een stof is vooral nodig voor classificatie en labelling van chemische

stoffen en mengsels (EG, 2008). Hiervoor zijn testen nodig om een stof in te delen in een categorie volgens een bepaalde gevaarsindeling. Uit de gevaarsindeling van een stof volgt de etikettering die verplicht is voor levering en gebruik. Deze etikettering dient om de gebruiker van de stof of mengsel te informeren over de gevaarseigenschappen, en wordt ook gebruikt voor de opslag en het transport van een stof. De gevaarsindeling heeft ook invloed op de producten waarin een stof wel/niet gebruikt mag worden en of er bijvoorbeeld veiligheidsmaatregelen nodig zijn. Dit geldt in het bijzonder voor stoffen die mutageen, carcinogeen of schadelijk voor de voortplanting zijn, welke in veel consumentenproducten niet gebruikt mogen worden, of alleen onder strenge voorwaarden (Woutersen et al., 2020).

Het tweede vraagstuk, het vaststellen van een veilig blootstellingsniveau voor een stof, omvat het afleiden van grenswaarden, bijvoorbeeld voor op de werkplek, of veilige niveaus waar de blootstelling aan stoffen in de praktijk onder moet blijven, zoals bijvoorbeeld in voedingsmiddelen. Hiervoor is informatie nodig om de blootstellingsomstandigheden waarbij het meest kritische effect optreedt te kunnen vaststellen. Het meest kritische effect is te bepalen door de effecten van een stof, bij verschillende blootstellingsniveau's op diverse eindpunten te bestuderen, en te beoordelen wat de laagste dosis of concentratie is waarbij een nadelig effect optreedt. De wens om een veilig blootstellingsniveau te kunnen afleiden is één van de redenen waarom in verschillende wettelijke kaders specifieke toxiciteitstesten, zoals een toxiciteitsstudie met herhaalde blootstelling worden vereist.

Het derde vraagstuk, het voorspellen van de effecten bij een blootstellingsniveau hoger dan het veilige niveau, komt in beeld wanneer er sprake is van blootstelling aan een stof die niet is voorzien. Bijvoorbeeld bij een calamiteit of incident, of bij veranderend gebruik van een stof. Daarom is het van belang om ook in kaart te brengen welke effecten er te verwachten zijn bij een blootstelling boven het veilige niveau. Daarbij is niet alleen het kritische effect belangrijk, maar kunnen er ook andere effecten optreden. Zo kan voor een stof "levereffecten" het kritisch effect zijn, terwijl "effecten op het ongeboren nageslacht" ook kunnen optreden bij hogere blootstellingen. Informatie over dosis-respons relaties voor effecten anders dan het kritische effect worden op basis van de huidige vereisten niet altijd gegenereerd in alle wettelijke kaders.

Het vierde vraagstuk, inzicht in de relatie tussen blootstelling aan chemische stoffen en de ontwikkeling van specifiek humane ziektebeelden. Voorbeelden van humane ziekte beelden zijn effecten op het zenuwstelsel of ADHD. De bestaande dierproeven zijn niet geschikt om een eventuele relatie tussen blootstelling aan chemische stoffen en de ontwikkeling van dergelijke ziektebeelden te ontdekken. De specifiek humane ziektebeelden ontbreken in de huidige toxicologische informatie vereisten in wettelijke kaders.

3.2 Evolutie versus revolutie

Twee mogelijke aanvliegroutes om te komen tot een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling zijn de evolutionaire en de revolutionaire aanpak. De evolutionaire aanpak, is gericht op implementatie van NAMs in het huidige systeem van veiligheidsbeoordeling. Dit gaat via de route van het implementatietraject (zie paragraaf 2.3). In deze aanvliegroute worden de dierproeven die traditioneel gebruikt worden om aan de informatievereisten te voldoen geleidelijk aan vervangen door NAMs. Het voordeel van de evolutionaire aanpak is dat het de route van het huidige implementatietraject volgt. Er is een level-playing field waarin de verschillende rollen van organisaties, commissies, en stakeholders internationaal zijn afgestemd en waar duidelijke regels gelden. Tijdens het validatieproces wordt ervaring opgedaan en worden goede afspraken gemaakt met alle stakeholders. Zo wordt op testniveau bepaald welke uitleesparameters relevant en bruikbaar zijn in de veiligheidsbeoordeling. Dit draagt bij aan de wederzijdse acceptatie van data door alle OESO landen (mutual acceptance of data). Echter, het implementatietraject, met name het validatieproces, is tijdrovend en kostbaar.

Versnelling van de opname van NAMs in het huidige systeem van veiligheidsbeoordeling is gericht op het benutten van kansen en het slechten van belemmeringen binnen het huidige implementatietraject. Een voorbeeld van een kans is om ontwikkelaars van NAMs al in een vroeg stadium in contact te brengen met regulators, zodat zij zich tijdig bewust zijn van de vereisten van validatie en ze de methode op een goede manier kunnen onderbouwen (RIVM, 2018a). Een voorbeeld van een belemmering is de denkwijze die uitgaat van het gebruik van de dierproef als gouden standaard voor validatie. In de praktijk worden de resultaten uit de NAMs vaak vergeleken met die uit de *in vivo* dierstudie. Dit leidt tot een voorkeur voor methoden die dezelfde informatie en/of uitkomstmaat geven als de huidige standaard, de dierproef. Hierdoor komt de meerwaarde van een NAM die ontwikkeld is voor het voorspellen van effecten in de mens niet altijd tot zijn recht.

Zoals ook aangegeven in paragraaf 2.2, worden de meeste NAMs (*in vitro*, *in chemico*, *in silico*) volgens de evolutie aanpak geïmplementeerd voor de meer eenvoudige eindpunten. Voor complexe eindpunten, zoals toxiciteit bij herhaalde blootstelling, is het nog een grote uitdaging om te komen tot ontwikkeling en acceptatie van NAMs (Zuang et al., 2018). De mogelijkheden voor de toepassing van NAMs in de veiligheidsbeoordeling zal toenemen als ze geïntegreerd ontwikkeld en bekeken worden met andere type informatie in een overall weight-of-evidence benadering (SCCS, 2016; EFSA, 2017).

Om NAMs te ontwikkelen en te implementeren die voldoen aan de informatiebehoefte in plaats van de informatievereisten en zodoende beter aansluiten bij de relevantie voor de mens, wordt parallel gewerkt aan de revolutionaire aanpak. In de revolutionaire aanpak staat in plaats van de dierproef de biologie en fysiologie van de mens centraal. Er wordt onderzocht hoe met een combinatie van NAMs informatie verkregen kan worden over mechanismen van toxiciteit in de mens en hoe deze informatie gebruikt kan worden in de veiligheidsbeoordeling.

