

Addendum del 31 de agosto de 2015 al informe de evaluación de renovación sobre el glifosato

Análisis crítico

por Peter Clausing, PAN Alemania

.....

Hamburgo – noviembre de 2015

(Traducción del inglés por Graciela Carbonetto
Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas en América Latina RAP-AL)

Introducción

En la Unión Europea (UE) la aprobación para el glifosato expira a fines de 2015.¹ La reaprobación para el mercado de la UE depende fundamentalmente de si el glifosato constituye o no un riesgo cancerígeno (como “propiedad intrínseca” del compuesto). Si la Comisión Europea lo clasifica como un “presunto carcinógeno humano”, no puede ser aprobado como ingrediente activo de los plaguicidas, a menos que la exposición humana sea “insignificante”, de acuerdo con la legislación vigente en la UE (Regulación 1107/2009; Anexo II, 3.6.3).

La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó el glifosato como “probablemente cancerígeno para los seres humanos” (IARC Monographs, Volume 112). Esta clasificación se basó en la “evidencia limitada” en los seres humanos y la “evidencia suficiente” en animales de laboratorio, al igual que en la “fuerte evidencia” en el caso de dos mecanismos de acción asociados con la carcinogenicidad, concretamente, la genotoxicidad y la capacidad de inducir estrés oxidativo.

Se espera que la evaluación de la propia UE sea publicada por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (AESA) el 12 de noviembre de 2015. Esta evaluación se basará en el Informe sobre la evaluación de la renovación (Renewal Assessment Report - RAR) finalizado por las autoridades alemanas el 31 de marzo de 2015 (en adelante llamado RAR de marzo de 2015), y en un Addendum a este informe finalizado por las mismas autoridades el 31 de agosto de 2015 (en adelante llamado Addendum). En este Addendum, Alemania, como el Estado Miembro Relator (EMR) revisó su evaluación anterior sobre la carcinogenicidad a la luz de la publicación de la monografía de la IARC del 29 de julio de 2015.

Este Addendum se filtró y fue publicado por el canal de televisión MDR el 20 de octubre de 2015². Muestra que Alemania, en su calidad de EMR reconoce la evidencia de carcinogenicidad y respalda la evaluación de la IARC. Sin embargo, su conclusión sigue siendo justo la opuesta, esto es, que “no se justifica ninguna clasificación de carcinogenicidad para el glifosato, de acuerdo con los criterios CLP” (Addendum, p. iii).”

El presente análisis documenta que esta conclusión no solo contradice la clasificación de la IARC, sino también los propios datos que el EMR presenta en su informe.

¹Está pendiente el voto final sobre una extensión hasta el 30 de junio de 2016.

² <http://www.mdr.de/fakt/fakt-glyphosat-bfr-bewertung102.html>

Antecedentes legislativos

En la UE, un ingrediente activo de plaguicidas es clasificado como carcinógeno 1B (“supuesto carcinógeno humano”), si hay “evidencia suficiente” a partir de experimentos “para demostrar carcinogenicidad animal” (Regulation on classification, labelling and packaging [CLP] 1272/2008, Annex I; 3.6.2.1) (Regulación sobre clasificación, etiquetado y envasado).

El término ‘suficiente’ se obtuvo de la IARC (cf. CLP Regulation 1272/2008, Annex I; 3.6.2.2.3) y se define de la siguiente manera: “Se ha establecido una relación causal entre el agente y un aumento de la incidencia de neoplasmas malignos o de una combinación apropiada de neoplasmas benignos y malignos en (a) dos o más especies de animales o (b) dos o más estudios independientes en una especie realizados en fechas diferentes o en diferentes laboratorios o bajo protocolos diferentes” (énfasis añadido).

Esta regulación afirma además que la “clasificación de una sustancia como un carcinógeno es un proceso que involucra dos determinaciones interrelacionadas: evaluaciones de la fuerza de la evidencia y la consideración de toda otra información pertinente para colocar las sustancias con potencial cancerígeno humano en las categorías de riesgo” (3.6.2.2.2.); y enseguida afirma que la “fuerza de la evidencia involucra la enumeración de tumores en estudios en seres humanos y en animales y la determinación de su nivel de relevancia estadística (Annex I; 3.6.2.2.3.).

