



EUROPESE COMMISSIE

Brussel, 13.9.2011
COM(2011) 558 definitief

**VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE
RAAD**

**Verslag over de ontwikkeling, validering en wettelijke erkenning van alternatieve
methoden voor dierproeven op het gebied van cosmetische producten (2009)**

(Voor de EER relevante tekst)

VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

Verslag over de ontwikkeling, validering en wettelijke erkenning van alternatieve methoden voor dierproeven op het gebied van cosmetische producten (2009)

(Voor de EER relevante tekst)

1. INLEIDING

Dit is het negende verslag van de Commissie over de ontwikkeling, validering en wettelijke erkenning van alternatieven voor dierproeven op het gebied van cosmetische producten¹. Het verslag heeft een tweeledig doel:

- het is het jaarlijkse verslag dat wordt gepubliceerd krachtens artikel 9 van Richtlijn 76/768/EEG van de Raad van 27 juli 1976 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake cosmetische producten (hierna "cosmetica-richtlijn" genoemd)². Overeenkomstig dit artikel wordt in dit verslag een overzicht gegeven van de beschikbare gegevens over het aantal en de aard van de dierproeven die in 2009 voor cosmetische producten zijn verricht, alsmede over de vorderingen die zowel binnen de Unie als internationaal zijn gemaakt bij de ontwikkeling, validering en erkenning van alternatieven voor dierproeven;
- daarnaast worden het Europees Parlement en de Raad ervan op de hoogte gesteld dat volledige vervanging van de dierproeven die vallen onder het verbod dat op 11 maart 2013 ingaat, om technische redenen niet vóór die datum kan worden gerealiseerd³. Met dit verslag voldoet de Commissie derhalve aan het eerste deel van de verplichting van artikel 4 bis, lid 2.3, van de cosmetica-richtlijn. Deze bepaling draagt de Commissie op het Europees Parlement en de Raad op de hoogte te stellen en "overeenkomstig artikel 251 van het Verdrag een wetgevingsvoorstel in [te dienen]" indien vóór 2011 uit de analyse van de Commissie blijkt, dat "één of meer van de in lid 2.1 genoemde proeven om technische redenen niet zullen zijn ontwikkeld en gevalideerd vóór het verstrijken van de in lid 2.1 genoemde termijn". In dit verslag wordt niet vooruitgelopen op de vraag hoe de Commissie zal reageren op het tweede deel van genoemde verplichting, namelijk het nemen van een besluit over hoe om te gaan met het ontbreken van dierproefvrije tests.

¹ Dit is het vijfde verslag na de zevende wijziging van de cosmetica-richtlijn.

² Richtlijn 76/768/EEG van de Raad van 27 juli 1976 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake cosmetische producten, PB L 262 van 27.9.1976, blz. 169.

³ Voor eerdere aanwijzingen dat deze termijn niet zal worden gehaald, zie "Report for establishing the timetable for phasing out animal testing for the purpose of the Cosmetics Directive" http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm.

2. NALEVING VERBOD OP DIERPROEVEN EN VERKOOP

De cosmeticarichtlijn voorziet in een geleidelijke afschaffing van dierproeven voor het testen van cosmetische producten. Sinds september 2004 geldt een verbod op dierproeven met cosmetische eindproducten en sinds maart 2009 geldt eenzelfde verbod ook voor "*ingrediënten en combinaties van ingrediënten*". Met ingang van maart 2009 is het in de EU ook verboden om cosmetische producten en ingrediënten van cosmetische producten die op dieren zijn getest *in de handel te brengen*, ongeacht de herkomst van die producten of ingrediënten. De enige dierproeven die niet onder dit verbod vallen, zijn dierproeven voor onderzoek naar zeer complexe effecten op de gezondheid van de mens van het gebruik van cosmetische producten (toxiciteit bij herhaald gebruik, waaronder huidsensibilisatie, carcinogeniteit, voortplantingstoxiciteit en toxicokinetiek), waarvoor de wetgever de termijn heeft verlengd tot maart 2013.

2.1. Gegevens over dierproeven

Voor dit verslag hebben alle lidstaten gegevens verstrekt over in 2009 verrichte dierproeven om de veiligheid van cosmetische producten te testen. Aangezien met ingang van 11 maart 2009 het proefdierenverbod voor ingrediënten geldt, was het doen van dierproeven overeenkomstig het bepaalde in de cosmeticarichtlijn alleen mogelijk tussen 1 januari 2009 en 10 maart 2009. In 2009 werden in totaal 344 dieren gebruikt voor onderzoek naar de veiligheid van cosmetische ingrediënten (tabel 1). In 2007 en 2008, toen gedurende de hele verslagperiode dierproeven konden worden gedaan, waren de cijfers respectievelijk 1 818 en 1 510.

Volgens de ontvangen gegevens is het testen van cosmetische ingrediënten op dieren alleen in Spanje in Frankrijk gebeurd. Deze lidstaten hebben gedetailleerde informatie verstrekt, onder meer over de periode gedurende welke de proeven werden verricht, het toxicologisch eindpunt, de gebruikte diersoorten en het aantal dieren (tabel 2). De overige 25 lidstaten meldden dat in 2009 op hun grondgebied geen dierproeven voor bedoeld onderzoek werden gedaan.

Aantal gebruikte dieren in de lidstaten (2009) – Tabel 1

	AANTAL GEBRUIKTE DIEREN	GEBRUIKTE DIERSOORTEN
SPANJE	42	Konijnen
FRANKRIJK	302	Ratten, konijnen, cavia's
Totaal	344	

Aantal gebruikte dieren naar toxicologisch eindpunt (2009) – Tabel 2

SOORT PROEF / LANDEN	SPANJE	FRANKRIJK
Huidirritatie	24	12
Oogirritatie	18	3
Huidsensibilisatie		175
Niet-letale toxiciteit		72
Overige		40

2.2. Controle op naleving dierproeven- en verkoopverbod

Het *verrichten* van dierproeven wordt in de lidstaten streng gecontroleerd. Bij Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt⁴ is geregeld dat deze controle per 1 januari 2013 nog wordt versterkt. Er is één geval gemeld van vermeende dierproeven ná de uiterste datum van 11 maart 2009. Dat geval is door de verantwoordelijke autoriteiten onderzocht.

Wat het *verkoopverbod* betreft, meldden de lidstaten dat zij voor de handhaving daarvan actief gebruik maken van de bestaande instrumenten voor markttoezicht. Het belangrijkste instrument dat wordt genoemd, is het controleren van de informatie in het productinformatiedossier, overeenkomstig artikel 7 bis, lid 1, onder h), van de cosmeticarichtlijn. Controle op naleving van de bepalingen inzake het dierproeven- en verkoopverbod is een van de punten op een door de lidstaten overeengekomen checklist voor productdossiers. Sommige lidstaten gaven aan dat zij de markttoezichthouders speciaal hadden gewezen op de verboden en dienaangaande opleidingen verzorgden. Afgaande op de tot dan toe verzamelde ervaringen, waren er geen schendingen van het verkoopverbod.

De lidstaten merkten echter ook op dat de beperkte middelen en het risico dat fabrikanten minder informatie in het productinformatiedossier opnemen om geen gegevens over dierproeven te hoeven vermelden, een streng markttoezicht nog steeds tot een uitdaging maken.

3. VOORUITGANG BIJ DE ONTWIKKELING, VALIDERING EN WETTELIJKE ERKENNING VAN ALTERNATIEVE METHODEN

3.1. In de Europese Unie

3.1.1. Beschikbaarheid van alternatieven voor de eindpunten waarvoor de termijn van 2009 geldt

De eindpunten waarop het verkoopverbod van toepassing is dat in 2009 is ingegaan, zijn: huidcorrosie, huidirritatie, huidabsorptie, mutageniteit/ genotoxiciteit, fototoxiciteit, acute toxiciteit en oogirritatie⁵.

Er bestaan momenteel volwaardige alternatieve testmethoden voor huidcorrosie, huidirritatie, huidabsorptie en fototoxiciteit, terwijl de alternatieve testmethoden voor oogirritatie, acute toxiciteit en mutageniteit/genotoxiciteit slechts een gedeeltelijk vervanging voor dierproeven zijn. Deze eindpunten zijn volledig onderworpen aan het dierproeven- en verkoopverbod. Dus in tegenstelling tot de eindpunten waarvoor maart 2013 als uiterste datum geldt, kan voor deze eindpunten geen gebruik worden gemaakt van proefdiergegevens van buiten de Europese Unie en moet de industrie het doen met bestaande gegevens.

⁴ Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt, PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33.

⁵ Zie het in 2004 vastgestelde tijdschema, SEC(2004) 1210, http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/antest/sec_2004_1210_en.pdf.

Verordening (EG) nr. 440/2008 van de Commissie omvat alle bij regelgeving erkende testmethoden voor eindpunten waarvoor de termijn van 2009 geldt. Een overzicht van bij regelgeving erkende testmethoden is beschikbaar via het "Tracking System for Alternative test methods Review, Validation and Approval in the Context of EU Regulations on Chemicals" (TSAR)⁶. Geen van de relevante dierproeven is specifiek bedoeld voor het testen van cosmetische producten en tot dusver is ook nog geen enkele van de gevalideerde alternatieve testmethoden uitsluitend bedoeld voor het testen van cosmetische ingrediënten. Bijlage IX bij de cosmeticarichtlijn is bijgevolg niet gewijzigd en bevat geen lijst van specifieke alternatieve methoden.

Het verantwoordelijke wetenschappelijke comité van de Europese Commissie, het Wetenschappelijk Comité voor consumentenveiligheid (WCCV), heeft onlangs een geactualiseerde versie van zijn Richtsnoer⁷ aangenomen, waarin ook het gebruik van alternatieve methoden voor veiligheidsonderzoek wordt beschreven. In juni 2010 publiceerde het WCCV een advies met basiscriteria voor in-vitrotests op huidabsorptie van cosmetische ingrediënten ("Basic criteria for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients")⁸.

3.1.1.1 Mutageniteit/genotoxiciteit

Voor het testen van mutageniteit/genotoxiciteit zijn de in-vitrotests nog niet optimaal, omdat zij te gevoelig zijn en mogelijk tot een onnodig grote beperking van het aantal toegestane ingrediënten leiden. Het Europees Centrum voor de validatie van alternatieve methoden (ECVAM) van het Gemeenschappelijk Centrum voor onderzoek werkt daarom aan het verbeteren van de huidige batterij van in-vitrotests. Het verbindingscomité van de Europese Industriële Verenigingen voor parfumerie en cosmetica (Colipa) richt zich momenteel op het ontwikkelen van genotoxiciteitstests in 3D-modellen van de menselijke huid en op een huidstofwisselingsprogramma voor onderzoek naar de veiligheid van lokaal toegediende stoffen.

3.1.1.2 Oogirritatie en acute toxiciteit

Voor oogirritatie en acute toxiciteit zijn door het ECVAM verscheidene tests gevalideerd, maar geen enkele daarvan kan op zichzelf dierproeven voor veiligheidsonderzoek volledig vervangen. Er worden op dit moment teststrategieën ontwikkeld en beoordeeld waarbij een combinatie van gevalideerde tests wordt gebruikt. In 2011 worden aanvullende resultaten verwacht. Voor acute toxiciteit is een eerder gevalideerde testmethode beoordeeld op het vermogen tot het opsporen van stoffen met een LD50 > 2000 mg/kg. Deze studie is momenteel voorwerp van een 'peer review' door het Wetenschappelijk Adviescomité van het ECVAM.

⁶ <http://tsar.jrc.ec.europa.eu/>

⁷ "The SCCS's Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation", 7th Revision, SCCS/1416/11, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_004.pdf

⁸ SCCS/1358/10 Zie: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf.

3.1.2. Beschikbaarheid van alternatieven voor de eindpunten waarvoor de termijn van 2013 geldt

De Commissie heeft zich voor haar beoordeling van de beschikbaarheid van alternatieven voor de eindpunten waarvoor de termijn van 2013 geldt, breed geïnformeerd bij deskundigen en het publiek. Belanghebbenden (industrie, niet-gouvernementele organisaties), alsook de lidstaten en het WCCV werden uitgenodigd om wetenschappelijke deskundigen voor te stellen. De geselecteerde deskundigen beoordeelden, onder de coördinatie van het ECVAM, de stand van zaken van en vooruitzichten voor alternatieve methoden. Aan hen werd ook gevraagd realistische schattingen te geven van de tijd die nodig is voor het ontwikkelen van die methoden (voor zover dat nog niet was gebeurd) tot het niveau waarop zij bijna gereed zijn voor validatie (d.w.z. voldoen aan de pre-validatiecriteria⁹). Met het oog op een zo breed mogelijke inbreng hield de Commissie van 23 juli tot 15 oktober 2010 een openbare raadpleging¹⁰ over het ontwerpverslag dat door de deskundigen was opgesteld. Op de website van de Commissie¹¹ staat een samenvatting van de uitkomst van deze raadpleging. Hoewel de meeste respondenten zich konden vinden in de algemene conclusies van het verslag, meenden sommige dat de beschikbare methoden al voldoende waren uitgewerkt om voor het veiligheidsonderzoek van cosmetische producten te worden gebruikt en dat onvoldoende nadruk was gelegd op de voorspellende waarde van de beschikbare alternatieve methoden¹².

Het resultaat is het deskundigenverslag "Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing: Current Status and Future Prospects – 2010" (hierna "het technisch verslag" genoemd), dat beschikbaar is op de website van de Commissie¹³ en ook is gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift waarvan de artikelen door collegadeskundigen worden getoetst¹⁴. Het technisch verslag bevat een gedetailleerd overzicht van de alternatieve methoden die in ontwikkeling zijn.

3.1.2.1. Toxiciteit bij herhaalde toediening

Van toxiciteit bij herhaalde toediening is sprake bij een persistente of geleidelijk steeds verder verslechterende disfunctie van cellen, organen of meerdere orgaansystemen als gevolg van langdurige herhaalde blootstelling aan een chemische stof.

Alternatieve methoden zijn tot dusver hoofdzakelijk ontwikkeld met het doel een autonome test te ontwikkelen voor het voorspellen van de effecten op specifieke doelorganen. Er bestaan nu in-vitromodellen van zes van de meest gebruikelijke doelorganen voor het bepalen van toxiciteit bij herhaalde toediening (lever, nier, centraal zenuwstelsel, long en het cardiovasculair en hematopoëtisch systeem). Voor een kwantitatieve risicobeoordeling is echter een integrale aanpak nodig, d.w.z. een aanpak die is gebaseerd op inzicht in de mechanismen en verstoringen van biologische processen die leiden tot toxiciteit.

⁹ Pre-validatie is een kleinschalige laboratoriumstudie om vast te stellen of een test gereed is voor gebruik in een formele grootschalige valideringsstudie.

¹⁰ http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/public_consultation/index_en.htm

¹¹ Zie: http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm.

¹² Zie bijvoorbeeld BUAV, "Meeting the Deadline of the 2013 EU Marketing Ban. A Scientific Review of Non-Animal Tests for Cosmetics", 2011.

¹³ Zie: http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/index_en.htm.

¹⁴ "Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010" in Archives of Toxicology: Volume 85, Issue 5 (2011), blz. 367.

Naast in-vitrotechnieken bieden ook computerondersteunde modelleringstechnieken goede vooruitzichten voor het ontwikkelen van modellen aan de hand waarvan nuttige voorspellingen kunnen worden gedaan over chronische toxiciteit of toxiciteit bij herhaalde toediening. Op dit moment bestaan er een paar van zulke modellen. Daarnaast zijn de laatste jaren zogenoemde "omics"-technologieën ontwikkeld voor het verwerven van inzicht in, en uiteindelijk voorspellen van, toxiciteit.

De meeste van deze tests en instrumenten bevinden zich echter nog in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase. Ofschoon deze methoden wellicht nuttig zijn voor het identificeren van gevaren in verband met de toxiciteit voor doelorganen of voor het verkrijgen van mechanistische informatie, wordt geen van deze methoden momenteel geschikt geacht voor een kwantitatieve beoordeling van het risico op toxiciteit bij herhaalde toediening. Er moet een integrale aanpak worden ontwikkeld.

Als reactie op het ontbreken van alternatieven voor dierproeven voor onderzoek naar de toxische effecten van chronische blootstelling, heeft de Commissie een onderzoeksinitiatief gestart met de titel "Towards the replacement of repeated dose systemic toxicity testing in human safety assessment"¹⁵, waarmee een bedrag van 25 miljoen euro is gemoeid. Als gevolg van dit initiatief zijn in januari 2011 zeven nieuwe onderzoeksprojecten op dit terrein gestart. Deze projecten zullen in nauwe onderlinge samenwerking de wetenschappelijke basis leggen voor het ontwikkelen van methoden voor veiligheidsonderzoek die een grotere voorspellende waarde dan dierproeven hebben en ook sneller en goedkoper zijn. Binnen deze projecten zullen de onderzoeksinspanningen worden samengebracht van meer dan zeventig Europese universiteiten, openbare onderzoeksinstituten en ondernemingen. Colipa heeft toegezegd eveneens 25 miljoen euro te zullen bijdragen.

