

Stellungnahme

des Einzelsachverständigen Prof. Dr. Christopher J. Portier

für die 40. Sitzung

des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft

zur öffentlichen Anhörung

**Glyphosat:**

**Auswirkungen auf die Gesundheit von Anwenderinnen und Anwendern und  
Verbraucherinnen und Verbrauchern sowie die Tiergesundheit sowie mögliche  
Konsequenzen im Hinblick auf die Zulassung als Pestizid-Wirkstoff**

am Montag, dem 28. September 2015,

ab 15:00 Uhr

Marie-Elisabeth-Lüders-Haus,  
Adele-Schreiber-Krieger-Straße 1, 10117 Berlin,

Anhörungssaal: 3.101



## Fragenliste für die Anhörung am 28. September 2015

1. Welche Sachgrundlage haben die unterschiedlichen Ansichten zu der Frage, ob Glyphosat kanzerogen sein dürfte?

Ich werde meine Bemerkungen auf die Unterschiede bei der Bewertung durch das BfR und die durch die IARC Working Group (WG) beschränken. Aus meiner Sicht bestehen zwischen diesen beiden Bewertungen drei grundlegende Unterschiede:

- a. Unterschiedliche Meinungen zu den einzelnen Studien, die für die Bewertung der Kanzerogenität entscheidend waren;
- b. Unterschiedliche Einschätzungen der Beweiskraft der verbundenen Daten auf jeder der Bewertungsebenen (Mensch, Tier, Mechanismus);
- c. Unterschiede bei den herangezogenen Bewertungsprozessen, den dafür eingesetzten Ressourcen und der Grundeinstellung zu den einer Bewertung zugrunde liegenden Hauptkomponenten.

Das Hauptergebnis der WG beim Menschen bezog sich auf begrenzte Belege einer Kanzerogenität beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Die WG bewertete 14 Fallkontrollstudien über NHL, während das BfR in seinem RAR-Entwurf 2013b (Neubewertungsbericht, kurz RAR [Renewal Assessment Report] genannt) nur 6 erwähnt. 3 der 8 von der WG, nicht aber dem BfR bewerteten Berichte stammten aus der Zeit vor 2000 (in dem vorigen RAR besprochen), 2 aus 2013 und 1 aus 2012 (sie mögen der Literaturerfassung durch das BfR vertretbarerweise entgangen sein). Die übrigen beiden Studien waren für die Bewertung durch die WG von geringem Belang. Die WG wie auch das BfR bewerteten die Ergebnisse der Agricultural Health Study (AHS), einer Kohortenstudie. Die Berichte über diese Studien weisen deutliche Unterschiede auf, sodass schwer zu erkennen ist, wo sich die Bewertung durch das BfR und die durch die WG bei der jeweiligen Studie unter Umständen unterscheiden. So heißt es in der Besprechung der Studie von Eriksson et al. (2008) durch das BfR:

„Eriksson et al. (2008, [13]) berichteten über eine Fallkontrollstudie bei 910 NHL-Fällen und 1016 Kontrollen, die in Schweden lebten. Das höchste Risiko wurde für MCPA errechnet. Über eine Glyphosatexposition wurde in 29 Fällen und bei 18 Kontrollen berichtet, und die entsprechende OR betrug 2,02.“

Die Gesamtsignifikanz dieses Ergebnisses oder andere für die Evaluierung wichtige Aspekte der Studie werden nicht erwähnt. Nach Klimisch-Kriterien wurde diese Studie als „nicht verlässlich“ eingestuft. Demgegenüber heißt es in der Bewertung durch die WG:

„Eriksson et al. (2008) berichteten über die Ergebnisse einer populationsbasierten Fallkontrollstudie der Pestizidexposition als Risikofaktor für NHL. In Schweden lebende Männer und Frauen zwischen 18 und 74 Jahren wurden vom 1. Dezember 1999 bis zum 30. April 2002 in die Studie eingeschlossen. Aufgetretene NHL-Fälle wurden aus den Universitätskliniken in Lund, Linköping, Örebro und Umeå aufgenommen. Die (alters- und geschlechtskorrelierten) Kontrollen wurden aus dem staatlichen Bevölkerungsregister ausgewählt. Die Exposition gegenüber verschiedenen Wirkstoffe wurde anhand eines Fragebogens bewertet. Insgesamt nahmen 910 (91%) Patienten und 1016 (92%) Kontrollen teil. Multivariate Modelle umfassten Wirkstoffe mit statistisch signifikant erhöhten Odds Ratios (MCPA, 2-Methyl-4-chlorphenoxyessigsäure) oder einem Odds Ratio von >1,50 und mindestens 10 exponierten Probanden (2,4,5-T und/oder 2,4-D; quecksilberhaltige Saatgutbeizmittel, Arsen, Kreosot, Teer), Alter, Geschlecht, Jahr der Diagnose oder der Aufnahme. Die Odds Ratio für die Glyphosatexposition betrug in einer univariaten Analyse 2,02 (95% CI, 1,10–3,71) und in a multivariaten Analyse 1,51 (95% CI, 0,77–2,94). Bei der Betrachtung einer Exposition an mehr als 10 Tagen pro Jahr lag die Odds Ratio bei 2,36 (95% CI, 1,04–5,37). Bei einer Latenzzeit von >10 Jahren betrug das Odds Ratio 2,26 (95% CI, 1,16–4,40). Zusammenhänge mit einer Glyphosatexposition wurden auch für Lymphom-Subtypen festgestellt, und über erhöhte Odds Ratios wurde für die meisten Tumorformen berichtet, darunter das kleinzellige Lymphom und die chronische lymphozytische Leukämie (OR, 3,35; 95% CI, 1,42–7,89; [nicht für andere Pestizide adjustiert]). [Es handelte sich um eine groß angelegte Studie. Störfaktoren wegen der Verwendung anderer Pestizide – darunter MCPA – waren denkbar, bei der Analyse jedoch berücksichtigt worden.]”

Zu den wichtigen hier dargestellten Fragen gehören die (sehr hohen) Teilnahmeraten, die Vertrauensintervalle (CI) der beobachteten Odds Ratios, alle wichtigen beobachteten Odds Ratios, das Vorliegen eines bestimmten Verhältnisses zwischen Expositionsdauer und Reaktion sowie die Belege für Lymphom-Subtypen. Außerdem werden in eckigen Klammern „[...]“ die von der WG zu dieser Studie vorgetragene Ansichten angegeben. Ferner enthält die Monographie tabellarische Zusammenfassungen aller 15 von der WG evaluierten Studien über NHL mit den vollständigen Ergebnissen.

Ich sehe hierin – in der Kategorie der Fallkontrollstudien mit Rückruf zur Expositionsbeurteilung – eine aussagekräftige Studie. Es wird nicht deutlich, wie das BfR diese Studie in seiner in dem RAR vorgetragene Gesamtanalyse gewichtet hat, doch fehlt es eindeutig an Einzelangaben, um ihre mögliche Verwendung verstehen zu können. In einer schriftlichen Reaktion des BfR vom 20. April 2015 gegenüber Peter Blesser heißt es zu dieser Studie, sie sei von geringer/mittlerer Validität, da die „OR-Werte und die Vertrauensintervalle ... nicht reproduzierbar (seien)“ und „Die angegebene Abhängigkeit von der Anwendungsintensität (höre) sich logisch an, (könne) aber genauso gut einem Publikationsbias zuzuschreiben sein“. Zwar gilt die zweite Anmerkung über die Angabe eines Bias für diese Studie sowie für ALLE auf Daten aus Studien, die auf Fragebögen basieren, doch die erste Anmerkung ist keineswegs klar. Klar ist nur Folgendes: Wenn das BfR routinemäßig alle Fragebogendaten verwendenden Fallkontrollstudien verwirft,

werden ihm nur sehr wenige nützliche epidemiologische Studien zur Verfügung stehen.