De revolutionaire aanpak gaat uit van de informatie*behoef*ten in plaats van de huidige informatie*vereisten*. Het is een nieuw paradigma, waarvoor nog geen systeem met afspraken tussen stakeholders bestaat. Deze aanpak zit in de experimenteerfase; het zal dan ook nog jaren (>15) duren voordat de humane biologie en fysiologie volledig als uitgangspunt voor de veiligheidsbeoordeling gebruikt kunnen worden. In de tussentijd zal steeds met alle gremia betrokken bij de risico- en veiligheidsbeoordeling gekeken moeten worden hoe nieuwe ontwikkelingen vanuit deze gedachte al aan kunnen sluiten bij de huidige informatievereisten. Door parallel te werken aan de evolutionaire en revolutionaire aanpak, worden nu al kansen benut voor het gebruiken van allerlei gegevens rondom humane effecten buiten de discipline van de toxicologie, zoals ziektemodellering, epidemiologie, in combinatie met datawetenschappen. EFSA heeft recent een draft opinie gepubliceerd over het beoordelen en integreren van gegevens verkregen uit epidemiologische studies in veiligheidsbeoordelingen van EFSA (EFSA, 2020). Op deze manier is het mogelijk om naar specifiek humane ziektebeelden te kijken die niet met dierproeven opgepikt kunnen worden, zoals de ziekte van Parkinson. Een uitdaging van de revolutionaire aanpak zal liggen in de volledige acceptatie van de nieuwe denkwijze. Hiervoor zijn proof-of-concepts nodig samen met een uitgebreide dialoog met alle betrokken stakeholders. Een actueel discussiepunt is de manier van validatie en het krijgen van vertrouwen in de uitkomsten van NAMs voor de risico- en veiligheidsbeoordeling (Patterson et al., 2021; Piersma et al., 2018a; Burgdorf et al., 2019).

3.3 Herdefiniëren van validatie

Deze geïntegreerde werkwijze heeft consequenties voor de manier waarop de validatie van testsystemen en -strategieën plaatsvindt. Ook al blijven de principes van validatie, met als basis het aantonen van de relevantie en betrouwbaarheid van testen (Hartung et al., 2004) overeind, de praktische validatie van NAMs zal moeten veranderen om om te kunnen gaan met het groeiende aantal nieuwe methoden (Piersma et al., 2018a; Burgdorf et al., 2019; Patterson et al., 2021).

Er zijn in de afgelopen jaren verschillende frameworks voor validatie beschreven, die ieder primair gericht zijn op een specifieke methode (o.a. *in vivo* testen, *in vitro* methoden, QSARs). Een samenvatting van principes en criteria voor de verschillende validatie frameworks is gegeven in Patterson et al. (Patterson et al., 2021). Belangrijk in alle frameworks is het toepasbaarheidsdomein. Dit betreft de definitie van de biologische en fysiologische processen die achter een werkingsmechanisme kunnen liggen en worden beschreven met een test. Dit betreft ook de definitie van de chemische klassen waarvoor voorspellingen op basis van de test betrouwbaar zijn. Ook moet de test zelf betrouwbaar zijn en moeten resultaten reproduceerbaar zijn binnen een laboratorium en tussen laboratoria, als maat voor hoe robuust een methode is (Patterson et al., 2021). De frameworks verschillen in de nadruk die gelegd wordt op het voorspellend vermogen van een test. Dit is vaak afhankelijk van de hoeveelheid data die beschikbaar is en de mate waarin het mechanisme van toxiciteit in kaart is gebracht. In sommige gevallen zijn er veel humane data beschikbaar en is het mechanisme goed beschreven (o.a. voor huidsensibilisatie); in andere

gevallen zijn *in vivo* data zeldzaam en niet humaan relevant (o.a. voor neurotoxiciteit gedurende de ontwikkeling) (Patterson et al., 2021).

De biologische context en het mechanisme van toxiciteit speelt een steeds grotere rol als basis voor de ontwikkeling van NAMs voor de veiligheidsbeoordeling. Hierbij wordt gebruik gemaakt van Adverse Outcome Pathways (AOPs). Een AOP is een concept waarbij het ontstaan van schade in een reeks van stappen op moleculair, cellulair, orgaan en organisme niveau wordt beschreven. Die stappen kunnen worden opgedeeld in een "molecular initiating event" (MIE) met daarop volgend "key events" (KEs). Het AOP concept kan worden gebruikt om IATA's (Integrated Approaches to Testing and Assessment) te ontwikkelen. Een IATA is een pragmatische, wetenschappelijke benadering voor veiligheidsbeoordeling, waarbij bestaande informatie verrijkt wordt met nieuwe informatie, zoals uit NAMs of omics, en waarbij gebruik gemaakt wordt van teststrategieën. De ontwikkeling van teststrategieën in samenhang met het AOP concept faciliteert de interpretatie van data verkregen met NAMs (*in vitro*, *in chemico*, *in silico*) doordat het de biologische context geeft en de weight-of-evidence kan onderbouwen (Tollefsen et al., 2014; Madden et al., 2020). En andersom kunnen *in silico* methoden bijdragen aan de ontwikkeling en begrip van AOPs, doordat ze bijvoorbeeld informatie kunnen geven over chemische eigenschappen van stoffen en hun potentiële initiatie van een MIE en KEs van een AOP (Madden et al., 2020).

De bovengenoemde frameworks en concepten worden toegepast voor specifieke en gedefinieerde methoden. Voor o.a. IATA, waarin sprake is van combinaties van NAMs en andere informatiebronnen, zal gekeken moeten worden of de geïntegreerde informatie het biologische toepassingsdomein goed dekt. Dat wil zeggen dat de informatie uit de afzonderlijke informatiebronnen gezamenlijk de fysiologische en biologische processen die het werkingsmechanisme van een stof kunnen verklaren in voldoende mate moet bestrijken. De informatie moet niet alleen kwalitatief zijn (positief/negatief), maar ook gebruikt kunnen worden voor een kwantitatieve veiligheidsbeoordeling. Dit sluit aan bij de ontwikkeling van (kwantitatieve) AOPs (Piersma et al., 2018a; Burgdorf et al., 2019). Er zal dus een aangepast framework moeten komen voor validatie en acceptatie van een geïntegreerde aanpak moeten komen, die met al deze aspecten rekening houdt (Patterson et al., 2021).