La relevancia estadística del aumento de los tumores se determina mediante el Test de Tendencia de Cochran-Armitage (en adelante llamado Test de Tendencia). Si bien existen otros métodos estadísticos, este test es recomendado explícitamente por la orientación aplicable de la OCDE (OECD 2012, p. 123). La IARC usó este test en su monografía para la evaluación de los estudios en animales. El EMR lo usó en su Addendum para reevaluar los informes de estudios presentados por el sector empresarial.

Finalmente, la Regulación 1272/2008 señala: “Más allá de la determinación de la fuerza de la evidencia de carcinogenicidad, deben ser considerados varios otros factores que influyen en la posibilidad global de que una sustancia presente un riesgo cancerígeno en los seres humanos” (Annex I; 3.6.2.2.4). Estos “otros factores” incluyen dos consideraciones que juegan un rol especial en la argumentación del EMR: “tipo de tumores e incidencia basal”, evaluados mediante el uso de datos históricos de control y “la posibilidad de un efecto de confusión de toxicidad excesiva con las dosis de prueba” (Annex I; 3.6.2.2.6).

Por último, es importante hacer notar que cualquier clasificación de carcinógenos basada en la Regulación 1272/2008 es una caracterización de riesgo, no una evaluación de riesgo. No tiene relación con los usos esperados de la sustancia activa y de la exposición de los seres humanos a ella.

Revisitando los estudios de carcinogenicidad en roedores

Estudios en ratones

En su Addendum, el EMR reconoce que cinco estudios válidos de largo plazo sobre la alimentación en los ratones demuestran un aumento considerable de tumores relacionado con

la exposición al glifosato. Esta es una desviación radical del RAR de marzo 2015 en el cual el EMR informó solo de un estudio en ratones (de 2001) que mostraba un aumento considerable de la incidencia de tumores, en este caso, de linfoma maligno (ver Cuadro 1).

En el RAR de marzo de 2015, el EMR argumentó que incluso el hallazgo del estudio de 2001 con ratones era irrelevante porque el estudio específico se realizó con una cepa de ratones (albino suizo) que se caracteriza por una alta incidencia espontánea de linfomas malignos, y que los otros estudios con ratones que emplearon cepas CD-1 (estudios de 1993, 1997, 2009) no mostraron ningún aumento considerable de la incidencia de linfoma maligno.

Más aún, en el RAR de marzo 2015 se observaron tumores renales en tres estudios, pero no fueron identificados como relacionados con tratamientos, al igual que el hemangiosarcoma en dos estudios (ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Aumento considerable de la incidencia de tumores en ratones machos (indicado por +) usando tests por pares (RAR de marzo 2015), en comparación con el Test de Tendencia de Cochran-Armitage (Addendum). Desde 2012, este test de tendencia es el método de evaluación estadística recomendado por la OCDE.

Año	Dosis máxima (mg/kg pc)	Tumores renales		Hemangiosarcoma		Linfoma maligno	
		BfR marzo	BfR agosto	BfR marzo	BfR agosto	BfR marzo	BfR agosto
1983	4.841	-	+				
1993	1.000			-	+	-	-
1997	4.843	-	+	-	+	-	+
2001	1.460	-	+			+@)	-*)
2009	810					-	+

pc = peso corporal; @)estadísticamente relevante basado en el test Z por pares ejecutado por los autores del informe de investigación; *) cercano a relevancia estadística (p=0.0655)

Cabe hacer notar que los informes de los cinco estudios fueron escritos antes de la publicación de la orientación de la OCDE que recomendaba el Test de Tendencia en 2012. Sin embargo, incluso en la orientación previa se menciona el Test de Tendencia, y cuando se discute en relación con el otro método estadístico, esto es, comparaciones por pares, esta orientación explica que la “relevancia en ambos tipos de tests es suficiente para rechazar la hipótesis de que la casualidad tiene que ver con el resultado” (énfasis añadido, OECD 2002, p. 62). Por consiguiente, si se tienen en cuenta tanto la antigua como la nueva orientación, ya en marzo de

2015 era inapropiado que la evaluación de estos estudios hecha por el EMR mostrara que no existía ningún efecto cancerígeno.

En su Addendum, el EMR concede que “inicialmente, el EMR se confió en la evaluación estadística proporcionada por los informes del estudio, que fue realizado y documentado tal como estaba previsto en los planes individuales del estudio” (énfasis agregado, Addendum p.37).

En el mismo Addendum, tras aplicar el Test de Tendencia, el EMR informa acerca de un considerable aumento de la incidencia de uno o incluso varios tipos de tumores en ratones machos en cada uno de los cinco estudios. En forma sorprendente, el EMR descarta todos estos hallazgos y concluye que no están relacionados con el tratamiento (Addendum, p.90-93). El EMR prosigue luego con el argumento de que “debería evitarse basar cualquier conclusión solamente en la relevancia estadística de un aumento de la incidencia de tumores identificado en un solo estudio, sin tomar en cuenta la relevancia biológica del hallazgo” (Addendum, p. iii).

¿Qué consideración de relevancia biológica ofrece el EMR en el Addendum?

Datos históricos de control

El EMR argumenta que la considerable elevación de la incidencia de tumores es del todo irrelevante porque está cubierta por datos históricos de control. Para entender del todo la futilidad de este argumento es necesario tener en mente las recomendaciones proporcionadas por la orientación aplicable (OCDE 2012) sobre este tema.

Sobre los datos históricos de control, la Orientación No. 116 (OECD 2012) afirma en la p.135 (énfasis agregado): “En cualquier discusión sobre datos históricos de control, debe enfatizarse el hecho de que el correspondiente grupo de control es siempre la consideración más importante para comprobar el aumento de las tasas de tumores. Sin embargo, los datos históricos de control pueden ser útiles, siempre y cuando los datos elegidos correspondan a estudios que sean comparables con el estudio que está siendo investigado. Es ampliamente reconocido que pueden resultar grandes diferencias de las disparidades en factores tales como nomenclatura de las patologías, cepa, cría, patólogos. Se ha sugerido que los datos históricos de control solamente deben usarse si los correspondientes datos de control están apreciablemente ‘fuera de línea’ con los estudios previos recientes y que solo deben usarse datos históricos recolectados en los últimos cinco años.”

En una violación extremadamente seria de estos importantes principios, el EMR presenta datos históricos de control de 51 estudios recolectados por los Laboratorios Charles River entre 1987 y 1996 (año del inicio del estudio). Una buena práctica habría sido utilizar datos históricos de control para la misma cepa de ratones, usados dentro del mismo laboratorio, recolectados en los últimos 5 años previos al estudio, e idealmente evaluados por el mismo patólogo del estudio.

En el Cuadro 2 se presentan los detalles del conjunto de datos históricos de control de Charles River comparados con la fecha de los estudios efectivos, en la medida de lo posible. El EMR usa estos datos como argumento decisivo en un intento para invalidar resultados que muestran un considerable incremento de la incidencia de tumores.

Cuadro 2: Datos de estudio (en la medida de lo posible) de los cinco estudios válidos de carcinogenicidad en ratones usados en el RAR, en comparación con el conjunto histórico de control de Charles River.

Estudio	Cepa	Inicio del estudio	Localización del estudio
<i>Datos históricos de control de Charles River</i>	<i>CrI:CD-1(ICR)BR</i>	<i>Entre 1987 y 1996</i>	<i>No dada a conocer en el Addendum. Pool de un total de 51 estudios sugiere información proveniente de varios laboratorios</i>
1983	CD-1, sub-cepa no mencionada en el RAR de 2015	Antes de 1983	No dada a conocer en el RAR de 2015
1993	CD-1, sub-cepa no mencionada en el RAR de 2015	Antes de 1993	No dada a conocer en el RAR de 2015
1997	Crj:CD-1	1995	Instituto de Toxicología Ambiental, Tokio, Japón
2001	Albino suizo	1997	Rallis Research Ctr., Rallis, India
2009	CrI:CD-1(ICR)BR	2005	Harlan Laboratories, Shardlow, UK

Puede derivarse del Cuadro 2 que:

- Los hallazgos significativos del estudio de 1983 son desestimados mediante datos “históricos” recolectados después de la realización del estudio.
- Los hallazgos significativos de los estudios de 1997 y 2001 que usaron las cepas Crj:CD-1 y Albino suizo, respectivamente, son desestimados mediante datos históricos de CrI:CD-1(ICR)BR
- Los hallazgos significativos del estudio de 2009 son desestimados mediante datos históricos de un período finalizado más de 7 años antes del inicio del estudio.

Otras posibles divergencias no pueden ser evaluadas debido a la falta de detalles del RAR y el Addendum³.

Cabe hacer notar que para el estudio de 2001 existían datos históricos válidos de control (misma cepa, mismo laboratorio) que realmente confirmaban la validez del considerable aumento observado en la incidencia del linfoma maligno, como se describe en detalle en el RAR de marzo 2015 (Volume 3, B 6.5.2.). Allí se afirma (énfasis añadido): “La incidencia fue estadísticamente muy elevada en comparación con los grupos reales de control de este estudio; fue superior a los valores medios del (relativamente pequeño) control histórico y, para los machos, fuera del rango de control histórico.” Ocultando este hecho y usando una base de datos absolutamente inapropiada, el EMR ahora respalda sin rodeos la falsedad, al decir: “También en este estudio con los ratones suizos, que tienen una incidencia de base considerablemente más alta para los linfomas malignos, la incidencia observada estuvo dentro del rango histórico de control.” (Addendum p.92, énfasis añadido).

Se puede encontrar una contradicción similar dentro del propio RAR de marzo 2015, relacionada con el estudio de 2009. Allí se señaló que los datos históricos de control fueron solicitados al laboratorio que realizó este estudio, pero los datos históricos de control proporcionados eran inusables. En el Volumen 3 se afirma: “Sin embargo, la calidad y valor regulatorio de los datos históricos de control está muy comprometida...” (RAR de marzo 2015, p509). En contraste, en el Volumen 1 se afirma que la observación de una “incidencia levemente más elevada en los machos que reciben las dosis más altas” (de hecho, un aumento considerable) fue desestimada, porque estaba “totalmente cubierta por los datos históricos de control” (RAR de marzo 2015, p. 65).

En relación con el aumento considerable del hemangiosarcoma, el EMR afirma simplemente: “La incidencia de base para el hemangiosarcoma en ratones CD-1 machos proporcionada por los Laboratorios Charles River ... llegaba hasta 6/50 (12%) ... Por lo tanto la incidencia observada para el hemangiosarcoma fue espontánea y no relacionada con el tratamiento” (Addendum, p. 92). Esto significa que el EMR considera insignificante el considerable aumento de la incidencia en el estudio de 1997 con ratones Crj:CD-1, debido a una incidencia de base observada en Crl:CD-1(ICR)BR que fue “hasta 12%”, sin especificar cuántos de los 51 estudios exhibieron una incidencia tan alta. Además de la deficiencia de comparar diferentes cepas, hay que destacar que la OCDE recomienda usar la mediana y los rangos intercuartílicos (OECD 2012, p. 135). Al utilizar la media aritmética y el simple rango de los datos históricos (Addendum, p.91), el EMR no siguió la recomendación de la OCDE.

En resumen, el argumento del EMR de que una alta incidencia de base invalida los hallazgos considerables de los cinco estudios de carcinogenicidad en ratones se fundamenta en un uso

³ Los vacíos que se ponen en relieve en esta evaluación subrayan la importancia de que todos los informes de investigación usados para decisiones de los reguladores estén a disposición del público, como lo demanda la sociedad civil. (e.g. http://www.pan-europe.info/sites/pan-europe.info/files/public/resources/campaigns/pesticides/2015_10_29ngo_letter_glyphosate.pdf)

inapropiado de los datos. Además, la presentación de los datos es insuficiente y contradictoria entre las diferentes partes y versiones del RAR.

Toxicidad excesiva

Otro argumento usado en el Addendum para descartar los hallazgos considerables sobre carcinogenicidad animal es la “toxicidad excesiva” (p.ii) o “fenómeno de dosis alta” (p.36). Nuevamente vale la pena comparar el argumento del EMR con la recomendación dada por la Orientación y las Directrices aplicables.

El EMR se refiere a una dosis máxima de 1.000 mg/kg que no debería ser sobrepasada en estudios en animales. Cabe hacer notar aquí que en las Directrices de la OCDE para los Estudios de Toxicidad Crónica se menciona una dosis máxima de 1.000 mg/kg (OECD 2009b), no así en las Directrices de la OCDE para los Estudios de Carcinogenicidad (OECD 2009a). En otras palabras, no se ha definido una dosis máxima para los estudios de carcinogenicidad, aunque puede estar limitada a 1.000 mg/kg cuando se combinan con estudios de toxicidad crónica.

El EMR también se refiere a la recomendación de que la disminución del aumento de peso corporal (como indicación de toxicidad) no debería superar el 10% en comparación con el grupo de control. En referencia a los estudios de 1983 y 1997, argumenta que la “toxicidad excesiva” ha provocado aquí un efecto de confusión, basado en la observación de que “el aumento de peso corporal disminuyó más del 15% en comparación con los controles, pero la mortalidad/supervivencia no se vio afectada” (Addendum, p. ii).