Bei den Studien über die Kanzerogenität beim Tier aufgrund chronischer Exposition ergeben sich die Meinungsverschiedenheiten zwischen der WG und dem BfR aus unterschiedlichen Auslegungen von 4 Studien. Die erste in von der EPA 1985 freigegebenen Unterlagen dargestellte Studie war an CD-1-Mäusen vorgenommen worden und ergab für die Ersterkrankung im Hinblick auf die Inzidenz von Nierentubuliadenomen eine signifikante positive Tendenz ( $p=0,016$ ). Zusätzliche Nierendünnschnitte und Ergebnisbewertungen durch eine Pathologie-Arbeitsgruppe zeigten keine substanziellen Änderungen der Signifikanz dieser Tendenz. Außerdem merkte die WG an: „Die Working Group war der Auffassung, dass diese zweite Beurteilung einen signifikanten Anstieg der Inzidenz seltener Tumoren mit einem dosisabhängigen Trend zeigte, der Glyphosat zugeschrieben werden konnte. Chandra und Frith (1994) berichteten, dass nur eine von 725 [0,14%] männlichen CD-1-Mäusen in ihrem Altdatenbestand Nierenzelltumoren (ein Karzinom) bekommen hatte.“

Das BfR schloss sich bei seiner jüngsten Bewertung seiner früheren Beurteilung dieser Studie an und kam zu dem Schluss „Die zuvor bekannten Studien lieferten bis hin zu den geprüften hohen Dosierungen keine Belege für Kanzerogenität“ – ohne die Nierentumoren zu erwähnen.

Auch die zweite Studie betraf CD-Mäuse und war 2006 auf dem Joint Meeting on Pesticide Residues beschrieben worden. Die WG folgerte aus dieser Studie: „Es ergaben sich ein Anstieg der Inzidenz eines Hämangiosarkoms bei Männchen – 0/50, 0/50, 0/50, 4/50 (8%) [ $p < 0,001$ , Cochran-Armitage-Trendtest] und Weibchen – 0/50, 2/50 (4%), 0/50, 1/50 (2%) [nicht statistisch signifikant] sowie eine erhöhte Inzidenz eines histiozytischen Sarkoms im lymphoretikulären/hämopoietischen Gewebe bei Männchen – 0/50, 2/50 (4%), 0/50, 2/50 (4%) und bei Weibchen – 0/50, 3/50 (6%), 3/50 (6%), 1/50 (2%) [bei Männchen oder Weibchen nicht statistisch signifikant]. [Die Working Group betrachtete den Bericht über diese Studie als sachgerecht.]“

Bei der Bewertung dieser Studie durch das BfR wurden keinerlei signifikante Ergebnisse vermeldet.

Ähnliche Anmerkungen gelten auch für die beiden Studien an Sprague-Dawley-Ratten, zu denen die WG feststellte: „Von den fünf Fütterungsstudien bei Ratten zeigten zwei (am Sprague-Dawley-Stamm) bei Männchen eine signifikante Zunahme der Inzidenz eines Inselzelladenoms der Bauchspeicheldrüse – aus einer dieser beiden Studien ergab sich auch ein signifikanter positiver Trend für das Auftreten eines Nierenzelladenoms bei Männchen und eines C-Zell-Adenoms der Schilddrüse bei Weibchen.“ Hier ist anzumerken, dass ich diese Adenome in diesem Zusammenhang wegen der Unterschiede zwischen der WG und dem BfR erwähne, da es sich aber nicht um Malignome handelt, sie die Beschlüsse der WG nur am Rande gestützt haben. Bei der Bewertung durch das BfR wurde keines dieser Ergebnisse vermerkt.

Der Bewertungsprozess des IARC ist ebenso systematisch wie transparent. Transparenz setzt voraus, dass alle von einer IARC Working Group bewerteten Studien entweder als begutachtete Veröffentlichung oder als Fachpublikation vorliegen, die genügend

Einzelangaben für eine Bewertung enthält. In dem Schreiben des BfR vom 20. April 2015 an Peter Blesser gibt das BfR an, es gebe Studien, die die WG bei ihrer Beurteilung von Daten zur Kanzerogenität beim Tier nicht berücksichtigt habe. Die von der WG nicht bewerteten Studien lagen als Zusammenfassungen vor, deren Einzelangaben für eine sachgerechte wissenschaftliche Beurteilung der Qualität der Studie und der Richtigkeit der Ergebnisse nicht ausreichten. Die IARC bemüht sich nach besten Kräften, bei jeder einzelnen von ihr vorgenommenen Bewertung alle verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse über einen bestimmten Wirkstoff zu erlangen. Entscheiden sich die Inhaber wissenschaftlicher Informationen, die für eine Bewertung durch die WG von Nutzen sein könnten, gegen deren Veröffentlichung, können diese Informationen nicht zur Beurteilung herangezogen werden.

Bei den mechanistischen Daten scheinen die beiden Bewertungen viele Unterschiede aufzuweisen. Am auffälligsten ist dies bei der Frage der Gentoxizität, wo die WG zu dem Schluss kommt: „Es liegen nachdrückliche Belege dafür vor, dass Glyphosat Gentoxizität verursacht. Zur Beweisgrundlage gehören Studien, die bei menschlichen Zellen in vitro und in Säugermodellen in vivo und in vitro weithin positive Ergebnisse lieferten sowie Studien an anderen Nichtsäugern.“ Darüber hinaus stellte die WG fest, dass „Nachdrückliche Belege ... dafür vor(liegen), wonach Glyphosat, AMPA und glyphosatbasierte Formulierungen oxidativen Stress induzieren können“, was für eine Rolle von Glyphosat bei der Verursachung von DNA-Schäden spricht. Das BfR kam zu dem Schluss: „Bei einer Berücksichtigung des Gewichts der Belege lässt sich schließen, dass in normalen Expositionsszenarien, also unterhalb der Schwelle toxischer Dosierungen, für Glyphosat oder seine Formulierungen keine In-vivo-Gentoxizität zu erwarten ist.“

Die Unterschiede bei der summarischen Beurteilung der Belege überraschen nicht, bedenkt man die Art der Bewertung der einzelnen Studien. Die WG stellte für Studien beim Menschen „begrenzte Hinweise“ auf eine Kanzerogenität fest. Der Begriff „Begrenzte Hinweise beim Menschen“ ist wie folgt definiert: „Zwischen der Exposition gegenüber dem Wirkstoff und einem Tumor, bei dem die Working Group eine kausale Interpretation für glaubwürdig hält, ist ein positiver Zusammenhang beobachtet worden, doch konnten Zufall, Bias oder Störfaktoren nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Außerdem fand die WG „hinreichende Belege“ für Kanzerogenität bei Tieren mit der Definition „... es konnte ein Kausalzusammenhang zwischen dem Wirkstoff und einer erhöhten Inzidenz maligner Neoplasmen oder einer entsprechenden Kombination benigner und maligner Neoplasmen bei (a) zwei oder mehr Tierarten oder (b) oder in zwei oder mehr unabhängigen Studien bei einer Art festgestellt werden, die zu verschiedenen Zeiten oder in verschiedenen Laboratorien oder nach verschiedenen Protokollen durchgeführt wurden. Auch eine erhöhte Tumorzinzidenz bei beiden Geschlechtern ein und derselben Art in einer sachgerecht – idealerweise gemäß Guter Laborpraxis – durchgeführten Studie kann hinreichende Belege liefern.“

Das BfR gelangte zu dem Schluss, dass „... eine Einstufung und Kennzeichnung als kanzerogen ... nicht gerechtfertigt (ist). Zu Studien beim Menschen folgte das BfR, dass „Epidemiologische Studien insgesamt gesehen keine Belege für Kanzerogenität beim Menschen ergaben.“ Zu Tieruntersuchungen zieht es den Schluss: „... Studien an Ratten lieferten keine Belege für Kanzerogenität“ und „Bei Mäusen wurde in einer von fünf Kanzerogenitätsstudien bei einer überhöhten Dosierung eine höhere Inzidenz eines

malignen Lymphoms beobachtet ...“ (Vol. 1, S. 139) In einem Schreiben des BfR vom 20. April 2015 an Peter Blesser vermerkt das BfR: „Es gibt mit Sicherheit keine „klaren Beweise“, was Belege beim Menschen angeht.“ Die Bewertung durch die WG stimmt mit dieser Beurteilung überein, da diese Studien nicht als Quellen für „hinreichende Belege beim Menschen“ eingestuft wurden. Diese Aussage unterscheidet sich allerdings von der Wortwahl im Leitfaden des BfR zur Gesundheitsbewertung (2010) (siehe die Ziffern 27 und 28). Die Formulierungen in dem RAR decken sich auch nicht mit denen im Leitfaden. Ich nehme an, die abschließende Einstufung durch das BfR lautete „keine Gefährdungshinweise“, konnte dies jedoch in der Dokumentation des BfR nicht ausdrücklich finden.