3.4 Samen toewerken naar regulatoire acceptatie van NAMs

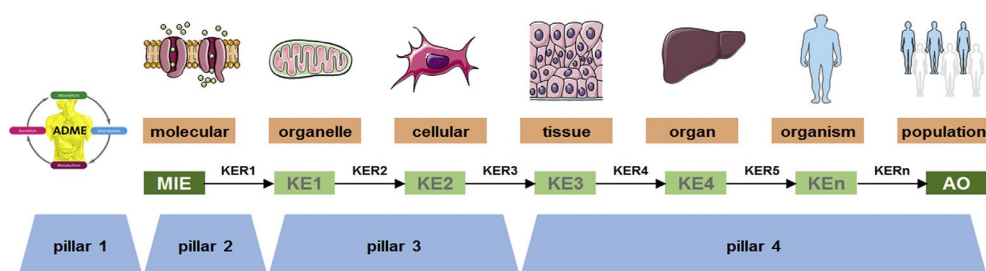
Voor de verdere ontwikkeling van een nieuw validatie framework voor een combinatie van NAMs is het daarom belangrijk dat discussie hierover op een internationaal multi-stakeholder niveau plaatsvindt (Piersma et al., 2018b; Burgdorf et al., 2019; Patterson et al., 2021). Het met alle stakeholders uitvoeren van casestudies kan bijdragen aan kennis, ervaring, verbetering, transparantie, vertrouwen en uiteindelijk acceptatie van nieuwe methoden (OESO, 2014; OESO, 2017). Casestudies worden onder andere georganiseerd rondom de toepassing van teststrategieën voor regulatoire toepassingen, zoals in het IATA case studies project (<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and->

[assessment.htm](#)). Daarnaast is er ook een initiatief vanuit onder andere ECHA, EFSA en US EPA (Accelerating Pace of chemical risk assessment assessment (APCRA); <https://www.epa.gov/chemical-research/accelerating-pace-chemical-risk-assessment-apcra>) om op een interactieve manier met de verschillende regulatoire organisaties casestudies voor het gebruik van nieuwe technologieën voor regulatoire veiligheidsbeoordeling uit te werken. Ook hier vormen casestudies de basis voor het gebruik van nieuwe technologieën voor regulatoire veiligheidsbeoordeling. Tenslotte wordt er in verschillende door de EU gesponsorde projecten gewerkt met casestudies, zoals bijvoorbeeld in EU-ToxRisk. Ontwikkelingen in deze en soortgelijke projecten worden jaarlijks gerapporteerd door JRC EURL ECVAM (Zuang et al., 2020). Alle bovengenoemde initiatieven laten zien dat de Europese Commissie, JRC EURL ECVAM en OESO goede fora voor samenwerking in casestudies zijn, met ondersteuning van de regulatoire autoriteiten.

3.5 Veelbelovende ontwikkelingen

Mode-of-action (MoA) ontology model

Een praktische toepassing voor het AOP concept voor veiligheidsbeoordeling is het mode-of-action (MoA) ontology model (Desprez et al., 2019). Het MoA ontology model is een manier om verschillende niveaus van toxicologische informatie te structureren en te organiseren in aaneengeschakelde workflows. Deze workflows zijn (1) blootstelling/kinetiek en het vaststellen van de interne blootstelling; (2) chemie/chemische kenmerken; (3) MoAs, de interne blootstelling die leidt tot een MIE en KE van een AOP; en (4) de schadelijke effecten en toxiciteit op weefsel, orgaan en organisme niveau. Het MoA ontology model maakt het mogelijk om al beschikbare data gestructureerd te organiseren en gericht ontbrekende data toe te voegen uit o.a. NAMs of andere informatiebronnen om uiteindelijk een accurate en betrouwbare humane veiligheidsbeoordeling te kunnen doen (Desprez et al., 2019).



Figuur 1 MoA ontology model (uit: Deprez et al., 2019). Pillar 1 kinetiek, pillar 2 chemo-biologische interactie, pillar 3 mechanisme, pillar 4 *in vivo* effect.

Organs-on-Chips

Eén van de veelbelovende en snel ontwikkelende proefdier vrije technologieën die op dit moment in de belangstelling staat is de Organ-on-Chips (OoC) technologie. Deze ontwikkeling wordt specifiek genoemd in de JRC EURL ECVAM status report (Zuang et al., 2020). De OoC is verfijnder dan de conventionele *in vitro* methoden, omdat het systeem dichter in de buurt komt van humane systemen. In het Horizon 2020 project ORCHID (<https://h2020-orchid.eu/>) hebben diverse stakeholders vanuit de wetenschap, biotechnologie, regulatoire autoriteiten en

industrie samengewerkt aan een roadmap die richting geeft aan de verdere ontwikkeling van OoC (Mastrangeli et al., 2019). Hieruit zijn stappen gekomen hoe de technologie verder ontwikkeld moet worden richting acceptatie door eindgebruikers en implementatie in het regulatoire veld. De samenwerking tussen stakeholders in ontwikkeling, acceptatie en implementatie van OoCs wordt nu na ORCHID verder vormgegeven in de European Organ-on-Chip Society (EUROoCS). EUROoCS is opgericht als een onafhankelijke, non-profit organisatie om de ontwikkeling van OoC verder te stimuleren en een platform te bieden om kennis en expertise te delen (<https://euroocs.eu/a-european-front-on-organ-on-chip-technology/>).

De toepassingen voor OoC worden vooral gezien in het veld van geneesmiddelenontwikkeling en op maat (personalized) behandeling van patiënten. De focus ligt nu vaak op het aantonen van de werkzaamheid (efficacy) van een geneesmiddel. Ook voor de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen zouden OoC een rol kunnen spelen, waarbij aangetoond dient te worden dat de stof geen van de mogelijke mechanismes triggert die een schadelijk effect kunnen veroorzaken (Krul en Kienhuis, 2020). Verschillende OoCs zijn al in gevorderde staat van ontwikkeling, zoals voor long, huid, lever, nier, hart en darm. Volgens de evolutionaire aanpak kunnen deze OoCs alvast één voor één beoordeeld worden voor toepassing m.b.t. de vraagstukken in de veiligheidsbeoordeling (Heringa et al., 2020). Casestudies met diverse stakeholders, o.a. binnen EUROoCS, kunnen hiervoor gebruikt worden. Informatie uit OoCs zal het meest tot haar recht komen in de revolutionaire aanpak in combinatie met informatie uit teststrategieën zoals IATA in samenhang met het AOP concept (Heringa et al., 2020).

