

Onderwerp: wetenschappelijke gedragscodes

Beste Hans,

Er wordt door politici regelmatig naar het Ctgb verwezen als “wetenschappelijk instituut”. Zijn jullie dat? Zo ja, wat houdt dat in? Zijn jullie ook gehouden aan de ethische gedragscodes die gelden voor wetenschappelijk onderzoek en publicaties?

Graag ontvangen we een reactie voor 1 juli. Omdat we met deze antwoorden weer verder willen researchen.

Groet. Ton

Beste Ton,

Je zult begrijpen dat wij geen interpretatie kunnen geven van de wijze waarop anderen naar ons verwijzen.

Het Ctgb is een Zelfstandig Bestuursorgaan (ZBO) met als wettelijke taak het uitvoeren van de Wet gewasbeschermingsmiddelen en biociden. Gewasbeschermingsmiddelen en biociden die voor de Nederlandse markt worden aangeboden worden door ons beoordeeld volgens internationale afspraken en in de wetgeving verankerde criteria. Ik verwijs je graag naar wat hierover op onze website is opgenomen: <https://www.ctgb.nl/over-ctgb>

Onder het kopje 'Integriteit' vind je op onze website de voor medewerkers en collegeleden geldende gedragscodes: <https://www.ctgb.nl/over-ctgb/organisatie>

Met vriendelijke groet,

Hans van Boven,
Ctgb

Onderwerp: studieprotocollen glyfosaat / tweezijdig testen

Ha Hans,

Zoals gezegd: de documenten die wij hebben ontvangen zijn de studierapporten bij de muizenstudies met glyfosaat. Volgens deskundigen die mee hebben gelezen bevatten deze rapporten niet de studieprotocollen (die voor aanvang van deze studies zijn opgesteld).

Graag ontvangen wij de studieprotocollen. Of, als deze toch onderdeel van de studierapporten zijn (wat vreemd lijkt, want deze rapporten zijn ná de proeven opgesteld), dan horen we graag waar in deze documenten de studieprotocollen te vinden zijn.

We willen namelijk graag deze uitspraak in het beoordelingsrapport nalopen:

will be an increase in tumours in the treated group so a one-sided test may be considered more appropriate, although this can be controversial. If the treatment could also be protective (i.e., reduce tumour incidence or delay it) then a two-sided comparison may be more appropriate". In the AGG overall analysis on the tumour relevance, two-sided testing was applied as this is in line with how the statistical analysis was established in the study protocols of the available carcinogenicity studies.

Hier wordt dus verwezen naar de studieprotocollen als bron.

Dank voor je moeite.

Met vriendelijke groet,
Vincent

Beste Vincent,

N.a.v. je vraag van gisteren krijg ik het volgende terug:

Wij krijgen de studieprotocollen normaliter niet. De studieprotocollen worden opgesteld door het lab dat de studie uitvoert, in samenspraak met de aanvrager van de studie. Dat is een los document en geen onderdeel van het rapport. In een rapport wordt altijd verwezen naar een/de betreffende guidance en of daarvan is afgeweken. Het bevat niet het protocol. Op basis van de rapportage kunnen wij kijken of het onderzoek conform de betreffende guidance is uitgevoerd, dat beoordelen wij. Daarnaast geeft het studierapport aan of er op bepaalde punten is afgeweken van het studieprotocol, indien dit het geval staat beschreven waarom en of de studie-auteur vindt dat de afwijking invloed zal hebben op de resultaten of niet.

Voorbeeld: in een studierapport staat dat studie is uitgevoerd in overeenstemming met OECD 453 (1981), JMAFF Guideline 2-1-16 (2005), US OPTTS 870.4300 (1996), deze protocollen zijn publiekelijk beschikbaar/openbaar.

Vriendelijke groet,

Hans van Boven,
Ctgb

Beste Hans,

Cc Dylan de Gruijl (van LNV)

Dank (opnieuw) voor de snelle reactie. Dat wordt gewaardeerd. Dan de inhoud: Je schrijft dat jullie de studieprotocollen normaliter niet krijgen, en dat vinden wij enigszins opmerkelijk want in het beoordelingsrapport wordt expliciet naar de "study protocols" verwezen, zie mail hieronder. De tweezijdige test was "in line" met de opzet van de studie. Zo'n zin moet ergens op gebaseerd zijn, zou je denken, dat ga je niet zomaar opschrijven.