Die IARC und das BfR verwenden unterschiedliche Evaluierungsprozesse und setzen für die Evaluierung unterschiedliche Ressourcen ein. Der IARC-Prozess ist gut etabliert und veröffentlicht und legt einen offenen und transparenten systematischen Bewertungsablauf fest. Auch das BfR verfügt über einen Leitfaden, doch sind einige Evaluierungsaspekte in dem BfR-Leitfaden nicht so klar umrissen – insbesondere was klare Anweisungen in Bezug auf die Beurteilung der Beleggewichtung angeht. Bei jeder Bewertung zieht die IARC in der Regel 20-25 externe Experten hinzu. Diese erhalten Gelegenheit, die einschlägigen Studien fast ein ganzes Jahr lang vor der WG-Sitzung zu bewerten. Sie beurteilen lediglich die Kanzerogenität der Verbindung und nicht die übrigen von dem BfR bewerteten Toxizitätsendpunkte. Auch wenn mir nicht bekannt ist, wie viele Mitarbeiter und welche Ressourcen das BfR für eine derartige Bewertung einsetzen kann, dürfte diese kaum gründlicher als eine Kanzerogenitätsbewertung durch die IARC ausfallen. Das ist keine Kritik an den Wissenschaftlern im BfR und bei anderen Regulierungsbehörden, sondern eine Kritik an den Ressourcen, die ihnen für diese wichtige Aufgabe zur Verfügung stehen. Schließlich werden die Namen sämtlicher WG-Mitglieder vor der Sitzung öffentlich bekanntgegeben, und externe Parteien haben Gelegenheit, der IARC Bedenken vorzutragen, die sie in Bezug auf die Objektivität und die Referenzen der WG-Mitglieder haben mögen.

Wie sind diese Unterschiede zu betrachten, und welche Vorgehensweise wird sich daraus nun ergeben?

Entscheidungen über die Regulierung chemischer Stoffe in Deutschland ergehen auf der Grundlage der dortigen Gesetze und Abläufe. Ich würde mir wünschen, dass die Bewertung durch die IARC zu einer sehr kritischen Bewertung der bisherigen Tätigkeiten anregt, insbesondere in Bereichen, in denen die WG und das BfR unterschiedlicher Meinung sind.

Welche Rolle bei der Risikobewertung spielt die Tatsache, dass die Exposition je nach Gebrauchsanleitung unterschiedlich ist? Welche möglicherweise zu einem erhöhten Krebsrisiko führenden Expositionspfade sind bei der zurzeit geltenden Gebrauchsanleitung für Deutschland relevant?

Diese Fragen liegen außerhalb meines Fachgebiets.

2. Wie sehen Sie die Zulassung von Wirkstoffen und Pflanzenschutzmitteln auf der Ebene der Europäischen Union (EU) und in den einzelnen Mitgliedstaaten?

Ein Kernbestandteil des wissenschaftlichen Prozesses ist die Objektivität: Schlussfolgerungen beruhen auf Fakten, nicht auf Meinungen. Bei der Risikobewertung ist uneingeschränkte Objektivität nicht möglich, doch die subjektiven Elemente einer Risikobewertung lassen sich minimieren. Die Prozesse in Deutschland, der EU und anderswo können weiterentwickelt werden, um objektiver zu werden und damit der wissenschaftlichen Praxis besser zu entsprechen. Bewertungen müssen transparent sein, und die bei den Bewertungen herangezogenen wissenschaftlichen Belege müssen öffentlich (und nicht nur in einer Zusammenfassung) zugänglich sein. Auch die Schritte des Entscheidungsprozesses müssen transparent und Leitlinien unterworfen sein, die nicht bei jeder Bewertung anders lauten. Bei sachgerechtem Vorgehen können andere Wissenschaftler nachvollziehen, wie eine Entscheidung zustande gekommen ist und eine andere Gruppe von Wissenschaftlern würde bei der Evaluierung derselben Daten zu dem gleichen Schluss gelangen. In den USA und in Europa laufen zurzeit Bestrebungen, systematische Bewertungsabläufe zu erarbeiten, die transparent und offen sind. Sie verdienen Unterstützung und Förderung.

Sollten die geltenden gesetzlichen Vorschriften, wonach eine Zulassung beantragende Unternehmen die erforderlichen wissenschaftlichen Studien verfügbar zu machen und zu finanzieren haben, geändert werden?

Ich halte das für angebracht. Ich meine außerdem, dass alle fachlichen Einzelheiten und die detaillierten Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Studien der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden sollten. Ich leitete früher das US National Toxicology Program, das weltgrößte Toxikologie-Testprogramm. Das NTP hat hunderte von kanzerologischen Tieruntersuchungen durchgeführt, und alle diese Studien sind von nationalen und internationalen Behörden für ihre Beurteilungen verschiedener Chemikalien herangezogen worden. Die NTP-Datenbank ist sehr umfassend und enthält detaillierte Angaben zu jedem jemals getesteten Tier. Das ist nicht nur für die Regulierung von Nutzen, sondern liefert eine Grundlage für wissenschaftliche Fortschritte, die uns besser dabei helfen werden, für die menschliche Gesundheit bedenkliche Chemikalien zu ermitteln. Der Vorteil, alle jemals erfassten toxikologischen Daten über Pestizide in einer einzigen Datenbank verfügbar zu haben, wäre wissenschaftlich von Nutzen und würde außerdem für mehr Transparenz sorgen.

Wer sollte dann gegebenenfalls die Kosten tragen? Wie viele wissenschaftliche Studien über die mögliche Kanzerogenität von Glyphosat wurden beurteilt, und bezogen sich die Studien auf den Wirkstoff oder auf das Pflanzenschutzmittel?



Ich sehe es so, dass zwar die der Regulierung unterliegenden Unternehmen die Kosten der Screening-Studien tragen sollten, die Ausgaben für die Bereitstellung einer Datenbank mit den Studienergebnissen und den Einzelangaben aber im Allgemeinen in die Verantwortung der Regierung fallen, da diese übergeordnete Datengrundlage zu einer Verbesserung der Volksgesundheit beitragen wird.

3. Welche alternativen Pflanzenschutzmittel stehen der Landwirtschaft als Ersatz für Glyphosat zur Verfügung, und wie sähen die Umwelt- und Gesundheitsfolgen eines vermehrten Einsatzes dieser Produkte aus? Welche Auswirkungen auf das Resistenzmanagement gäbe es, wenn Glyphosat nicht mehr verwendet würde? Welche Folgen für die konservierende Bodenbewirtschaftung hätte der Ersatz von Glyphosat?

Diese Fragen liegen außerhalb meines Fachgebiets.

4. Welche Hinweise auf andere Gesundheitsgefährdungen durch Glyphosat als die wahrscheinlichen kanzerogenen Wirkungen sind Ihnen bekannt? Welche Einrichtungen, insbesondere auf internationaler Ebene, untersuchen diese Hinweise auf mögliche Gesundheitsgefährdungen, und welche aktuellen internationalen Forschungsvorhaben zur Beurteilung der denkbaren Gesundheitsgefährdungen durch den Wirkstoff sind Ihnen bekannt?

Ich habe nicht sämtliche Gesundheitswirkungen von Glyphosat kritisch bewertet und kann diese Frage nicht nach strengen Kriterien beantworten.

5. Ein beträchtlicher Teil der von dem Bundesinstitut für Risikoabschätzung (BfR) verwendeten Studien werden von der chemischen Industrie finanziert oder initiiert. Was meinen Sie zu diesen Studien, und wie sehen Sie deren Ergebnisse?

Guideline-Studien und GLP-Studien sind wertvolle Instrumente für das Screening von Wirkstoffen im Hinblick auf ihre Kanzerogenität. Das bedeutet jedoch nicht, dass Untersuchungen, die keine GLP- oder Guideline-Studien sind, weniger wertvoll sind. Wir müssen bedenken, dass die Guideline-Studien einen Mindestdatensatz liefern sollen, der, wenn er vollständig negativ ausfällt, eine Minimalgrundlage für die Sicherheitsermittlung ergibt. Wenn aus anderen Studien positive Ergebnisse hervorgehen, sollte dies bedenklich stimmen. Die Bewertung der Qualität einer Studie und die Gewichtung der Ergebnisse bei einer abschließenden Beurteilung hängen von vielen zu berücksichtigenden Faktoren ab. Wenn zum Beispiel vielleicht zwei GLP-Studien mit Sprague-Dawley-Ratten negativ ausgefallen sind, kann eine positive Studie ohne GLP an einer Universität bei Fisher-Ratten nicht ohne weiteres abgetan werden. Vielleicht waren die Expositionswerte verschieden, die Fisher-Ratten empfänglicher, die Formulierungen etwas unterschiedlich usw. Alle diese Faktoren würden bei der abschließenden Bewertung eine Rolle spielen.

6. In welchem Maße sollte die von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) erarbeitete Monographie Ihrer Meinung nach die Wiederzulassung von Glyphosat auf EU-Ebene beeinflussen, und inwieweit sollte bei der Zulassung von Glyphosat vor dem Hintergrund von Studien, wonach Glyphosat „wahrscheinlich kanzerogen“ ist, das Vorsorgeprinzip gelten?

Entscheidungen über die Regulierung chemischer Stoffe in Deutschland ergehen auf der Grundlage der dortigen Gesetze und Abläufe. Ich würde mir wünschen, dass die Bewertung durch die IARC zu einer sehr kritischen Bewertung der bisherigen Tätigkeiten anregt, insbesondere in Bereichen, in denen die WG und das BfR unterschiedlicher Meinung sind.

7. Welche Auswirkungen auf die Gesundheit von Anwendern, Anwohnern und Verbrauchern weisen Ihrer Ansicht nach darauf hin, dass Glyphosat nicht in der Landwirtschaft verwendet werden sollte?

Die Schlussfolgerung der WG, wonach Glyphosat „wahrscheinlich kanzerogen“ ist, bedeutet, dass diese Gefahr besteht. Für eine Entscheidung über dessen Verwendung in der EU reicht das nicht aus: Es sind Expositionswerte, Expositions-Reaktions-Beziehungen und allgemeinere gesellschaftliche Bedürfnisse und Anliegen zu berücksichtigen. Die Mechanismen spielen eine entscheidende Rolle, und die Gentoxizität von Glyphosat sollte sorgfältig untersucht werden, da dies die Risikobewertung nachdrücklich beeinflussen könnte.

8. Welche Auswirkungen des Wirkstoffs Glyphosat auf Umwelt und Landwirtschaft einerseits und herbizidresistenter genetisch veränderter Pflanzen andererseits weisen darauf hin, dass Glyphosat nicht als Wirkstoff in der Landwirtschaft eingesetzt werden sollte?

Diese Fragen liegen außerhalb meines Fachgebiets.

9. Welche Folgen hätte ein Verbot der Anwendung von Glyphosat für den Agrarsektor in der EU und in Ländern, die landwirtschaftliche Erzeugnisse in die EU exportieren?

Diese Fragen liegen außerhalb meines Fachgebiets.

10. Wie unterscheiden sich nach Ihrer Kenntnis die Bewertungsregularien, -verfahren und -kriterien der IARC, des Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), des BfR, der European Food Safety Authority (EFSA) sowie ggf. der United States Environmental Protection Agency (EPA)? Aufgrund welcher Regularien werden wissenschaftliche Studien ggf. nicht berücksichtigt, und wie lassen sich vor diesem Hintergrund die unterschiedlichen Schlussfolgerungen dieser Institutionen bezüglich einer Krebsgefährdung durch den Wirkstoff Glyphosat einordnen? (Sollten Sie eine der o.g. Institutionen vertreten, geben Sie

dies bitte links von den Beschreibungen der relevanten Regularien, Verfahren und Kriterien an.)

Mein Kollege Professor Rusyn hat sich mit diesen Punkten in ausgezeichneter Form auseinandergesetzt, und ich schließe mich seinen Bemerkungen voll und ganz an.

11. Wie beurteilen Sie die derzeitige Datenlage bezüglich der Exposition verschiedener Bevölkerungsgruppen (insbesondere berufliche und nicht-berufliche Anwender, Anwohner/Bystander/Flächennutzer, Konsumenten und Kinder/Säuglinge) gegenüber Glyphosat? Insbesondere: Wie genau lässt sich Ihrer Meinung nach die Expositionshöhe (Akut- und Hintergrundbelastung) einschätzen, und welche Empfehlungen haben Sie gegebenenfalls, um die Datenlage bezüglich Glyphosat zu verbessern?

Diese Fragen liegen außerhalb meines Fachgebiets.

12. Welche Konsequenzen hätte eine Übernahme der IARC-Klassifikation für Glyphosat als „wahrscheinlich krebserregend beim Menschen“ für die mögliche Wiedezulassung von Glyphosat als Wirkstoff? (siehe dazu: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1272-20150601> ab Seite 152, Anhang 1, 3.6: Kanzerogenität)

Ich bin kein Experte für die Zulassungspraktiken in der EU. Davon abgesehen glaube ich aber, dass die Übernahme der Einstufung durch die WG als „wahrscheinlich kanzerogen“ und „genotoxisch“ die Art der Risikobewertung signifikant verändern würde.



## List of questions for the hearing on 28 September 2015

### 1. What is the substantive basis for the different opinions which exist on the question of whether glyphosate is likely to be carcinogenic?

I will limit my remarks to the differences between the BfR review and the review by the IARC Working Group (WG). As I see it, there are three basic differences between these two reviews:

- a. Differences in opinion on the individual studies that were critical for the evaluation of carcinogenicity;
- b. Differences in the evaluation of the strength of evidence from the combined data at each level of evaluation (human, animal, mechanism);
- c. Differences in the processes used for evaluation, the resources brought to the evaluation and the underlying philosophy regarding the critical components of an evaluation.

The main finding in humans by the WG was for limited evidence of carcinogenicity for Non-Hodgkin lymphoma. The WG reviewed 14 case-control studies of NHL while the BfR only mentions 6 in their 2013b draft RAR (referred to as the RAR). Of the 8 reviewed by the WG and not the BfR, 3 were prior to 2000 (reviewed in the previous RAR), 2 were in 2013 and 1 in 2012 (these might have legitimately missed the literature capture window of the BfR). The remaining 2 studies were of little consequence in the WG review. Both the WG and the BfR reviewed the Agricultural Health Study (AHS) findings (a cohort study). There are clearly differences in reporting these studies making it hard to understand how the BfR review and the WG review may differ for each study. For example, the BfR review for the Eriksson et al. (2008) study says:

“Eriksson et al. (2008, [13]) reported a case-control study which included 910 cases of NHL and 1016 controls living in Sweden. The highest risk was calculated for MCPA. Glyphosate exposure was reported by 29 cases and 18 controls, and the corresponding OR was 2.02.”

Not mentioned is the overall significance of this finding or other aspects of the study that would be important to the evaluation. Their Klimisch evaluation labeled this study as “Not Reliable”. In contrast, the WG review states:

“Eriksson et al. (2008) reported the results of a population based case-control study of exposure to pesticides as a risk factor for NHL. Men and women aged 18–74 years living in Sweden were included from 1 December 1999 to 30 April 2002. Incident cases of NHL were enrolled from university hospitals in Lund, Linköping, Örebro, and Umeå. Controls (matched by age and sex) were selected from the national

population registry. Exposure to different agents was assessed by questionnaire. In total, 910 (91%) cases and 1016 (92%) controls participated. Multivariable models included agents with statistically significant increased odds ratios (MCPA, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid), or with an odds ratio of > 1.50 and at least 10 exposed subjects (2,4,5-T and/or 2,4-D; mercurial seed dressing, arsenic, creosote, tar), age, sex, year of diagnosis or enrolment. The odds ratio for exposure to glyphosate was 2.02 (95% CI, 1.10–3.71) in a univariate analysis, and 1.51 (95% CI, 0.77–2.94) in a multivariable analysis. When exposure for more than 10 days per year was considered, the odds ratio was 2.36 (95% CI, 1.04–5.37). With a latency period of >10 years, the odds ratio was 2.26 (95% CI, 1.16–4.40). The associations with exposure to glyphosate were reported also for lymphoma subtypes, and elevated odds ratios were reported for most of the cancer forms, including B-cell lymphoma (OR, 1.87; 95% CI, 0.998–3.51) and the subcategory of small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia (OR, 3.35; 95% CI, 1.42–7.89; [not adjusted for other pesticides]). [This was a large study; there was possible confounding from use of other pesticides including MCPA, but this was considered in the analysis.]”

Important aspects presented here include the participation rates (very high), confidence intervals for the observed odds ratios, all of the important observed odds ratios, the presence of length of exposure-response relationships and the supporting evidence for lymphoma subtypes. Also shown, in square brackets “[...]” are the opinions being expressed by the WG for this study. Also included in the Monograph are tabular summaries for all of the 15 studies on NHL evaluated by the WG providing all of the results.

In my opinion, within the class of case-control studies with recall for assessing exposure, this is a strong study. It is not clear how the BfR weighted this study in their overall analysis presented in the RAR, but it is clear there is insufficient detail to understand how it might have been used. In a follow-up letter dated 20 April, 2015 to Peter Blesser from the BfR, they list this study as having low/medium internal validity based on “OR values and confidence intervals cannot be reproduced.” and “The reported dependency from use intensity sounds logical but might as well be attributable to reporting bias.” While the second comment on reporting bias is applicable to this study and ALL studies using questionnaire data, the first comment is not at all clear. What is clear is that if BfR will dismiss all case-control studies using questionnaire data on a routine basis, then there will be very few epidemiological studies of utility in their assessments.

In the case of the chronic exposure animal carcinogenicity studies, the disagreement between the WG and the BfR is due to different interpretations of 4 studies. The first, reported in documents released by EPA in 1985, was a study done in CD-1 mice that, with the original pathology, produced a significant positive trend (p=0.016) in the incidence of renal tubule adenoma. Additional renal sections and evaluation of the findings by a pathology working group did not substantially alter the significance of the trend. In addition, as noted by the WG,

“The Working Group considered that this second evaluation indicated a significant increase in the incidence of rare tumours, with a dose-related trend, which could be attributed to glyphosate. Chandra & Frith (1994) reported that only 1 out of 725 [0.14%] CD-1 male mice in their historical database had developed renal cell tumours (one carcinoma).”

The BfR, in the most recent review, agreed with their previous assessment of this study, concluding “The previously known studies did not provide evidence of carcinogenicity up to the high dose levels tested.” and did not mention the renal tumours.

The second study was also in CD-1 mice and had been reported in the Joint Meeting on Pesticide Residues in 2006. The WG concluded from this study that “There was an increase in the incidence of haemangiosarcoma in males – 0/50, 0/50, 0/50, 4/50 (8%) [P < 0.001, Cochran– Armitage trend test], and in females – 0/50, 2/50 (4%), 0/50, 1/50 (2%) [not statistically significant], and an increase in the incidence of histiocytic sarcoma in the lymphoreticular/haemopoietic tissue in males – 0/50, 2/50 (4%), 0/50, 2/50 (4%), and in females – 0/50, 3/50 (6%), 3/50 (6%), 1/50 (2%) [not statistically significant for males or females]. [The Working Group considered that this study was adequately reported.]”

The BfR review of this studied reported no significant findings.

Similar comments hold for the 2 studies in Sprague-Dawley rats where the WG found “For the five feeding studies in rats, two studies in the Sprague-Dawley strain showed a significant increase in the incidence of pancreatic islet cell adenoma in males – one of these two studies also showed a significant positive trend in the incidences of hepatocellular adenoma in males and of thyroid C-cell adenoma in females.” Note that while I mention these adenomas in this context because of the differences between the WG and the BfR, because these are not malignancies, they only played a supporting role in the decisions of the WG. The BfR review noted none of these findings.

The IARC review process is both systematic and transparent. Transparency requires that any studies reviewed by an IARC Working Group be publicly available either as a peer-reviewed publication or as a technical document that has sufficient detail for review. In the letter dated 20 April, 2015 to Peter Blesser from the BfR, BfR notes that there are studies that the WG did not consider in its evaluation of the animal carcinogenicity data. The studies not reviewed by the WG were available as summaries, but with insufficient detail for a reasonable scientific evaluation of the quality of the study and the veracity of the findings. IARC makes every effort to obtain all of the available scientific evidence on a particular agent for each and every review they undertake. If the owners of scientific information choose not to release information to the public that might be useful by the WG for evaluation, it cannot be considered in the evaluation.

For the mechanistic data, there appear to be many differences in the two reviews. The most notable is in the area of genotoxicity where the WG concludes “There is strong evidence that glyphosate causes genotoxicity. The evidence base includes studies that gave largely positive results in human cells in vitro, in mammalian model systems in vivo and in vitro, and studies in other non-mammalian organisms”. In addition, the WG found that “Strong evidence exists that glyphosate, AMPA, and glyphosate-based formulations can induce oxidative stress.” supporting a role of glyphosate in causing DNA damage. The BfR concluded : “Taking a weight of evidence approach, it may be concluded that there is no in vivo genotoxicity and mutagenicity potential of glyphosate or its formulations to be expected under normal exposure scenarios, i.e., below toxic dose levels.”

The differences in the summary evaluations of the evidence is not surprising given the way in which the individual studies were judged. The WG found “limited evidence” of carcinogenicity in human studies. The definition for “limited evidence in humans” is “A positive association has been observed between exposure to the agent and cancer for which a causal interpretation is considered by the Working Group to be credible, but chance, bias or confounding could not be ruled out with reasonable confidence.” In addition, they found “sufficient evidence” of carcinogenicity in animals which is defined as “... a causal relationship has been established between the agent and an increased incidence of malignant neoplasms or of an appropriate combination of benign and malignant neoplasms in (a) two or more species of animals or (b) two or more independent studies in one species carried out at different times or in different laboratories or under different protocols. An increased incidence of tumours in both sexes of a single species in a well-conducted study, ideally conducted under Good Laboratory Practices, can also provide sufficient evidence.”

The BfR concluded that “... classification and labeling for carcinogenicity is not warranted.” For human studies, BfR concluded that “Epidemiological studies in the whole did not provide evidence of carcinogenicity in man.” Referring to studies in animals, they conclude that “... studies in rats did not reveal any evidence of carcinogenicity” and that “In the mouse, a higher incidence of malignant lymphoma was observed in one out of five carcinogenicity studies at an exaggerated dose level ...”. (Volume 1, page 139) In a letter dated 20 April, 2015 to Peter Blesser from the BfR, BfR notes that “There is certainly no “clear evidence”” when referring to the human evidence. The WG review agrees with this assessment since they did not classify these studies as providing “sufficient evidence in humans”. However, this statement differs from the language provided in the BfR Guidance Document for Health Assessments (2010) (see Paragraphs 27 and 28). The language in the RAR also fails to match that described in the Guidance. I assume their final classification was “no indications of risk” but I could not find this explicitly in their documentation.

IARC and the BfR use different processes for evaluation and have different resources they bring to the evaluation. The IARC process is well established, published and



defines a systematic review process that is open and transparent. The BfR also has a guidance document, however aspects of the evaluation are not as clear in the BfR Guidance document, especially clear instructions on the weight-of-the-evidence evaluation. For each review, IARC generally brings 20 to 25 outside experts into the evaluation. These have the opportunity to evaluate the relevant studies for almost an entire year prior to the WG meeting. They only review the carcinogenicity of the compound and not the other toxicity endpoints as reviewed by the BfR. Although I am unaware of the total staffing and resources the BfR can bring to a review of this type, it is unlikely to be more thorough than an IARC review of carcinogenicity. This is not a criticism of the scientists at the BfR and other regulatory agencies, but a criticism of the resources made available to them to do this important task. Finally, All of the names of the WG members are publicly announced in advance of the meeting with an opportunity for outside parties to notify IARC with concerns they may have regarding the objectivity and credentials of the WG members.

How should these differences be viewed and what course of action will now be taken in this regard?

Decisions regarding the regulation of chemicals in Germany are determined through your laws and processes. I would hope that the IARC review would stimulate a very critical assessment of what has been done previously, especially in the areas where the WG and the BfR disagree.

What role does the fact that exposure varies depending on directions for use play in assessing the risks? What routes of exposure which could lead to an increased risk of cancer are relevant for Germany, with the directions for use currently in application?

These are questions outside of my area of expertise.

2. How do you view the approval of active substances and plant protection products at European Union (EU) level and at national level?

A key tenant of the scientific process is objectivity; conclusions are based on facts, not opinions. In risk assessment, it is impossible to be fully objective, but it is possible to minimize the subjective elements of a risk assessment. The processes in Germany, the EU and elsewhere can evolve to become more objective and hence, better in line with scientific practice. Reviews need to be transparent and the scientific evidence used in the reviews need to be publicly available (and not only as a summary). The steps in the decision process need to also be transparent and subject to guidelines that do not change for each review. If done properly, other scientists will be able to follow how a decision was made and a different group of scientists evaluating the same data would reach the same conclusion. There is currently a movement in the USA and Europe to develop systematic review

processes that are transparent and open. These should be supported and encouraged.

Should the existing legal requirement obliging companies applying for approval to make available and finance the necessary scientific studies be changed?

I believe this is appropriate. I also believe that all technical details and the detailed results of these scientific studies should be made available to the public. I used to direct the US National Toxicology Program, the world's largest toxicology testing program. The NTP has conducted hundreds of animal cancer studies and all of these studies have been used by national and international agencies in their evaluations of various chemicals. The NTP database is extensive including detailed findings on every animal ever tested. This is not only of regulatory utility, but provides a basis for scientific advances that will allow us to improve how we identify chemicals of concern to human health. The benefit of having all of the toxicological data ever developed for pesticides in a single database would be both scientifically valuable and provide greater transparency.

And, if so, who should cover the costs? How many scientific studies on the possible carcinogenicity of glyphosate were assessed and did the studies apply to the active substance or to the plant protection product?

In my opinion, while the regulated community should be covering the costs of the screening studies, the costs to maintain a database with the study results and details is generally a responsibility of the government since it is the broader database that will contribute to improving human health.

3. What alternative plant protection products are available to the agricultural sector to replace glyphosate and what environmental and health impacts would increased use of these products have? What would be the impacts on resistance management if glyphosate were no longer used? What would be the impacts on conservation tillage of replacing glyphosate?

These are questions outside of my area of expertise.

4. What indications of other health hazards posed by glyphosate are you aware of, apart from the probable carcinogenic effects? Which institutions, particularly at international level, are investigating these indications of possible health hazards and what current international research projects assessing the possible health hazards posed by the active substance are you aware of?

I have not critically reviewed all of the health effects of glyphosate and cannot answer this question rigorously.

5. A significant proportion of studies used by the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) are financed or initiated by the chemical industry. What is your opinion of such studies and how do you view their findings?

Guideline studies and GLP studies are valuable tools in screening agents for their carcinogenicity. However, this does not mean that studies that are not GLP or guideline studies are of lesser value. We must remember that the guideline studies are there to provide a minimal data set that, if completely negative, provides a minimum basis for establishing safety. If other studies show positive findings, these should be of concern. The assessment of the quality of a study and the weight to be applied to the findings in a final evaluation depend upon many factors that must be considered. For example, the fact that there may be two GLP studies in Sprague-Dawley rats that are negative does not mean that a positive study without GLP at a university in Fisher rats can be dismissed; it may be that the exposures were different, Fishers could be more susceptible, the formulations used were slightly different, etc. All of these factors would play a role in the final evaluation.

6. To what extent should the monograph produced by the International Agency for Research on Cancer (IARC) influence the re-authorisation of glyphosate at EU level in your view and to what extent should the precautionary principle be applied regarding authorisation of glyphosate, against the background of studies concluding that glyphosate is “probably carcinogenic”?

Decisions regarding the regulation of chemicals in Germany are determined through your laws and processes. I would hope that the IARC review would stimulate a very critical assessment of what has been done previously, especially in the areas where the WG and the BfR disagree.

7. What impacts on the health of users, local residents and consumers in your opinion indicate that glyphosate ought not to be used in agriculture?

The conclusion by the WG that glyphosate is “probably carcinogenic” means that the hazard exists. This is not enough for making a decision regarding its use in the EU; exposure levels, exposure-response relationships and broader societal needs and concerns must be taken into account. Mechanisms play a key role and a careful review of the genotoxicity of glyphosate should be conducted since this could have a major impact on the risk assessment.

8. In your view, what impacts on the environment and on agriculture of the active substance glyphosate on the one hand and herbicide-resistant genetically modified plants on the other indicate that glyphosate ought not to be used as an active substance in agriculture?

These are questions outside of my area of expertise.

9. What consequences would a ban on the use of glyphosate have on the agricultural sector in the EU and in countries which export agricultural commodities to the EU?

These are questions outside of my area of expertise.

10. What differences are you aware of regarding the regulations, procedures and criteria applied in assessments by the IARC, Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), Institute for Risk Assessment (BfR), European Food Safety Authority (EFSA) and, if applicable, the United States Environmental Protection Agency (EPA)? Which regulations may lead to scientific studies not being taken into account and how are the different conclusions reached by these institutions regarding the carcinogenicity of the active substance glyphosate to be viewed against this background? (If you represent one of the institutions listed above, please indicate this to the left of the descriptions of the various regulations, procedures and criteria.)

My colleague, Professor Rusyn, has done an excellent job of addressing these points and I fully agree with his comments.

11. How do you assess the current availability of data regarding the exposure of various groups in the population to glyphosate (with particular reference to professional and non-professional users, residents/bystanders/land users, consumers and children/infants)? In particular, how precisely can the level of (acute and background) exposure be assessed in your view and what (if any) recommendations do you have to improve the availability of data on glyphosate?

These are questions outside of my area of expertise.

12. What consequences would adoption of the IARC classification as “probably carcinogenic to humans” have on the possible new authorisation of glyphosate as an active substance? (c.f.: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1272-20150601> p. 152 onwards, Annex 1, 3.6: Carcinogenicity)

I am not an expert on the authorization practices in the EU. However, that said, I do believe that accepting the WG classification of “probable carcinogenic” and genotoxic would significantly alter the way in which the risk assessment is done.

## List of questions for the hearing on 28 September 2015

### 1. What is the substantive basis for the different opinions which exist on the question of whether glyphosate is likely to be carcinogenic?

I will limit my remarks to the differences between the BfR review and the review by the IARC Working Group (WG). As I see it, there are three basic differences between these two reviews:

- a. Differences in opinion on the individual studies that were critical for the evaluation of carcinogenicity;
- b. Differences in the evaluation of the strength of evidence from the combined data at each level of evaluation (human, animal, mechanism);
- c. Differences in the processes used for evaluation, the resources brought to the evaluation and the underlying philosophy regarding the critical components of an evaluation.

The main finding in humans by the WG was for limited evidence of carcinogenicity for Non-Hodgkin lymphoma. The WG reviewed 14 case-control studies of NHL while the BfR only mentions 6 in their 2013b draft RAR (referred to as the RAR). Of the 8 reviewed by the WG and not the BfR, 3 were prior to 2000 (reviewed in the previous RAR), 2 were in 2013 and 1 in 2012 (these might have legitimately missed the literature capture window of the BfR). The remaining 2 studies were of little consequence in the WG review. Both the WG and the BfR reviewed the Agricultural Health Study (AHS) findings (a cohort study). There are clearly differences in reporting these studies making it hard to understand how the BfR review and the WG review may differ for each study. For example, the BfR review for the Eriksson et al. (2008) study says:

“Eriksson et al. (2008, [13]) reported a case-control study which included 910 cases of NHL and 1016 controls living in Sweden. The highest risk was calculated for MCPA. Glyphosate exposure was reported by 29 cases and 18 controls, and the corresponding OR was 2.02.”

Not mentioned is the overall significance of this finding or other aspects of the study that would be important to the evaluation. Their Klimisch evaluation labeled this study as “Not Reliable”. In contrast, the WG review states:

“Eriksson et al. (2008) reported the results of a population based case-control study of exposure to pesticides as a risk factor for NHL. Men and women aged 18–74 years living in Sweden were included from 1 December 1999 to 30 April 2002. Incident cases of NHL were enrolled from university hospitals in Lund, Linköping, Örebro, and Umeå. Controls (matched by age and sex) were selected from the national

population registry. Exposure to different agents was assessed by questionnaire. In total, 910 (91%) cases and 1016 (92%) controls participated. Multivariable models included agents with statistically significant increased odds ratios (MCPA, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid), or with an odds ratio of > 1.50 and at least 10 exposed subjects (2,4,5-T and/or 2,4-D; mercurial seed dressing, arsenic, creosote, tar), age, sex, year of diagnosis or enrolment. The odds ratio for exposure to glyphosate was 2.02 (95% CI, 1.10–3.71) in a univariate analysis, and 1.51 (95% CI, 0.77–2.94) in a multivariable analysis. When exposure for more than 10 days per year was considered, the odds ratio was 2.36 (95% CI, 1.04–5.37). With a latency period of >10 years, the odds ratio was 2.26 (95% CI, 1.16–4.40). The associations with exposure to glyphosate were reported also for lymphoma subtypes, and elevated odds ratios were reported for most of the cancer forms, including B-cell lymphoma (OR, 1.87; 95% CI, 0.998–3.51) and the subcategory of small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia (OR, 3.35; 95% CI, 1.42–7.89; [not adjusted for other pesticides]). [This was a large study; there was possible confounding from use of other pesticides including MCPA, but this was considered in the analysis.]”

Important aspects presented here include the participation rates (very high), confidence intervals for the observed odds ratios, all of the important observed odds ratios, the presence of length of exposure-response relationships and the supporting evidence for lymphoma subtypes. Also shown, in square brackets “[...]” are the opinions being expressed by the WG for this study. Also included in the Monograph are tabular summaries for all of the 15 studies on NHL evaluated by the WG providing all of the results.

In my opinion, within the class of case-control studies with recall for assessing exposure, this is a strong study. It is not clear how the BfR weighted this study in their overall analysis presented in the RAR, but it is clear there is insufficient detail to understand how it might have been used. In a follow-up letter dated 20 April, 2015 to Peter Blesser from the BfR, they list this study as having low/medium internal validity based on “OR values and confidence intervals cannot be reproduced.” and “The reported dependency from use intensity sounds logical but might as well be attributable to reporting bias.” While the second comment on reporting bias is applicable to this study and ALL studies using questionnaire data, the first comment is not at all clear. What is clear is that if BfR will dismiss all case-control studies using questionnaire data on a routine basis, then there will be very few epidemiological studies of utility in their assessments.

In the case of the chronic exposure animal carcinogenicity studies, the disagreement between the WG and the BfR is due to different interpretations of 4 studies. The first, reported in documents released by EPA in 1985, was a study done in CD-1 mice that, with the original pathology, produced a significant positive trend (p=0.016) in the incidence of renal tubule adenoma. Additional renal sections and evaluation of the findings by a pathology working group did not substantially alter the significance of the trend. In addition, as noted by the WG,

“The Working Group considered that this second evaluation indicated a significant increase in the incidence of rare tumours, with a dose-related trend, which could be attributed to glyphosate. Chandra & Frith (1994) reported that only 1 out of 725 [0.14%] CD-1 male mice in their historical database had developed renal cell tumours (one carcinoma).”

The BfR, in the most recent review, agreed with their previous assessment of this study, concluding “The previously known studies did not provide evidence of carcinogenicity up to the high dose levels tested.” and did not mention the renal tumours.

The second study was also in CD-1 mice and had been reported in the Joint Meeting on Pesticide Residues in 2006. The WG concluded from this study that “There was an increase in the incidence of haemangiosarcoma in males – 0/50, 0/50, 0/50, 4/50 (8%) [P < 0.001, Cochran– Armitage trend test], and in females – 0/50, 2/50 (4%), 0/50, 1/50 (2%) [not statistically significant], and an increase in the incidence of histiocytic sarcoma in the lymphoreticular/haemopoietic tissue in males – 0/50, 2/50 (4%), 0/50, 2/50 (4%), and in females – 0/50, 3/50 (6%), 3/50 (6%), 1/50 (2%) [not statistically significant for males or females]. [The Working Group considered that this study was adequately reported.]”

The BfR review of this studied reported no significant findings.

Similar comments hold for the 2 studies in Sprague-Dawley rats where the WG found “For the five feeding studies in rats, two studies in the Sprague-Dawley strain showed a significant increase in the incidence of pancreatic islet cell adenoma in males – one of these two studies also showed a significant positive trend in the incidences of hepatocellular adenoma in males and of thyroid C-cell adenoma in females.” Note that while I mention these adenomas in this context because of the differences between the WG and the BfR, because these are not malignancies, they only played a supporting role in the decisions of the WG. The BfR review noted none of these findings.

The IARC review process is both systematic and transparent. Transparency requires that any studies reviewed by an IARC Working Group be publicly available either as a peer-reviewed publication or as a technical document that has sufficient detail for review. In the letter dated 20 April, 2015 to Peter Blesser from the BfR, BfR notes that there are studies that the WG did not consider in its evaluation of the animal carcinogenicity data. The studies not reviewed by the WG were available as summaries, but with insufficient detail for a reasonable scientific evaluation of the quality of the study and the veracity of the findings. IARC makes every effort to obtain all of the available scientific evidence on a particular agent for each and every review they undertake. If the owners of scientific information choose not to release information to the public that might be useful by the WG for evaluation, it cannot be considered in the evaluation.

For the mechanistic data, there appear to be many differences in the two reviews. The most notable is in the area of genotoxicity where the WG concludes “There is strong evidence that glyphosate causes genotoxicity. The evidence base includes studies that gave largely positive results in human cells in vitro, in mammalian model systems in vivo and in vitro, and studies in other non-mammalian organisms”. In addition, the WG found that “Strong evidence exists that glyphosate, AMPA, and glyphosate-based formulations can induce oxidative stress.” supporting a role of glyphosate in causing DNA damage. The BfR concluded : “Taking a weight of evidence approach, it may be concluded that there is no in vivo genotoxicity and mutagenicity potential of glyphosate or its formulations to be expected under normal exposure scenarios, i.e., below toxic dose levels.”

The differences in the summary evaluations of the evidence is not surprising given the way in which the individual studies were judged. The WG found “limited evidence” of carcinogenicity in human studies. The definition for “limited evidence in humans” is “A positive association has been observed between exposure to the agent and cancer for which a causal interpretation is considered by the Working Group to be credible, but chance, bias or confounding could not be ruled out with reasonable confidence.” In addition, they found “sufficient evidence” of carcinogenicity in animals which is defined as “... a causal relationship has been established between the agent and an increased incidence of malignant neoplasms or of an appropriate combination of benign and malignant neoplasms in (a) two or more species of animals or (b) two or more independent studies in one species carried out at different times or in different laboratories or under different protocols. An increased incidence of tumours in both sexes of a single species in a well-conducted study, ideally conducted under Good Laboratory Practices, can also provide sufficient evidence.”