Virtual Human Platform

In het JRC EURL ECVAM status report wordt kunstmatige intelligentie (Artificial Intelligence, AI) genoemd als mogelijkheid om de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen te bespoedigen (Zuang et al., 2020). Computermodellen worden erkend als een waardevolle toevoeging aan de veiligheidsbeoordeling, gericht op de mens in plaats van de dierstudie (Wittwehr et al., 2020). De basis voor toepassing van AI in de veiligheidsbeoordeling is een goede datainfrastructuur, aansluitend bij de FAIR data principes, waarin data *findable*, *accessible*, *interoperable*, en *reusable* dient te zijn (Wilkinson et al., 2016). Goede organisatie van data op basis van MoA (zie hierboven) kan bijdragen aan een beter humane veiligheidsbeoordeling waarbij ook AI en "machine learning" gebruikt kunnen worden en waarbij nieuwe data uit dierproeven overbodig worden (Mahony et al., 2018). Dit sluit aan bij de revolutionaire aanpak en het initiatief om een "virtuele mens voor de veiligheidsbeoordeling" te bouwen (Piersma et al., 2019). De virtuele mens is een *in silico* model waarin alle kennis van de fysiologie en biologie wordt geïntegreerd met kennis over chemische stoffen, blootstelling, kinetiek en toxiciteit, zoals een verzameling van verschillende MoA ontology modellen. De virtuele mens wordt gevoed door informatie uit *in vitro* testen met chemische stoffen. Deze *in vitro* testen zijn zorgvuldig geselecteerd en representeren een kritiek punt in het fysiologische proces dat leidt tot een schadelijk effect, ofwel een key event in een AOP netwerk. De teststrategieën die hieruit ontwikkeld worden kunnen bestaan uit simpele *in vitro* testen, eventueel

gecombineerd met complexe OoCs. Recent is het project "Virtual Human Platform for safety assessment" (VHP 4Safety) gehonoreerd dat subsidie heeft gekregen van de Nationale Wetenschapsagenda: Onderzoek op Routes door Consortia (NWA-ORC). In dit project wordt met een groot Nederlands consortium, in aansluiting op het internationale veld, een data platform gebouwd om een veiligheidsbeoordeling te doen op basis van geïntegreerde humaan-relevante data, zoals hierboven beschreven. Wederom zal dit in nauwe samenwerking met alle relevante stakeholders moeten gebeuren, zowel in de opbouw van de virtuele mens, als de uiteindelijke acceptatie en toepassing voor de veiligheidsbeoordeling (<https://www.rivm.nl/veiligheid-van-chemische-stoffen-beoordelen-zonder-gebruik-van-proefdieren>).

4 Conclusies

Een veiligheidsbeoordeling volledig gebaseerd op NAMs, meestal proefdiervrije innovaties, is op korte termijn nog niet mogelijk. Voor een aantal acute toxische eindpunten zijn NAMs al ver ontwikkeld en zijn er OESO testrichtlijnen beschikbaar. Ook andere NAMs, zoals read-across en QSARs worden reeds toegepast in (bepaalde aspecten van) de veiligheidsbeoordeling. Voor de meer complexe eindpunten, waaronder effecten na herhaalde blootstelling, zijn NAMs nog in ontwikkeling.

Om te komen tot een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling worden de evolutionaire en revolutionaire aanpak onderscheiden. Door parallel te werken aan zowel de evolutionaire en revolutionaire aanpak worden kansen geboden voor het gebruiken van informatie uit een combinatie van NAMs en gegevens over effecten in de mens, o.a. uit de epidemiologie. Om deze kansen volledig te benutten, vergt de revolutionaire aanpak een nieuwe denkwijze die uitgaat van de humane biologie en fysiologie in plaats van de dierproef als gouden standaard voor validatie van NAMs. Hierdoor wordt het mogelijk gemaakt om te kijken naar effecten die relevant zijn voor de mens en die niet in dierproeven gemeten kunnen worden, zoals ziekten van het zenuwstelsel (bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson en Alzheimer). Dit zal op termijn ook effect hebben op de informatievereisten, die wellicht aangepast moeten worden zodat ze beter aansluiten op humaan-relevante effecten en aandoeningen.

Casestudies bieden een platform voor dialoog tussen alle stakeholders betrokken bij de veiligheidsbeoordeling. Op die manier helpen casestudies bij het gezamenlijk ervaring opdoen en het krijgen van vertrouwen richting uiteindelijke acceptatie en implementatie van NAMs en dragen ze bij aan ontwikkeling van innovatieve, humaan relevante, toepasbare methoden in de veiligheidsbeoordeling. Casestudies worden o.a. georganiseerd in de context van OESO en initiatieven van verschillende regulatoire autoriteiten en binnen verscheidene EU Horizon 2020 projecten. Daarnaast loopt binnen EFSA nu een initiatief om een NAM roadmap op te stellen. Deze initiatieven helpen om de regulatoire acceptatie van NAMs te versnellen. Ook zijn er allerlei Nederlandse initiatieven lopende, zoals het programma Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI) en het NWA-project over het Virtual Human Platform for safety assessment (VHP4Safety).

Op basis van dit briefrapport kunnen de volgende aandachtspunten geïdentificeerd worden:

- Aandacht voor het verkrijgen van de juiste en humaan-relevante informatie om een uitspraak te doen voor regulatoire vragen die voortkomen uit de **informatiebehoefte**. Hieronder valt bijvoorbeeld informatie met betrekking tot de meer complexe effecten in het menselijk lichaam na langdurig, herhaalde blootstelling en informatie over toxicokinetiek.
- Aandacht voor de complexe interactie op cel, orgaan en organisme niveau, zoals feedback loops en de invloed van hormoonsystemen. Deze complexiteit is aanwezig in intacte

organismen *in vivo* studies en maakt bijvoorbeeld de voorspelling van effecten na langdurige blootstelling mogelijk. Het nabootsten van deze complexiteit in *in vitro* systemen vraagt in ieder geval om een **combinatie van testen in teststrategieën**.

- **Stimuleren van dialoog tussen regelgevers en ontwikkelaars** bij de ontwikkeling van NAMs. Dit kan bijdragen aan het ontwikkelen en prioriteren van beter toepasbare methoden in de wettelijke kaders. Het samen uitvoeren van casestudies kan bijdragen aan kennis, ervaring, verbetering, transparantie, vertrouwen en uiteindelijk acceptatie van nieuwe methoden.
- Maken van **heldere afspraken** met alle stakeholders over welke uitleesparameters relevant en bruikbaar zijn in de veiligheidsbeoordeling en over de besluiten die genomen worden op basis van de resultaten van NAMs zodat ook de juridische consequenties duidelijk zijn. Zo zal er rekening gehouden moeten worden met nieuwe onzekerheden, o.a. door verschillende gevoeligheden van mensen en interindividuele variatie. Bij een nieuw systeem is dit niet vanzelfsprekend geregeld. Er moet opnieuw een level-playing field worden gecreëerd, inclusief de wederzijdse acceptatie van data door alle OESO landen (mutual acceptance of data).
- Aandacht voor de mechanistische **onderbouwing en/of validatie** van NAMs. Voor toepassing in de humane veiligheidsbeoordeling moet dit voor NAMs goed geregeld zijn.