Minister Adema heeft tegenover Zembla herhaaldelijk gezegd dat hij volledige transparantie wil bij de beoordeling, zeker wat betreft het dossier dat de industrie aanlevert en door Ctgb en andere Europese beoordelaars moet worden bekeken. Dus daarom nogmaals het verzoek aan het Ctgb om de protocollen via jullie te krijgen. We zullen ze ook opvragen bij de producent, maar die kunnen we niet aanspreken op het standpunt van een minister.

Omdat de informatievoorziening rond dit punt best gefragmenteerd was, kunnen er gemakkelijk misverstanden insluipen, en dat willen we voorkomen. Daarom graag wellicht ten overvloede graag een duidelijk antwoord op de volgende vragen (graag afzonderlijk antwoorden):

Stond er in het studieprotocol vermeld dat de tweezijdige test zou worden gebruikt?
Zo ja, graag bewijs/verwijzing naar de exacte formulering en een kopie van het protocol.
Zo nee, waarom is dit dan wel zo opgeschreven in het beoordelingsrapport?

We ontvangen de protocollen en de antwoorden op bovenstaande vragen graag voor 6 juni.

Met vriendelijke groet,

Ton van der Ham

Beste Ton,

De vraag die je stelt in je recente mail van 29 mei is reeds beantwoord in de mailwisseling met Vincent van 8 april en de daaraan voorafgaande mails. Ik voeg die voor de goede orde nogmaals bij. De vraag naar de studieprotocollen is al beantwoord in mijn mail van 29 mei jl. 11.15u (hieronder).

Vriendelijke groet,

Hans van Boven,
Ctgb

Beste Hans,

Graag stellen wij nog aanvullende vragen met betrekking tot het toepassen van tweezijdig testen bij de carcinogeniteitsstudies met muizen bij de beoordeling van glyfosaat.

In het rapport van de AGG staat dus dat tweezijdig testen is toegepast 'omdat dit in lijn' zou zijn met 'hoe de statistische analyse werd bepaald in de studieprotocollen van de beschikbare carcinogeniteitsstudies':

The statistical analyses provided by AGG are based on values reported in the original study reports, the statistical re-assessment of the data given in the previous CLH report (2016) and/or by AGG own statistical analysis. However, both one- or two-sided significance can be calculated, depending on the hypothesis to test. OECD Guidance Document 116 stipulates “*The choice of whether to use a one- or two-sided test should be made at the design rather than the analysis stage. A two-sided statistical hypothesis test tests for a difference from the negative control (in a pairwise comparison) in either direction. A one-sided comparison tests for a difference in only one pre-specified direction, but as a consequence has more power. In a carcinogenicity study, the expectation is often that the change will be an increase in tumours in the treated group so a one-sided test may be considered more appropriate, although this can be controversial. If the treatment could also be protective (i.e., reduce tumour incidence or delay it) then a two-sided comparison may be more appropriate*”. **In the AGG overall analysis on the tumour relevance, two-sided testing was applied as this is in line with how the statistical analysis was established in the study protocols of the available carcinogenicity studies.**

Dat blijkt dus feitelijk niet zo te zijn. Zoals jij ons eerder liet weten staat in de studieprotocollen 'niet expliciet dat er sprake is van tweezijdig testen'.

Vraag: waarom staat bovenstaande zin dan in het rapport van de AGG? En wie heeft deze zin in het rapport opgeschreven?

Lukt het om uiterlijk maandag 1 juli met een reactie te komen?

Dank en groet, ook namens Ton,
Vincent

Beste Vincent,

De AGG heeft deze zin in het assessment rapport opgenomen om aan te geven dat de beoordeling door AGG in lijn is gedaan met hoe het is gerapporteerd in de rapporten, dwz tweezijdig toetsen. Daar is niet van afgeweken. EFSA en 27 lidstaten (inclusief alle AGG leden) hebben geen kanttekeningen geplaatst bij deze weergave.

Inderdaad heb ik je eerder geantwoord dat in de studieprotocollen 'niet expliciet [dat er] sprake is van tweezijdig testen'. Tweezijdig toetsen is standaard werkwijze bij onderzoek naar effecten van stoffen op het organisme. Je onderzoekt of er een verschil is met de controle, dit kan een positief effect zijn (gunstig effect), neutraal of een adverse effect. Indien anders is getoetst dan de standaard (=tweezijdig) wordt dit in het protocol opgenomen en vind je dat terug in het rapport onder de kop 'Evaluation of Data' of 'Statistical Evaluation'.

Nog een korte toelichting bij eenzijdig vs tweezijdig toetsen:

Bij eenzijdige toetsen ga je op voorhand van een effect uit en kijk je of het effect meer of minder optreedt, je vraagstelling is anders. Bij tweezijdige toets kijk je of er een verschil is tussen twee groepen (controle en blootgestelde groepen), dit is standaard werkwijze bij het testen van stoffen, zoals glyfosaat, en alle andere actieve stoffen, die toegepast worden in gewasbeschermingsmiddelen, maar ook bijvoorbeeld additieven etc.

Met vriendelijke groet,

Hans van Boven,
Ctgb

Beste Hans,

Hoop dat met jou alles goed gaat.

Ik wilde nog even terugkomen op een uitspraak mbt het eenzijdig versus tweezijdig testen.

Jij hebt ons laten weten dat tweezijdig testen bij de beoordeling bestrijdingsmiddelen de 'standaard werkwijze' in de EU is. In een Kamerbrief van minister Adema, waaraan jullie, zo stel ik me voor, hebben meegeschreven, valt te lezen dat dit al 'decennia lang' goed wetenschappelijk gebruik is.

Nu zijn wij benieuwd of jullie dit ook kunnen onderbouwen. Zijn er specifieke middelen/stoffen waar je naar kan verwijzen, waarbij tweezijdig testen is toegepast bij de beoordeling van de carcinogeniteitsstudies?

Het zou fijn zijn als je naar de specifieke dossiers (en pagina's) kan verwijzen, zodat wij het ook nog zelf kunnen nalopen.

Veel dank alvast voor je moeite.

Met vriendelijke groet, ook namens Ton,
Vincent

Beste Vincent,

In voorafgaande mailwisseling heb ik je al geantwoord hoe bij de stofbeoordeling naar carcinogeniteitsproeven wordt gekeken, dat is de gestandaardiseerde werkwijze. Ook Ingrid Becks is daar in het interview met Ton op ingegaan. Met je recente mail vraag je echt te veel van mijn inhoudelijke collega's die dan reeds afgesloten dossiers opnieuw moeten gaan doornemen op zoek naar de door jou gevraagde studies en vindplaatsen. Gelet op onze taken en capaciteit kunnen we je hier nu niet verder mee helpen,

Vriendelijke groet,

Hans van Boven,
Ctgb

Onderwerp: aanvullende vragen mbt Kenny Crump

Beste Hans,

In het kader van de (vervolg)uitzending over glyfosaat waar we momenteel aan werken, stel ik graag nog kort een paar vragen over Kenny Crump.

In de samenvatting van het glyfosaatdossier citeert de AGG/het Ctgb twee publicaties van Crump. Het gaat om deze publicaties:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191327/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31889327/>

In de samenvatting wordt Crump door de AGG geciteerd om te stellen dat er bij de dierproeven met glyfosaat sprake kan zijn van 'toevallige [tumor]bevindingen' en dat er bij het bevolkingsonderzoek sprake kan zijn van zogeheten 'recall bias'. Beide conclusies zetten dus vraagtekens bij de betrouwbaarheid van het verband met kanker dat in deze studies wordt vastgesteld. Verderop in het AGG-rapport zijn zijn onderzoeken beoordeeld als 'relevant/reliable with restrictions'.

Graag stel ik de volgende vragen:

1. Waarom is bij de studie van Crump die ingaat op de dierproeven niet vermeld dat zijn coauteur als consultant voor Monsanto heeft gewerkt, [zoals ook uit het studierapport blijkt](#)? Het AGG-rapport gaf mij de indruk dat belangenconflicten in de regel wél worden vermeld.
2. Crump heeft in de periode 2021 tot 2023 gewerkt als getuige-deskundige voor Bayer in glyfosaatrechtszaken, zo heeft hij ons verteld. Hij heeft daar naar eigen zeggen 'enkele honderdduizenden dollars' mee verdiend. Is dat niet een belangenconflict dat door het Ctgb/de AGG in het rapport vermeld had moeten worden?
3. Het is evident dat de AGG/het Ctgb in de samenvatting van het toelatingsdossier conclusies trekt over glyfosaat en kanker op basis van de publicaties van Crump.