The BfR concluded that “... classification and labeling for carcinogenicity is not warranted.” For human studies, BfR concluded that “Epidemiological studies in the whole did not provide evidence of carcinogenicity in man.” Referring to studies in animals, they conclude that “... studies in rats did not reveal any evidence of carcinogenicity” and that “In the mouse, a higher incidence of malignant lymphoma was observed in one out of five carcinogenicity studies at an exaggerated dose level ...”. (Volume 1, page 139) In a letter dated 20 April, 2015 to Peter Blesser from the BfR, BfR notes that “There is certainly no “clear evidence”” when referring to the human evidence. The WG review agrees with this assessment since they did not classify these studies as providing “sufficient evidence in humans”. However, this statement differs from the language provided in the BfR Guidance Document for Health Assessments (2010) (see Paragraphs 27 and 28). The language in the RAR also fails to match that described in the Guidance. I assume their final classification was “no indications of risk” but I could not find this explicitly in their documentation.

IARC and the BfR use different processes for evaluation and have different resources they bring to the evaluation. The IARC process is well established, published and



defines a systematic review process that is open and transparent. The BfR also has a guidance document, however aspects of the evaluation are not as clear in the BfR Guidance document, especially clear instructions on the weight-of-the-evidence evaluation. For each review, IARC generally brings 20 to 25 outside experts into the evaluation. These have the opportunity to evaluate the relevant studies for almost an entire year prior to the WG meeting. They only review the carcinogenicity of the compound and not the other toxicity endpoints as reviewed by the BfR. Although I am unaware of the total staffing and resources the BfR can bring to a review of this type, it is unlikely to be more thorough than an IARC review of carcinogenicity. This is not a criticism of the scientists at the BfR and other regulatory agencies, but a criticism of the resources made available to them to do this important task. Finally, All of the names of the WG members are publicly announced in advance of the meeting with an opportunity for outside parties to notify IARC with concerns they may have regarding the objectivity and credentials of the WG members.

How should these differences be viewed and what course of action will now be taken in this regard?

Decisions regarding the regulation of chemicals in Germany are determined through your laws and processes. I would hope that the IARC review would stimulate a very critical assessment of what has been done previously, especially in the areas where the WG and the BfR disagree.

What role does the fact that exposure varies depending on directions for use play in assessing the risks? What routes of exposure which could lead to an increased risk of cancer are relevant for Germany, with the directions for use currently in application?

These are questions outside of my area of expertise.

2. How do you view the approval of active substances and plant protection products at European Union (EU) level and at national level?

A key tenant of the scientific process is objectivity; conclusions are based on facts, not opinions. In risk assessment, it is impossible to be fully objective, but it is possible to minimize the subjective elements of a risk assessment. The processes in Germany, the EU and elsewhere can evolve to become more objective and hence, better in line with scientific practice. Reviews need to be transparent and the scientific evidence used in the reviews need to be publicly available (and not only as a summary). The steps in the decision process need to also be transparent and subject to guidelines that do not change for each review. If done properly, other scientists will be able to follow how a decision was made and a different group of scientists evaluating the same data would reach the same conclusion. There is currently a movement in the USA and Europe to develop systematic review

processes that are transparent and open. These should be supported and encouraged.

Should the existing legal requirement obliging companies applying for approval to make available and finance the necessary scientific studies be changed?

I believe this is appropriate. I also believe that all technical details and the detailed results of these scientific studies should be made available to the public. I used to direct the US National Toxicology Program, the world's largest toxicology testing program. The NTP has conducted hundreds of animal cancer studies and all of these studies have been used by national and international agencies in their evaluations of various chemicals. The NTP database is extensive including detailed findings on every animal ever tested. This is not only of regulatory utility, but provides a basis for scientific advances that will allow us to improve how we identify chemicals of concern to human health. The benefit of having all of the toxicological data ever developed for pesticides in a single database would be both scientifically valuable and provide greater transparency.

And, if so, who should cover the costs? How many scientific studies on the possible carcinogenicity of glyphosate were assessed and did the studies apply to the active substance or to the plant protection product?

In my opinion, while the regulated community should be covering the costs of the screening studies, the costs to maintain a database with the study results and details is generally a responsibility of the government since it is the broader database that will contribute to improving human health.

3. What alternative plant protection products are available to the agricultural sector to replace glyphosate and what environmental and health impacts would increased use of these products have? What would be the impacts on resistance management if glyphosate were no longer used? What would be the impacts on conservation tillage of replacing glyphosate?

These are questions outside of my area of expertise.

4. What indications of other health hazards posed by glyphosate are you aware of, apart from the probable carcinogenic effects? Which institutions, particularly at international level, are investigating these indications of possible health hazards and what current international research projects assessing the possible health hazards posed by the active substance are you aware of?

I have not critically reviewed all of the health effects of glyphosate and cannot answer this question rigorously.

5. A significant proportion of studies used by the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) are financed or initiated by the chemical industry. What is your opinion of such studies and how do you view their findings?

Guideline studies and GLP studies are valuable tools in screening agents for their carcinogenicity. However, this does not mean that studies that are not GLP or guideline studies are of lesser value. We must remember that the guideline studies are there to provide a minimal data set that, if completely negative, provides a minimum basis for establishing safety. If other studies show positive findings, these should be of concern. The assessment of the quality of a study and the weight to be applied to the findings in a final evaluation depend upon many factors that must be considered. For example, the fact that there may be two GLP studies in Sprague-Dawley rats that are negative does not mean that a positive study without GLP at a university in Fisher rats can be dismissed; it may be that the exposures were different, Fishers could be more susceptible, the formulations used were slightly different, etc. All of these factors would play a role in the final evaluation.

6. To what extent should the monograph produced by the International Agency for Research on Cancer (IARC) influence the re-authorisation of glyphosate at EU level in your view and to what extent should the precautionary principle be applied regarding authorisation of glyphosate, against the background of studies concluding that glyphosate is “probably carcinogenic”?

Decisions regarding the regulation of chemicals in Germany are determined through your laws and processes. I would hope that the IARC review would stimulate a very critical assessment of what has been done previously, especially in the areas where the WG and the BfR disagree.

7. What impacts on the health of users, local residents and consumers in your opinion indicate that glyphosate ought not to be used in agriculture?

The conclusion by the WG that glyphosate is “probably carcinogenic” means that the hazard exists. This is not enough for making a decision regarding its use in the EU; exposure levels, exposure-response relationships and broader societal needs and concerns must be taken into account. Mechanisms play a key role and a careful review of the genotoxicity of glyphosate should be conducted since this could have a major impact on the risk assessment.

8. In your view, what impacts on the environment and on agriculture of the active substance glyphosate on the one hand and herbicide-resistant genetically modified plants on the other indicate that glyphosate ought not to be used as an active substance in agriculture?

These are questions outside of my area of expertise.

9. What consequences would a ban on the use of glyphosate have on the agricultural sector in the EU and in countries which export agricultural commodities to the EU?

These are questions outside of my area of expertise.

10. What differences are you aware of regarding the regulations, procedures and criteria applied in assessments by the IARC, Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), Institute for Risk Assessment (BfR), European Food Safety Authority (EFSA) and, if applicable, the United States Environmental Protection Agency (EPA)? Which regulations may lead to scientific studies not being taken into account and how are the different conclusions reached by these institutions regarding the carcinogenicity of the active substance glyphosate to be viewed against this background? (If you represent one of the institutions listed above, please indicate this to the left of the descriptions of the various regulations, procedures and criteria.)

My colleague, Professor Rusyn, has done an excellent job of addressing these points and I fully agree with his comments.

11. How do you assess the current availability of data regarding the exposure of various groups in the population to glyphosate (with particular reference to professional and non-professional users, residents/bystanders/land users, consumers and children/infants)? In particular, how precisely can the level of (acute and background) exposure be assessed in your view and what (if any) recommendations do you have to improve the availability of data on glyphosate?

These are questions outside of my area of expertise.

12. What consequences would adoption of the IARC classification as “probably carcinogenic to humans” have on the possible new authorisation of glyphosate as an active substance? (c.f.: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1272-20150601> p. 152 onwards, Annex 1, 3.6: Carcinogenicity)

I am not an expert on the authorization practices in the EU. However, that said, I do believe that accepting the WG classification of “probable carcinogenic” and genotoxic would significantly alter the way in which the risk assessment is done.