Dankwoord

Onze dank gaat uit naar Marjolijn Woutersen en Joop de Knecht voor het kritisch meelesen en Peter Bos voor het toetsen van dit rapport.

Referenties

Bos PMJ, Geraets L, de Wit-Bos L, Heringa M, van Engelen J (2020). Towards an animal-free human health assessment: starting from the current regulatory needs. *ALTEX* 37:395-408.

Burgdorf T, Piersma AH, Landsiedel R, Clewell R, Kleinstreuer N, Oelgeschläger M, et al. (2019). Workshop on the validation and regulatory acceptance of innovative 3R approaches in regulatory toxicology – Evolution versus revolution. *Toxicology In Vitro* 59:44-50.

Desprez B, Birk B, Blaauboer B, Boobis A, Carmichael P, Cronin MTD, et al. (2019). A mode-of-action ontology model for safety evaluation of chemicals: Outcome of a series of workshops on repeated dose toxicity. *Toxicology In Vitro* 59: 44-60.

ECHA (2016a) Wegwijzer. Het gebruik van alternatieven voor dierproeven om aan de informatie-eisen voor REACH-registratie te voldoen. Versie 2.0 – juli 2016. ECHA-16-B-25-NL.

ECHA (2016b) Wegwijzer. Gebruiken en melden van (Q)SAR's. Versie 3.1 – Oktober 2016. ECHA-16-B-09-NL.

ECHA (2017a) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7a: Endpoint specific guidance. Version 6.0. July 2017

ECHA (2017b) Read-Across Assessment Framework (RAAF). ECHA-17-R-01-EN. Beschikbaar via:
https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf/614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a.

ECHA (2020a) Alternatives to animal testing continue to be widely used. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/-/alternatives-to-animal-testing-continue-to-be-widely-used>

ECHA (2020b) QSAR-modellen. Beschikbaar via:
<https://echa.europa.eu/nl/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/qsar-models>.

EFSA (2010) Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. *EFSA Journal* 8:1623, 38 pp. doi:10.2093/j.efsa.2010.1623.

EFSA (2017) Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA Journal* 15:4971, 69 pp.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4971>.

EFSA (2020) Draft for internal testing Scientific Committee guidance on appraising and integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific assessments. *EFSA Journal* 18:6221, 83 pp.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6221>.

EG (2008) Verordening (EG) Nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 199/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1272-20201017&from=EN> (geconsolideerde versie)

EG (2009a) Verordening (EG) nr. 1223/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 30 november 2009 betreffende cosmetische producten. Geconsolideerde versie. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20200501&from=EN> (geconsolideerde versie)

EG (2009b) Verordening (EG) Nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 21 oktober 2009 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen en tot intrekking van de Richtlijnen 79/117/EEG en 91/414/EEG van de Raad. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:NL:PDF>

EU (2012) Verordening (EU) Nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2012 betreffende het op de markt aanbieden en het gebruik van biociden. Beschikbaar via: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:167:0001:0123:NL:PDF>

Hartung T, Bremer S, Casati S, Coecke S, Corvi R, Fortaner S, Gribaldo L, Halder M, Hoffmann S, Roi AJ, Prieto P, Sabbioni E, Scott L, Worth A, Zuang V (2004) A modular approach to the ECVAM principles on test validity. *Altern. Lab. Anim* 32(5): 467–72.

Heringa MB, de Wit L, Bos PMJ, Hakkert BC (2014) Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing? RIVM Letter report 2014-0148. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2014-0148.pdf>

Heringa MB, Park MVDZ, Kienhuis AS, Vandebriel RJ (2020) The value of organs-on-chip for regulatory safety assessment. *ALTEX* 37:208-22.

ICCVAM (2018) A Strategic Roadmap for Establishing New Approaches to Evaluate the Safety of Chemicals and Medical Products in the United States. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods. doi:10.22427/NTP-ICCVAM-ROADMAP2018

Krul C, Kienhuis A (2020) De zoektocht naar alternatieven. In: *Miniorganen op chips. Ontwikkeling van nieuwe onderzoeksmodellen voor ziekte en behandeling. Biowetenschappen en Maatschappij. Kwartaal 3. 2020. Redactie: van den Eijnden Van Raaij J, van de Graaf A, van Meer B, Mummery C.* <https://www.biomaatschappij.nl/product/miniorganen-op-chips/>.

Madden JC, Enoch SJ, Paini A, Cronin MTD (2020) A review of in silico tools as alternatives to animal testing: principles, resources and applications. *Alternatives to Laboratory Animals* 48:146-72.

Mahony C, Currie R, Daston G, Kleinstreuer N, van de Water B (2018). Highlight report: 'Big data in the 3R's: outlook and recommendations', a roundtable summary. *Archives of Toxicology* 92:1015-20.

Mastrangeli M, Millet S, The ORCHID partners, van den Eijnden-van Raaij J (2019) Organ-on-chip in development: Towards a roadmap for organs-on-chip. *ALTEX* 36: 650-68.

OESO (2014) New Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation. OESO Series on Testing and Assessment. Series on Testing and Assessment No. 203. ENV/JM/MONO(2014)19. Beschikbaar via: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264274693-en.pdf?expires=1608403511&id=id&accname=ocid49027884&checksum=9720A27FCE48B6FC3111BA2068451093>.

OESO (2017) Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation. Series on Testing and Assessment. Series on Testing and Assessment No. 263. ENV/JM/MONO(2017)15/REV1. Beschikbaar via: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/84b83321-en.pdf?expires=1608403559&id=id&accname=ocid49027884&checksum=CF7898E076DF4ACDCAFABC93C144FBB5>.

OESO (2018) Guidance document on good in vitro method practices (GIVIMP). Series on Testing and Assessment No. 286. ENV/JM/MONO(2018)19. Beschikbaar via: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2018\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2018)19&doclanguage=en).

Patterson EA, Whelan MP, Worth AP (2021) The role of validation in establishing the scientific credibility of predictive toxicology approaches intended for regulatory application. *Computational Toxicology* 17:100144. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100144>.

Piersma AH, van Benthem J, Ezendam J, Kienhuis AS (2018a) Validation redefined. *Toxicology In Vitro* 46:163-5.

Piersma AH, Burgdorf T, Louekari K, Desprez B, Taalman R, Landsiedel R, et al. (2018b) Workshop on the acceleration of the validation and regulatory acceptance of alternative methods and implementation of testing strategies. *Toxicology in Vitro* 50:62-74.