Op pagina 362:

In his paper Crump *et al.* (2020) point out that the animal carcinogenicity data on glyphosate are unusually extensive (≥ 15 long term rodent oral bioassays of glyphosate identified by U.S. EPA (2016), EFSA (2016) and IARC (2015). Each bioassay was conducted in both sexes, with each sex potentially having 40-60 unique tumour types, resulting in over 1000 potential statistical tests, which could easily result in many significant ($p \leq 0.05$) tumour increases occurring by chance alone – roughly 5%. Crump *et al.* (2020) have assessed the probability of false positives using a modification of the permutation approach of Farrar and Crump (1988 and 1990). The statistical method requires access to individual animal data on histopathological information and tumours, the length of time each animal was on test, and their doses. These criteria were met in 10 bioassays (4 mouse and 6 rat), which included all the bioassays cited by IARC as showing evidence of carcinogenicity. [The analysis made by Crump *et al.* \(2020\) shows that statistically significant effects on tumour incidences should be carefully evaluated for biological relevance as chance findings may occur.](#)

En op pagina 417:

One of the limitations of case-control studies is the potential for recall bias. The purpose of the analysis by Crump (2019, B.6.5.18.5) was to evaluate the evidence for recall bias in the overall pattern of results in five case control studies and two cohort studies that comprise the main part of the glyphosate-NHL literature. In evaluating the case control studies, Crump reasoned that the percentage of odds ratios > 1 for non-glyphosate exposures should be approximately 50% if recall bias was not operative and those exposures did not cause NHL. Yet, it turned out that the percentages of ORs >1 for non-glyphosate exposures were 90% for Hardell *et al.* (2002), 90% for Erikson *et al.* (2008), 93% for McDuffie *et al.* (2001), 76% for Orsi *et al.* (2009), and 53% for DeRoos *et al.* (2003). These extreme departures from 50% for 4 of the 5 case control studies is consistent with recall bias, perhaps augmented by a type of selection bias in the analyses by Hardell *et al.* (2002) and Eriksson *et al.* (2008). In contrast, in the most recent publication from the Agricultural Health Study (Andreotti *et al.* 2018), only 48% of the relative risks (RR) calculated were >1 – a percentage in the range expected with a true probability of 50%. While the evaluation of Andreotti *et al.* (2018) concerned glyphosate and other cancer sites and not to other exposures and NHL, the principle is the same: under the null hypothesis the proportion of ORs or RRs > 1 should be roughly 50% if bias is absent. Based on the high percentage of ORs above 1 it seems that recall bias may have played a factor in a number of the case-control studies.

Is het niet problematisch dat de AGG/het Ctgb conclusies over glyfosaat en kanker baseert op studies van een wetenschapper (en een coauteur) met een financieel belangenconflict?

Onze deadline is maandag a.s. (23 september) om 14 uur.

Dank voor je moeite alvast.

Met vriendelijke groet, ook namens Ton,
Vincent

Beste Vincent,

Bij de Europese beoordeling van een werkzame stof moet de beoordelingsautoriteit die de beoordeling doet niet alleen de studies beoordelen die de industrie aanlevert, maar ook alle relevante openbare studies over de stof. Daarvoor doen zowel de betrokken aanvrager(s) als de betrokken beoordelingsautoriteit(en) een uitgebreid literatuuronderzoek. De gevonden studies worden volgens internationaal geldende criteria beoordeeld op betrouwbaarheid en relevantie. Belangrijk is ook dat de studies voor publicatie kritisch zijn beoordeeld ('peer reviewed') door collega-wetenschappers. Daarbij wordt niet gekeken naar de persoon van de auteur.

Wie volgens deze criteria zoekt vindt onder andere twee studies van K. Crump, te weten:

- een statistische her-analyse van alle beschikbare in vivo carcinogeniteitstudies;
- een discussie over de mogelijkheid van een bias (statistische afwijking) bij epidemiologische studies naar carcinogeniteit.

Crump (maar ook andere auteurs, bijv. Chr. Portier die tot tegengestelde conclusies komt) doet in zijn artikel een eigen analyse van bestaande studies (van andere wetenschappers en instanties).

Voor de Europese beoordeling van glyfosaat is gekeken naar de oorspronkelijke studies en de Europese beoordelingsautoriteiten hebben op basis daarvan een eigen analyse gemaakt. Van andere gemaakte analyses (o.a. Crump, Portier) en hun redenering is melding gemaakt in het rapport, ze moeten in de beoordeling worden opgenomen, maar de Europese conclusie is tot stand gekomen op basis van de eigen afwegingen.

Hetzelfde geldt voor de tweede studie: ook deze is – uitgaand van de opdracht om openbare literatuur mee te nemen – besproken, maar de door Crump gevolgde redenering bepaalt niet het uiteindelijke oordeel door de Europese beoordelingsautoriteiten.

Met vriendelijke groet,

Hans van Boven,
Ctgb