Primero, hay que destacar que la redacción exacta de la Orientación N° 116 de la OCDE es que “la dosis máxima debería idealmente aportar algunas señales de toxicidad tales como una leve disminución del incremento del peso corporal (no más del 10%), sin causar, por ejemplo, necrosis de los tejidos o saturación metabólica”. No existe mención de la “necrosis” o la “saturación metabólica” en los resúmenes de los estudios de largo plazo en ratones presentados en el RAR de marzo de 2015. Asimismo, considerando la variabilidad biológica, una disminución del 15% del peso corporal es una diferencia moderada en comparación con el ideal de “no más del 10%”.

En lo que respecta al estudio de 1997, resulta más importante que en el RAR de marzo de 2015 está documentado que la reducción observada en el incremento del peso corporal está relacionada con una reducción del consumo de alimento. De hecho, la reducción del consumo de alimento y la disminución del incremento de peso corporal eran incluso mayores en las hembras del estudio, que no mostraban ningún aumento considerable de cualquier tipo de tumores. Además, es un hecho bien sabido que el peso corporal y la incidencia de tumores espontáneos tienen una correlación positiva (cf. OCDE 2012, p. 133-134). En otras palabras, si el peso corporal se reduce debido a un menor consumo de alimento, puede dar como resultado una incidencia más baja de tumores, lo que significa que la mayor incidencia de tumores observada en el grupo de dosis alta del estudio de 1997 podría haber sido más alta si el aumento de peso corporal no hubiera estado reducido en comparación con el control.

Finalmente, hay que señalar que también se observó un considerable aumento de la incidencia de tumores en los estudios con dosis máximas de 1.000 mg/kg (estudio de 1993) y de 810 mg/kg (estudio de 2009).

En conclusión, el argumento de “toxicidad excesiva” no tiene un fundamento fáctico en los estudios indicados.

Estudios con ratas

Además de los estudios con ratones, el EMR evaluó nueve estudios válidos de carcinogenicidad en ratas. Mediante la aplicación del Test de Tendencia en el Addendum se detectó un aumento considerable en la incidencia de tumores en ratas machos en dos de aquellos estudios que no fueron identificados en el RAR de marzo de 2015. Esto se relaciona con el carcinoma pancreático en un estudio de 1981 y con el adenoma hepático celular en un estudio de 1990. El estudio de 1990 mostró también una incidencia de la combinación de adenoma y carcinoma cercana a la significación estadística.

El EMR desestima el hallazgo de un considerable aumento de la incidencia de carcinoma pancreático porque esto es “considerado incidental” (Addendum, p. 92) sin mayor explicación. En lo que respecta a la tendencia positiva del adenoma hepático celular en ratas machos, el EMR confirma este hallazgo originalmente descrito por el IARC (2015), comentando que “el IARC tomó nota también de la falta de evidencia de progresión” (Addendum, p. 92).

Evidencia mecanicista para evaluar la relevancia biológica de los resultados de los estudios en animales

Este análisis considerará brevemente el estrés oxidativo como mecanismo de efectos cancerígenos. La genotoxicidad como otro mecanismo ha sido discutida en otros lugares (Clousing 2015).

La evidencia acerca del estrés oxidativo como mecanismo de carcinogenicidad fue completamente omitida en el RAR de marzo de 2015, en tanto que el Addendum afirma que “la mayoría de los estudios sobre el estrés oxidativo de la sección 4.2.3. del Volumen 112 de las Monografías del IARC puede ser confirmada”. El Addendum reconoce a continuación que: “En de los datos disponibles sobre el glifosato hay cierta indicación de inducción de estrés oxidativo a partir de los tests de cultivos de células humanas y de sistemas experimentales en mamíferos (*in vivo*). En especial, puede apoyarse la afirmación del IARC de que hay indicaciones de estrés oxidativo en el plasma sanguíneo, el hígado, el cerebro y los riñones de las ratas expuestas al glifosato” (Addendum, p. 79).

Sin embargo, a pesar de este “apoyo” el EMR concluye que “de la sola observación de estrés oxidativo y la existencia de un mecanismo plausible ... únicamente, no puede deducirse actividad genotóxica o carcinogénica del glifosato, o de formulaciones basadas en el glifosato, en los seres humanos” (Addendum, p. iv).

Es necesario enfatizar que el tema aquí no es la cuestión de si puede o no “deducirse” actividad carcinogénica en los seres humanos. El tema es – de acuerdo con el EMR – que “debe evitarse basar cualquier conclusión solo en la relevancia estadística del aumento de la incidencia de tumores identificado en un único estudio, sin considerar la relevancia biológica del hallazgo” (Addendum, p. iii). Si bien la “relevancia estadística” ha quedado demostrada claramente en más de un estudio, y en algunos estudios, en más de solo un tipo de tumor, el estrés oxidativo y la genotoxicidad en las células somáticas aporta la evidencia mecanicista que sustenta la “relevancia biológica” que demanda el EMR.

Como se observó más arriba, cualquier clasificación de carcinógeno conforme a la legislación de la UE es una clasificación de peligro, que debe ir seguida de una evaluación de riesgo. Por lo tanto resulta fútil afirmar – como lo hizo el EMR – que “en ausencia de evidencia suficiente de riesgo cancerígeno relacionado con los usos herbicidas previstos, los estudios mecanicistas y otros no aportan nueva evidencia de un mecanismo cancerígeno” (Addendum, p. iii).

Conclusión

De acuerdo con las regulaciones vigentes en la UE, un compuesto será clasificado como un carcinógeno categoría 1B (“presunto carcinógeno humano”) si la evidencia muestra “un aumento de la incidencia de neoplasmas malignos o de una apropiada combinación de neoplasmas benignos y malignos en (a) dos o más especies de animales o (b) dos o más estudios independientes sobre una especie, realizados en fechas diferentes o en diferentes laboratorios o bajo diferentes protocolos” (Regulación 1272/2008, p. 104).

En el caso del glifosato han sido identificados cinco estudios con ratones y dos estudios con ratas que muestran un aumento estadísticamente relevante de la incidencia de tumores. Además, existe evidencia mecanicista, documentada y analizada en la monografía del IARC, que demuestra la relevancia biológica de estos resultados en relación con los seres humanos

Por lo tanto, el EMR tiene una cantidad de evidencia que excede ampliamente las exigencias de la legislación aplicable. La invalidación que hace el EMR de esta base fáctica se apoya en una aplicación inapropiada de la orientación pertinente de la OCDE y de la legislación de la UE. Parece inevitable la revisión de la evaluación del riesgo cancerígeno que presenta el glifosato.

Reconocimientos

Se reconocen con gratitud las valiosas contribuciones y discusiones de Franziska Achterberg y Angeliki Lysimachou.

Referencias

Addendum: Renewal Assessment Report. Glyphosate Addendum I to RAR, 31 August 2015.
<http://www.mdr.de/fakt/fakt-glyphosat-bfr-bewertung100.html>

Clausing, P. (2015): The Glyphosate Renewal Assessment Report. An Analysis of Gaps and Deficiencies. http://www.pan-germany.org/download/Glyphosat-Studie_Campact_PAN_korrigiert.pdf

IARC (2015): IARC monograph No. 112. Glyphosate. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/index.php>

OECD (2002): OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 35 and Series on Pesticides No. 14. Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies. [http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/jm/mono\(2002\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/jm/mono(2002)19&doclanguage=en)

OECD (2009a): OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 451, Carcinogenicity Studies. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-451-carcinogenicity-studies_9789264071186-en;jsessionid=16odl65wcetn2.x-oecd-live-03

OECD (2009b): OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 452, Chronic Toxicity Studies. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-452-chronic-toxicity-studies_9789264071209-en;jsessionid=16odl65wcetn2.x-oecd-live-03

OECD (2012): Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting Test Guidelines 451, 452 and 453, 2nd Edition Series on Testing and Assessment No. 116. [http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=ENV/JM/MONO\(2011\)47&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=ENV/JM/MONO(2011)47&doclanguage=en)

RAR of March 2015: Renewal Assessment Report Glyphosate Volume 3; Annex B.6 Toxicology and metabolism, dated 31 March 2015.

Regulation Regulation on classification, labelling and packaging [CLP] 1272/2008: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=EN>

Regulation 1107/2009: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=DE>

Hamburgo, noviembre de 2015.

Dr. Peter Clausing, PestizidAktions-Netzwerk (PAN) e.V.

Nernstweg 32

D-22765 Hamburg

Tel. +49 (0)40-3991910-0

peter.clausing@pan-germany.org, +49-176 7801 2705

www.pan-germany.org

Un mundo saludable para todos.

Proteger a la humanidad y al medio ambiente de los plaguicidas. Promover alternativas.