Piersma AH, van Benthem J, Ezendam J, Staal YCM, Kienhuis AS (2019) The virtual human in chemical safety assessment. *Current Opinion in Toxicology* 15:26-32.

Pistollato F, Madia F, Corvi R, Munn S, Grignard E et al. (2021) Current EU regulatory requirements for the assessment of chemicals and cosmetic products: challenges and opportunities for introducing new approach methodologies. *Archives of Toxicology*. DOI: 10.1007/s00204-021-03034-y.

RIVM (2018a) Roadmap for animal-free innovations in regulatory safety assessment. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/documenten/agenda-proefdiervrije-innovaties-in-regulatoire-veld>

RIVM (2018b) Landschap 3V-methoden risicobeoordeling chemische stoffen. RIVM document 009624. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Nederland. Beschikbaar via: https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/009624_101384_Organisatie_en_regelgeving_TG.pdf

SCCS (2016) Memorandum on the use of in silico methods for assessment of chemical hazard. SCCS/1578/16. Beschikbaar via: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_200.pdf.

SCCS (2019) The SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 10th revision. SCCS/1602/18. Beschikbaar via: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf.

Tollefsen KE, Scholz S, Cronin MT, Edwards SW, de Knecht J, Crofton K, et al. (2014) Applying Adverse Outcome Pathways (AOPs) to support Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70:629-40.

Wittwehr C, Blomstedt P, Gosling JP, Peltola T, Raffael B, Richarz AN, et al. (2020) Artificial intelligence for chemical risk assessment. *Computational Toxicology* 13:100114.

Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, et al. (2016). The FAIR guiding principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 3:160018.

Woutersen M, Muller A, Pronk MEJ, Cnubben NHP, Hakkert BC (2020) Regulating human safety: how dose selection in toxicity studies impacts human health hazard assessment and subsequent risk management options. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 114: 104660.

Zuang V, Dura A, Asturiol Bofill D, Viegas Barroso JF, Batista Leite S, Belz S, et al. (2018) EURL ECVAM status report on the development, validation and regulatory acceptance of alternative methods and approaches (2018), EUR 29455 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018, 978-92-79-97417-5, doi: 10.2760/818599.

Zuang V, Dura A et al. (2020) EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches (2019), EUR 30100 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2020, ISBN 978-92-76-16368-8, doi:10.2760/25602, JRC119292.

Appendix 1

Tabel I Overzicht gevraagde toxicologische informatie per wettelijk kader.

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
Biociden	Verordening (EU) Nr. 528/2012	<p>De biocide, of residuen ervan, mogen geen directe of indirecte onacceptabele effecten op de gezondheid van de mens hebben. Indien een biocide geclassificeerd kan worden als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (zeer) toxisch; - categorie 1 of 2 carcinogeen; - categorie 1 of 2 mutageen; - categorie 1 of 2 reproductie toxisch; - categorie 1,2 of 3 acuut toxisch; - hormoonverstoring; - ontwikkelingstoxiciteit; - neurotoxische effecten <p>mag het over het algemeen niet verhandeld worden voor het algemene publiek.</p> <p>Het voorzorgsprincipe moet worden toegepast om schadelijke effecten in mens en dier te voorkomen, met speciale aandacht voor kwetsbare groepen.</p> <p><i>In vivo</i> testen worden gevraagd voor sommige eindpunten. Er wordt wel aangegeven dat <i>in vivo</i> testen met gewervelde dieren als laatste optie beschouwd moeten worden, en dat weight-of-evidence, (Q)SARs, <i>in vitro</i> methoden, en het groeperen van stoffen en read-across gebruikt kunnen worden. Voorwaarde hiervoor is dat er wetenschappelijk gevalideerde modellen/methoden gebruikt moeten zijn. En de resultaten moeten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - adequaat zijn voor classificatie & labelling en risicobeoordeling;

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
		<ul style="list-style-type: none"> - op adequate wijze dezelfde parameters beschrijven als de corresponderende <i>in vivo</i> methode; - een vergelijkbare of langere blootstellingsduur als de corresponderende <i>in vivo</i> methode afdekken als de blootstellingsduur van belang is. <p>Ook moet de toegepaste methode op adequate en betrouwbare wijze gedocumenteerd zijn.</p>
Cosmetica	Verordening (EG) No 1223/2009 SCCS/1602/18	<p>Voor iedere stof in een cosmetisch product moet een toxicologisch profiel worden opgesteld, waarbij alle relevante toxicologische eindpunten in beschouwing moeten worden genomen. Specifiek wordt gekeken naar lokale toxiciteit (huid en oog irritatie), huid sensibilisatie en in het geval van UV absorptie zal er ook gekeken moeten worden naar fototoxiciteit. Alle relevante opname routes moeten worden beschouwd.</p> <p>Cosmetica producten worden sinds 2004 niet meer getest in proefdieren. Sinds 2013 mogen ook geen dierproeven meer worden verricht voor ingrediënten van cosmetica. De Notes of Guidance van de Scientific Committee of Consumer Safety (SCCS) beschrijft dat voor de veiligheidsbeoordeling alleen gevalideerde proefdiervrije methoden mogen worden gebruikt. Testmethoden volgens OESO richtlijnen en, case-by-case, goed gedocumenteerde en wetenschappelijk verantwoorde testmethoden die nog niet officieel het hele validatieproces hebben doorlopen kunnen worden meegenomen in de beoordeling.</p>
Voedseladditieven	Verordening (EG) Nr. 1331/2008 Verordening (EU) Nr. 234/2011 EFSA (2012)	Biologische en toxicologische gegevens zijn vereist. Data over toxicokinetiek, (sub)chronische toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit, ontwikkelings- en reproductietoxiciteit moet aangeleverd worden. Aanvullend kan andere toxiciteitsdata nodig zijn.

