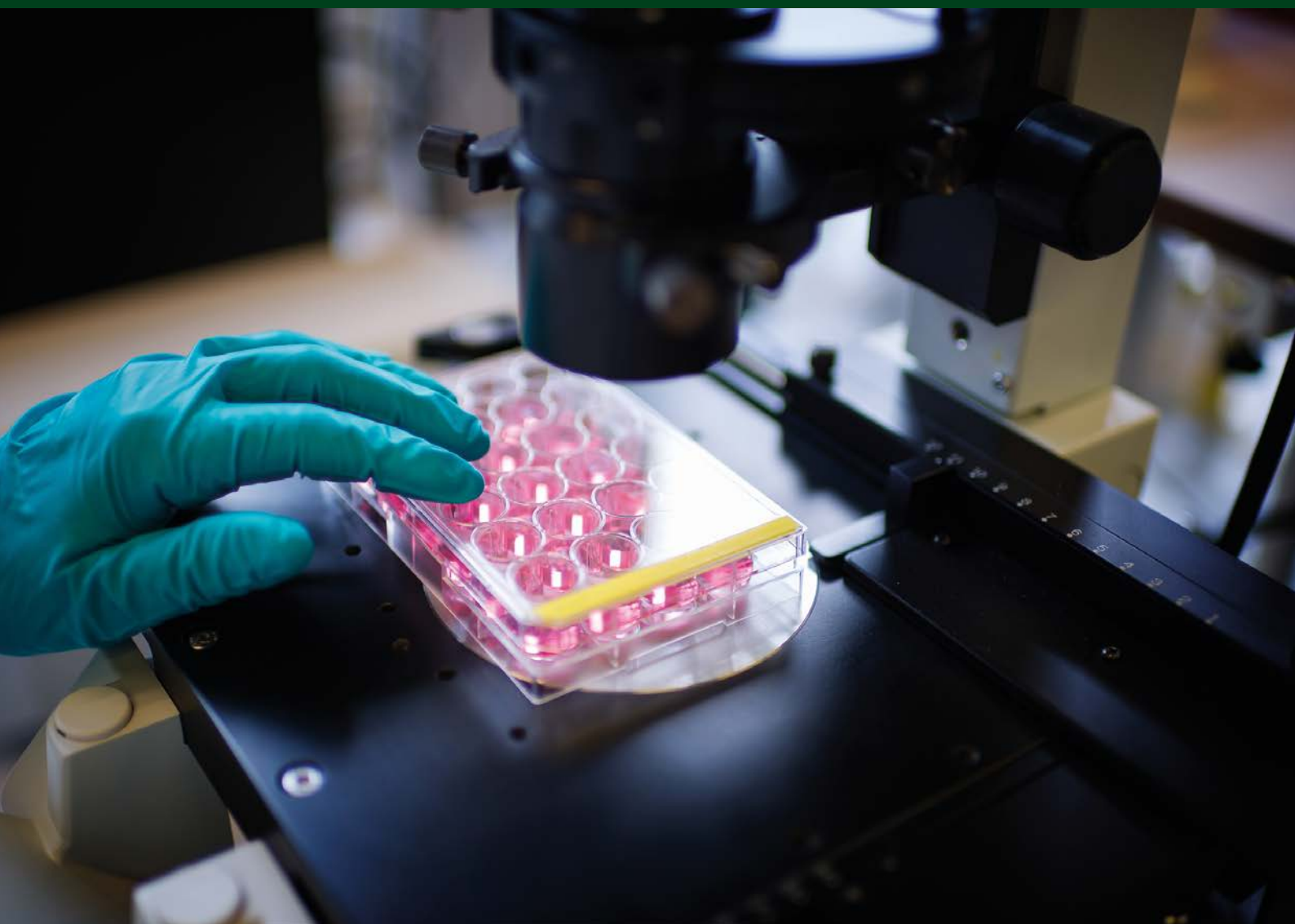




Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

# Landschap New Approach Methodologies (NAMs) *veiligheidsbeoordeling chemische stoffen*



# Inhoud

<b>Inleiding</b>	<b>3</b>
<b>De implementatiepijl stap voor stap</b>	<b>6</b>
Onderzoek en ontwikkeling	6
Validatie	9
Onafhankelijke evaluatie	10
Acceptatie	11
Opname in wettelijke kaders	11
<b>Chemische stoffen wetgeving in de EU</b>	<b>15</b>
<b>Trends</b>	<b>17</b>

# Inleiding

Chemische stoffen moeten veilig zijn voor de gezondheid van mens (consument, en werknemers, etc.) en milieu. Chemische stoffen worden in industriële processen gebruikt. Ook kunnen deze voorkomen in voedsel, zoals toegevoegde stoffen (kleurstoffen, conserveermiddelen) en chemische verontreinigingen (residuen van gewasbeschermingsmiddelen, stoffen die vrijkomen uit voedselcontactmaterialen). Daarnaast worden chemische stoffen gebruikt in of voor de productie van consumentenproducten, zoals in schoonmaakmiddelen, verf, cosmetica en in voorwerpen (kleden, meubels en elektrische apparaten). Om de veiligheid te borgen zijn er verschillende EU-verordeningen en/of Nederlandse wetgevingen hiervoor. Meer informatie over deze wetgevingen en wettelijke kaders kan worden gevonden op de Risico's van Stoffen-website voor [stoffen en producten](#) en [voedsel](#).

Deze wettelijke kaders vragen toxicologische informatie om de veiligheid van stoffen te kunnen beoordelen. De hoeveelheid en soort informatie verschilt tussen de kaders, omdat het om een uiteenlopende groep van stoffen, producten en toepassingen gaat. Over het algemeen geldt binnen een wettelijk kader dat hoe (intrinsiek) gevaarlijker een stof is en/of hoe hoger het marktvolume wordt, hoe meer informatie aangeleverd moet worden ([RIVM, 2020](#)).

De informatie die nodig is voor zo'n veiligheidsbeoordeling komt uit verschillende testen. De informatie uit dergelijke testen kan bijvoorbeeld uitwijzen of een stof irriterend of kankerverwekkend is, dat een stof misschien orgaanschade kan veroorzaken, of dat een stof onschadelijk is. Een deel van deze testen die moeten worden aangeleverd zijn proefdierstudies. In de laatste jaren is er veel aandacht om deze proefdierstudies te vervangen door testen waarvoor geen of minder proefdieren nodig zijn of die minder ongerief veroorzaken (zie bijvoorbeeld de recente [EU resolutie](#) en het [Dierproevenbeleid Rijksoverheid](#)). We noemen dat ook wel 3V: vermindering, verfijning en vervanging van proefdieren. In de context van veiligheidsbeoordeling worden deze 3V methoden New Approach Methodologies (NAMs) genoemd (zie ook: Trends).