Concluderend: verwacht wordt dat er in 2013 nog geen volwaardige, bij regelgeving erkende, alternatieven voor dierproeven zullen zijn. Aangezien het ontwikkelen van een volwaardige vervanging voor dierproeven voor onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening een buitengewoon grote uitdaging vormt, konden de deskundigen geen duidelijk tijdschema geven voor de verwachte beschikbaarheid van alternatieven voor dit type onderzoek.

Een specifiek eindpunt in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening, is huidsensibilisatie. Dit toxicologisch eindpunt wordt in verband gebracht met het intrinsieke vermogen van een chemische stof om huidallergie te veroorzaken.

Er worden diverse dierproefvrije methoden voor gevarenidentificatie ontwikkeld, maar deze methoden alleen zullen onvoldoende gegevens opleveren voor besluitvorming op basis van risicobeoordeling, omdat zij niets zeggen over de toxische potentie van een stof. Voor een volledige vervanging van de huidige in-vitrotests hoeven niet alle mechanistische stappen van huidsensibilisatie te worden nagebootst. Momenteel kan echter niet worden voorspeld welke combinaties van tests nodig zijn voor het verkrijgen van gegevens over toxische potentie voor afzonderlijke chemische stoffen en blootstellingsscenario's. Daarom is een pakket van testmethoden onderzocht die een reeks van mechanistische stappen bestrijken en zo gezamenlijk de vereiste informatie zouden kunnen leveren. Eerdere inspanningen van Colipa hebben geleid tot de succesvolle ontwikkeling van drie in-vitrotestmethoden voor het

¹⁵ FP7-Health-2010-Alternative Testing

opsporen van mogelijk sensibiliserende stoffen¹⁶. Momenteel lopen er op dit terrein negen onderzoeks- en methodeontwikkelingsprojecten bij Colipa.

Concluderend: volgens de deskundigen zal in 2013 nog geen volwaardige vervanging van in-vitromethoden beschikbaar zijn. Verwacht wordt dat wetenschappers tegen 2017-2019 in staat zullen zijn het risico op huidsensibilisatie vast te stellen aan de hand van gegevens uit een reeks dierproefvrije tests. Wellicht dat het eerder mogelijk zal zijn de gevaren van een stof te identificeren, maar zonder gegevens over de toxische potentie ervan, zodat niet-sensibiliserende stoffen kunnen worden geïdentificeerd.

Een ander specifiek eindpunt in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening, is carcinogeniteit. Carcinogenese is een complex, multifactorieel langetermijnproces, dat verloopt via een reeks opeenvolgende stadia. Carcinogenen worden gewoonlijk onderscheiden in twee categorieën, afhankelijk van het veronderstelde werkingsmechanisme: genotoxische carcinogenen, die het genoom beschadigen door met het DNA en/of het Golgi-apparaat te reageren, en niet-genotoxische carcinogenen, die hun carcinogeen effect via andere mechanismen uitoefenen.

Een combinatie van kortdurende in-vitro- en in-vivostudies, waaronder tests op genotoxiciteit, is erkend om voldoende informatie te verkrijgen om het genotoxisch potentieel van stoffen te beoordelen. Voor het beoordelen van het risico van niet-genotoxische chemische stoffen is onderzoek nodig naar de toxiciteit bij herhaalde toediening (in de regel studies van negentig dagen).

Er bestaan verscheidene kortdurende in-vitrotests die zich in verschillende stadia van ontwikkeling en erkenning bevinden. Deze tests kunnen echter nog niet alle dierproeven vervangen die worden gedaan voor het testen van de veiligheid van cosmetische ingrediënten. De momenteel beschikbare alternatieven zijn uitsluitend geschikt voor gevarenidentificatie en kunnen op dit moment niet worden gebruikt om een risicobeoordeling te onderbouwen met kwantitatieve informatie over de dosis-effectrelatie van een stof. Maar voor sommige categorieën chemische stoffen volstaan de beschikbare dierproefvrije methoden mogelijk om carcinogeniteit uit te sluiten op basis van een "weight-of-evidence"-benadering.

De deskundigen concluderen dat er in 2013 geen alternatieven zullen zijn en kunnen geen tijdschema geven voor volledige vervanging van de dierproeven die momenteel nodig zijn om de carcinogene risico's van chemische stoffen volledig te beoordelen.

3.1.2.2. Voortplantingstoxiciteit

Voortplantingstoxiciteit heeft betrekking op een grote verscheidenheid aan nadelige effecten in verschillende stadia van de voortplantingscyclus door een of meer blootstellingen aan een toxische stof, waaronder begrepen effecten op de vruchtbaarheid, het seksueel gedrag, de nidatie, de embryofetale ontwikkeling, de bevalling, de postnatale adaptatie en de daaropvolgende groei en ontwikkeling tot seksuele rijpheid.

Van de verschillende stadia van de voortplantingscyclus wordt de embryofetale ontwikkeling als een van de meeste kritieke beschouwd. Er zijn aanzienlijke inspanningen gedaan voor de ontwikkeling van veelbelovende in-vitrotests, zoals de embryotest met

¹⁶ De *Direct Peptide Reactivity Assay* (DPRA), de *human Cell Line Activation Test* (h-CLAT) en de *Myeloid U937 Skin Sensitisation Test* (MUSST).

zebravissen en de modellen voor pluripotente embryonale stamcellen, voor het vaststellen van het teratogeen potentieel van stoffen. Maar behalve hun huidige rol als mechanistische hulpen en screeninginstrumenten, moet de rol van deze alternatieve methoden in geïntegreerde teststrategieën voor wettelijk verplichte toxiciteitsonderzoeken nog nader worden bepaald.

Vanwege de complexiteit van de voortplanting van zoogdieren zijn geïntegreerde teststrategieën nodig om aan alle informatiebehoeften voor gevaaridentificatie en risicobeoordeling te kunnen voldoen. Het gebruik van de onlangs opgerichte uitgebreide databanken met toxicologische gegevens uit gestandaardiseerde dierproeven, is in dit opzicht veelbelovend.

De deskundigen menen dat het nog meer dan tien jaar zal duren voordat een teststrategie is ontwikkeld.

3.1.2.3. Toxicokinetiek

Toxicokinetiek verschaft informatie over de penetratie en uiteindelijk bestemming in het lichaam van een toxische stof, waaronder begrepen de opname, distributie, omzetting (productie van metabolieten die minder giftig (ontgiftiging) of in sommige gevallen giftiger zijn) en uitscheiding.

Toxicokinetische gegevens vormen een essentieel en centraal corpus van informatie voor dierproefvrije teststrategieën voor onderzoek naar systemische toxiciteit. Voor de meeste stappen en mechanismen die een rol spelen bij de toxicokinetiek van cosmetische stoffen is een heel scala van in-vitro-/in-silicomethoden beschikbaar, die zich in verschillende stadia van ontwikkeling bevinden. Sommige daarvan waren voorwerp van door de EU gefinancierde projecten, zoals Predict-IV. Voor de uitscheiding zijn daarentegen geen in-vitro-/in-silicomethoden beschikbaar. Daarnaast is er onvoldoende ervaring op het gebied van opname via de longblaasjes. Aangezien deze blootstellingsroute belangrijk is voor cosmetische producten, moet onderzoek en ontwikkeling op dit terrein worden versterkt.

De deskundigen menen dat het ontwikkelen van alternatieve methoden voor het voorspellen van uitscheiding via de nieren en de gal en opname via de longen, minstens vijf tot zeven jaar zal duren. De ontwikkeling van een geïntegreerde aanpak, waarbij de resultaten van in-vitro-/in-silicomethoden via toxicokinetische in-silicomodellen aan elkaar worden gekoppeld om dierproeven volledig te vervangen, zal zelfs nog langer duren.

3.2. Op internationaal niveau

De Commissie heeft de validering en wettelijke erkenning van alternatieve methoden bovenaan de agenda geplaatst van de sectorale regelgevingsdialogen die op multi- en bilateraal niveau worden gehouden.

3.2.1. Multilateraal niveau

De Commissie blijft actief samenwerken met haar tegenhangers in de Verenigde Staten, Japan en Canada in het kader van de "International Cooperation on Cosmetic Regulation" (ICCR). Binnen dit samenwerkingsverband is in april 2009 bij een memorandum van samenwerking de "International Cooperation on Alternative Test Methods" (ICATM) opgericht, een samenwerkingskader waarover in september 2008 overeenstemming was bereikt en dat inmiddels goed functioneert. De leden van ICATM werken actief samen bij het valideren van

alternatieven en doen regelmatig verslag aan het ICCR. Sinds maart 2011 maakt ook de Zuid-Koreaanse valideringsinstantie deel uit van ICATM.

Daarnaast vervult de Commissie een leidende rol bij het bevorderen van de ontwikkeling en validering van alternatieve testmethoden binnen de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO).

In 2010 heeft de OESO richtsnoeren en een handleiding voor alternatieve testmethoden aangenomen die zijn gebaseerd op validatiestudies en -evaluaties van de bij ICATM aangesloten valideringsinstanties, op het terrein van huidirritatie (een nieuw TG 439 voor drie in-vitrotestmethoden) en genotoxiciteit (een nieuw TG 487 voor de in-vitro-micronucleustestmethode), alsook betreffende methoden voor de vermindering en verfijning van tests op huidsensibilisatie en orale acute toxiciteit. Bij de ICATM-organisaties lopen diverse internationale validatiestudies.

3.2.2. *Bilateraal niveau*

De validering en wettelijke erkenning van alternatieve methoden staat ook hoog op de agenda van diverse bilaterale regelgevingsdialogen met de belangrijkste handelspartners. Dat geldt met name voor de dialoog met de Verenigde Staten en Japan, die eveneens partners bij het ICCR zijn. Ook in de bilaterale contacten met China wordt veel nadruk gelegd op dit onderwerp.

4. CONCLUSIE

Gezien de ontwikkelingen die hebben plaatsgevonden sinds de vigerende bepalingen in 2003 werden ingevoerd, moet de algehele conclusie positief zijn en zijn de vooruitzichten voor de toekomst goed. Het doen van dierproeven voor het testen van cosmetische producten is in de Europese Unie eens en voor altijd voorbij. Het proefdierversoed is goed geïmplementeerd en wordt goed gehandhaafd. Het aantal gebruikte proefdieren is in de loop van de jaren gedaald en in de eerste maanden van 2009, waarna het volledig proefdierversoed in werking trad, werden nog 344 proefdieren geregistreerd.

Wat de termijn van 2009 betreft, bestaan nu alternatieve methoden voor vijf van de zeven eindpunten die relevant zijn voor veiligheidsonderzoek voor cosmetische producten. Voor mutageniteit/genotoxiciteit worden bestaande methoden verbeterd. Met betrekking tot de overige twee eindpunten, namelijk oogirritatie en acute toxiciteit, wordt vooruitgang geboekd.

Wat de termijn van 2013 betreft, zal voor geen van de drie toxicologische eindpunten vóór het ingaan van het verkoopverbod een gevalideerde alternatieve methode beschikbaar zijn. Dankzij krachtige inspanningen is wel een aantal methoden beschikbaar waarmee dierproeven gedeeltelijk kunnen worden vervangen. Volledige vervanging lijkt echter nog niet mogelijk.

Ook met de internationale samenwerking is vooruitgang geboekd. De Europese Unie is bezig met het creëren van vertrouwen in alternatieve methoden en werkt met internationale partners samen, ook materieel, bij het valideren van methoden. Een positieve ontwikkeling is ook de versterking van het algemene kader met betrekking tot dierproeven door de vaststelling van Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt, waarmee met name de betekenis van validatie en de rol van het ECVAM is versterkt. Uit dit verslag blijkt ook dat aanzienlijke middelen beschikbaar werden

en worden gesteld voor onderzoek¹⁷ en dat de cosmetica-industrie zich actief opstelt en een positieve bijdrage levert.

De Commissie voert momenteel een gedegen beoordeling uit van het mogelijke effect van de situatie die in dit verslag wordt beschreven op het dierenwelzijn en op de veiligheid van de cosmetische producten waarover consumenten in de EU kunnen beschikken, alsook van de sociale en economische context¹⁸. Zij kijkt naar alle opties en zal op basis van de resultaten van haar effectbeoordeling beslissen of bij het Europees Parlement en de Raad een voorstel zal worden ingediend met betrekking tot de toepassingstermijn van 2013.

¹⁷ Voor een overzicht van de onderzoeksinspanningen op dit terrein, zie: "Alternative Testing Strategies – Progress Report 2010, Replacing, Reducing and refining use of animals in research" (<http://axlr8.eu/axlr8-2010-progress-report.pdf>).

¹⁸ Zie de informatie en opmerkingen die zijn ontvangen in het kader van een gerichte raadpleging van belanghebbenden: http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/animal-testing/stakeholders_consultation_en.htm.