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
		<p>De hoeveelheid data per eindpunt is afhankelijk van een tiered approach.</p> <p>Tier 1: minimum set</p> <p>Tier 2: wanneer stoffen worden geabsorbeerd of (geno)toxiciteit laten zien</p> <p>Tier 3: op case-by-case basis wanneer er aanleiding is om verder te kijken n.a.v. tier 2 testen</p> <p>De toepassing van integrated testing strategy, waaronder proefdiervrije methoden, wordt genoemd om de risicobeoordeling te onderbouwen. Ook wordt het gebruik van SARs en read-across benoemd om ondersteunende informatie te leveren.</p> <p>Voor een aantal eindpunten (bv. (sub)chronische toxiciteit, carcinogeniteit, genotoxiciteit, ontwikkelings- en reproductietoxiciteit) worden specifiek <i>in vivo</i> OESO richtlijnen genoemd. Voor genotoxiciteit wordt <i>in vivo</i> testen genoemd als <i>in vitro</i> testen positief zijn.</p>
Voedselcontactmaterialen	Verordening (EG) Nr. 1935/2004, Verordening (EU) 10/2011 EFSA (2017)	<p>De precieze invulling van vereiste toxicologische gegevens is afhankelijk van de migratie uit het voedselcontactmateriaal.</p> <p>Migratie <0.05 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informatie over genotoxiciteit <p>Migratie 0.05 – 5 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informatie over genotoxiciteit - Informatie over (sub)chronische toxiciteit - Informatie over mogelijke accumulatie <p>Migratie 5 – 60 mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informatie over genotoxiciteit - Informatie over (sub)chronische toxiciteit - Informatie over reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit - Informatie over carcinogeniteit - Kinetiek

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
		Er wordt verwezen naar de <i>in vivo</i> OESO richtlijnen voor het aanleveren van toxicologische informatie. Voor genotoxiciteit wordt <i>in vivo</i> testen genoemd als de <i>in vitro</i> testen positief zijn. Verder wordt in de Note for Guidance voor plastics aangegeven dat informatie over genotoxiciteit verkregen met andere methoden, zoals SARs en read-across, meegenomen moet worden.
Voedselenzymen	Verordening (EG) Nr. 1331/2008 Verordening (EU) Nr. 234/2011 Uitvoeringsverordening (EU) 562/2012 EFSA (2009)	Als basisinformatie zijn toxicologische gegevens over subchronische toxiciteit en genotoxiciteit nodig. Voor genotoxiciteit wordt <i>in vivo</i> testen genoemd als de <i>in vitro</i> testen positief zijn. Voor subchronische toxiciteit wordt de <i>in vivo</i> OESO richtlijn genoemd. Case-by-case kunnen additionele toxiciteitsstudies nodig zijn. Er wordt aangegeven dat van deze basis set afgeweken kan worden. Hiervoor worden een aantal redenen genoemd, waaronder ook het gebruik van alternatieve assays. Voorwaarde is wel dat er een wetenschappelijke verantwoording voor is en mogelijk zijn additionele overwegingen dan wel mechanistische studies nodig.
Smaakstoffen	Verordening (EG) Nr. 1331/2008 Verordening (EU) Nr. 234/2011 EFSA (2010)	Smaakstoffen worden groepsgewijs beoordeeld, en die groepen worden vastgesteld op basis van overeenkomsten in structuurformules. Eerst wordt de genotoxiciteit van een stof vastgesteld. Voor genotoxiciteit wordt <i>in vivo</i> testen genoemd als de <i>in vitro</i> testen positief zijn. Ook moet data over structurele/metabole gelijkens t.o.v. andere smaakstoffen in de bestaande smaakstoffen groep (FGE) aangeleverd worden. Dan wordt een TTC aanpak toegepast, waarbij inname boven de TTC en het niet van nature voorkomen van een stof/metaboliet leidt tot het nodig zijn van toxicologische gegevens op basis waarvan een NOAEL afgeleid kan worden. Als deze aanwezig zijn voor een stof in de FGE wordt read-across toegepast. Anders zijn additionele toxicologische gegevens vereist, zoals op het gebied van (sub)chronische toxiciteit. Als een stof niet tot een bestaande FGE

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
		<p>behoort, zijn biologische en toxicologische gegevens nodig (afhankelijk van inname):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subchronische toxiciteit; - Ontwikkelingstoxiciteit; - Chronische toxiciteit; - Carcinogeniteit. <p><i>In vivo</i> testen worden hiervoor genoemd. Case-by-case zijn aanvullende toxicologische studies nodig.</p> <p>Voor preparaten met smaakstofeigenschappen (anders dan smaakstoffen) wordt aangegeven dat van deze vereisten afgeweken kan worden. Hiervoor worden een aantal redenen genoemd, waaronder ook het gebruik van verschillende teststrategieën of aanpakken. Voorwaarde is wel dat er een wetenschappelijke verantwoording voor is.</p>
Nieuwe voedingsmiddelen	Verordening (EU) Nr. 2015/2283 EFSA (2016)	De beschikbare kinetiek, toxicologische en humane gegevens moeten worden aangeleverd, inclusief (Q)SAR gegevens. Ook het toepassen van read-across moet worden overwogen. Voor het verkrijgen van toxicologische informatie wordt eenzelfde tiered testing approach aangeraden als voor voedseladditieven met focus op toxicokinetiek, (sub)chronische toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit, ontwikkelings- en reproductietoxiciteit. Additionele informatie kan nodig zijn in specifieke gevallen. De <i>in vivo</i> OESO richtlijnen worden hiervoor genoemd. Voor genotoxiciteit wordt <i>in vivo</i> testen genoemd als de <i>in vitro</i> testen positief zijn. Afwijkingen van deze aanpak moet beredeneerd worden met solide wetenschappelijke argumenten. De TTC aanpak wordt genoemd voor het inschatten van het risico van verontreinigingen, metabolieten en degradatieproducten.
REACH	Verordening (EG) Nr. 1907/2006	In Bijlage 1 staat: De beoordeling van de gevaren voor de gezondheid van de mens is bedoeld om:

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
		<p>– de indeling en etikettering van een stof overeenkomstig Richtlijn 67/548/EEG te bepalen; en</p> <p>– de blootstellingsniveaus te bepalen die bij de blootstelling van de mens aan de stof niet mogen worden overschreden. Dit blootstellingsniveau wordt de afgeleide dosis zonder effect (derived no-effect level - DNEL) genoemd.</p> <p>Bij de beoordeling van de gevaren voor de gezondheid van de mens wordt gekeken naar het toxicokinetisch profiel (met name absorptie, metabolisme, verspreiding en eliminatie) van de stof en van de volgende groepen effecten, 1) acute effecten (acute toxiciteit, irritatie en corrosiviteit), 2) sensibilisering, 3) toxiciteit bij herhaalde toediening en 4) CMR effecten (kankerverwekkendheid, mutageniteit en giftigheid voor de voortplanting). Op basis van alle beschikbare informatie wordt indien nodig ook naar andere effecten gekeken.</p> <p>In bijlage 7 t/m 11 staan de informatievereisten. Deze worden onder REACH bepaald door de tonnage niveaus (de hoeveelheid van een stof die wordt vervaardigd of geïmporteerd in de EU).</p> <p>Voor stoffen met een tonnage meer dan 1 ton en minder dan 10 ton/jaar: Huid irritatie of corrosie Oogirritatie</p>