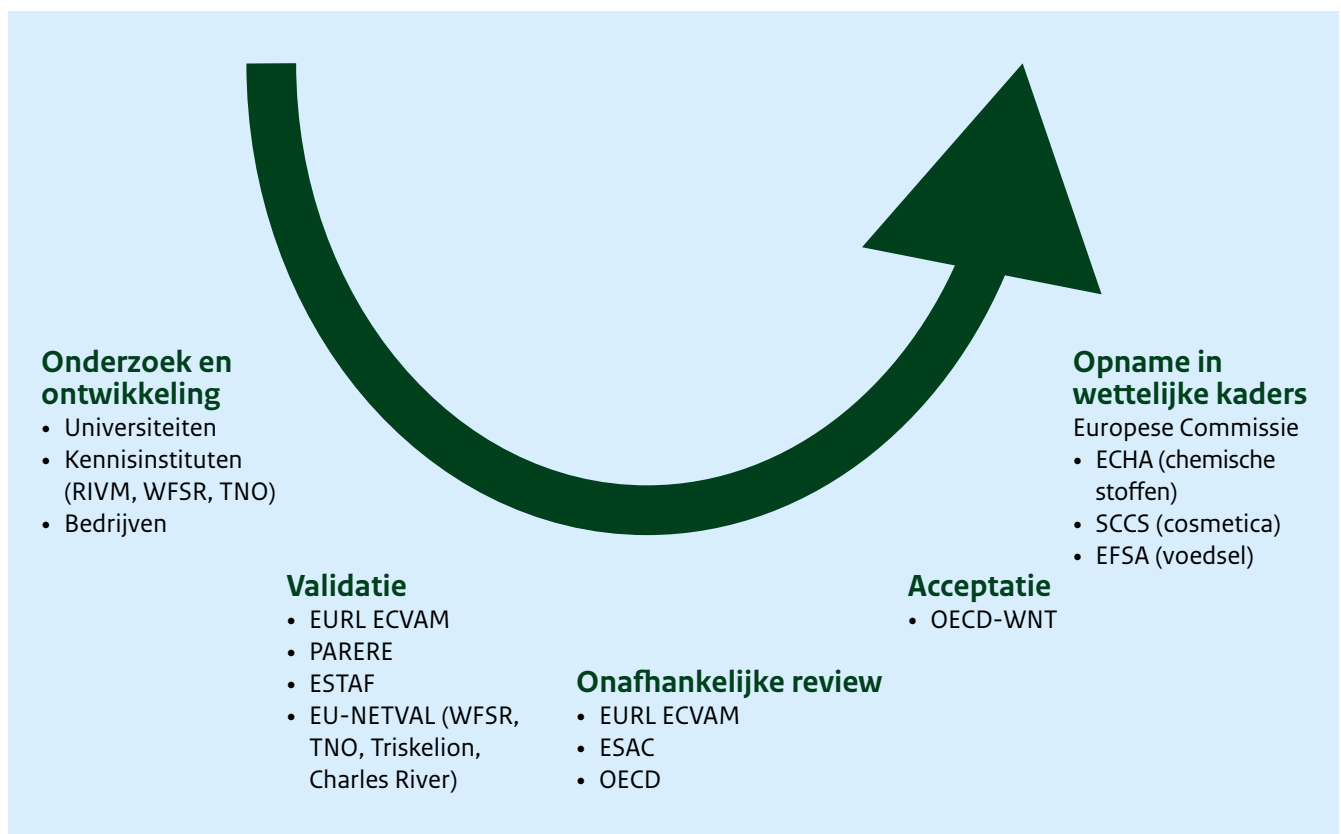
Het implementatietraject van NAMs, zoals afgebeeld in Figuur 1 en toegelicht in Tabel 1, geeft de fases weer die een NAM doorloopt voordat deze geïmplementeerd wordt in de wettelijke beoordelingskaders ([OECD Series on testing and assessment no. 34](#); [Hartung et al, 2004](#); [RIVM, 2020](#)). In elke fase van dit traject zijn verschillende (inter-)nationale organisaties en adviesorganen betrokken. Zij kunnen invloed uitoefenen om de validatie, acceptatie en implementatie van NAMs te stimuleren. Om dit traject zo efficiënt mogelijk te doorlopen is samenwerking en communicatie tussen de verschillende stakeholders in het traject essentieel ([Bos et al, 2020](#); [Knight et al. 2021](#); [Pistollato et al. 2021](#); [Patterson et al. 2021](#)).

Er zijn veel spelers en belanghebbenden (hierna 'stakeholders' genoemd) betrokken bij de implementatie van NAMs. Het doel van dit overzicht van het Landschap NAMs is om een actueel overzicht te geven van wie er betrokken is en welke initiatieven en trends er spelen rondom de implementatie van NAMs in de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen. Inzicht in dit speelveld en de rollen van organisaties zijn een essentiële eerste stap om de implementatie van NAMs te versnellen. Het domein van geneesmiddelen en de effecten van stoffen op het milieu vallen buiten de analyse van dit landschap. Ook wordt niet gekeken naar aspecten die behoren tot risicomanagement en de uiteindelijke besluitvorming rondom veiligheid van chemische stoffen al dan niet op basis van informatie uit NAMs.

De fases van validatie tot aan opname in wet- en regelgeving worden grotendeels doorlopen op internationaal niveau, waar verschillende (internationale) organisaties en adviesorganen betrokken zijn in de advisering en/of besluitvorming. In deze commissies zijn deskundigen uit Nederland actief en kunnen vanuit deze positie invloed uitoefenen om de validatie, acceptatie en implementatie van NAMs te stimuleren.

Voor het maken van dit landschap is het [Landschap 3V-methoden risicobeoordeling chemische stoffen](#) uit 2017 als basis gebruikt. In 2021 zijn in vier rondes 27 experts geïnterviewd van verschillende instellingen en organisaties betrokken bij het implementatietraject van

NAMs. Aan de hand van de input uit deze gesprekken is de vorige versie van het landschap geüpdatet en uitgebreid met projecten, financieringsbronnen, trends en (informele) overleggroepen en commissies.



Figuur 1. Implementatietraject NAMs. Dit traject beschrijft de fases die een nieuwe NAM doorloopt van ontwikkeling tot aan implementatie in wettelijke kaders (gebaseerd op [RIVM, 2017](#) en [RIVM, 2013](#)).

**Tabel 1.** Toelichting van fases in het implementatietraject.

Fase	Toelichting
<b>Onderzoek en ontwikkeling</b>	Deze fase betreft de ontwikkeling van NAMs, onder andere de ontwikkeling van <i>in silico</i> en <i>in vitro</i> testen voor het vaststellen van toxiciteit van stoffen en van kinetiek (ADME/TK), en modellen en statistische tools die nodig zijn voor de interpretatie van de resultaten. Wetenschappelijk onderzoek gericht op het ontrafelen van mechanismen kan ook bijdragen aan de ontwikkeling van Adverse Outcome Pathways (AOPs). Deze kennis kan toegepast worden om testmethoden en -strategieën te ontwikkelen die gebaseerd zijn op deze mechanismen.
<b>Validatie</b>	Het valideren van een NAM is een flexibel proces waarbij de betrouwbaarheid en relevantie van de testmethode moet worden aangetoond voor een specifiek doel. Validatie kan zowel op prospectieve als retrospectieve wijze worden gedaan. Regulatorische acceptatie heeft een hogere slagingskans als deze studies worden uitgevoerd volgens de principes geformuleerd door de OECD (Series on testing and assessment <a href="#">no. 34</a> , <a href="#">no. 211</a> , <a href="#">no. 286</a> ) en de <a href="#">modulaire benadering</a> van EURL ECVAM. De <a href="#">Tracking System for Alternative methods towards Regulatory acceptance</a> (TSAR) database bevat alle testen die in het proces van validatie zitten bij een van de validatiecentra. De <a href="#">EURL ECVAM DataBase service on advanced and Alternative Methods</a> (DB-ALM) bevat alle testmethoden die zijn gevalideerd door EURL ECVAM. <i>In silico</i> modellen, zoals read-across, (Q)SAR en PBK modellen, worden niet volgens deze principes gevalideerd. Voor de laatste twee modellen heeft de OECD criteria opgesteld waarmee de betrouwbaarheid en relevantie kan worden beoordeeld (QSAR: Series on testing and assessment <a href="#">no. 49</a> , <a href="#">no. 69</a> ; PBK: <a href="#">no. 331</a> ).
<b>Prospectieve validatie</b>	Prospectieve validatiestudies worden uitgevoerd voor nieuw ontwikkelde testmethoden of -strategieën, waarbij deze technisch gevalideerd wordt op relevantie en betrouwbaarheid. De betrouwbaarheid wordt gebaseerd op de reproduceerbaarheid binnen en tussen labs, de relevantie op het toxische effect dat wordt bepaald, het regulatorische doel waar de test voor kan worden gebruikt, inzicht in beperkingen en voordelen, toepassingsdomein (voor welke klassen van stoffen is de test wel of niet geschikt) en de voorspellende waarde (accuraatheid, gevoeligheid en specificiteit).
<b>Retrospectieve validatie</b>	Retrospectieve validatie van testmethoden of -strategieën wordt uitgevoerd op basis van bestaande gegevens. Deze worden geëvalueerd om de relevantie en betrouwbaarheid vast te stellen.
<b>Onafhankelijke evaluatie</b>	Na de afronding van de formele validatiestudie (extern of via een van de validatiecentra) worden de resultaten volgens vastgestelde criteria geëvalueerd door een onafhankelijk adviesorgaan, zoals de <a href="#">EURL ECVAM Scientific Advisory Committee</a> (ESAC). Aspecten als nauwkeurigheid, reproduceerbaarheid en het toepassingsdomein van een testmethode worden beoordeeld. Ook wordt beoordeeld of een testmethode gegevens genereert die geschikt zijn voor de beoordeling van de gevaren en risico's voor mens of milieu van chemische stoffen. EURL ECVAM kan eventueel o.b.v. de ESAC opinie een aanbeveling schrijven voor een testmethode waar iedereen op mag reageren in een publieke consultatieronde. ECVAM publiceert, met toestemming van het JRC, de ESAC opinie en eventuele aanbeveling in de <a href="#">JRC repository</a> . Een onafhankelijke evaluatie kan ook gedaan worden door een peer-review panel via de OECD, of door andere (internationale) validatie organen.

Fase	Toelichting
<b>Acceptatie</b>	Dit betreft de formele acceptatie van een testrichtlijn door de OECD of Europese Unie in hun testrichtlijnenprogramma. OECD-testrichtlijnen zijn geharmoniseerde en internationaal afgestemde testmethoden en -strategieën die kunnen worden gebruikt voor het testen, evalueren en managen van chemische stoffen. De OECD-testrichtlijnen vallen onder 'mutual acceptance of data' (MAD). Dit betekent dat een studie die in een OECD lidstaat is uitgevoerd onder good laboratory practices (GLP) volgens de testrichtlijn, in alle andere lidstaten geaccepteerd wordt. Hierdoor wordt duplicaat testen van stoffen voorkomen. De EU-verordening voor testmethoden ( <a href="#">EC 440/2008</a> ) beschrijft geharmoniseerde en geaccepteerde methoden die binnen de EU-wetgevingen (o.a. REACH, Cosmetics Verordening) worden gebruikt. Er is sprake van nauwe interactie met het <a href="#">OECD-testrichtlijnenprogramma</a> om wereldwijde harmonisatie te waarborgen. Dit betekent dat na goedkeuring van een testrichtlijn door de OECD deze veelal ook wordt opgenomen in de EU-verordening voor testmethoden.
<b>Opname van testrichtlijnen in wettelijke kaders</b>	Het opnemen van testrichtlijnen in wettelijke kaders op EU niveau gaat via de Europese Commissie en het Europees Parlement. Advies over opname van testrichtlijnen in de regelgeving op EU-niveau wordt gedaan door European Chemicals Agency (ECHA), European Food Safety Authority (EFSA) en de Scientific Committee for Consumer Safety (SCCS).

## De implementatiepijl stap voor stap

### Onderzoek en ontwikkeling

Er wordt internationaal veel onderzoek naar en ontwikkeling van NAMs gedaan voor de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen. In Nederland werken verschillende instellingen hieraan, o.a. kennisinstellingen, universiteiten, hogescholen en het bedrijfsleven. Financiering van onderzoek gericht op NAMs in Nederland komt o.a. vanuit verschillende ministeries, nationale financieringsprogramma's, bedrijfsleven en stichtingen. Daarnaast wordt vanuit het Europese kaderprogramma onderzoek gefinancierd in het EU Horizon 2020 programma (Tabel 2).

Er worden momenteel verschillende nationale en internationale projecten, met een specifiek doel voor onderzoek en ontwikkeling van NAMs voor de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen gecoördineerd of eraan deelgenomen door Nederlandse instellingen (Tabel 3). Er is onderzoek dat specifiek gericht is op de ontwikkeling van NAMs om proefdieren die gebruikt worden in testmethoden voor specifieke eindpunten, te verminderen of te vervangen. Ook is er onderzoek waarin testmethoden en -strategieën

worden opgezet voor eindpunten, zoals voor hormoonverstoring, of voor bepaalde typen stoffen, zoals nanomaterialen, waarvoor nog geen (goede) testmethoden bestaan.

Hier worden ook veel, maar niet alleen, NAMs voor ontwikkeld. Daarnaast worden er op veel plaatsen innovatieve technologieën ontwikkeld die niet altijd primair als doel hebben om dierproeven te verminderen of te vervangen, maar die ontwikkeld worden om de biologie en fysiologie van de mens beter te benaderen, zoals organ-on-chip modellen. Deze modellen kunnen mogelijk ook voor andere doeleinden, zoals de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen worden toegepast. Zowel de inzet op onderzoek en ontwikkeling van NAMs als innovatieve technologieën dragen eraan bij dat in de toekomst mogelijk minder dierproeven uitgevoerd hoeven te worden.

Het [EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing](#) (EURL ECVAM) publiceert elk jaar een overzicht met daarin informatie over de voortgang van grote onderzoeksprojecten in de EU ([EURL ECVAM Status Report 2021](#)).

**Nederlandse instellingen en organisaties die bijdragen aan onderzoek en ontwikkeling van NAMs en innovatieve technologieën:**

RIVM, TNO, Wageningen Food Safety Research (WFSR), universiteiten, hogescholen, (biotechnologische) bedrijven, ministeries (o.a. VWS, LNV) en inspecties (NVWA), nationale financieringsprogramma's en stichtingen.

**Tabel 2.** Overzicht van enkele financieringsprogramma's voor onderzoek naar NAMs.

Naam financieringsprogramma's	Instellingen / organisatie	Overzicht lopende projecten
<i>Nationaal</i>		
Meer Kennis met Minder Proefdieren (MKMD)	ZonMw	<a href="https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/fundamenteel-onderzoek/programmas/programma-detail/meer-kennis-met-minder-dieren/projecten/">https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/fundamenteel-onderzoek/programmas/programma-detail/meer-kennis-met-minder-dieren/projecten/</a>
Nationale wetenschapsagenda (NWA)	NWO	<a href="https://www.nwo.nl/projecten">https://www.nwo.nl/projecten</a>
Humane meetmodellen	Samenwerkende Gezondheidsfondsen	<a href="https://www.gezondheidsfondsen.nl/humane-meetmodellen/">https://www.gezondheidsfondsen.nl/humane-meetmodellen/</a>
-	Stichting Proefdiervrij	<a href="https://proefdiervrij.nl/onze-projecten">https://proefdiervrij.nl/onze-projecten</a>
<i>Internationaal</i>		
Horizon 2020 / Horizon Europe	Europese Unie	<a href="https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-sections-projects">https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-sections-projects</a> <a href="https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en">https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en</a>
Long-Range Research Initiative (LRI)	CEFIC	<a href="http://cefic-lri.org/projects/">http://cefic-lri.org/projects/</a>
Long Range Science Strategy (LRSS)	Cosmetics Europe	<a href="https://www.lrsscsmeticseurope.eu/lrss-projects-and-research/">https://www.lrsscsmeticseurope.eu/lrss-projects-and-research/</a>
Crack-IT	NC3Rs	<a href="https://nc3rs.org.uk/crackit/view-challenges">https://nc3rs.org.uk/crackit/view-challenges</a>
-	EPAA	<a href="https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/european-partnership-alternative-approaches-animal-testing/project-platform_en">https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/european-partnership-alternative-approaches-animal-testing/project-platform_en</a>



**Tabel 3.** Overzicht van enkele nationale en internationale projecten die als specifiek doel hebben om NAMs te ontwikkelen waaraan Nederlandse organisaties deelnemen en/of een coördinerende rol hebben.

Naam project	Looptijd	Korte beschrijving	Coördinerende NL organisaties <sup>a</sup>
<a href="#">VHP4Safety</a>	2021-2026	Dit project heeft als doel om een virtueel platform van de mens te ontwikkelen om schadelijke effecten van chemicaliën en medicijnen beter te kunnen voorspellen. Dit wordt gedaan op basis van een holistische en interdisciplinaire aanpak waarmee de transitie van dierproeven naar innovatieve methoden zal worden versneld.	RIVM, UU-IRAS, HU
<a href="#">EU-ToxRisk</a>	2016-2022	De visie van EU-ToxRisk is om de chemische veiligheidsbeoordeling te verschuiven van 'black box'-dierproeven naar methodes die gebaseerd zijn op humaan biologische reacties en oorzaak-gevolg verbanden van schadelijke effecten te begrijpen. Ontwikkelingen op het gebied van celbiologie, omics-technologieën, systeembioïogie en computermodellering zullen in dit project geïntegreerd worden om de complexe keten van chemische blootstelling tot schadelijke effecten in kaart te brengen.	UL-LACDR
<a href="#">ASPIS cluster</a>	2021-2026	Dit is een cluster van de drie Horizon2020 projecten RISK-HUNT3R, ONTOX, en PrecisionTox. Deze projecten hebben als doelstelling om de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen te verbeteren zonder gebruik te maken van proefdier testen. Nederlandse universiteiten zijn betrokken bij RISK-HUNT3R en ONTOX.	UL-LACDR, UU-IRAS, HU, RIVM
PANORAMIX	2021-2026	PANORAMIX heeft als doel om een webinterface op te zetten voor het bepalen van risico's van chemische mengsels door middel van gedefinieerde <i>in vitro</i> testwaarden die direct kunnen worden gemeten in water, voedsel en bloed. Dit wordt gedaan d.m.v. mengselmodellering, casestudies en experimentele data. Zo kan worden bepaald wanneer blootstelling aan mengsels een gevaar voor de gezondheid vormt.	VU

<sup>a</sup> UU-IRAS: Utrecht Universiteit – Institute for Risk Assessment Sciences, UL-LACDR: Universiteit Leiden – Leiden Academic Centre for Drug Research, HU: Hogeschool Utrecht, VU: Vrij Universiteit Amsterdam, UM: Universiteit Maastricht, UL: Universiteit Leiden, UU: Utrecht Universiteit, WUR: Wageningen University & Research, Radboudumc: Radboud Universitair Medisch Centrum, KWR: KWR Water Research.



Naam project	Looptijd	Korte beschrijving	Coördinerende NL organisaties <sup>a</sup>
<a href="#">Eurion cluster</a>	2019-2024	Het EURION cluster is een verzameling van acht onderzoeksprojecten om hormoonverstorende stoffen in kaart te brengen met nieuwe testmethoden en strategieën. FREIA, GOLIATH, ENDpoiNTS en ScreenED worden vanuit Nederland gecoördineerd.	VU, UU-IRAS, UM
<a href="#">PARC</a>	2021-2026	PARC is een EU-breed onderzoeks- en innovatieprogramma om nieuwe kennis, methodes, netwerken en vaardigheden op het gebied van de chemische veiligheidsbeoordeling in risicobeoordeling en -management te bevorderen. Dit project zal de transitie naar 'next-generation risk assessment' (NGRA) faciliteren om zo de menselijke gezondheid en het milieu beter te beschermen, in overeenstemming met de Green Deal van de EU.	RIVM, WFSR, TNO, UL, UU, WUR, Radboudumc, VU, KWR

<sup>a</sup> UU-IRAS: Utrecht Universiteit – Institute for Risk Assessment Sciences, UL-LACDR: Universiteit Leiden – Leiden Academic Centre for Drug Research, HU: Hogeschool Utrecht, VU: Vrij Universiteit Amsterdam, UM: Universiteit Maastricht, UL: Universiteit Leiden, UU: Utrecht Universiteit, Radboudumc: Radboud Universitair Medisch Centrum, KWR: KWR Water Research.

## Validatie

Validatie is een flexibel proces waarmee de betrouwbaarheid, reproduceerbaarheid en relevantie van een NAM voor een bepaald doel moet worden aangetoond. Er zijn principes voor validatie opgesteld door [OECD](#) en [EURL ECVAM](#). Er zijn echter geen gedetailleerde voorschriften of regels voor validatiestudies, maar ervaringen over het valideren van NAMs staan wel [beschreven](#). Voor nieuwe test-methoden kunnen validatiestudies uitgevoerd worden op initiatief van ontwikkelaars en eindgebruikers binnen één of meerdere laboratoria. Ook kan er, in Europa, een validatiestudie gecoördineerd worden vanuit [EURL ECVAM](#), het referentie-laboratorium van de Europese Commissie (onder de DG Joint Reseach Centre (JRC)) voor alternatieven voor dierproeven (zie ook: [2010/63/EU](#)). EURL ECVAM publiceert elk jaar een overzicht met daarin informatie over de voortgang van de ontwikkeling, validatie en regulatoire toepassing van NAMs ([EURL ECVAM Status Report 2021](#)). EURL ECVAM heeft verschillende adviesorganen (PARERE,

ESTAF) die ingezet worden om de regulatoire relevantie en de relevantie voor eindgebruikers van nieuwe testmethodes te beoordelen (Tabel 4). In de Verenigde Staten heeft het National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) ook een mandaat om validaties uit te zetten of te beoordelen. Nationale validatiecentra in Canada, Japan, China, Brazilië en Korea dragen hier aan bij. Samen met EURL ECVAM zijn ze verenigd in ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods). ECVAM coördineert de meeste validatiestudies van NAMs in de EU. Uiteindelijk kunnen gevalideerde methoden worden voorgelegd aan de OECD om een testmethode internationaal vast te leggen voor een specifieke toepassing.

### **Nederlandse instellingen en organisaties actief in internationale gremia betrokken bij validatie:**

Ministerie van LNV, RIVM, TNO, Triskelion BV, Charles River Laboratories Den Bosch BV (CRL) en WFSR.

**Tabel 4.** Overzicht van advies- en consultatiecommissies van EURL ECVAM.

Naam	Korte omschrijving	NL instellingen / organisaties
<b>EURL ECVAM's Preliminary Assessment of Regulatory Relevance (PARERE)</b>	Het PARERE netwerk is opgericht in het kader van de EU-wetgeving over de bescherming van dieren die worden gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden (2010/63/EU). Het netwerk bestaat uit afgevaardigden van lidstaten en Europese Agentschappen (EFSA, ECHA, EMA) en -comités (SCCS, SCHEER). Elke lidstaat heeft een 'focal point' aangesteld die vertegenwoordigd is in dit netwerk, in Nederland belegd bij het RIVM. Dit netwerk geeft EURL ECVAM advies over de regulatoire relevantie en toepasbaarheid van testmethoden voorafgaand aan de validatie. Ook wordt het netwerk geconsulteerd als EURL ECVAM een aanbeveling schrijft over een gevalideerde testmethode.	RIVM
<b>ECVAM Stakeholder Forum (ESTAF)</b>	Het ESTAF bestaat uit Europese vertegenwoordigers van de industrie, wetenschappelijke federaties en internationale dierenwelzijn organisaties. Dit forum representeert de verschillende belanghebbenden rondom dit onderwerp. Dit forum geeft EURL ECVAM advies over de relevantie en toepasbaarheid voor eindgebruikers van testmethoden voorafgaand aan de validatie. Ook wordt het forum geconsulteerd als EURL ECVAM een aanbeveling schrijft over een gevalideerde testmethode.	<i>Niet van toepassing omdat dit EU stakeholders zijn</i>
<b>European Union Network of Reference Laboratories for the Validation of Alternative Methods (EU NETVAL)</b>	EU NETVAL is een netwerk van referentielaboratoria die de Europese Commissie ondersteunen bij de uitvoering van validatiestudies. EURL ECVAM coördineert dit netwerk en selecteert referentielabs voor de uitvoering van validatiestudies. In Nederland is het ministerie van LNV verantwoordelijk voor de implementatie van de 2010/63/EU-verordening voor de bescherming van dieren voor wetenschappelijke doeleinden, en selecteert met EURL ECVAM de referentielabs voor Nederland.	WFSR, TNO en Triskelion BV, CRL BV, LNV
<b>EURL ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC)</b>	De ESAC is een onafhankelijke comité die de wetenschappelijke kwaliteit van de validatiestudies evalueert. De ESAC geeft advies aan EURL ECVAM en deze adviezen vormen de basis van de aanbevelingen van EURL ECVAM over gevalideerde testen, indien EURL ECVAM die geeft naast de opinie van de ESAC.	-*

\* Experts zitten hier op persoonlijke titel, niet namens hun organisatie.

### Onafhankelijke evaluatie

Wanneer een validatiestudie is afgerond kan deze worden aangeboden aan een onafhankelijk panel voor een wetenschappelijke evaluatie. De onafhankelijke evaluatie van gevalideerde testmethoden gebeurt onder andere bij EURL ECVAM door ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee) of een ander (inter)nationaal validatiecentrum (zie Tabel 4

onder Validatie. ESAC brengt dan een opinie uit die terug te vinden is in de [JRC repository](#). Wanneer EURL ECVAM het nodig acht, kan deze partij nog een aanbeveling schrijven op basis van de evaluatie van EURL ECVAM zelf, de ESAC opinie en inbreng van ESTAF, PARERE, internationale organisaties (ICATM), publieke consultatie en de indiener zelf. Voor het opstellen van een OECD testrichtlijn, worden

de opinie en eventuele aanbeveling ingediend bij de OECD voor een beoordeling door de Working party of National Coordinators van het OECD testrichtlijn programma (OECD-WNT) (zie Acceptatie).

Doorgaans stelt de OECD een ad-hoc expert groep samen die de methoden beoordeelt volgens de [OECD-criteria](#). Er is veel interactie en afstemming tussen de verschillende organisaties. Binnen het '[Environmental Health and Safety \(EHS\) programma](#)' wordt gewerkt aan geharmoniseerde en internationaal afgestemde methoden en strategieën die kunnen worden gebruikt voor het testen, evalueren en managen van chemische stoffen.

#### **Nederlandse instellingen en organisaties:**

Het nationaal coördinatorschap van het OECD-testrichtlijnen programma (WNT) in Nederland is bij het RIVM belegd. Deze coördinator consulteert en informeert deskundigen binnen Nederland (o.a. TNO, WFSR, Ctgb, RIVM, universiteiten en contractlaboratoria) als er nieuwe of aangepaste testmethoden worden ingediend binnen het testrichtlijnen programma. Deze coördinator vertegenwoordigt tevens Nederland in het PARERE-netwerk van EURL ECVAM.

#### **Acceptatie**

Acceptatie betekent dat een testmethode wordt geaccepteerd als testrichtlijn door de OECD of de EU. Een OECD-testrichtlijn moet aan een aantal criteria voldoen, zoals het vrij beschikbaar stellen van het protocol van de testmethode in het publieke domein ([OECD Series on testing and assessment no. 34](#)). Bij de OECD is de OECD-WNT, waarin de nationaal coördinatoren van alle lidstaten in vertegenwoordigd zijn, verantwoordelijk voor het vaststellen van testrichtlijnen. De OECD-testrichtlijnen omschrijven internationaal geaccepteerde testmethoden die worden toegepast voor regulatoire veiligheidstesten die nodig zijn voor notificatie en registratie van chemische stoffen. Een testmethode hoeft niet per se eerst voorgelegd te worden bij de OECD om opgenomen te worden in wet- en regelgeving in de EU, maar dit gebeurt meestal wel. Een testmethode hoeft ook niet per definitie de stappen van validatie via een validatiecentrum zoals EURL ECVAM en/of ESAC te volgen om aangeboden te worden bij de OECD, maar dit gebeurt vaak wel. De OECD toetst de testmethode aan de principes zoals uiteengezet onder validatie.

Na goedkeuring door de OECD-WNT worden de methoden uiteindelijk definitief vastgesteld door de 'Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology' van het EHS-programma. Een uitgebreid overzicht van de verschillende werkgroepen van de EHS is te vinden op de [website van de OECD](#).

Er is veel aandacht voor NAMs in verschillende OECD-werkgroepen, o.a. gericht op ontwikkelen en evalueren van *in silico* tools (bijv. (Q)SARs), *in vitro* assays en geïntegreerde teststrategieën en het faciliteren van de ontwikkeling van adverse outcome pathways (AOPs), bijvoorbeeld in de Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) en OECD IATA werkgroepen.

#### **Nederlandse instellingen en organisaties:**

Ministerie van IenW (met andere departementen (VWS en LNV) en uitvoeringsorganisaties zoals Bureau REACH en Ctgb), RIVM/Bureau REACH (nationaal coördinator).

#### **Opname in wettelijke kaders**

Dit betreft de formele opname van testrichtlijnen in de regelgeving. In de EU worden testrichtlijnen overgenomen in de [EU-verordening voor testmethoden](#) (EC 440/2008). In sommige gevallen is de regelgeving minder specifiek en beschrijft deze enkel welke toxicologische eindpunten bepaald moeten worden. De Europese Agentschappen ECHA en EFSA zijn verantwoordelijk voor de implementatie van de wetgeving wat betreft respectievelijk chemicaliën en voeding. ECHA en EFSA stellen richtsnoeren op voor het uitvoeren van een veiligheidsbeoordeling, o.a. voor het gebruik van nieuwe testmethode in Europese richtlijnen en regelgeving. Deze Europese Agentschappen hebben verschillende werkgroepen, panels en comités, samengesteld uit wetenschappelijke experts die hier op persoonlijke titel of namens een organisatie plaatsnemen.

Adviescommissies binnen ECHA, EFSA of de SCCS zelf spelen een belangrijke adviserende rol in het implementatietraject van NAMs, maar hebben geen mandaat in de uiteindelijke beslissing over het wel of niet toelaten van nieuwe testmethoden. De adviescommissies werken vaak aan wetenschappelijke opinies of adviezen, zoals bijvoorbeeld NAMs, die zij opstellen voor de Europese Commissie die ertoe kunnen leiden dat de wet- of regelgeving wordt aangepast. De besliscommissies bestaan uit afgevaardigden van lidstaten waar op basis van de adviezen afstemming plaatsvindt en waar besluiten worden genomen. De verschillende advies- en besliscommissies per wettelijke kader staan in Tabel 5.

De Europese Agentschappen kunnen ook data van NAMs en andere methodes gebruiken die nog niet zijn opgenomen in een OECD-testrichtlijn, al gebeurt dit nu nog heel beperkt. Een NAM hoeft dus niet alle stappen langs de implementatiepijl gevolgd te hebben om gebruikt te worden in veiligheidsbeoordeling. Echter, het gebruik van niet (volledig) gevalideerde testmethoden in de veiligheidsbeoordeling moet per geval worden bekeken binnen de wettelijke kaders tijdens de besluitvorming.

### Nederlandse instellingen en organisaties

- in besliscommissies: Ministeries van IenW, LNV en VWS (met ondersteuning van Ctgb Bureau REACH en RIVM).

- in adviescommissies: Ministeries van IenW en VWS, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit – Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (NVWA-BuRO), Ctgb, Bureau REACH, RIVM, TNO, Wageningen University & Research (WUR), Wageningen Food Safety Research (WFSR), Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

**Tabel 5.** Overzicht van Europese comités en werkgroepen gerelateerd aan veiligheidsbeoordeling en/of wet- en regelgeving voor chemische stoffen, relevant voor implementatie van NAMs.

Wettelijk kader	Commissie	Korte omschrijving	NL organisaties
Registratie, Evaluatie, Autorisatie en restrictie van Chemische stoffen (REACH) & Classification, Labelling and Packaging (CLP)	Competent Authorities for REACH and CLP (CARACAL) <sup>a</sup>	CARACAL bestaat uit afgevaardigden van de competente autoriteiten van lidstaten voor REACH en CLP. Hier vinden o.a. voorbereidingen om de wetgeving aan te passen plaats. CARACAL adviseert de EC (DG GROW and DG ENVI).	IenW, VWS, Bureau REACH <sup>+</sup>
	ECHA Member State Committee (MSC) <sup>b</sup>	Dit comité is betrokken bij verschillende REACH evaluatieprocessen, zoals dossierbeoordeling, testvoorstellen, stofevaluatie en voorstellen voor identificatie en prioritering van zeer ernstige zorgstoffen. Op basis van unanimitéit worden besluiten genomen. Hier vindt afstemming plaats tussen de lidstaten en ECHA. Een centrale taak van het MSC is om samen met ECHA vast te stellen welke informatie door industrie moet worden aangeleverd en welke testmethoden moeten worden gebruikt.	IenW, Bureau REACH <sup>+</sup>
	Risk Assessment Committee (RAC) <sup>a</sup>	RAC is een wetenschappelijk comité dat advies geeft aan de Commissie over risico's van chemische stoffen voor de gezondheid van mens en milieu. RAC stelt opinies op over voorstellen voor geharmoniseerde classificatie en labelling onder CLP, over Annex XV Restrictie dossiers en over autorisatieverzoeken van de industrie voor zeer ernstige zorgstoffen op bijlage XIV van REACH. Daarnaast stelt RAC in opdracht van de Commissie voor bepaalde stoffen indicatieve grenswaarden voor de blootstelling op de werkplek vast en geeft het op ad hoc basis advies op verzoek van ECHA.	RIVM*
	REACH Committee <sup>b</sup>	Comité bestaande uit afgevaardigden van competente autoriteiten vanuit de lidstaten. Hier vindt besluitvorming over REACH en CLP volgens comitologie plaats (aanpassing van de Annexen in REACH en CLP en verlenen van autorisaties).	IenW, VWS, Bureau REACH <sup>+</sup>

Wettelijk kader	Commissie	Korte omschrijving	NL organisaties
<b>Biociden</b>	<i>ECHA Committee for Biocides (BPC)<sup>a</sup></i>	Het BPC stelt adviezen van ECHA op met betrekking tot verschillende procedures onder de Biociden-verordening. De definitieve besluiten worden door de EC genomen. BPC is betrokken bij discussies over de informatie vereisten en evalueert nieuw ontwikkelde richtlijnen.	Ctgb
<b>EFSA breed (EFSA remit)</b>	<i>EFSA Advisory Forum<sup>a</sup></i>	Het Advisory Forum bestaat uit vertegenwoordigers van de voedselautoriteiten uit alle EU-lidstaten. Dit Forum adviseert EFSA over wetenschappelijke zaken, prioriteiten en opkomende risico's. Nederland wordt vertegenwoordigd door de directeur van NVWA-BuRO.	NVWA-BuRO
<b>EFSA breed (EFSA remit)</b>	<i>EFSA Scientific Committee (SC)<sup>a</sup></i>	EFSA SC ontwikkelt geharmoniseerde richtlijnen, o.a. over NAMs, voor de risicobeoordeling in de wetenschappelijke panels voor gebieden waar nog geen EU brede methoden voor beschikbaar zijn (bv. Read-across, TTC benadering, nanomaterialen). Ook voert ze soms risicobeoordelingen uit voor stoffen die in het domein van meerdere wetenschappelijke panels vallen. Dit horizontale comité zorgt voor wetenschappelijke ondersteuning van het mandaat van EFSA. EFSA krijgt mandaten van SCoPAFF en adviseert de EC (DG SANTE), het Europees Parlement (ENVI committee) en lidstaten.	
<b>Gewasbeschermingsmiddelen</b>	<i>EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR)<sup>a</sup></i>	Het PPR panel geeft o.a. wetenschappelijk advies over de risicobeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen, inclusief de ontwikkeling van nieuwe methodieken voor de risicobeoordeling. De uiteindelijke markttoelating wordt per lidstaat uitgevoerd, in Nederland is Ctgb hiervoor het bevoegd gezag.	RIVM*, WUR*
<b>Nieuwe voedingsmiddelen en gezondheidsclaims</b>	<i>EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA)<sup>a</sup></i>	Het NDA panel maakt risicobeoordelingen voor novel foods en beoordeelt gezondheidsclaims.	NVWA-BuRO*
<b>Voedselcontactmaterialen en agentia om voeding te verbeteren</b>	<i>EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP)<sup>a</sup></i>	Het CEP panel doet de risicobeoordeling van voedselcontactmaterialen, agentia om voedsel te verbeteren en processen die hieraan gerelateerd zijn.	RIVM*
	<i>EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF)<sup>a</sup></i>	Het FAF panel richt zich op de risicobeoordeling van chemische stoffen die zijn toegevoegd aan voedsel. Dit zijn vooral stoffen die beoordeeld worden door EFSA voor ze te EU markt op mogen.	TNO*, RIVM*
<b>Additieven voor diervoeders</b>	<i>EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP)<sup>a</sup></i>	Het FEEDAP panel beoordeelt de veiligheid en/of werkzaamheid van additieven en stoffen in diervoeders voor de betreffende diersoort, gebruiker, consument en het milieu.	^

Wettelijk kader	Commissie	Korte omschrijving	NL organisaties
<b>Contaminanten</b>	<i>EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)<sup>a</sup></i>	Het CONTAM panel brengt wetenschappelijk advies uit over contaminanten in de voedselketen en ongewenste stoffen zoals natuurlijke toxische stoffen, mycotoxinen en residuen van niet-toegelaten stoffen.	WFSR <sup>*</sup>
<b>Besliscommissie voor planten, dieren, voeding en diervoeders</b>	<i>EC Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed (SCoPAFF)<sup>a</sup></i>	Dit comité is essentieel voor het waarborgen dat de maatregelen van de EC voor veiligheid van voedsel en diervoeders en gezondheid en welzijn van dieren en gezondheid van planten praktisch en effectief is. Deze besliscommissie bestaat uit verschillende subcommissies. Het mandaat van deze commissies betreft de volledige keten van voedselvoorziening. SCoPAFF geeft EFSA het mandaat voor risicobeoordeling. Ctgb en RIVM geven advies aan LNV en VWS. SZW levert input aan LNV en VWS.	LNV, VWS, Ctgb <sup>+</sup> , RIVM <sup>+</sup>
<b>Cosmetica</b>	<i>Scientific Committee for Consumer Safety (SCCS)<sup>a</sup></i>	De SCCS beoordeelt de veiligheid van non-food consumentenproducten (o.a. cosmetica ingrediënten). SCCS geeft in haar Notes of Guidance advies welke testmethoden gebruikt kunnen worden voor deze risicobeoordeling. Ze is onderdeel van DG SANTE en krijgen mandaten van DG GROW.	LNV, VWS, Ctgb <sup>+</sup> , RIVM <sup>+</sup>
	<i>SCCS Working group on cosmetic ingredients<sup>a</sup></i>	Deze werkgroep doet de veiligheidsbeoordeling van cosmetische ingrediënten.	RIVM <sup>*</sup> , UMCG <sup>*</sup>
	<i>SCCS Working group on nanomaterials in cosmetic products<sup>a</sup></i>	Deze werkgroep doet de veiligheidsbeoordeling van nanomaterialen in cosmetische producten.	RIVM <sup>*</sup> , UMCG <sup>*</sup>
	<i>SCCS Working group on methodology<sup>a</sup></i>	Deze werkgroep houdt zich bezig met het bekijken van nieuwe, vooral proefdier vrije, testmethoden. Deze nieuwe methoden kunnen worden gepresenteerd door externe experts uit de wetenschap of industrie. De werkgroep schrijft ongeveer elke twee jaar een update van de Notes of Guidance waar nieuwe methoden in kunnen worden opgenomen.	RIVM <sup>*</sup> , UMCG <sup>*</sup>
	<i>Standing Committee for Cosmetic Products (COSCOM)<sup>b</sup></i>	COSCOM bestaat uit afgevaardigden van de nationale competente autoriteiten uit elk EU lidstaat en wordt voorgezeten door de EC. Het neemt besluiten over aanpassing van de annexen met toegelaten/ingeperkte cosmetica ingrediënten. Dit gebeurt altijd na consultatie van SCCS.	VWS, RIVM <sup>+</sup>

<sup>a</sup> Adviescommissie

<sup>b</sup> Besliscommissie

<sup>\*</sup> Experts zitten hier op persoonlijke titel, niet namens hun organisatie.

<sup>+</sup> Experts dragen hier in een adviserende rol.

<sup>^</sup> Voormalige werknemers van Nederlandse organisaties die nu met pensioen zijn.



# Chemische stoffen wetgeving in de EU

De beoordeling van chemische stoffen wordt vooral op EU-niveau gereguleerd. Voor chemische stoffen zijn er verschillende wettelijke beoordelingskaders in de EU, deze zijn gerelateerd aan de toepassing van de stof (Tabel 6). Voor alle wettelijke kaders geldt dat een nieuwe NAM of andere methode alleen mag worden toegepast voor wettelijke bepalingen als ze zijn geïmplementeerd in de onderliggende regelgeving. De wettelijke kaders bieden

ruimte voor gebruik van NAMs voor de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen.

Een vereiste is wel dat deze NAMs goed onderbouwd en/of gevalideerd moeten zijn. De ruimte die in de wettelijke kaders geboden wordt voor gebruik van NAMs, is per kader en toxicologisch eindpunt verschillend ([RIVM, 2020](#); [RIVM, 2014](#)).

**Tabel 6.** Overzicht van Europese wettelijke beoordelingskaders voor chemische stoffen. Voor een uitgebreide beschrijving van de gevraagde toxicologische informatie, zie [RIVM, 2020](#).

Wettelijke kaders	Verordening	Korte omschrijving
<b>REACH</b>	EG/1907/2006	De REACH verordening (Registratie, Evaluatie, Autorisatie en Restrictie van Chemische stoffen) heeft als doel zorg te dragen voor een veilig gebruik van chemische stoffen voor mens en milieu, inclusief het bevorderen van alternatieve methoden om de gevaareigenschappen van stoffen te beoordelen (REACH artikel 1). REACH artikel 13 geeft aan dat <i>in vivo</i> testen waar mogelijk worden vervangen door alternatieven als hiermee aan de regels voor het gebruik van alternatieven (Annex XI) wordt voldaan. Dit geldt in het bijzonder voor testen met vertebraten.
<b>CLP</b>	EG/1272/2008	De REACH verordening (Registratie, Evaluatie, Autorisatie en Restrictie van Chemische stoffen) heeft als doel zorg te dragen voor een veilig gebruik van chemische stoffen voor mens en milieu, inclusief het bevorderen van alternatieve methoden om de gevaareigenschappen van stoffen te beoordelen (REACH artikel 1). REACH artikel 13 geeft aan dat <i>in vivo</i> testen waar mogelijk worden vervangen door alternatieven als hiermee aan de regels voor het gebruik van alternatieven (Annex XI) wordt voldaan. Dit geldt in het bijzonder voor testen met vertebraten.
<b>Biociden</b>	EU/528/2012	Deze verordening heeft als doel om biociden veilig voor mens en milieu op de Europese markt te brengen. Biociden zijn chemische stoffen waarmee schadelijke organismen, zoals ongedierte of bacteriën, worden bestreden.



Wettelijke kaders	Verordening	Korte omschrijving
<b>Gewasbeschermingsmiddelen</b>	EG/1107/2009	Deze verordening heeft betrekking op het toelaten van gewasbeschermingsmiddelen, welke worden gebruikt om gewassen en planten te beschermen tegen schadelijke organismen. De risicobeoordeling is gericht op de actieve componenten van het middel, met als doel om de gezondheid van mens, dier en milieu te beschermen.
	EG/283/2013 EU/284/2013	Deze verordeningen beschrijven welke informatie aangeleverd moet worden voor de risicobeoordeling van actieve stoffen (EC/283/2013) en gewasbeschermingsmiddelen (EC/284/2013).
	EG/396/2005	Deze verordening heeft betrekking op het vaststellen van maximumgehalten aan residuen van gewasbeschermingsmiddelen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong
<b>Nieuwe voedingsmiddelen</b>	EU/2015/2283	Deze verordening heeft betrekking op nieuwe voedingsmiddelen ('novel foods') en nieuwe ingrediënten. Het gaat hier om voedingsmiddelen of ingrediënten die voor 15 mei 1997 niet of nauwelijks geconsumeerd werden in de EU.
<b>Voedselcontactmaterialen</b>	EG/1935/2004	Deze verordening heeft betrekking op materialen waarvan bekend is dat ze in contact komen met voedsel. De verordening is gericht op veilig gebruik van dit soort materialen en de componenten die hieruit kunnen migreren.
<b>Agentia om voedsel te verbeteren:</b> • Enzymen • Additieven • Smaakstoffen	EG/1331/2008 EG/1332/2008 EG/1333/2008 EG/1334/2008	Deze verordeningen hebben betrekking op agentia die worden toegevoegd om voedsel te verbeteren. Het betreft enzymen, additieven en smaakstoffen. Deze agentia mogen alleen worden gebruikt in voedsel als ze veilig zijn voor consumenten.
<b>Additieven voor diervoeders</b>	EG/1831/2003 EG/767/2009	Deze verordening heeft betrekking op additieven die worden gebruikt in diervoeders om de kwaliteit te verbeteren of om de gezondheid te bevorderen. Markttoelating mag pas als de stoffen zijn geautoriseerd na een wetenschappelijke evaluatie die uitwijst dat het additief geen schadelijke effecten heeft op de gezondheid van mens en dier en op het milieu.
<b>Cosmetica</b>	EG/1223/2009	Deze verordening is gericht op de bescherming van de volksgezondheid in relatie tot het gebruik van cosmetica en persoonlijke verzorgingsproducten. Deze verordening geeft overzichten van UV-filters, conserveermiddelen en (haarverf)kleurstoffen die zijn toegestaan in cosmetica. Ook beschrijft deze verordening welke stoffen verboden zijn en stoffen waarvoor het gebruik is onderworpen aan beperkingen. In de verordening staat beschreven dat het gebruik van dierproeven verboden is.
<b>Contaminanten</b>	EG/1881/2006	Deze verordening stelt maximale hoeveelheden vast voor contaminanten in voedsel die toxicologisch gezien acceptabel zijn, om zo de volksgezondheid te garanderen.

De Europese verordeningen verwijzen vaak naar specifieke richtsnoeren die worden opgesteld door de Europese Agentschappen (ECHA, EFSA). In deze richtsnoeren wordt veelal gewerkt met OECD-testrichtlijnen (Tabel 7). Wat opvalt is dat op dit moment er een groot aantal *in vitro*

gevalideerde testrichtlijnen zijn voor eindpunten als genotoxiciteit en huid- en oogirritatie, maar nog nauwelijks voor complexere eindpunten zoals toxiciteit na herhaalde blootstelling en carcinogeniteit.

**Tabel 7.** Toxicologische informatie, de OECD-testrichtlijnen voor beschikbare *in vivo* en *in vitro* methoden geaccepteerd als OECD-testrichtlijn (aangepast van [Heringa et al., 2020/RIVM, 2020](#)).

Toxicologische informatie	OECD testrichtlijn <i>in vivo</i> methoden	OECD 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
Fototoxiciteit		432, 489
Huidsensibilisatie	406, 429, 442A, 442B	442C, 442D, 442E, 497
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 ontwikkelingstoxiciteit)	443, 414, 415, 416 (421 en 422 alleen voor screening)	
Neurotoxiciteit	424, 419, 418, (426)	
Hormoonverstoring*	440, 441	493, 455, 458, 456
Dermale absorptie en toxicokinetiek	417, 427	428

\* Voor hormoonverstoring geven de OECD in [guidance document 150](#) en [ECHA en EFSA](#) een overzicht van OECD-testrichtlijnen voor andere eindpunten waar ook informatie over hormoonverstoring in verkregen kan worden (toxiciteit na herhaalde blootstelling, carcinogeniteit, reproductietoxiciteit en TG426). In een deel van de testrichtlijnen is dit ook expliciet opgenomen.

## Trends

Het veld van NAMs is in transitie. Typisch voor een transitie is dat er nieuwe termen, concepten en raamwerken ontstaan. Hieronder is een aantal van deze trends beschreven. Naast de vele initiatieven zijn er (informele) netwerken die zich bezighouden met de implementatie van NAMs. Deze staan opgesomd in Tabel 8.

### Van 3V-methoden naar NAMs

De laatste jaren maakt de term '3V-methode' plaats voor de term 'NAM' binnen, onder andere, de chemische veilig-

heidsbeoordeling. Deze term is binnen ECHA genoemd in 2016 als afkorting van 'New approach methodologies'. ECHA's definitie van NAMs is als volgt: "NAMs include *in silico* approaches, *in chemico* and *in vitro* assays, as well as the inclusion of information from the exposure of chemicals in the context of hazard assessment. They also include a variety of new testing tools, such as "high-throughput screening" and "high-content methods" e.g. genomics, proteomics, metabolomics; as well as some "conventional" methods that aim to improve understanding of toxic effects, either through improving toxicokinetic or toxicodynamic

knowledge for substances.” De [US Environmental Protection Agency \(EPA\)](#) hanteert de definitie: “it is broadly descriptive reference to any non Vertebrate Animals technology, methodology, approach, or combination thereof that can be used to provide information on chemical hazard and risk assessment.”

### Europese strategieën voor vermindering van dierstudies

In de [European Chemicals Strategy for Sustainability](#) heeft de Europese Commissie zich toegelegd om de ontwikkeling van geavanceerde hulpmiddelen, methodes en modellen te bevorderen voor de beoordeling van chemische stoffen en ook af te stappen van proefdierstudies. Ook op internationaal niveau, zoals bijvoorbeeld in de OECD, wil de EU zich hiervoor inzetten zodat we minder afhankelijk zijn van proefdierstudies (zie bijvoorbeeld de [EU resolutie over de vermindering van dierproeven](#) en het [European Partnership for Chemicals Risk Assessment \(PARC\)](#). Verder is er in de EU de ontwikkeling om de risicobeoordeling van stoffen te coördineren (one substance - one assessment), zoals omschreven in de [European Green Deal](#) wat voor een reductie van (proefdier)testen kan zorgen. Een andere interessante ontwikkeling in de gewasbeschermingsmiddelen is het toepassen van micro-organismen als gewasbeschermingsmiddel in plaats van chemische stoffen, zie [Ctgb](#) voor meer informatie. Voor deze categorie hoeven er überhaupt minder dierstudies gedaan te worden en als detestrichtlijnen zijn aangepast worden er nog minder proefdierstudies gebruikt. Dit leidt ook tot een vermindering van dierproeven.



### Evolutie / revolutie benadering

Twee mogelijke aanlegroutes 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 gericht zijn op de huidige informatievereisten die veelal nog zijn afgestemd op informatie die met dierproeven kan

worden verkregen. De revolutionaire aanpak is gericht op een volledig proefdiervrije veiligheidsbeoordeling. De humane biologie en fysiologie staan centraal (en wordt het proefdiereperiment niet meer als de gouden standaard gebruikt) 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. Kijk voor meer informatie op de onderwerppagina over [evolutie en revolutie](#).

### In situ validatie en casestudies

In situ validatie is een concept waarbij een NAM of strategie van meerdere NAMs uitvoerig wordt gekarakteriseerd binnen een gedefinieerde setting via (enkele) principes van validatie, maar nog niet in een officiële validatieomgeving. Een manier om dit te doen is door binnen één lab een uitgebreide karakterisatie uit te voeren. Een andere manier die nu wordt toegepast is door casestudies te ontwikkelen. Deze vorm van in situ validatie is erop gericht om nieuwe testen of teststrategieën verder door te ontwikkelen richting robuuste, gestandaardiseerde testen voor regulatoire doelen. Hierbij wordt een geïntegreerde teststrategie in een groter consortium gekarakteriseerd, dikwijls rondom de beoordeling van een stof op een proefdiervrije manier. Deze consortia bestaan uit bijvoorbeeld universiteiten, bedrijven en regelgevers.

Een voorbeeld van een casestudy initiatief is het [IATA casestudies project](#). Deze casestudies hebben als doel om aan de hand van casussen met specifieke chemische stoffen een gedeeltelijke veiligheidsbeoordeling te doen zonder het gebruik van proefdieren. Casestudies worden bij de OECD eerste geëvalueerd door de OECD working party on hazard assessment (WPHA) en daarna goedgekeurd door de OECD-WNT voor het gepubliceerd wordt als een OECD-goedgekeurde IATA casestudy. Daarnaast is er ook een initiatief vanuit onder andere ECHA, EFSA en US EPA ([Accelerating Pace of chemical risk assessment; APCRA](#)) om op een interactieve manier met de verschillende 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. Cosmetics Europe voert ook [diverse case studies](#) uit ter ondersteuning van het concept van Next Generation Risk Assessment (NGRA). Tenslotte wordt er in verschillende door de EU-gefinancierde projecten gewerkt met casestudies, zoals bijvoorbeeld in EU-ToxRisk en RISK-HUNT3R.

Ontwikkelingen in deze en soortgelijke projecten worden jaarlijks gerapporteerd door [EURL ECVAM](#).

**Tabel 8.** Overzicht van nationale en internationale netwerken m.b.t. NAMs.

Netwerk	Stakeholders	Doel (definitie van netwerk)	Samenwerkingsactiviteiten	NL organisaties
<i>Nationaal</i>				
<b><u>Transitie Proefdiervrije Innovaties programma (TPI)</u></b>	Overheid, maatschappij, bedrijfsleven en wetenschap.	Ruimte maken voor ontwikkeling van modellen en testen zonder dieren. En vergroten van het vertrouwen daar in.	Initiatieven op verschillende gebieden (inhoud, proces en/of systeem) en het uitwerken van experimentele ideeën op de vele domeinen van proefdiervrije innovatie.	VWS, IenW,, OCW, Defensie, EZK, LNV, NFU, Proefdiervrij, RIVM, Samenwerkende Gezondheidsfondsen, Life Sciences & Health, VSNU, ZonMw, KNAW, NCad
<i>Internationaal</i>				
<b>ILMERAC NAM working group</b>	Voedselautoriteiten en onderzoeksorganisaties	(informeel) informatie uitwisselen over NAMs in voedselveiligheid	Werkgroepvergaderingen	RIVM, NVWA-BuRO
<b>Unece Sub-Committee of Experts on the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) - Informal working group Use of non-animal testing methods for classification of health hazards</b>	Informeel werkgroep, opgezet in 2015 door Nederland en het Verenigd Koninkrijk Geïnteresseerde landen, organisaties (e.g. JRC) en industrie kunnen deelnemen aan deze werkgroep. Een groep kan een voorstel indienen en een mandaat vragen. Deze nemen dan vaak de leiding over het proces.	The task of the working group is to revisit the current GHS text to enable classification based on non-animal methods and approaches ( <i>in silico, in vitro, in chemico</i> )	De werkgroep werkt via webinars en komt twee keer per jaar bijeen tijdens de vergadering van het Subcommissie GHS. De werkgroep geeft advies over implementatie van NAMs in de GHS voor indeling en etikettering (classification and labelling) van chemicaliën. Huidige situatie is een stapsgewijze aanpak om te beginnen met huidcorrosie/irritatie (hoofdstuk 3.2), oogcorrosie/irritatie (hoofdstuk 3.3) en huidsensibilisatie (hoofdstuk 3.4)	VWS, RIVM, TNO
<b><u>Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA)</u></b>	Regelgevers wereldwijd	Stimuleren van samenwerking en dialoog over de wetenschappelijke en regulatoire behoeften m.b.t. de toepassing en acceptatie van NAMs in regulatoire beoordelingen.	Workshops, case-studies	RIVM

Netwerk	Stakeholders	Doel (definitie van netwerk)	Samenwerkings-activiteiten	NL organisaties
<b><u>Animal-free Safety assessment of chemicals: Project cluster for Implementation of novel Strategies (ASPIS)</u></b>	Onderzoekers uit ONTOX, PrecisionTOX en RISKHUNT3R	Organiseren van samenwerkingen binnen deze Horizon 2020 projecten met als doel om duurzame, proefdier-vrije en betrouwbare risicobeoordelingen te bewerkstelligen.	ASPIS cluster meetings (kick-off meeting, 04.11.2021 Brussel), casestudies in ONTOX, PrecisionTOX, RISKHUNT3R	RIVM, UU-IRAS, HU, LU- LADCR
<b><u>WHO chemical risk assessment network</u></b>	Overheden, instituten voor volksgezondheid, intergouvermentale organisaties, beroepsorganisaties, WHO centra, niet-gouvernementele organisaties die samenwerken met WHO of met relevante expertise.	Verbeteren van risicobeoordeling van stoffen door interactie tussen organisaties op het gebied van uitdagingen en activiteiten rondom risicobeoordeling.	Webinars, trainingen over humane risicobeoordeling, werkgroepen, richtlijnen, raamwerken, hulpmiddelen. community of trainers for human health risk assessment, task groups, guidances, frameworks, toolboxes	RIVM
<b><u>HESI animal alternatives in environmental risk assessment committee</u></b>	Onderzoekers van universiteiten, overheid, bedrijven, non-gouvernementele organisaties en andere strategische partners.	(informeel) informatie uitwisselen over NAMs in voedselveiligheid	Werkgroepvergaderingen	RIVM, NVWA-BuRO
<b><u>ECETOC</u></b>	Onderzoekers van universiteiten, overheid en bedrijven	Ontwikkelen en uitdragen van betrouwbare en praktische oplossingen die bijdragen een veilige, duurzame en gezonde wereld.	Workshops, expert meetings, taakgroepen, onderzoeksprojecten (Cefic LRI)	KWR (Scientific Committee)
<b><u>European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA)</u></b>	Europese Commissie, bedrijven, branch-organisaties	Vervangen van dierproeven d.m.v. innovatieve testmethodes, verminderen van het aantal dierproeven en verfijnen van procedures waar geen alternatieven voor zijn.	Jaarlijkse conferenties, forum voor partners, trainingen, videoprotocollen, projectteams die werken aan ontwikkeling, validatie, acceptatie en implementatie van NAMs	-

Netwerk	Stakeholders	Doel (definitie van netwerk)	Samenwerkings-activiteiten	NL organisaties
<b><u>Cosmetics Europe</u></b>	Bedrijven, regelgevers, organisaties betrokken bij validatie, universiteiten en kennisinstututen	Veiligheidsbeoordeling van stoffen en ingrediënten voor cosmetische producten zonder het gebruik van proefdieren.	Ondersteuning onderzoeksprojecten (LRSS), case-studies, implementatie van NAMs in risicobeoordeling, ondersteuning acceptatie.	Nederlandse Cosmetics Vereniging (NCV)
<b><u>International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR)</u></b>	Informeel groep van regelgevende instanties uit Brazilië, Canada, Taiwan, EU, Japan, Zuid-Korea en VS	Multilaterale samenwerking om de hoogste mate van veiligheid te behouden door naar harmonisatie te werken en handelsbarrières te verminderen.	Jaarlijkse bijeenkomst over veiligheidsproblemen en wetgeving, dialoog met handelspartners vanuit het bedrijfsleven.	<i>Niet van toepassing omdat dit een Europese positie is</i>

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

mei 2022

*De zorg voor morgen begint vandaag*