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
		<p>Mutageniteit (genmutatie in bacteriën) Acute toxiciteit (oraal)</p> <p>Aanvullend voor stoffen tussen de 10 en 100 ton/jaar: Mutageniteit (cytogenicity en genmutatie) in zoogdiercellen Acute toxiciteit dermaal en inhalatoir Repeated dose toxiciteit (28 dagen) Screening reproductietoxiciteit oxicokinetiek</p> <p>Voor de stoffen tussen de 100 en de 1000 ton: Toxiciteit bij herhaalde toediening (90 dagen) Prenatale ontwikkelingstoxiciteit Giftigheid voor de voortplanting met een generatie</p> <p>Voor de stoffen boven de 1000 ton: Kiemcel mutatie test Toxiciteit bij herhaalde toediening (>12 maanden, met neuro en immuunparameters) Prenatale ontwikkelingstoxiciteit (2e diersoort) Carcinogeniteit</p> <p>Hoewel er in de informatievereisten onder REACH voor sommige eindpunten specifieke <i>in vivo</i> studies vermeld staan, geeft de verordening wel de mogelijkheid om alternatieve testen te gebruiken, wanneer deze wetenschappelijk valide zijn bevonden, en de resultaten bruikbaar zijn voor het doel van classificatie en labeling en/of risicobeoordeling en er voldoende en betrouwbare informatie wordt verstrekt over de gebruikte methode. Ook kan er gebruik gemaakt worden van read-across.</p>

Kader	Referenties	Informatie gevraagd in de verordening/guidance
Gewasbeschermingsmiddelen	Verordening (EG) Nr. 1107/2009 Verordening (EU) Nr. 283/2013 Verordening (EU) Nr. 284/2013	<p>Er mogen geen middelen/werkzame stoffen op de markt gebracht worden die schadelijk zijn voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu.</p> <p>Het gebruik van testmethoden zonder dieren en andere risicobeoordelingsstrategieën moeten worden bevorderd.</p> <p>De dossiers moeten de nodige gegevens bevatten om een ADI, AOEL of ARfD vast te stellen. Werkzame stoffen mogen alleen worden toegepast als ze niet geïdentificeerd kunnen worden als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - categorie 1A carcinogen; - categorie 1A of 1B mutageen; - categorie 1A of 1B reproductie toxisch; - hormoonversturend <p>tenzij de blootstelling aan de stof te verwaarlozen is (geldt dan weer niet voor mutageen). Ook mag de stof niet PBT of vPvB zijn.</p> <p>In Verordeningen 283/2013 en 284/2013 wordt in vivo onderzoek benoemd om de toxiciteit van de werkzame stoffen/middelen te onderzoeken. Er wordt echter ook aangegeven dat in vivo testen alleen uitgevoerd mogen worden als er geen gevalideerde alternatieven voorhanden zijn. Indien aanwezig, zullen deze gecommuniceerd worden in de Official Journal of the European Union.</p>

Referenties

EFSA (2009) Guidance of the Scientific Panel of Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) on the Submission of a Dossier on Food Enzymes for Safety Evaluation by the Scientific Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids. EFSA Journal 1305:1-26. Update 24 May 2013.

EFSA (2010) Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. EFSA Journal 8(6): 1623, 38 pp.

EFSA (2012) Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA panel on food additives and nutrient sources added to Food (ANS). EFSA Journal 10(7): 2760, 60 pp.

EFSA (2016) Guidance on the preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal 14(11):4594, 24 pp.

EFSA (2017) Note for guidance for the preparation of an application for the safety assessment of a substance to be used in plastic food contact materials. EFSA Journal 2008 6(7):21r, 41 pp. Update 23 March 2017.

EG (2004) Verordening (EG) Nr. 1935/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 2004 inzake materialen en voorwerpen bestemd om met levensmiddelen in contact te komen en houdende intrekking van de Richtlijnen 80/590/EEG en 89/109/EEG. L 338/4. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:338:0004:0017:NL:PDF>

EG (2006) Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2006 inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH), tot oprichting van een Europees Agentschap voor chemische stoffen, houdende wijziging van Richtlijn 1999/45/EG en houdende intrekking van Verordening (EEG) nr. 793/93 van de Raad en Verordening (EG) nr. 1488/94 van de Commissie alsmede Richtlijn 76/769/EEG van de Raad en de Richtlijnen 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG en 2000/21/EG van de Commissie. L 396/1. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907&from=EN>

EG (2008) Verordening (EG) Nr. 1331/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 tot vaststelling van een uniforme goedkeuringsprocedure voor levensmiddelenadditieven, voedingsenzymen en levensmiddelenaroma's. L 354/1. Beschikbaar via: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0001:0006:NL:PDF>

EG (2009) Verordening (EG) Nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 21 oktober 2009 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen en tot intrekking van de Richtlijnen 79/117/EEG en 91/414/EEG van de Raad. L 309/1. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:NL:PDF>

EG (2009) Verordening (EG) Nr. 1223/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 30 november 2009 betreffende cosmetische producten. L 342/59. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ%3AL%3A2009%3A342%3A0059%3A0209%3Anl%3APDF>

EU (2011) Verordening (EU) Nr. 234/2011 van de Commissie van 10 maart 2011 ter uitvoering van Verordening (EG) nr. 1331/2008 van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een uniforme goedkeuringsprocedure voor levensmiddelenadditieven, voedingsenzymen en levensmiddelenaroma's. L 64/15. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:064:0015:0024:NL:PDF>

EU (2012) Verordening (EU) Nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2012 betreffende het op de markt aanbieden en het gebruik van biociden. L167/1. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:167:0001:0123:NL:PDF>

EU (2012) Uitvoeringsverordening (EU) Nr. 562/2012 van de Commissie van 27 juni 2012 tot wijziging van Verordening (EU) nr. 234/2011 van de Commissie wat betreft de voor de risicobeoordeling van voedingsenzymen vereiste specifieke gegevens. L 168/21. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0562&from=EN>

EU (2013) Verordening (EU) Nr. 283/2013 van de Commissie van 1 maart 2013 tot vaststelling van de gegevensvereisten voor werkzame stoffen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen. L93/1. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0283&from=EN>

EU (2013) Verordening (EU) Nr. 284/2013 van de Commissie van 1 maart 2013 tot vaststelling van de gegevensvereisten voor gewasbeschermingsmiddelen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen. L 93/85. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0284&from=EN>

EU (2015) Verordening (EU) 2015/2283 van het Europees Parlement en de Raad van 25 november 2015 betreffende nieuwe voedingsmiddelen, tot wijziging van Verordening (EU) nr. 1169/2011 van het Europees Parlement en de Raad en tot intrekking van Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad en Verordening (EG) nr. 1852/2001 van de Commissie. L327/1. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015R2283&from=NL>

SCCS (2019) The SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 10th revision. SCCS/1602/18.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag