



Nationaal Comité  
advies dierproevenbeleid

# Transitie naar proefdier vrij onderzoek

*over mogelijkheden voor het  
uitfaseren van dierproeven en het  
stimuleren van proefdier vrije innovatie*

Advies van het Nationaal Comité advies  
dierproevenbeleid (NCad) in opdracht van de  
staatssecretaris van Economische Zaken



## Het NCad en haar werkwijze

Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) is ingesteld voor de bescherming van dieren die worden gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden en voor onderwijs. Door advies, kennisuitwisseling en het ontwikkelen van (inter) nationale netwerken wil het NCad een belangrijke bijdrage leveren aan het minimaliseren van het proefdiergebruik, zowel nationaal als internationaal. De ethische toetsing van dierproeven en het Vervangen, Verminderen en Verfijnen (3V's) daarvan staan daarbij centraal.

## Leden NCad

Herman Koëter (voorzitter), Henriëtte Bout, Coenraad Hendriksen, Jan-Bas Prins, Pieter Roelfsema, Wim de Leeuw en Reineke Hamelers.



# Samenvatting

Wereldleider proefdiervrije innovaties in 2025. Dat is de ambitie van staatssecretaris van Economische Zaken Martijn van Dam. Aan het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid heeft de staatssecretaris in maart 2016 gevraagd een afbouwschema van dierproeven op te stellen.

De vraag van de staatssecretaris leidde aanvankelijk tot veel commotie in het dierproevenveld. Dat bleek ook tijdens de twee werkateliers die het NCad in juni en juli organiseerde en tijdens de maatschappelijke consultatie in september. Het gebruik van dieren voor onderzoek en onderwijs is een uiterst complex vraagstuk, ook vanwege de diverse en soms conflicterende belangen. Veel van onze huidige kennis over de werking van het lichaam en de oorzaak en behandeling van ziekten vindt zijn oorsprong in dierexperimenteel onderzoek. Maar deze dierproeven zijn gepaard gegaan met gering tot ernstig dierenleed. Het NCad is er in geslaagd om op basis van de input van de vele geraadpleegde experts en de eigen expertise dit advies op te stellen: *'Transitie naar proefdiervrij onderzoek - Over mogelijkheden voor het uitfasen van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie'*. Het advies bevat concrete aanbevelingen om de transitie van dierproeven naar innovatief proefdiervrij onderzoek te versnellen.

Hoewel er wetenschappelijke, economische en maatschappelijke potentieel is voor proefdiervrije innovaties, worden die volgens het NCad nog onvoldoende benut om de transitie te stimuleren en te versnellen. Alleen met een brede en gecoördineerde inzet van de betrokken ministeries en overige stakeholders kan een serieuze

sprong voorwaarts gemaakt worden om het proefdiergebruik te verminderen.

Het NCad doet aanbevelingen binnen een drietal thema's: Heldere transitiedoelen, Transitiestrategie, en Regie op de transitie.

## Heldere transitiedoelen

Voor de transitie naar proefdiervrij onderzoek is het nodig om afscheid te nemen van bestaande denkwijzen en praktijken, de zogenaamde paradigmaverandering. Op die manier is het volgens het NCad wenselijk én mogelijk om in een aantal domeinen voor 2025 fors in te zetten op proefdiervrije innovaties. Voor het *wettelijk voorgeschreven onderzoek* ziet het NCad mogelijkheden om het proefdiergebruik sterk te reduceren. Het proefdiergebruik voor wettelijk verplichte veiligheidstesten voor chemische stoffen, voedselingredienten, bestrijdingsmiddelen en (dier)geneesmiddelen, kan met behoud van het huidige veiligheidsniveau, voor 2025 uitgefaseerd worden. Dit geldt ook voor het proefdiergebruik voor de vrijgifte van biologische producten, zoals vaccins. Het wettelijk voorgeschreven pre-klinisch onderzoek kan nog niet in datzelfde tempo afgebouwd worden.

Binnen het *fundamenteel wetenschappelijk onderzoek* variëren de mogelijkheden voor substantiële vermindering van het proefdiergebruik per domein. Het NCad adviseert de staatssecretaris om in dialoog met het maatschappelijk en wetenschappelijk veld, per fundamenteel wetenschappelijk onderzoeksdomein (of per cluster van vakdisciplines) een streefbeeld voor de komende tien jaar te ontwikkelen. Deze streefbeelden dienen heldere transitiedoelen te

bevatten die aansluiten bij de kernvragen van dat onderzoeksdomein. Ook moeten ze inzicht geven in de kansrijkheid van proefdiervrije innovaties daarbinnen.

Het NCad is van mening dat binnen het *toegepast en omzettingsgericht onderzoek* sneller vooruitgang kan worden geboekt dan nu gebeurt. Er is veel innovatie potentieel aanwezig dat beter benut kan worden. Het NCad adviseert de staatssecretaris om hier krachtiger in te zetten op dierproefvrije innovaties, onder andere op het gebied van de ontwikkeling van humane modellen voor humane ziektes en door het bevorderen van cross-sectorale en multidisciplinaire samenwerking in het innovatiebeleid. Dan kan Nederland binnen dit onderzoeksveld in 2025 internationaal voortrekker zijn op het gebied van proefdiervrije innovaties.

Het proefdiergebruik voor *onderwijs en training* kan sterk verminderd worden. Het NCad wijst daarbij naar alternatieve onderwijsmodellen en de kritisch-ethische reflectie, ofwel de attitudevorming van jonge professionals met betrekking tot het gebruik van dieren. Het NCad erkent dat proefdiergebruik voor de training van betrokken medewerkers in bepaalde mate noodzakelijk zal blijven, maar is van mening dat ook hier een proefdiervrije attitudevorming helpt om het aantal dierproeven tot een minimum te beperken.

### Transitiestrategie

Door het stimuleren en optimaal benutten van proefdiervrije innovaties kan het proefdiergebruik verminderd worden. Het NCad heeft een aantal strategische aanbevelingen geformuleerd die de transitie kunnen versnellen. Het NCad adviseert de staatssecretaris om:

- internationaal in te zetten op een herziening van de regulatoire risicobeoordeling. Vanwege het internationale karakter van dit onderzoeksdomein en de betrokken regelgeving, zal een nieuwe risicobenadering alleen succesvol zijn door grootschalige internationale samenwerking;
- het innovatiebeleid van EZ meer ketengericht te maken, zodat multidisciplinaire samenwerking wordt gestimuleerd en kansrijke proefdiervrije innovaties soepeler door kunnen stromen van de ontwikkeling naar de daadwerkelijke toepassing;
- te investeren in de valorisatie en acceptatie van proefdiervrije methoden, via bijvoorbeeld ‘backward validation’ studies;
- ervoor te zorgen dat er beter gebruik gemaakt kan worden van gegevens uit humaan onderzoek. De mogelijkheden hiervoor verdienen een nader onderzoek door een aan te wijzen partij;
- te investeren in risico-communicatie en het onderzoeken van risicoacceptatie. Een goede bescherming van mens en dier is gebaat bij een eigentijds risicomanagement. Het NCad adviseert een radicaal andere benadering van risico’s te hanteren. In het kader daarvan is het van belang dat de mate waarin gezondheidsrisico’s worden afgedekt door de gehanteerde onderzoeksbenaderingen, transparanter worden gemaakt;
- in het kader de transitiestrategie te zorgen voor monitoring, evaluatie en beschikbaarheid van kennis over proefdiervrije innovatie en 3V-alternatieven. Het NCad adviseert om monitoring en evaluatie over het afbouwen van het aantal dierproeven centraal te stellen, en verwijst daarbij naar haar eerder advies over een gegevenspakhuis. Ook vindt het NCad het zinvol om in samenwerking met andere landen een Index Dierproefvrije Innovaties op te zetten, naar voorbeeld van de Access to Medicine Index.

### Regie op de transitie

De transitie naar proefdierlijk onderzoek verloopt niet vanzelf en vraagt om regie en focus. Grensoverschrijdend samenwerken door alle betrokken actoren is de sleutel tot succes. Het NCad adviseert de staatssecretaris een stevige regierol op te pakken, en vanuit die rol ook andere ministeries te betrekken voor een rijksbreed consistent en samenhangend beleid. Door de Interdepartementale Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven om te vormen tot een Interdepartementale Regiegroep, kan in samenwerking consistent gehandeld worden en wordt het dierproevenbeleid gekoppeld aan andere beleidskwesties. Daarnaast adviseert het NCad om vanuit een gezamenlijke aanpak van alle nationale stakeholders een Agenda Proefdierlijke Innovatie op te stellen als nieuwe route binnen de Nationale Wetenschapsagenda. Deze Agenda Proefdierlijke Innovatie moet zich richten op concrete, ambitieuze en haalbare doelstellingen.

Het NCad is van mening dat Nederland een uitstekende uitgangspunt heeft om zich internationaal te profileren als toonaangevend op het gebied van proefdierlijke innovaties. Deze positie kan benut worden om de transitie naar proefdierlijk onderzoek ook op internationaal niveau te versnellen.

## Trefwoorden

Transitie, dierproeven, vermindering, afbouw, uitfasen, 3V-alternatieven, proefdierlijke innovatie, regelgeving

*“The world as we have created it is a process of our thinking. It cannot be changed without changing our thinking.”*

*Albert Einstein*

## Summary

World leader in animal-free innovations by 2025. That is the aim of the Dutch Minister of Agriculture, Martijn van Dam. In March 2016, the Minister asked the Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad) to draw up a schedule for the phasing out of animal procedures.

Initially, this request caused consternation among those involved with animal procedures. This was evident from the two workshops run by NCad in June and July and from the public consultation that took place in September. The use of animals for research and education is a highly complex issue, particularly given the diverse and at times conflicting interests involved. Much of our current understanding of the way the body works and the causes of and treatments for illnesses derives from research that involved experiments on animals. But these animal experiments have gone hand in hand with anything from mild to substantial animal suffering. Based on the input of the many experts consulted and its own expertise, the NCad has produced the following opinion: *“Transition to animal-free research - on opportunities for the phasing out of animal procedures and the promotion of animal-free innovation.”* This opinion contains specific recommendations for accelerating the transition from animal procedures to innovative animal-free research.

Although there is scientific, economic and social potential for animal-free innovations, according to the NCad, these are currently not being sufficiently exploited to promote and accelerate the transition process. Only with a broad-ranging and coordinated effort by the

ministries involved and other stakeholders can significant progress be made in reducing the use of laboratory animals.

The NCad makes recommendations under three different themes: Clear transition objectives, Transition strategy and Management of the transition.

### Clear transition objectives

If we are to make the transition to animal-free research, we must make a paradigm shift away from existing mindsets and practices. That way, says the NCad, we can focus heavily on animal-free innovations in a number of fields in the period up to 2025. In the case of *regulatory research*, the NCad sees potential for a significant reduction in the use of laboratory animals. The use of laboratory animals in regulatory safety testing of chemicals, food ingredients, pesticides and (veterinary) medicines can be phased out by 2025, whilst maintaining the existing safety level. The same applies to the use of laboratory animals for the release of biological products, such as vaccines. At this stage, regulatory pre-clinical research cannot be phased out at the same pace.

In the field of *fundamental scientific research*, the opportunities for a substantial reduction in the use of laboratory animals vary from one field to another. The NCad recommends that the Minister develop a 10-year vision for each area of fundamental scientific research (or for each cluster of disciplines) in consultation with the public and the scientific community. These visions must include clear transition objectives that are linked to the core focus of the area of research concerned. They must also give an insight into the potential of animal-free innovations in these areas.

The NCad believes that in the field of *applied and translational research* more rapid progress can be made than is being made at the present time. There is a great deal of innovative potential that could be better exploited. In this context, the NCad recommends that the Minister focus more heavily on animal-free innovations, amongst others in the field of the development of human models for human diseases and by promoting cross-sectoral and multidisciplinary collaboration over innovation policy. That way, the Netherlands can be world leader in the field of animal-free innovations in this area of research by 2025.

The use of laboratory animals in *education and training* can be significantly reduced. The NCad points in this context to alternative teaching models and ethical reflection, i.e. changing the mindset of young professionals around the use of animals. The NCad recognises that the use of laboratory animals in training professionals involved in the field will continue to be necessary to a certain extent but believes that, here too, cultivating an animal-free mindset will help keep the number of experiments that involve animals to a minimum.

#### Transition strategy

By promoting animal-free innovations and exploiting them to the full, the use of laboratory animals can be reduced. The NCad has formulated a number of strategic recommendations that may help to speed up the transition process. The NCad recommends that the Minister:

- work at international level to obtain a review of the regulatory risk assessment process. Given the international nature of this area of research and the regulations involved, a new approach to risk will

- only succeed in the context of major international collaboration;
- make the Ministry of Economic Affairs' innovation policy more chain orientated, in order to encourage multidisciplinary collaboration and to allow promising animal-free innovations to progress more easily from development to actual application;
- invest in the valorisation and acceptance of animal-free methods, e.g. through backward validation studies;
- ensure that better use can be made of data from human research. The options in this context should be investigated further by a designated party;
- invest in risk communication and the investigation of risk acceptance. The effective protection of people and animals will benefit from embracing a modern approach to risk management. The NCad recommends that a radically different approach to risk be adopted. In this context, it is important that the extent to which health risks are safeguarded by the chosen research methods is made more transparent;
- in the context of the transition strategy, monitor and evaluate and disseminate knowledge around animal-free innovation and 3R alternatives. The NCad recommends that the Minister make monitoring and evaluation of the phasing out of animal testing a priority, and refers in this context to its earlier recommendation on the development of a data warehouse. The NCad also believes that it would be a good idea to create an Animal-free Innovations Index in collaboration with other countries, along the lines of the Access to Medicine Index.

### *Management of the transition*

The transition to animal-free research will not happen on its own; it will require management and focus. International collaboration involving all stakeholders is the key to success. The NCad recommends that the Minister play a guiding role in the process, and that he also involve other ministries in order to ensure that a consistent and coherent policy is developed at national level. Transforming the Interdepartmental Working Group on Alternatives to Animal Testing into an Interdepartmental Management Group will ensure that work is consistent and collaborative and that the policy on the use of animals in research is linked to other policy issues. In addition, the NCad recommends that an Agenda for Animal-free Innovation be established as a new route within the National Research Agenda, based on a joint approach by all national stakeholders. This Agenda for Animal-free Innovation must focus on specific objectives that are both ambitious and achievable.

The NCad believes that the Netherlands is in a unique position to promote itself at international level as a leader in the field of animal-free innovations. This position can be used to speed up the transition to animal-free research at international level also.

## Keywords

Transition, animal testing, reduction, phasing out, phase out, 3R alternatives, animal-free innovation, regulations



# Inhoudsopgave

1. Inleiding	11
2. Adviesvraag	15
3. Advies	19
4. Onderbouwing van het advies	22
4.1 Heldere transitiedoelen	22
4.2 Transitiestrategie	25
4.3 Regie op de transitie	30
5. Bijlagen	36
Bijlage 1: <i>Het meerlagenmodel (MLP)</i>	36
Bijlage 2: <i>De context van de gewenste transitie, gezien vanuit het meerlagen perspectief (MLP)</i>	41
Bijlage 3: <i>Kennis uit bestaande rapporten en documenten</i>	47
Bijlage 4: <i>Beschrijving werkateliers in het kader van de adviesvraag</i>	53
Bijlage 5: <i>Input vanuit social media en online consultatie</i>	57
Bijlage 6: <i>Overweging van de uitkomsten van de externe (maatschappelijke) consultatie</i>	59
Bronnen	73
Noten	76
Met dank aan de volgende experts	83



# 1. Inleiding

Het gebruik van dieren voor wetenschappelijke doelen, onderwijs en voor het testen op veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid van stoffen kent een lange historie. Al in de vijfde eeuw voor Christus werden experimenten met dieren verricht die voornamelijk tot doel hadden om de toen nog onbekende biologische systemen te beschrijven. Veel van onze huidige kennis over de werking van het lichaam en de oorzaak en behandeling van ziekten vinden hun oorsprong in dierexperimenteel onderzoek. Dieren worden in de 21<sup>e</sup> eeuw gebruikt als onderzoeksmodel voor de mens en, wanneer het bijvoorbeeld diergeneeskundig onderzoek betreft, ook als model voor dieren. Tegelijk schrijden technologische ontwikkelingen in een rap tempo voort. Dieren worden ook gebruikt in het kader van veldbiologisch onderzoek, voor de productie en vrijgifte van biologische producten (zoals sera en vaccins), voor de training van vaardigheden en voor de educatie van (dieren)artsen en andere beroepsgroepen. Jaarlijks worden in Europa ongeveer 11,5 miljoen proefdieren<sup>1</sup> gebruikt, waarvan 563.769 in Nederland (2014). Dierproeven worden in ons land uitgevoerd voor wettelijke doelen (25,8 % in 2014, waarvan 9,5 % toxiciteitstesten voor diergeneesmiddelen, 8,6 % voor humane geneesmiddelen en 5,4 % industriële chemicaliën), in het kader van toegepast- en omzettingsgericht onderzoek (32,1 %), in het kader van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (27,6 %) en voor onderwijs (3,2%) en fok van dieren met ongerief (10,5%).<sup>2</sup>

Zo'n zestig jaar geleden deed het 3V-principe<sup>3</sup> van Vervanging, Vermindering en Verfijning van proefdiergebruik haar intrede.

Dit principe is de laatste decennia integraal onderdeel geworden van wet- en regelgeving<sup>4</sup> en het dierexperimenteel onderzoek in Nederland en de Europese Unie. Het heeft tot doel om dierproeven<sup>5</sup> te voorkómen als er een dierproefvrij alternatief voor handen is. Daarnaast heeft het tot doel om met behoud van de wetenschappelijke kwaliteit, onderzoek te doen met zo weinig mogelijk gebruik van dieren en gepaard gaande met zo weinig mogelijk ongerief, pijn en stress van dieren. Er wordt binnen de onderzoekswereld hard gewerkt aan de verdere ontwikkeling en implementatie van 3V-methoden. Sinds het begin van de huidige proefdierregistratie in Nederland in 1978 is het proefdiergebruik in ons land met circa twee derde afgenomen<sup>6</sup>.

Na een lange gestaag dalende trend, blijft het aantal dieren dat in Nederland per jaar in dierproeven wordt gebruikt de laatste jaren stabiel rond de 550.000. Intussen is het wetenschappelijk onderzoek gegroeid. In verhouding tot de onderzoeks-output lijken er dus relatief minder dieren te worden gebruikt. De invloed van 3V-benaderingen op deze relatieve afname kan (nog) niet duidelijk zichtbaar worden gemaakt. In haar advies 'Indicatoren, beheer en benutting van gegevens voor monitoren van proefdiergebruik en 3V-alternatieven' deed het NCad aanbevelingen om dat inzicht te vergroten, onder meer door een gegevenspakhuis proefdiergebruik op te zetten.

Zowel in de maatschappij als in de politiek wordt regelmatig de vraag gesteld of onderzoek niet zonder dieren of met veel minder dieren kan. Daarnaast verschijnen de laatste jaren ook binnen wetenschappelijke kringen steeds meer publicaties over de voorspellende waarde van diermodellen die varieert voor bepaalde ziekteprocessen bij de mens.

Voor sommige ziekteprocessen zijn diermodellen beter dan die voor andere. Het is daarom verstandig dat de wetenschappelijke wereld de waarde van diermodellen en andere onderzoeksmodellen periodiek evalueert.

De overheid voert reeds lange tijd een beleid gericht op het terugdringen van het aantal dierproeven, zij het met een beperkt budget. Dat doet zij via een meer efficiënte kennisontsluiting en door het bevorderen van dierproefvrije innovaties via nationale en Europese subsidieprogramma's. Bovendien is de Nederlandse wetgeving, waarbij dierproeven voorheen ethisch getoetst werden door Dierexperimentencommissies (DEC's), sinds eind 2014 omgezet in een wettelijk systeem van vergunningverlening voor projecten met dierproeven. Daarbij wordt een ethische afweging gemaakt van het maatschappelijk en wetenschappelijk belang tegenover het gebruik van dieren en het daaraan verbonden ongerief. Bij deze beoordeling laat de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) zich adviseren door de DEC's.

Voor veel diermodellen zijn nog geen vervangende methoden voorhanden. Daarnaast moet worden geconstateerd dat om onder meer praktische en wettelijke redenen, veel dierproefvrije innovaties nog altijd moeizaam de weg van ontwikkeling naar toepassing doorlopen. Zodoende blijven veel kansen voor het terugbrengen van het proefdiergebruik onvoldoende herkend<sup>7</sup> en onbenut. En worden geaccepteerde alternatieve methoden vaak niet consequent toegepast.

Het debat tussen verschillende betrokkenen over het gebruik van dieren in dierproeven verloopt moeizaam. Het blijkt een uiterst complex vraagstuk, ofwel een 'wicked problem'<sup>8</sup>, dat als

transitievraagstuk vergelijkbaar is met bijvoorbeeld de discussies en problematiek van klimaatverandering en de noodzakelijke energietransitie. Er is geen 'gezamenlijke taal' tussen de vele betrokken actoren en het vraagstuk wordt veelal besproken vanuit beelden van wantrouwen.

Het vraagstuk is daarnaast complex vanwege de diverse en soms conflicterende belangen. De maatschappij heeft behoefte aan veilige producten voor de consument en het milieu en nieuwe behandelmethoden voor patiënten. Tegelijk is er de behoefte om het gebruik van dieren in het onderzoek tot een minimum te beperken. Een belangrijke vraag in dit debat is op welke wijze de overheid de risico's voor patiënt en burger wil afdekken bij het in gebruik nemen van nieuwe en bestaande producten en bij het testen van nieuwe behandelmethoden. Deze vraag is in het verleden mogelijk onvoldoende helder gesteld. Een tweede belangrijke vraag is welk deel van de dierproeven met behoud van het beschermingsniveau (bij wettelijk voorgeschreven testen) en wetenschappelijke kwaliteit kan worden vervangen door geaccepteerde alternatieven of alternatieve onderzoeksstrategieën.

De veelheid aan factoren en oorzaken maakt dat er niet één partij aan te wijzen is als enige verantwoordelijke voor het proefdiergebruik. Het vraagstuk rond dierproeven kent bovendien een sterke samenhang met andere vraagstukken en een internationale context, waardoor (snelle) verandering vaak niet tot stand komt. Het gevoel van urgentie om veranderingen door te voeren ten aanzien van het proefdiergebruik, lijkt zelfs vaak te ontbreken bij onderzoekers en de overheid.

En is het dierproefvraagstuk in al zijn facetten al lastig te beschrijven, het is nog moeilijker om mogelijkheden tot vermindering of afbouw te formuleren, want:

- het dierenwelzijnsbelang staat niet zelden haaks op het volksgezondheidsbelang en beide nemen toe in maatschappelijk gewicht;
- rondom de uitvoering van dierproeven spelen veel verschillende belangen en daardoor zijn er vele spelers met een specifiek deelbelang; van patiënten, consumenten, industrie en kennisinstellingen tot dierenbeschermers;
- het werkelijk fundamentele onderzoek is lastig te kaderen;
- het debat is maatschappelijk beladen en roept veel emoties op;
- het stimuleren van nieuwe methoden die kansrijk zijn voor het verminderen van dierproeven kunnen in de ontwikkelingsfase leiden tot extra dierproeven en nemen daarmee, gedurende het doorlopen van het ontwikkelings- en validatie-traject, de maatschappelijke weerstand niet weg;
- het proefdiergebruik kan niet in isolement worden gereduceerd of afgebouwd, omdat de regelgeving rondom dierproeven op Europees en soms mondiaal niveau tot stand komt. Daarbij komt dat zowel kennisinstellingen als het bedrijfsleven in internationale consortia en afzetmarkten opereren. De invloed van de Nederlandse overheid verhoudt zich tot dat Europese en mondiale speelveld. Dit vereist een stevige lobby en coalitievorming;
- een mogelijk dwingend beleid alleen gericht op afname van het proefdiergebruik in Nederland, waar de 3V's leidend zijn in wet- en regelgeving en in de praktijk van het dierexperimenteel onderzoek, heeft het risico in zich dat kwalitatief goed onderzoek zich verplaatst naar het buitenland, waar het dierenwelzijn waarschijnlijk minder goed beschermd wordt;

- De beschikbaarheid van fondsen voor het financieren van proefdierlijke innovatie is in het huidige systeem relatief beperkt en versnipperd.

#### Transitiedenken en het meerlagenmodel (MLP)

Juist vanwege de aard van een wicked problem leidt het denken vanuit bestaande patronen niet tot duurzame oplossingen op een afzienbare termijn. Daarvoor is een radicalere omslag nodig in de manier van denken, doen en organiseren; de kern van een zogeheten 'transitie'. Dit werd al vastgesteld in het rapport 'In transitie', dat de Denktank Aanvullende financiering alternatieven voor dierproeven (Denktank) in 2015 uitbracht. Eén van de analytische basismodellen uit transitieonderzoek is het meerlagenmodel, ook wel Multi-Level Perspective genoemd (MLP). Dit model, dat werd ontwikkeld door Frank Geels, onderscheidt de volgende drie lagen om een systeem te beschrijven waarbinnen een complex vraagstuk om oplossingen vraagt:

- **Het landschap:** met daarin de grote maatschappelijke veranderingen op het gebied van politiek, cultuur en wereldbeelden (zoals globalisering en individualisering) of natuurlijke kenmerken die nauwelijks te beïnvloeden zijn en meestal traag veranderen. Landschapontwikkelingen zijn de uitkomst van ideeën en handelen van grote aantallen spelers.
- **Het regime:** de structuurlaag die de context vormt van de gangbare praktijk. Het gaat om de dominante cultuur, formele en informele regels, routines, kennis en infrastructuur die een bepaalde praktijk bestendigen.
- **Niches:** met innovatieve maatschappelijke, economische, technologische of beleidspraktijken, die afwijken van en afgeschermd zijn van het dominante regime.

Binnen elk van deze lagen zijn bewegingen aan te wijzen die van invloed zijn op het denken over het gebruik van dieren voor wetenschappelijk onderzoek en het proefdiergebruik. Transities kunnen op gang komen en gerealiseerd worden door activiteiten (interventies) en ontwikkelingen in de verschillende lagen, die vervolgens op elkaar inspelen. Bij een transitie gaat het dus om de kunst voortdurend te 'schaken op drie borden'. In bijlage 1 wordt het MLP nader toegelicht en in bijlage 2 worden aan de hand van het MLP factoren en bewegingen benoemd die van invloed zijn op het proefdiergebruik.

In dit rapport wordt, gebruikmakend van het MLP, een advies geformuleerd over de te nemen maatregelen om een substantiële reductie van het gebruik van proefdieren te realiseren. Daarbij zijn alle partijen mede verantwoordelijk en van elk van hen wordt een inspanning vereist. Maar de overheid is de enige die daarop de regie kan voeren, door de partijen bij elkaar te brengen en te binden aan een ambitie. In hoofdstuk 2 is de adviesvraag opgenomen en de reactie hierop van het NCad. In hoofdstuk 3 volgen de aanbevelingen, gegroepeerd binnen drie thema's: 'Heldere transitiedoelen', 'Transitiestrategie' en 'Regie op de transitie'. De aanbevelingen worden nader onderbouwd in hoofdstuk 4.

De bijlagen bevatten, naast de genoemde informatie vanuit de MLP-gedachte, ook een beschrijving van de kennis uit bestaande documenten over dit onderwerp, de consultaties die hebben plaatsgevonden voor het tot stand brengen van het advies, en de input die daarbij geleverd is.

## 2. Adviesvraag

Op 8 april 2016 sprak Staatssecretaris Van Dam op advies van de Denktank in een brief aan het NCad de ambitie uit dat Nederland in 2025 wereldleider proefdiervrije innovatie is. In deze brief richt hij zich tot het NCad voor advies over hoe dit gerealiseerd zou kunnen worden.

*“Op 12 oktober jl. heb ik het advies van de denktank Aanvullende financiering alternatieven voor dierproeven (denktank), getiteld ‘In Transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties’, ontvangen. Ik onderschrijf de ambitie uit het advies van de denktank dat Nederland in 2025 wereldleider proefdiervrije innovatie is.*

*Ik richt mij tot het NCad in verband met het uitvoeren van een onderdeel uit dit advies. Ik verzoek u om een afbouwschema van dierproeven op te stellen. Korthedshalve verwijs ik naar het advies van de denktank, dat de basis voor mijn verzoek aan u vormt. Onderdelen van het advies die eveneens in uitvoering zijn genomen, betreffen de oprichting van een Fonds proefdiervrije innovaties en de oprichting van een ondersteunend projectbureau.*

*Ik wil u vragen om bij de opstelling van het afbouwschema de volgende punten in ogenschouw te nemen:*

- Dat bij de opstelling van het afbouwschema het perspectief van de transitiekunde (zie advies denktank) en het internationale perspectief worden gehanteerd.*
- Dat het afbouwschema in volledige en volwaardige samenwerking met het RIVM en de Stichting Proefdiervrij wordt opgesteld. De betrokkenheid van de Stichting Proefdiervrij borgt de nauwe aansluiting bij het advies van de denktank.*

*De directe betrokkenheid van het RIVM acht ik van groot belang in verband met de expertise van het RIVM op het gebied van toxiciteitstesten en de rol van het RIVM als (inter)nationale coördinator van de bevordering en versnelling van validatie, regulatoire acceptatie en implementatie van 3V-methoden die kunnen worden gebruikt om de veiligheid en/of werkzaamheid van chemische stoffen, geneesmiddelen en vaccins vast te stellen.*

- Dat het werkveld van dierproeven en alternatieven voor dierproeven in beschouwing wordt genomen.*
- Dat er focus wordt aangebracht in de kansrijkheid van de alternatieven alsmede prioritering (van groot belang voor effectief handelen in het internationale kader). Ik verzoek u om met betrekking tot geprioriteerde testen, die al in de validatiefase zitten of binnen afzienbare termijn hierin komen, een plan van aanpak op te stellen om het traject van validatie, acceptatie en implementatie te versnellen. Zo'n plan dient vast onderdeel te zijn bij alle alternatieven die in het kader van het afbouwschema de revue passeren.*
- Dat er in het kader van de afbouw concrete doelen worden benoemd. Zo wil ik onder meer de wettelijk voorgeschreven toxiciteitstesten in de komende tien jaar uitfaseren. Dat betreft ca. 10% van de dierproeven.*

*Vragen daarbij zijn hoe tot de beoogde afbouw en uitfasering kan worden gekomen en wat de inspanningen zijn die in dit kader op internationaal vlak moeten worden ondernomen. Samengevat vraag ik u een totaalplan, waarin alle relevante facetten zijn opgenomen om voornoemde afbouw en uitfasering te realiseren.*

*Ik verzoek u tevens om hierbij eerder gepubliceerde rapporten en documenten te betrekken, zoals het RIVM-rapport Knelpunten bij de ontwikkeling, validatie en implementatie van Alternatieven voor Dierproeven, de Businesscase*

*Alternatieven voor Dierproeven en de Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven, de reactie van het Regulier Overleg Dierproeven en Alternatieven (RODA) d.d. 30 oktober 2014 op de Analyse van de Businesscase Alternatieven voor dierproeven en de recente inventarisaties van het RIVM inzake mogelijke wettelijke belemmeringen voor het gebruik van alternatieven voor dierproeven op het gebied van chemische geneesmiddelen, biologicals en vaccins alsmede op het gebied van chemische stoffen.*

*Ik vraag u voorrang te geven aan de opstelling van het afbouwschema ten opzichte van lopende adviesaanvragen, en mij uw uitwerking uiterlijk oktober 2016 te doen toekomen.”*

Op 2 mei 2016 stuurde het NCad de volgende reactie aan de staatssecretaris:

*“Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) heeft met interesse kennis genomen van de adviesaanvraag van de staatssecretaris om te komen tot een afbouwschema voor dierproeven.*

*Het NCad beschouwt dat als een uitdagend en ambitieus verzoek, waarop zij graag wil ingaan. Zij tekent daarbij echter aan dat het gegeven tijdpad aan de zeer krappe kant is om tot een vergaand uitgewerkt afbouwschema te komen dat, middels input van relevante experts en stakeholders, ook al breed in het veld kan worden gedragen.*

*Het NCad ziet dan ook geen mogelijkheden om in dit korte tijdsbestek haar ideeën over afbouw niet meer dan zeer beperkt internationaal te toetsen en daar draagvlak voor te vinden. Dit zal zeker in een latere fase noodzakelijk zijn omdat het realiseren van uitfasering van dierproeven intensieve internationale samenwerking zal vergen.*

*Met deze inkadering zal het NCad zich ten volle inzetten om in oktober 2016 een helder advies te kunnen voorleggen met concrete doelen en te zetten stappen voor afbouw van dierproeven.*

*Dit door inzicht te verschaffen in waar de mogelijkheden vooral liggen en waar vooral niet en welke stappen er moeten worden gezet om het proefdiergebruik voor specifieke sectoren af te bouwen.*

*Gezien de breedte van het veld waarin dieren worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek en de daaraan gekoppelde specifieke doelstellingen en aanpak, zal het NCad in haar plan van aanpak een zekere prioritering moeten aanbrenge.*

*Bij de uitwerking van het verzoek is het naar de opvatting van het NCad dan ook gewenst om allereerst de op middellange termijn meest perspectiefvolle sectoren te duiden. Hierbij zullen de doelstellingen van de huidige dierproeven in genoemde sectoren zorgvuldig tegen het licht moeten worden gehouden.*

*Waarom vinden die plaats en zijn er andere wegen denkbaar om dat doel te dienen vanuit een proefdiervrije gedachte? Als voorbeeld mag dienen de sector wettelijk voorgeschreven dierproeven waarvan de onderliggende kwaliteits- en risicomodellen zullen worden doorgelicht omdat daar wellicht aangrijpingspunten liggen voor een nieuwe, proefdiervrije strategie.*

*Het NCad zal voor de wetenschappelijke en wettelijke aspecten intensief samenwerken met het RIVM. Ook zullen meerdere nationale en internationale wetenschappelijke instellingen en regelgevende organisaties en autoriteiten worden geraadpleegd.*

*Voor maatschappelijke en beleidsmatige aspecten zullen naast de in de adviesaanvraag genoemde rapporten en documenten vooral ook maatschappelijke organisaties en stichtingen, met name de Stichting*



*Proefdiervrij en 'Eurogroup for Animals' worden betrokken: hun zienswijzen, suggesties en adviezen zullen duidelijk bijdragen aan het advies.*

*Met ZonMw en Stichting Proefdiervrij heeft inmiddels overleg plaatsgevonden, waarbij zij hebben aangegeven dat zij graag als klankbord voor het NCad fungeren en suggesties willen aandragen, maar geen zwaardere rol voor zichzelf weggelegd zien gegeven andere prioriteiten.*

*Het RIVM draagt graag bij maar heeft daarvoor maar beperkt capaciteit beschikbaar. In dat verband wil ik u vragen om het RIVM te verzoeken prioriteit te geven aan het geven van bijdragen aan dit advies.*

*Het NCad zal het transitiedenken zeker meenemen in het ontwikkelen van haar advies. Daarnaast is het NCad zich er van bewust dat het succes van diepgaande veranderingen in de huidige dierproefpraktijken (d.w.z. het uitfaseren van dierproeven), afhankelijk zal zijn van de mogelijkheden tot het waarborgen c.q. herijken van de oorspronkelijke maatschappelijke doelstellingen (zoals gezondheid, veiligheid, ziektebestrijding).*

*Het NCad verwacht in het najaar een advies met een koers op hoofdlijnen over het transitie proces (afbouw van dierproeven in geprioriteerde sectoren in 10-15 jaar) te kunnen uitbrengen.*

*Op voorhand wil het NCad aangeven dat het realiseren van het toekomstbeeld een forse nationale en met name ook internationale inspanning van alle betrokken instanties zal vergen.*

*Immers uit eerdere ervaringen blijkt dat tussen technische innovatie en acceptatie/implementatie veel tijd verloren gaat en de grootste uitdagingen hierbij niet vanzelfsprekend op het wetenschappelijke vlak liggen.*

*In de verwachting dat u kunt instemmen met bovenstaande benadering,"*

De ambities van de staatssecretaris passen bij het streven van het NCad naar, daar waar mogelijk, een substantiële vermindering van het proefdiergebruik, in combinatie met een verbetering van de wetenschappelijke opbrengst en kwaliteit van onderzoek. Het NCad doet aanbevelingen om de transitie van dierproeven naar innovatief proefdiervrij onderzoek te versnellen.

Voor de beantwoording van de adviesvraag heeft het NCad een beschrijvend literatuuronderzoek (narrative review) uitgevoerd, waarbij zowel rapporten en artikelen als actuele berichtgeving in de pers en social media werden gebruikt. Naast de door de staatssecretaris en het NCad gesuggereerde partijen werd een groot aantal experts geconsulteerd (zie pagina 83). Over de lopende activiteiten is regelmatig contact geweest met de Denktank, ZonMw en Proefdiervrij, die in een parallel traject de financieringsmogelijkheden voor proefdiervrije innovatie uitwerken.

Op 9 juni en 7 juli organiseerde het NCad werkateliers voor deskundigen op het gebied van mogelijkheden van proefdiervrije innovatie binnen respectievelijk het wettelijk voorgeschreven en het fundamentele en omzettingsgerichte onderzoek. In bijlage 4 is een beschrijving van deze bijeenkomsten opgenomen. Bij deze werkateliers en de uitwerking daarvan is het RIVM actief betrokken geweest.

Daarnaast heeft het NCad binnen de professionele netwerkapplicatie LinkedIn in het kader van deze adviesvraag een discussiegroep opgericht: ‘Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals’<sup>9</sup> en deze had op 17 november 2016 245 leden. Ook via de eigen website van het NCad en social media zijn belanghebbenden uitgenodigd input te leveren. Deze input is opgenomen in bijlage 5.

Op 8 september 2016 vond in Den Haag een maatschappelijke consultatie plaats over deze adviesvraag. Een overzicht van de deelnemers en de uitkomsten van deze consultatie is opgenomen in bijlage 6.

A word cloud of key terms from the document, with words of varying sizes and colors (blue, green, orange, yellow). The most prominent words are 'dierproeven', 'validatie', 'methoden', 'domein', 'doelen', 'mogelijkheden', 'multidisciplinair', 'regulator', 'aanbevelingen', 'maatschappelijk', 'dieren', 'overheid', 'streefbeelden', 'wettelijk', 'onderwijs', 'regie', 'proefdiervrij', 'innovaties', 'versnellen', 'stoffen', 'interdepartementaal', 'vooruitgang', 'data', 'samenwerking', 'innovatie', 'complex', 'stimuleren', 'transitiedoelen', and 'dierproeven'.

transitie overheid  
maatschappelijk  
methoden dieren  
transitiedoelen domein  
data mogelijkheden  
samenwerking innovatie  
streefbeelden wettelijk validatie  
onderwijs stimuleren complex  
regie multidisciplinair  
proefdiervrij innovaties  
maatschappelijk regulator  
versnellen stoffen  
doelen interdepartementaal  
vooruitgang aanbevelingen  
dierproeven

### 3. Advies

Er zijn in de loop van de jaren veel rapporten geschreven over hoe gewerkt kan worden aan de implementatie van de 3V's en vermindering van het proefdiergebruik (zie bijlage 3). Opmerkelijk is dat veel van die rapporten niet een integraal vervolg hebben gekregen. De overheid onderschrijft telkens het belang en neemt aanbevelingen deels over maar verbindt daar, mogelijk om budgettaire redenen, nog onvoldoende concrete vervolgstappen aan. Veel initiatieven komen daardoor weliswaar geleidelijk verder, maar niet in het tempo dat mogelijk en maatschappelijk wenselijk is. Het NCad is van mening dat alleen met brede en gecoördineerde inzet van alle betrokken ministeries en overige stakeholders een serieuze sprong voorwaarts gemaakt kan worden ten aanzien van vermindering van het proefdiergebruik. Een keuze voor een duidelijke richting, heldere doelen en concrete stappen is daarbij essentieel, maar het is eigen aan transities dat hierbij ook emoties, maatschappelijke verhoudingen en andere minder beïnvloedbare factoren een rol spelen (zie bijlage 1 en 2).

Het advies van het NCad richt zich op het dierexperimentele onderzoek in brede zin, maar identificeert daarbinnen domeinen waar vermindering als meer kansrijk kan worden betiteld dan andere. In haar eerste reactie op de adviesaanvraag heeft het NCad gesteld dat de komende tien jaar grote vooruitgang te boeken is in het substantieel verminderen van het proefdiergebruik. Op basis van nadere verkenning en consultatie komt het NCad tot de overtuiging dat in bepaalde domeinen grote stappen kunnen worden gemaakt, terwijl in andere meer tijd nodig zal zijn en het de vraag is of het

maatschappelijk gewenste dierproefvrije onderzoek binnen de komende decennia bereikt kan worden.

De aanbevelingen van het NCad volgen uit een tweetal constatering:

1. Dierproeven hebben geleid tot successen op het gebied van ziekten, gezondheid en veiligheid van mens, dier en milieu maar gaan gepaard met gering tot ernstig dierenleed. In diverse onderzoeksvelden is het diermodel de 'gouden standaard' geworden. Dit paradigma blijft onder meer in stand doordat het huidige wetenschappelijke kwaliteitsbeoordelingssysteem<sup>10</sup> veelal gebaseerd is op bibliometrische maatstaven<sup>11</sup> en doordat tijdschriften eisen stellen aan auteurs -bijvoorbeeld ten aanzien van het valideren van door toepassing van proefdiervrije innovatie verkregen data aan de hand van proefdierdata. Dierproeven zijn bovendien vastgelegd in vele (test)richtlijnen en wetten. De verwachting is dat het loslaten van de afhankelijkheid van de dierproef als gouden standaard ruimte zal geven om maatschappelijke en wetenschappelijke vraagstukken op een andere, mogelijk proefdiervrije, manier te bekijken. Er komen in toenemende mate andere (3V-) onderzoeksbenederingen beschikbaar en deze zullen met de huidige technologische ontwikkelingen in aantal en belang toenemen. Herziening van het traditionele paradigma kan de basis vormen voor de versnelling van de transitie naar proefdiervrij onderzoek. Maar het paradigma zal alleen losgelaten worden als betrokkenen zelf in hun praktijk ervaren dat de dierproef niet langer als 'gouden standaard' werkbaar is of resultaten oplevert.

2. De transitie richting proefdier vrij onderzoek kan niet enkel worden gerealiseerd door het beschikbaar maken van geld voor alternatieven en innovatie. Daarvoor is het vraagstuk te complex. Ofschoon de focus is op vervanging en vermindering, dient ook actief en blijvend invulling gegeven te worden aan de verfijning van het nog noodzakelijk geachte proefdiergebruik. Bijvoorbeeld door ruimte te geven aan proefdierkundig onderzoek dat gericht is op het minimaliseren van ongerief bij proefdieren en het optimaliseren van hun welzijn.

De aanbevelingen van het NCad aan de staatssecretaris zijn hieronder binnen een drietal thema's – Heldere transitiedoelen, Transitiestrategie, en Regie op de transitie door het ministerie van Economische Zaken – samengevat en worden vervolgens in hoofdstuk 4 nader onderbouwd.

#### Heldere transitiedoelen

1. Op het vlak van **wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek** zijn er technische en strategische mogelijkheden om dierproeven, met behoud van het huidige beschermingsniveau, vóór 2025 geheel uit te faseren. Het NCad adviseert de staatssecretaris dit heldere beleidsdoel over te nemen en (internationaal) uit te dragen;
2. Binnen **fundamenteel wetenschappelijk onderzoek** lopen de mogelijkheden voor substantiële vermindering en afbouw van proefdiergebruik per domein uiteen. Het NCad adviseert de staatssecretaris om, in dialoog tussen het maatschappelijk en wetenschappelijk veld, per fundamenteel wetenschappelijk onderzoeksdomein een streefbeeld voor de komende tien jaar te laten ontwikkelen gericht op een vermindering van het

proefdiergebruik, maar met behoud van de wetenschappelijke doelstellingen. Het streefbeeld zou sturend moeten zijn voor de innovatiestrategie, waarbij systematisch aandacht wordt besteed aan het delen van kennis;

3. Binnen de domeinen van het **toegepast en omzettingsgericht onderzoek** waarin sneller vooruitgang kan worden geboekt, adviseert het NCad de staatssecretaris het benutten en versterken van die kansen te stimuleren door krachtig in te zetten op proefdiervrije innovaties. Nederland kan dan in 2025 internationaal voortrekker zijn op het gebied van proefdiervrije innovaties in het toegepast en omzettingsgericht onderzoek;
4. Door een focus op proefdiervrije praktijk en actieve reflectie op proefdiergebruik in het onderwijs kan het gebruik van dieren voor **onderwijs** en training sterk verminderd worden.

#### Transitiestrategie

Het NCad adviseert de staatssecretaris:

5. Neem het voortouw om op EU- en internationaal niveau te pleiten voor een nieuwe regulatoire risicobeoordeling van stoffen, gebaseerd op een intelligente en flexibele stap-voor-stap benadering, zonder, of met zo min mogelijk proefdiergebruik;
6. Maak het innovatiebeleid van EZ meer keten-gericht en stimuleer multidisciplinaire samenwerking, zodat kansrijke proefdiervrije innovaties beter benut kunnen worden en soepeler doorstromen van ontwikkeling naar toepassing, wellicht ook in meerdere toepassingsgebieden;
7. Investeer in de valorisatie en acceptatie van proefdiervrije methoden;
8. Zorg voor een betere benutting van de resultaten van onderzoek aan de mens;

9. Onderzoek de risicoacceptatie op het gebied van wettelijk voorgeschreven dierexperimenteel onderzoek en investeer in risico-communicatie;
10. Zorg voor monitoring en evaluatie en maak kennis over proefdiervrije innovatie en 3V-alternatieven beter beschikbaar.

### Regie op de transitie

Het NCad adviseert de staatssecretaris:

11. Betrek vanuit de regierol van EZ ook andere relevante ministeries voor een Rijksbreed consistent en samenhangend beleid;
12. Zorg dat alle nationale stakeholders gezamenlijk een Agenda Proefdiervrije Innovatie opstellen en breng dit onder in een nieuw in te stellen route in de Nationale Wetenschapsagenda;
13. Zorg voor een goede organisatiestructuur voor de regierol;
14. Gebruik de Nederlandse voortrekkersrol om de transitie ook op internationaal niveau te versnellen.

Om verdere substantiële vermindering van het proefdiergebruik te versnellen zonder de wetenschappelijke vraag uit het oog te verliezen, is het noodzakelijk dat de overheid, vanuit de maatschappelijke urgentie, duidelijke doelen stelt, een interdepartementale transitiestrategie vaststelt en de regie neemt.

## 4. Onderbouwing van het advies

De onderbouwing van het advies volgt dezelfde indeling in drie thema's als de aanbevelingen, namelijk: Heldere transitiedoelen, Transitiestrategie, en Regie op de transitie. Waar relevant wordt onderscheid gemaakt tussen het wettelijk voorgeschreven onderzoeksgebied, fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, toegepast en omzettingsgericht onderzoek, en onderwijs.

### 4.1 Heldere transitiedoelen

Een volledige realisatie van de transitie naar proefdiervrij onderzoek in het gehele dierexperimentele onderzoeksveld, met behoud van het huidige beschermingsniveau en onderzoeksdoelstellingen, is binnen de komende tien jaar niet mogelijk. In een aantal domeinen is het volgens het NCad binnen die termijn nodig én mogelijk om afscheid te nemen van bestaande denkwijzen en praktijken. In de domeinen waar nu wel mogelijkheden voor afbouw bestaan -of binnen enkele jaren beschikbaar zullen komen-, zal een paradigmaverandering ten aanzien van 'de dierproef als gouden standaard' op gang moeten komen.

Tijdens één van de door het NCad georganiseerde werkateliers werd de ontwikkeling van innovatieve onderzoeksmethoden als volgt getypeerd: 'Nederland is enorm 3V-minded, maar de initiatieven zijn versnipperd. De vraag dringt zich op waar en wanneer je verder wilt gaan dan onderzoek faciliteren'. Het reeds aanwezige wetenschappelijke, economische en maatschappelijke potentieel van proefdiervrije innovaties wordt tot op heden nog onvoldoende gericht aangewend om de transitie naar proefdiervrij onderzoek te stimuleren en, waar mogelijk, te versnellen.

Het NCad adviseert de staatssecretaris dan ook om voor de transitie naar proefdiervrij onderzoek heldere doelen te formuleren en deze (internationaal) uit te dragen. Dergelijke gerichte beleidsdoelen, die bij voorkeur kwantificeerbaar zijn, kunnen met behulp van politieke en financiële stuwkracht katalyserend werken voor de transitie. In maatschappelijke discussies wordt regelmatig gesuggereerd om als helder doel bepaalde dierproeven niet langer te accepteren, zoals voor onderzoek naar bepaalde levensstijl-gerelateerde aandoeningen en onderzoek ten behoeve van productieverhoging van landbouwhuisdieren in de intensieve veehouderij.

Het NCad is van mening dat de onderstaande doelen zowel ambitieus als realistisch haalbaar kunnen zijn, wanneer daarvoor de in de volgende paragrafen benoemde inzet (op nationaal en internationaal niveau) wordt geleverd.

*Het proefdiergebruik in het kader van wettelijk verplichte veiligheidstesten voor chemische stoffen, voedselingrediënten, bestrijdingsmiddelen en (dier)geneesmiddelen wordt, met behoud van het huidige beschermingsniveau, vóór 2025 uitgefaseerd*

De opkomst van innovatieve technologieën<sup>12</sup> die toepasbaar zijn in de cel- en weefselbiologie dragen sterk bij aan de toegenomen kennis van werkingsmechanismen van stoffen en kunnen dierproeven<sup>13</sup> volledig vervangen. Wanneer daarnaast een radicale verandering van teststrategie<sup>14</sup> plaatsvindt, namelijk één die meer gebaseerd is op blootstelling en op kennis van kinetiek en moleculaire biologie, kan onnodig proefdiergebruik worden afgebouwd en wordt de relevantie van het onderzoek vergroot. Het NCad is tevens van mening dat deze paradigmaverandering tenminste dezelfde, maar zeer waarschijnlijk een meer betrouwbare risicobeoordeling oplevert.

Het wettelijk voorgeschreven pre-klinisch onderzoek voor de registratie van een nieuw biologisch product (zoals vaccin en monoclonale antistof) kan echter nog niet in datzelfde tempo worden afgebouwd vanwege de complexe samenstelling van deze producten en het veelal complexe werkingsmechanisme.

*Het proefdiergebruik in het kader van wettelijk verplichte testen voor de vrijgifte van biologische producten, zoals vaccins, worden, met behoud van het huidige veiligheidsniveau, vóór 2025 uitgefaseerd*

Vooraf fysisch-chemische en immunochemische technieken<sup>15</sup> voor het karakteriseren van stoffen, maar ook innovatieve technieken op gebied van weefselkweek kunnen bijdragen aan het vermijden van diertesten<sup>16</sup>. In haar advies over proeven met honden en katten heeft het NCad aangegeven dat het onnodig is om reeds bij de toelating geteste vaccins tijdens de vrijgifte van batches opnieuw met behulp van dieren te testen, indien aangetoond is dat batches op een consistente wijze worden geproduceerd.

*Binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek is afbouw of uitfasering van het proefdiergebruik op korte termijn niet in alle domeinen realistisch*

De mogelijkheden tot versnelling van de transitie lopen per fundamenteel wetenschappelijk onderzoeksdomein<sup>17</sup> uiteen en een wezenlijke afbouw van het proefdiergebruik als onderzoeksmodel (paradigmaverandering) wordt in meerdere van deze domeinen als nog niet mogelijk en zelfs als schadelijk ervaren.

Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek is per definitie het terrein waar fundamentele kennis wordt opgebouwd over de werking van complexe biologische systemen. In een aantal fundamentele

onderzoeksdomeinen is de verwachting dat bestudering van het gehele organisme vooralsnog moeilijk te vervangen blijft<sup>18</sup>. Bovendien is op voorhand niet te voorspellen in welke richting de wetenschappelijke vragen zich ontwikkelen en of deze beantwoord kunnen worden met dierproefvrije innovaties of andere benaderingen. Tevens heeft de NCad er eerder op gewezen<sup>19</sup> dat het beschikbaar komen van nieuwe technologische mogelijkheden, zoals CRISPR-Cas, óók de drempel kan verlagen om gebruik te maken van proefdieren, omdat gericht gewerkt kan worden aan fundamentele vraagstukken.

Het NCad is ervan overtuigd dat velen in het veld zich zullen blijven inspannen om proefdiervrije methoden en benaderingen in te zetten, zeker als deze leiden tot betere kennis. Ook de ethische toetsing van projectvoorstellen waar dierproeven deel van uitmaken door de CCD zal in die richting dwingen. Desalniettemin bemerkt het NCad, ook op basis van de werkateliers, dat in de diverse vakdisciplines de kennis over de ontwikkeling van proefdiervrije innovaties en -benaderingen niet altijd breed bekend en gedeeld is. Het systematisch toepassen van Synthesis of Evidence kan hier verbetering in aanbrengen, evenals het stimuleren van multidisciplinaire samenwerking in de fase van probleemanalyse.

Het NCad adviseert dat binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek per vakdiscipline of per cluster van vakdisciplines streefbeelden worden ontwikkeld die kunnen dienen als basis voor kennisdeling en verdere kennisontwikkeling. Deze streefbeelden kunnen ook worden gehanteerd in de maatschappelijke verantwoording van het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en het daarbij eventueel noodzakelijke gebruik van proefdieren. Voor het draagvlak is het daarbij essentieel dat die streefbeelden worden ontwikkeld door de voorlopers

binnen het betreffende domein, in dialoog met patiënten- en dierenbelangenorganisaties, en transitiedeskundigen.

Elk streefbeeld zou, gericht op de transitie naar proefdiervrij onderzoek, heldere transitiedoelen moeten bevatten voor de komende tien jaar, die aansluiten op de kernvragen van het betreffende wetenschappelijke onderzoeks domein. Bovendien zouden ze inzicht moeten geven in de kansrijkheid<sup>20</sup> van dat domein, de proefdiervrije innovaties die daaraan kunnen bijdragen, en hoe deze aspecten worden opgenomen in educatie en training in dit vakgebied. De streefbeelden vormen onderdeel van de door het NCad geadviseerde Agenda Proefdiervrije Innovatie, die in het volgende hoofdstuk wordt toegelicht (zie pagina 32).

Op deze wijze kan worden bereikt dat Nederland ook met betrekking tot fundamenteel onderzoek zichtbare ambities heeft om zonder dierproeven te werken, maar zich niet isoleert van de internationale omgeving. En bovendien wordt het inzicht vergroot in de proefdiervrije innovatie en 3V-onderzoek en -toepassing binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Hiermee wordt aangesloten bij het eerdere advies van het NCad over het beschikbaar maken van gegevens over het proefdiergebruik.

#### *Binnen het toegepast en omzettingsgericht onderzoek is Nederland in 2025 internationaal voortrekker op het gebied van proefdiervrije innovaties*

In het toegepast en omzettingsgericht onderzoek<sup>21</sup> kan sneller vooruitgang worden geboekt dan nu gebeurt omdat met name in dit domein innovatief potentieel aanwezig is dat beter ingezet en benut kan worden. Het NCad adviseert de staatssecretaris

om voor het benutten en versterken van die kansen krachtig door te zetten op dierproefvrije innovaties, onder andere op het gebied van de ontwikkeling van humane modellen voor humane ziektes. Daartoe is meer aandacht nodig voor de keten van 'kraamkamer' tot 'daadwerkelijk implementatie' en voor alternatieve risicobenaderingen. Het bevorderen van cross-sectorale en multidisciplinaire samenwerking moet deel gaan uitmaken van het innovatiebeleid. Vanzelfsprekend dragen ook alle andere aanbevelingen in dit advies bij aan de ambitie om internationaal voortrekker op dit gebied te worden.

#### *Door een focus op proefdiervrije praktijk en actieve reflectie op proefdiergebruik in het onderwijs kan het gebruik van dieren voor onderwijs en training sterk verminderd worden*

Het NCad acht het wenselijk dat het gebruik van dieren in het kader van onderwijs sterk wordt verminderd. Zo heeft zij in haar advies 'Proeven met honden en katten'<sup>22</sup> aanbevelingen gedaan om het gebruik van honden en katten in het kader van educatie in paraveterinaire opleidingen uit te faseren. Ook bij andere biomedische opleidingen ziet het NCad kansen voor proefdiervrij onderwijs. Zij wijst daarbij naar de vele mogelijkheden van alternatieve onderwijsmodellen en de ontwikkeling van de kritisch-ethische reflectie van jonge professionals met betrekking tot het gebruik van dieren. Via proefdiervrij onderwijs aan de nieuwe generatie betrokkenen bij biomedisch onderzoek kan een paradigma-verandering in gang worden gezet. Ook in het diergeneeskundig wordt meer en meer gebruik gemaakt van proefdiervrije modellen. Een volledig proefdiervrije opleiding zal echter niet mogelijk zijn



omdat ook patiëntdieren als proefdieren worden geregistreerd. Om de transitie richting proefdiervrij onderwijs te versnellen adviseert het NCad om ook dit domein op te nemen in de Agenda Proefdiervrije Innovatie.

In het kader van een zo verfijnd mogelijke uitvoering van de nog noodzakelijke dierproeven is adequate training, bij- en nascholing van medewerkers essentieel. Alhoewel dierproeven in de laatste fase van training voorlopig nodig blijven, dient ook hier gestreefd te worden naar proefdiervrije attitudevorming.

## 4.2 Transitiestrategie

Onderzoek aan een onderzoeksmodel van dezelfde diersoort als het doeldier -inclusief de mens- is te prefereren boven dat van een andere diersoort, mits dat veilig en verantwoord is en met inachtneming van het 3V-principe. Proefdiervrije innovaties omvatten:

- methoden die het mogelijk maken om, met inachtneming van ethische, technische, methodologische en statistische beperkingen, rechtstreeks aan de mens te kunnen meten (zoals 'smart devices' en micro-dosing),
- technologieën die gebaseerd zijn op humaan materiaal c.q. materiaal van het doeldier (zoals 'organs-on-chips' en organoïden), of
- technologieën die bruikbare informatie opleveren zonder dat daarvoor aanvullende dierproeven hoeven te worden verricht (zoals computersimulaties, datamining en weefselbanken met humaan materiaal).

Toepassing van technologische ontwikkelingen kan het ook mogelijk maken het gebruik van dieren uit te stellen tot een zo laat mogelijke fase in het ontwikkelingsproces van een (genees)middel of therapie.

Door proefdiervrije innovaties te stimuleren en deze optimaal te benutten kan het proefdiergebruik worden verminderd. In deze paragraaf beschrijft het NCad een strategie om de transitie naar proefdiervrij onderzoek te versnellen.

### *Zet op internationaal niveau in op een herziening van de regulatorie risicobeoordeling*

Om de veiligheid van stoffen te borgen, worden dierproeven op EU- en internationaal niveau wettelijk voorgeschreven of aanbevolen<sup>23</sup>. De risicobeoordeling richt zich daarbij vooral op het 'gevaar' (hazard) van de stof. De onderbouwing van de voorgeschreven dierproeven is in veel gevallen sterker gebaseerd op historische- dan op wetenschappelijke gronden.

Door vooruitgang in het wetenschappelijk toxicologisch onderzoek en de sterk toegenomen kennis van de moleculaire biologie is de afgelopen jaren op internationaal niveau een beweging<sup>24</sup> op gang gekomen, gericht op innovaties voor een nieuwe benadering van het risicobeoordelingstraject en het risicobeleid. De kennis van werkingsmechanismen van stoffen in mens en dier neemt toe en dat zal een nieuwe en meer betrouwbare benadering van risicobeoordeling van stoffen mogelijk maken. Een radicaal andere benadering van risicobeoordeling, die meer gebaseerd is op blootstelling en op kennis van kinetiek en farmacodynamiek (door een combinatie van in

vitro-, in silico- en ex-vivo testmethoden aangevuld met en bevestigd door historische data) dan op 'hazard'. In deze nieuwe benadering kan onnodig proefdiergebruik worden afgebouwd en wordt de relevantie van het onderzoek vergroot. Daarbij is het uitgangspunt dat het huidige beschermingsniveau van mens, dier en milieu in stand blijft.

De nieuwe benadering van risicobeoordeling kan niet zonder referentie naar beschikbare cumulatieve historische proefdierdata, fysisch-chemische stofeigenschappen en 3V-data. De kwaliteit, omvang en toegankelijkheid van dergelijke datasets is dan ook mede bepalend voor de betrouwbaarheid van de innovatieve dierproefvrije risicobeoordeling.

Het NCad adviseert de staatssecretaris om in te zetten op herziening van de huidige risicobeoordeling. De bovenstaande andere benadering van risicobeoordeling kan worden geïmplementeerd als een stapsgewijze aanpak. Aanvankelijk kan de opzet worden afgestemd op het beoogde doel (bijvoorbeeld de veiligheid van het ongeboren kind of de veiligheid met betrekking tot het centraal zenuwstelsel). Als een tijdelijke hybride situatie kunnen de innovatieve predictiemodellen die reeds beschikbaar zijn, worden toegepast naast de nu nog gebruikte diermodellen (parallel testen). Het NCad verwacht dat de door-ontwikkeling van adequate predictiemodellen zoals weefsel- en orgaanmodellen op intelligente microplaatjes (organs-on-chips), 3-dimensionale mega QSAR 'read across', meta-analyses en groeiend begrip van 'systeem biologie' zal leiden tot een verdere toename van de kennis van werkingsmechanismen van stoffen in mens en dier. Daarbij zal het een hoogwaardige risicobeoordeling van stoffen

mogelijk maken waardoor diermodellen overbodig zullen blijken. De ontwikkeling van dergelijke geavanceerde predictiemodellen vindt vooral plaats in de VS, maar ook in Europa en Nederland worden deze innovaties ontwikkeld.

Door het internationale karakter van dit onderzoeksgebied en de betrokken regelgeving zal het realiseren van de hierboven geschetste nieuwe benadering van de risicobeoordeling alleen succesvol kunnen zijn door internationale samenwerking op grote schaal en acceptatie door regulatoire autoriteiten. Nederland kan dit nooit zelfstandig realiseren. Dit vereist een gecoördineerde inzet op EU- en internationaal niveau.

Daarnaast acht het NCad het van belang dat de op de bescherming van mens en dier gerichte risicomodellen systematisch en periodiek geëvalueerd worden in relatie tot het beschikbaar komen van proefdiervrije innovaties.

#### *Maak het innovatiebeleid van EZ meer keten-gericht; stimuleer multidisciplinaire samenwerking*

De route van 'kraamkamer' van kansrijke innovaties tot acceptatie en toepassing in de praktijk is bezaaid met barrières, maar ook met kansen voor versnelling. De huidige subsidiëring van innovaties is in de meeste gevallen gericht op slechts een klein – meestal het eerste – deel van deze route. Het NCad is van mening dat een meer keten-gericht innovatiebeleid zal leiden tot een betere benutting van kansrijke proefdiervrije innovaties en tot een soepeler doorstroming van ontwikkeling naar toepassing, wellicht ook in meerdere toepassingsgebieden.

Door subsidiestromen meer op elkaar te laten aansluiten, zodat onderzoekers of innovatie-entrepreneurs, na ontwikkeling, ook de mogelijkheid krijgen de fase van verspreiding en commercialisatie te laten financieren, kan de zogenaamde ‘vallei des doods’, die tot op heden vooral door een combinatie van toeval, focus en een duidelijke wens wordt getrotseerd, worden overbrugd. Het door de Denktank geadviseerde fonds zou mede benut kunnen worden voor investeringen in validatie- en valorisatieprojecten.

Bij een keten-gericht innovatiebeleid is de betrokkenheid van overheden, beoordelingsautoriteiten en (eind)gebruikers, al vroeg in het ontwikkelingsproces van een innovatie, een kritische succesfactor. Cross-sectorale en multidisciplinaire samenwerking is daarbij noodzakelijk en dient dan ook gestimuleerd te worden. Door heldere doelen te stellen, zoals proefdiervrije innovatie als leidend motief, wordt vanuit het overheidsbeleid duidelijkheid geschapen en zouden de verschillende spelers elkaar niet tegen mogen werken.

Bij de subsidiëring van wetenschap en innovatie kan ook publiek-private samenwerking nog beter worden gestimuleerd, zo mogelijk financieel, waarbij het mogelijk moet zijn dat de betrokken partijen onderling afspraken maken over de verdeling van geld en intellectueel eigendom. Daarnaast kan het in meer innovatieprogramma's dan nu het geval is, mogelijk gemaakt worden dat ook private organisaties (binnen de grenzen van de regels voor staatssteun) financiering kunnen aanvragen voor dierproefvrije innovatie om zodoende de transitie te versnellen.

Door een startbeoordeling en tussentijdse beslismomenten in te stellen, kan worden geëvalueerd of de innovatie inderdaad kansrijk genoeg is om verder te gaan in de keten en welke barrières daartoe beslecht moeten worden. Hierbij kan in overweging worden genomen om, zoals ook bij het Europese Horizon 2020 gebruikelijk is, Technology Readiness Levels (TRL) toe te passen voor de beoordeling van kansrijkheid en potentie c.q. belang.

#### *Investeer in de validatie van proefdiervrije methoden*

Voor iedere ontwikkelde proefdiervrije methode geldt dat die gevalideerd moet worden om, door het werkveld en eventueel ook door regelgevende autoriteiten, als alternatief geaccepteerd en in de verschillende richtlijnen geïmplementeerd te kunnen worden. Voor het wettelijk voorgeschreven onderzoek aan biologische producten voert het Biological Standardisation Programme (BSP) bijvoorbeeld dergelijke interlaboratoire validatiestudies uit, in samenwerking met de Europese Farmacopee. EURL-ECVAM<sup>25</sup>, het Europese validatielab, heeft in het kader van de Europese Richtlijn 2010/63/EU een Network of Validation Centres (NETVAL) opgericht. In Nederland zijn RIKILT en TNO de EUR-ECVAM NETVAL-laboratoria.

Het NCad adviseert de staatssecretaris om de validatie van proefdiervrije methoden te stimuleren door er, conform de bepalingen in de Richtlijn, voor te zorgen dat vanuit Nederland actief input wordt geleverd aan de Europese Commissie voor het vaststellen van de prioriteiten voor validatiestudies. Ook de bereidheid van Nederlandse laboratoria om deel te nemen aan validatiestudies kan worden gestimuleerd.

Innovatieve methoden zijn vaak direct gerelateerd aan gegevens en materialen van menselijke oorsprong, waarbij een vergelijking met de menselijke patiënt een logische vergelijking ter validatie zou zijn. Dit in tegenstelling tot de traditionele validatie, waarbij vaak data uit dierstudies worden gebruikt. Wanneer er geen humane data beschikbaar zijn, zouden die in studies parallel aan het gevestigde geneesmiddelontwikkelingsproces gecreëerd kunnen worden.

Het RIVM en CBG zouden op verzoek van de staatssecretaris een herziening van de validatieprocedure voor chemische stoffen en geneesmiddelen kunnen opstellen, waarmee Nederland in Europa een voortrekkersrol zou kunnen innemen. Ook op Europees (en wellicht ook internationaal, via OECD, ECVAM, ICCVAM, JACVAM) niveau kan dan worden aangedrongen op zorgvuldige, maar versnelde en vereenvoudigde validatie.

In het wettelijk voorgeschreven klinisch onderzoek komt het vaak voor dat medicijnen die goed door de dierproeven kwamen, falen in de klinische trials. Door zogenaamde ‘backward’ validatiestudies kan voor dergelijke gevallen de voorspellende waarde van pre-klinische diertesten en innovatieve methoden voor het klinisch onderzoek in de mens onderzocht c.q. bepaald worden. Op basis van het daardoor verkregen inzicht kunnen pre-klinische onderzoeksmodellen worden verbeterd. Het NCad adviseert de staatssecretaris hiervoor geld vrij te maken.

*Zorg voor een betere benutting van de resultaten van onderzoek aan de mens*  
In verschillende onderzoeksdomeinen kan meer gebruik gemaakt worden van gegevens uit humaan onderzoek of kunnen meer

gegevens uit humaan onderzoek worden verkregen (bijvoorbeeld met gebruikmaking van micro-sampling of micro-dosing, weefselbanken, patiëntinformatie, epidemiologische data, bevolkingsonderzoeken en Synthesis of Evidence).

Dit sluit aan bij de beweging in het biomedisch onderzoek richting ‘precision-’ en ‘personalised medicine’. Als de ontwikkeling zich in het huidige tempo voortzet, is het niet ondenkbaar dat organs-on-chips binnen 50 jaar zijn doorontwikkeld tot human-on-chips, met de mogelijkheid dierproeven te verminderen of zelfs te vervangen. Daarnaast biedt de ontwikkeling van organoïdculturen goede mogelijkheden voor de regeneratieve geneeskunde, overigens ook een van de routes van de Nationale Wetenschapsagenda.

Geïnformeerde patiënten en gezonde burgers zouden bovendien, nog meer dan nu, zelf kunnen bijdragen door bijvoorbeeld -in het kader van een chirurgische ingreep- lichaamsmateriaal ter beschikking te stellen of door participatie in onderzoek als proefpersoon. Bekeken dient te worden op welke wijze dit gestimuleerd kan worden en welk onderzoek, met respect voor de privacy, veilig en betekenisvol in mensen uitgevoerd kan worden. Ook moeten effectieve oplossingen ontwikkeld worden voor het kostenaspect, de complexiteit, logistiek en communicatie.

De huidige ontwikkelingstermijn van medicijnen is voor veel patiëntenorganisaties een ontoereikend perspectief. Zij pleiten voor een snellere markttoelating van medicijnen. Het valt niet te voorspellen of de door het NCad voorgestelde paradigmaverandering in het wettelijk voorgeschreven onderzoek in voldoende mate

zal leiden tot die maatschappelijk gewenste versnelling van markttoelating. De intelligente, stapsgewijze benadering zal het echter wel mogelijk maken om in een vroeger stadium veelbelovende stoffen of behandelingen te selecteren.

Onder voorwaarden zou het gemakkelijker gemaakt kunnen worden om nieuwe behandelingen in de mens toe te passen. Onnodige wettelijke barrières zouden hierbij weggenomen dienen te worden. Dit vereist transparantie over risico's en volledige keuzevrijheid van de betrokken proefpersoon of patiënt. De mogelijkheden hiervan verdienen nader onderzoek door een aangewezen partij en het verdient aanbeveling daarbij ook organisaties als de CCMO, RIVM en TNO te betrekken.

#### *Onderzoek de risicoacceptatie op het gebied van wettelijk voorgeschreven onderzoek en investeer in risico-communicatie*

Een goede bescherming van de gezondheid van mens en dier is gebaat bij een eigentijds risicomanagement, waarbij met respect voor oude tradities en gewoonten, volop gebruik wordt gemaakt van innovatieve technieken en nieuwe risicobenaderingen die aansluiten op de behoeften van de samenleving.

De basis van risicobepalingen wordt gelegd door de toename van wetenschappelijke kennis over biologische processen, ziekteprocessen en blootstellingsscenario's ondersteund door proefdiervrije innovaties. De ontwikkeling van proefdiervrije innovaties zal, afhankelijk van het domein, kunnen leiden tot een door de samenleving geaccepteerd niveau van gezondheidsbescherming, maar met minder proefdiergebruik.

Met name voor het veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek speelt een rol in welke mate de maatschappij en beoordelingsautoriteiten namens de maatschappij bereid zijn risico's te accepteren.

De burger moet kunnen vertrouwen op de beoordelingsautoriteiten (ofwel de overheid) dat hij/zij beschermd wordt tegen onverantwoorde risico's.

Voor het bepalen van een aanpak voor de benodigde risicocommunicatie verdient het aanbeveling om een aangewezen partij de opdracht te geven om vanuit sociaal-psychologisch perspectief de risicoperceptie en risicobereidheid/risico-acceptatie van beoordelingsautoriteiten, burgers en patiënten nader te onderzoeken.

#### *Zorg voor monitoring en evaluatie en maak kennis over proefdiervrije innovatie en 3V-alternatieven beter beschikbaar*

In een complex transitievraagstuk zoals dat van het proefdiergebruik is het van groot belang te monitoren en evalueren welke interventies succesvol zijn geweest en welke niet. En waar een bijstelling mogelijk en zinvol is voor bredere toepassing of groter effect van de interventie. Daarom adviseert het NCad de staatssecretaris om monitoring en evaluatie van de voortgang op het gebied van het af te bouwen gebruik voor wettelijke doeleinden, de realisatie van de streefbeeld binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en het zo veel als mogelijk afbouwen van proefdiergebruik in het biomedisch onderwijs centraal te stellen. En voor de disseminatie van deze informatie gebruik te maken van het eerder door het NCad geadviseerde gegevenspakhuis over dierproeven en 3V's<sup>26</sup>.

Vanuit het belang van kennisontsluiting kan bij de evaluatie van de Europese Richtlijn 2010/63/EU, in 2017, op Europees niveau worden ingezet op meer transparantie over proefdiergebruik. Voor het delen, koppelen en middels Synthesis of Evidence evalueren van onderzoeksgegevens over proefdiervrije innovaties (zoals beschikbare cumulatieve historische data van dierproeven, fysisch-chemische stoffeigenschappen en 3V-data) is het essentieel dat 3V-kennis beter wordt ontsloten en centraal beschikbaar komt voor onderzoekers. Daarom adviseert het NCad om het gegevenspakhuis over dierproeven en 3V's met spoed te realiseren en op EU-niveau te promoten met de intentie om vergelijkbare data systemen in de EU aan elkaar te koppelen. ECVAM zou in het optimaliseren van een Europese database een coördinerende rol kunnen krijgen. Maar ook het European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA)<sup>27</sup>, het Europese dwarsverband tussen beleid en industrie is in dit kader een belangrijke partij voor samenwerking.

Daarnaast acht het NCad het zinvol om de mogelijkheid te onderzoeken om, in samenwerking met Europese lidstaten, een Index Dierproefvrije Innovatie op te zetten, naar een voorbeeld van de Access to Medicine Index<sup>28</sup>. Dit kan bijdragen aan een betere en positieve zichtbaarheid van inspanningen op het gebied van proefdiervrije innovatie en een inspirerende uitwerking hebben binnen het dierproevenveld.

### 4.3 Regie op de transitie

Ook al zijn er al veel initiatieven gericht op innovatie en 3V-ontwikkeling en -toepassing, toch gebeurt de transitie naar proefdiervrij onderzoek niet vanzelf. De bestaande 3V-initiatieven en innovatietrajecten kunnen een extra impuls of versnelling krijgen door regie en focus, zowel binnen Nederland als internationaal. Grensoverschrijdend samenwerken is de sleutel, zowel binnen de overheid, binnen de risicobeoordeling als binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.

#### *Betrek vanuit de regierol van EZ ook de andere relevante ministeries*

Het dossier 'dierproeven' is in Nederland belegd bij het ministerie van Economische Zaken, maar dierproeven vinden ook plaats binnen de beleidsdomeinen van andere ministeries (Onderwijs Cultuur en Wetenschap, Volksgezondheid Welzijn en Sport, Defensie, en Infrastructuur en Milieu). Deze ministeries voeren elk hun eigen beleid en zetten hun eigen subsidiestromen uit.

Omdat het proefdiergebruik een complex probleem betreft waarin vele partijen een rol spelen en ook veel bereikt moet worden langs de internationale lijnen, is intensieve regievoering op versnelling van de transitie noodzakelijk, te beginnen in geprioriseerde onderzoeksdomeinen maar het niet daarbij te laten. Daarbij wordt de inzet van alle actoren op de diverse niveaus gecoördineerd en worden ideeën, krachten en stakeholders gebundeld. De overheid is de enige die deze regietaak op overkoepelend niveau op zich kan nemen. Het NCad adviseert de staatssecretaris daarom om zelf de regierol te nemen en deze rol voor een aantal jaren te verankeren.

Voorts adviseert het NCad de staatssecretaris om bij de voorziene evaluatie van de Wet op de dierproeven in 2019, de volgende aspecten mee te nemen:

- De CCD kan voorwaarden stellen ten aanzien van de toepassing van nieuwe proefdierlijke innovatieve technieken gedurende de looptijd van projecten. Neem mee in de evaluatie hoe in de onderzoekspraktijk wordt omgegaan met deze voorwaarden;
- de wijze waarop streefbeelden, transitiedoelen en de Agenda Proefdierlijke Innovatie een rol hebben gespeeld – of kunnen spelen – in de projectbeoordeling;
- de monitoring op vooruitgang op het gebied van proefdierlijke innovaties en 3V's;
- de samenhang met het Europese veld en de mate waarin er Europees en mondiaal draagvlak is verkregen voor de Nederlandse ambities ten aanzien van proefdierlijk onderzoek.

#### Van IWAD naar IR

Ook eenduidige interdepartementale samenwerking is noodzakelijk. Door de huidige Interdepartementale Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven (IWAD) om te vormen tot een Interdepartementale Regiegroep (IR) kan in samenwerking consistent en efficiënt worden gehandeld. Vanuit deze samenwerking kan het dierproevenbeleid worden verbonden met aangrenzende beleidskwesties, zoals de ontwikkeling, beoordeling en registratie van (dier)geneesmiddelen, milieuwetgeving en wetenschapsbeleid. Dit naar het voorbeeld van het antibioticadossier en de One Health<sup>29</sup> benadering.

Actief kan dan ook de aansluiting gezocht worden bij gerelateerde (beleids)kwesties die de gewenste transitie kunnen versnellen, zoals duurzaamheids- en beleggingsregelingen, maatschappelijk verantwoord ondernemen (MVO) en het verdienmodel van disruptieve technologieën en innovaties. Daarbij is het van belang dat dierproefvrije innovaties niet alleen lokaal maar ook in de 'mainstream' van verschillende beleidsvelden verankerd worden, zodat vooruitgang op de diverse gebieden elkaar versterken en voorkomen moet worden dat beleidsvoornemens op dat vlak haaks op elkaar staan.

#### Koppelen innovatiebeleid aan topsectorenbeleid

Het NCad adviseert daarnaast om een gezamenlijke aanpak te realiseren voor het innovatiebeleid en het topsectorenbeleid waar het gaat om het realiseren van proefdierlijke praktijken. Door het 3V-principe expliciet onderdeel te maken van het topsectorenbeleid zal een versnelling van de ontwikkeling en toepassing van proefdierlijke innovaties in diverse domeinen plaatsvinden.

Onderwerpen die in deze gezamenlijke aanpak de aandacht verdienen zijn:

- De ontwikkeling en verdere optimalisatie van de samenwerking binnen (en tussen) de publieke en de private sector;
- Het stimuleren van mogelijkheden op het gebied van big data management in relatie tot het maken van risicobeoordelingen;
- De coördinatie van het stimuleren van proefdierlijke innovaties en ontwikkelingen in alle relevante internationale- en EU-gremia, inclusief de (internationale) overkoepelende beoordelingsautoriteiten;

- Gezamenlijkheid in het beleid ten aanzien van onderwijs en training op het gebied van proefdiervrije innovatie en de 3V's;
- Het stimuleren van de ontwikkeling en toepassing van nieuwe benaderingen voor risico-inschatting en -management
- Het ontwikkelen en implementeren van positieve prikkels die bijdragen aan de ontwikkeling en de toepassing van proefdiervrije onderzoeksmethodes, zoals:
  - Belastingvoordelen voor beleggingen die de transitie ondersteunen;
  - Langere gegevensbescherming voor bedrijven die proefdiervrije methoden gebruiken en/of versnelde procedures voor markttoelating;
  - Versnelde toelating van (gepatenteerde) innovatieve methoden in de regelgeving.

Het NCad ondersteunt het advies van de Denktank om een fonds op te richten voor de ontwikkeling en het gebruik van proefdiervrije innovaties. Het fonds zal zich richten op de gehele kennis- en innovatieketen en kan daarmee een verbindende factor vormen tussen verschillende wetenschapsprogramma's binnen NWO, STW en ZonMw, alsmede de programma's en kennisvragen die zijn uitgezet bij onder andere TNO, IntraVacc en het RIVM op dit onderwerp en aanpalende thema's.

Het NCad adviseert om daarnaast ook de samenwerking te zoeken met de initiatieven voor ondersteuning van wetenschap en innovatie, zoals het project NL Next Level, van ondernemingsorganisaties VNO-NCW, MKB-Nederland, LTO Nederland en de kenniswereld. In dit kader adviseert het NCad de staatssecretaris tevens samen te werken met het NC3Rs in het Verenigd Koninkrijk, de BfR in Duitsland en vergelijkbare structuren in andere lidstaten.

*Zorg dat alle nationale stakeholders gezamenlijk een Agenda Proefdiervrije Innovatie opstellen en breng dit onder in een nieuw op te stellen route binnen de Nationale Wetenschapsagenda;*

Het NCad adviseert de staatssecretaris de mogelijkheid te onderzoeken om binnen de Nationale Wetenschapsagenda met betrokkenheid van de Interdepartementale Regiegroep een extra route in te richten: de Agenda Proefdiervrije Innovatie. De streefbeeld en van het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek vormen, net als de transitiedoelen van de andere onderzoeksgebieden, onderdeel van deze Agenda Proefdiervrije Innovatie.

De volgende stap in de Agenda Proefdiervrije Innovatie, die de gezamenlijke aanpak vormt van alle nationale stakeholders die een rol spelen binnen de relevante beleidsterreinen, inclusief het bedrijfsleven en maatschappelijke organisaties- mag niet beperkt blijven tot een gezamenlijke intentieverklaring, of een brede algemene afsprakenlijst. Het NCad adviseert te richten op een akkoord over concrete, ambitieuze, maar haalbare doelstellingen<sup>30</sup>, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende onderzoeksgebieden en de daarvoor gestelde heldere transitiedoelen.

In ditzelfde kader adviseert het NCad de staatssecretaris om het onderzoeksveld op te roepen tot verdere (internationale) multidisciplinaire samenwerking en deze te faciliteren door steun vanuit de voor dit doel geormerkte stimuleringsprogramma's, zoals ZonMw-Meer Kennis met Minder Dieren, het in het rapport van de Denktank geadviseerde fonds, en de topsector Health and Life Science.



### Zorg voor een goede organisatiestructuur voor de regierol

Voor het beheren, bewaken en (laten) uitvoeren van de Agenda Proefdierlijke Innovatie heeft de Interdepartementale Regiegroep een ondersteunend orgaan nodig. Een organisatiestructuur die goed is toegerust om partijen bij elkaar te brengen en de status en het mandaat heeft om de benodigde activiteiten te initiëren en te ondersteunen. Hierbij is het van belang ervoor te zorgen dat verschillende initiatieven en krachten samen komen, waaronder het projectbureau dat in het kader van het Denktank-rapport wordt ingericht, het genereren van fondsen en publiek-private initiatieven. Het NCad acht het zinvol om voor de gezamenlijke aanpak verschillende mogelijkheden van een organisatiestructuur te onderzoeken zoals bijv. die van het NC3Rs in de UK, de BfR in Duitsland en soortgelijke instellingen in andere EU Lidstaten.

### Gebruik de Nederlandse voortrekkersrol om de transitie ook op internationaal niveau te versnellen

Het NCad onderschrijft de uitspraak van de Denktank dat Nederland “een uitstekende uitgangspositie (heeft) om zich internationaal als toonaangevend te profileren op het gebied van *proefdierlijke innovaties*: internationaal goed aangeschreven kennisinstellingen, de aanwezigheid van vele innovatieve bedrijven, de toenemende maatschappelijke wens voor duurzaamheid, en een cultuur die dwarsverbanden en overleg tussen verschillende partijen stimuleert.” Ons land kan deze positie benutten om in samenwerking met andere landen en organisaties ook op internationaal niveau de toepassing van proefdierlijke methoden te versnellen middels proefdierlijke innovaties.

In het kader van de gewenste transitie en de geadviseerde heldere transitiedoelen, kan de staatssecretaris in internationaal verband de volgende acties nemen:

- Bij de Europese Commissie pleiten voor een Europese strategie gericht op een ambitieuze en integrale benadering van proefdierlijk onderzoek. En waarin onder meer dierenwelzijn en de 3V's worden opgenomen in de impact assessments en ontwikkeling van nieuwe wet- en regelgeving. Er daarnaast voor pleiten dat bestaande wet- en regelgeving op dit punt kritisch wordt herzien en dat geaccepteerde alternatieven als verplicht worden opgenomen, er middelen worden vrijgemaakt voor het verder ontwikkelen van dierproefvrije innovaties en de EU-normen worden gerespecteerd in handelsverdragen;
- In samenwerking met de ministeries van VWS en I&M pleiten voor een regulatoire risicobeoordeling gebaseerd op intelligente en flexibele stapsgewijze benadering, met zo min mogelijk proefdiergebruik, en ga hiervoor internationale samenwerking aan. Overweeg daarbij om gericht een samenwerkingsverband aan te gaan met EPA (voor de risicobeoordeling van stoffen en pesticiden) en de FDA (voor de risicobeoordeling van geneesmiddelen en voedseladditieven), beiden in de Verenigde Staten, al dan niet via de Europese band met als insteek New Risk Management in ‘approval of substances’ (ofwel: de vernieuwing van de risicobeoordeling);
- Ervoor pleiten dat beoordelingsautoriteiten zogenaamde ‘safe harbors’ (kunnen) faciliteren voor het experimenteren met kansrijke proefdierlijke innovaties in de wetenschapgedreven medicijnontwikkeling; zoals ook de FDA ‘safe harbors’ faciliteert en in iets andere vorm worden toegepast voor de ontwikkeling

van gen- en celtherapie. Hierbij kunnen, parallel aan de reguliere testtrajecten, binnen een veilige omgeving en zonder tussenkomst van wet- en regelgeving, de mogelijkheden van (nog niet gevalideerde) innovatieve ideeën uitgewerkt en vergeleken worden, maar wel gericht op reële toepassing binnen het regulatoire domein. Terwijl gewerkt kan worden aan de doorontwikkeling van innovaties richting toepassing, kunnen de beoordelingsautoriteiten gevoel en vertrouwen krijgen in de innovatieve methoden. Dit stimuleert de implementatie en uiteindelijke acceptatie van veelbelovende innovaties in het wettelijk voorgeschreven onderzoek;

- In samenwerking met het ministerie van VWS, I&M, het RIVM en relevante internationale organisaties, inzetten op Europese afspraken die het gemakkelijker maken om (door toepassing van gevalideerde alternatieve methoden) waar mogelijk af te wijken van wettelijk voorgeschreven dierproeven. En op een transparante communicatie over de betreffende gevallen waarin is afgeweken van voorgeschreven dierproeven. In het huidige regulatoire onderzoeksdomein worden dierproeven uitgevoerd volgens internationaal geaccepteerde testrichtlijnen van bijvoorbeeld de Europese Commissie, OECD, ICH en VICH. Deze richtlijnen laten formeel ruimte voor wijzigingen en zelfs voor het niet uitvoeren van een voorgeschreven diertest. Echter, elke wijziging dient uitvoerig te worden onderbouwd en kan vertraging veroorzaken in de evaluatie van het dossier. Dit leidt ertoe dat indieners van een dossier voor markttoelating van een stof tot op heden zelden gebruik maken van deze vrijheid;
- Het in datzelfde kader bepleiten van het verwijderen van testrichtlijnen, wanneer daarvoor geaccepteerde proefdiervrije alternatieven beschikbaar zijn. En van het niet-accepteren

(weglaten uit het formele dossier) en beboeten van testresultaten afkomstig uit dierproeven waarvoor een internationaal geaccepteerde alternatieve methode beschikbaar is. Ondanks de beschikbaarheid van geaccepteerde proefdiervervangende, -verminderende of -verfijnende testmethoden, komt het immers nog steeds voor dat de traditionele dierproeven worden uitgevoerd en de resultaten daarvan worden geaccepteerd door de beoordelingsautoriteiten. Dit mag beschouwd worden als een overtreding van artikel 13.1 van de Europese Richtlijn 2010/63/EU en daarom verdient het aanbeveling dit onderwerp ook mee te laten nemen in de evaluatie van deze Richtlijn;

- Inzetten op betere internationale harmonisatie van testrichtlijnen. Maak hierbij gebruik van de overzichten van gremia betrokken bij de keten van validatie, implementatie en regulatoire acceptatie van 3V-alternatieven, zoals opgesteld voor chemische stoffen door het RIVM, En betrek hierin de Nederlandse vertegenwoordigers die deelnemen in deze gremia, zoals de OECD, International Conference on Harmonization (ICH), de Veterinary International Conference on Harmonization (VICH), de WHO en de World Organisation for Animal Health (OIE). Pleit er daarnaast voor dat elke nieuwe testrichtlijn pas mag worden ingevoerd nadat een expert groep deze heeft gecontroleerd op mogelijkheden van proefdiervrije innovatie;
- Lever vanuit de Interdepartementale Regiegroep actieve inbreng bij de programmering van congressen waarvan proefdiervrije innovatie het thema of een van de thema's is (zoals het World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences) om het onderwerp dierproefvrije innovatie internationaal op de agenda te krijgen en te houden;

- Ervoor pleiten dat binnen het nieuwe Europese Dierenwelzijnsplatform en de toekomstige Europese Dierenwelzijns-referentiecentra het onderwerp 'proefdieren' een plaats krijgt en dat er een werkgroep Dierproefvrije Innovaties wordt ingesteld.

## 5. Bijlagen

### Bijlage 1: Het meerlagenmodel (MLP)

#### Transities

Transities zijn grote, radicale veranderingen. Het zijn ingrijpende veranderingsprocessen, waarbij zowel de bestaande structuren en gebruiken als ook de bestaande gedachtegangen geleidelijk worden vervangen door nieuwe. Maatschappelijke transities kunnen worden gedefinieerd als een blijvende overgang naar een andere cultuur, structuur en gebruiken van een bepaald maatschappelijk systeem. Van der Hoeven (2010) noemt maatschappelijke transities het resultaat van verbonden veranderingsprocessen in alle onderdelen van de samenleving, zoals economie, wet- en regelgeving en technologie. Geels (2014) stelt dat transities het antwoord zijn op hardnekkige maatschappelijke problemen. Deze blijken alleen te kunnen worden aangepakt als het maatschappelijke systeem mee verandert.

Verandering op zichzelf is niet iets bijzonders – de maatschappij is continu in ontwikkeling, op zoek naar innovaties, nieuwe technologische ontwikkelingen en nieuwe oplossingen voor bestaande problemen. Wat transities bijzonder maakt, is het feit dat hiermee structurele (maatschappelijke) veranderingen worden aangeduid, in alle niveaus van de maatschappij, en vaak bewegen deze richting duurzaamheid.

Transitiekunde leent zich bij uitstek voor de bestudering van ‘wicked problems.’ ‘Wicked problems’ zijn complex van aard en kennen geen enkelvoudige oplossing, oorzaak of verantwoordelijke. Er zijn veel actoren betrokken bij het probleem, met elk hun eigen belangen en handelingsperspectieven. Dergelijke ‘wicked problems,’ zoals het proefdiergebruik, zijn vaak diep verankerd in maatschappelijke structuren en derhalve niet eenvoudig op te lossen. Hiertoe dienen de onderliggende structuren veranderd te worden, welke onderling sterke samenhang vertonen. Geels (2014) stelt dat ‘wicked problems’ vragen om transities naar nieuwe systemen.

#### Multi-Level Perspective (MLP)

Om transities te kunnen beschrijven en analyseren, wordt vaak gebruik gemaakt van het meerlagenmodel, het multi-level perspective (MLP). Dit denkmodel beschouwt de maatschappij, ofwel de omgeving van het transitieproject, als een dynamisch stelsel, bestaande uit drie niveaus: landschap, regimes en niches.

Het in kaart brengen van deze omgeving van het transitieproject kan relevant zijn. Dit komt voort uit de constatering dat men vaak bezig is met de eigen (innovatie)projecten, zonder rekening te houden met of te kijken naar de omgeving, de context. En juist die context kan bepalend zijn voor het succes van het verandertraject. Het MLP stelt dat alle lagen van deze context – het landschap, het regime en de niches – met elkaar samenhangen en elkaar beïnvloeden (Geels, 2002).

### Landschap

Het landschap is het macro-niveau, dat de brede context vormt voor het regime en de niches. Hieronder vallen grote maatschappelijke veranderingen op het gebied van politiek, cultuur en wereldbeelden (zoals globalisering en individualisering) of natuurlijke kenmerken die moeilijk te beïnvloeden zijn en meestal traag veranderen. Het landschap kan daarom worden gezien als de traag veranderende onderstroom van de maatschappij. Hierin zitten de bestaande gedachtegangen geworteld over wat 'normaal' is en 'hoe het hoort.'

### Regimes

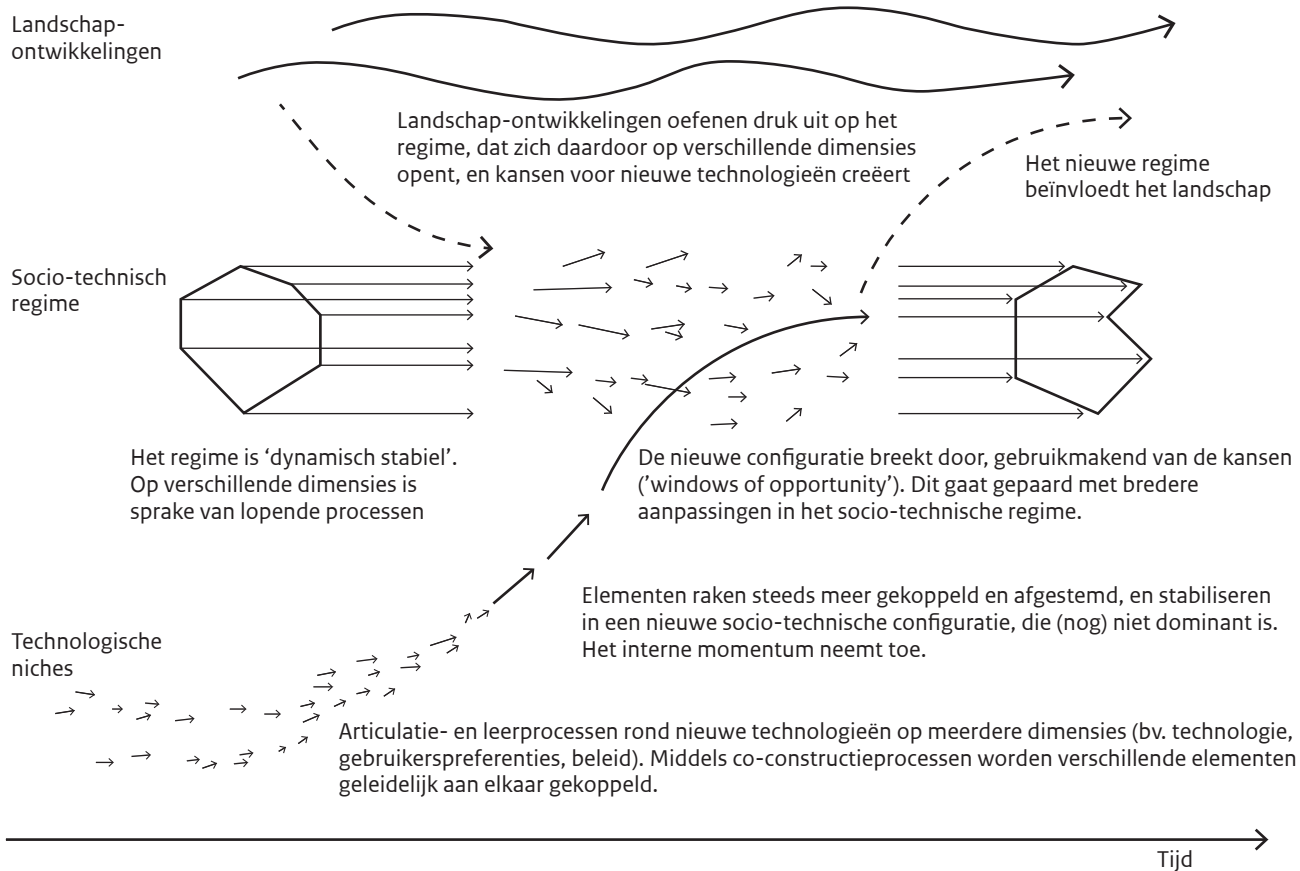
Het regime is het meso-niveau, de structuurlaag die de context vormt van de gangbare praktijken, regels en belangen. Hieronder vallen economische en politieke belangen, routines, regels, kennis en bestaande infrastructuren. Geels (2014) stelt dat bestaande regimes vastzitten in pad-afhankelijkheid. Zo kunnen bepaalde cognitieve routes 'blind' maken voor alternatieven, en kunnen gebruikspraktijken, waarden en opvattingen een verandering tegenhouden.

### Niches

De niches kunnen worden beschouwd als het micro-niveau. De niches zijn afgeschermd van bestaande, dominante regimes en bevatten daarom veel meer ruimte voor innovatieve ontwikkelingen. Binnen de niches kan worden afgeweken van bestaande ideeën, praktijken en gebruiken, bijvoorbeeld met nieuwe technologieën.

Het MLP wordt gebruikt om transities te analyseren in termen van wisselwerking in ontwikkelingen tussen deze niveaus. Met name tussen niche-innovaties en bestaande regimes kan een multi-

dimensionale strijd ontstaan, in de context van een grotere landschapstrend. Het model (zie figuur 1) geeft aan dat transities tot stand komen door ontwikkelingen in verschillende 'lagen', die op elkaar inspelen:



Figuur 1: Dynamisch multi-level perspectief op transitie. (Naar Geels, 2005)

Transitieprocessen zijn dus multi-causaal en multi-level (dat wil zeggen dat zij effect hebben op niches, regimes en het landschap). Daarnaast worden transities door vele mensen voltrokken (multi-actor) en doorlopen zij verschillende stadia (multi-fase). Wat echter duidelijk wordt uit de figuur, is dat elke innovatie begint en gestalte krijgt binnen de niches. In de vroege fase zijn hier allerlei precare processen gaande omtrent één of meerdere nieuwe technologieën. Ontwikkelingen in de niches is een noodzakelijke, maar niet voldoende voorwaarde om een transitie te kunnen ontketenen. Hiervoor zijn ook de dynamieken op landschaps- en regime-niveau van belang. Op regime-niveau dient een 'window of opportunity' te zijn voor de ontwikkelingen vanuit de niches. Deze 'window of opportunity' kan ontstaan door bijvoorbeeld ontwikkelingen op het landschapsniveau, of ontwikkelingen binnen de regimes zelf.

Veranderingen, innovaties kunnen slagen, wanneer:

- Er voldoende druk is vanaf het landschap op het regime
- Het regime bestaande problemen niet meer op kan lossen en daardoor open(er) wordt voor verandering
- Voldoende innovaties ontwikkeld zijn in niches en deze voldoende robuust zijn

Innovaties kunnen dus pas uit de niches breken als ze kunnen aansluiten bij 'ongoing dynamics' op regime- en landschapsniveau. Het overall transitieproces wordt daarom gezien als het tegelijkertijd optreden en koppelen van meerdere processen op verschillende niveaus.

## Waarom is gekozen voor MLP als hulpmiddel in de werkateliers?

Er is voor gekozen om het MLP als benadering te hanteren voor deze adviesvraag, omdat het bij uitstek geschikt is om technologische transities in een maatschappelijke context te analyseren en te begrijpen, en het biedt handvatten hoe deze transitie gestuurd kan worden.

Het MLP biedt een vocabulaire om transitieproblematiek te duiden. Hierdoor wordt het mogelijk om een neutrale taal te hanteren binnen een politiek gevoelig onderwerp, en was het voor de deelnemers aan de werkateliers bijvoorbeeld mogelijk om elkaar te begrijpen en te 'verstaan'.

Het MLP is daarnaast een denkmodel, waarin verschillende ontwikkelingen en perspectieven gecombineerd worden. Er is aandacht voor de technologische aspecten, maar ook voor de politieke, economische, sociaal-culturele aspecten. Juist bij een 'wicked problem' als proefdiergebruik is het cruciaal om deze verschillende perspectieven op het probleem te kunnen toepassen, en daar biedt het MLP de ruimte toe.

## Bronnen

- Frank Geels. *Technological transitions as evolutionary reconfiguration processes: a multi-level perspective and a case-study*. 2002.
- Frank Geels. *Technological transitions and system innovations: a co-evolutionary and socio-technical analysis*. 2005.
- Frank Geels & Rob Raven. *Non-linearity and Expectations in Niche-Development Trajectories: Ups and Downs in Dutch Biogas Development*. 2006.
- Frank Geels. *Transitions thinking and the multi-level perspective: Deepening, broadening and scaling up*. 2014.
- Suzanne van den Bosch & Jan Rotmans. *Deepening, Broadening and Scaling up. A Framework for Steering Transition Experiments*. 2008.
- Diederik van der Hoeven. *Verbreden, verdiepen, opschalen. KSI tussen wetenschap en transitiepraktijk*. 2010.



## Bijlage 2: De context van de gewenste transitie, gezien vanuit het meerlagen perspectief (MLP)

Hieronder worden aan de hand van het MLP factoren en bewegingen genoemd die binnen elk van de lagen landschap, regime en niches van invloed zijn op het proefdiergebruik. Zoals in de inleiding al is vermeld, vormen deze factoren en bewegingen op hun beurt aangrijpingspunten voor activiteiten om de transitie richting proefdiervrij onderzoek te versnellen.

### Landschap

Op het landschapsniveau zijn voornamelijk politieke en maatschappelijke factoren en bewegingen van invloed op het proefdiergebruik:

- De maatschappelijke behoefte aan **kennis en ontwikkeling voor gezondheid en veiligheid** van mensen (en gezelschaps- en productiedieren) is een belangrijke drijfveer voor het uitvoeren van dierproeven. De groeiende behoefte aan onderzoek naar bijvoorbeeld leefstijl-gerelateerde aandoeningen, veroudering en daaraan gerelateerde aandoeningen, sekse-specifieke aandoeningen, en nieuwe voedingsmiddelen kan het proefdiergebruik doen toenemen.
- De behoefte aan dierexperimenteel onderzoek wordt bovendien in stand gehouden door de maatschappelijke **risico perceptie** die veelal afwijkt van het werkelijke risico, en de zeer beperkte neiging om negatieve effecten en bijwerkingen (risico's) van stoffen,

geneesmiddelen en vaccins te aanvaarden. Ook het afwijken van de traditionele onderzoeksmethoden wordt als een risico gezien.

- De behoefte aan dierexperimenteel (veiligheids)onderzoek wordt vergroot doordat voorheen dodelijke aandoeningen meer en meer een chronisch karakter krijgen. Daardoor moet meer aandacht worden besteed aan neveneffecten en aan neveneffecten bij **specifieke doelgroepen**. Er komen bijvoorbeeld meer en meer (nieuwe en bestaande) behandelingen beschikbaar voor kinderen. De veiligheid van deze behandelmethoden voor kinderen moet in veel gevallen nog worden bepaald.
- **Zelfbeschikking** is centraler komen te staan en er kan zelfs gesproken worden van 'de autonome burger', die meer eist van experts, bijvoorbeeld op het vlak van transparantie, keuzevrijheid en maatschappelijke verantwoordelijkheid. Patiënten nemen het heft in eigen hand om behandelmethoden beschikbaar te krijgen en benutten daarbij actief de social media<sup>31</sup> (de Facebook-patiënt) en mogelijkheden van crowdfunding. Internet, social media en lotgenoten worden steeds belangrijker als kennisbron, naast de experts. Deze ontwikkelingen kunnen leiden tot meer proefdiergebruik, wanneer burgers en patiënten aanvullende ontwikkeling en onderzoek voor medicijnen en behandelingen vragen. Tegelijk zou dit kunnen leiden tot minder proefdiergebruik, wanneer burgers en patiënten beter voorspellend onderzoek eisen en dat kracht bijzetten door nadrukkelijk proefdiervrije innovatie te eisen. En daar zelf aan bijdragen, bijvoorbeeld door het ter beschikking stellen van lichaamsmateriaal en participatie in onderzoek als proefpersoon.
- Er is een sterke maatschappelijke behoefte aan **snelle beschikbaarheid van nieuwe of betere, betaalbare medicijnen**. Dit is een onderwerp waar

- patiëntenverenigingen<sup>32</sup> en gezondheidsfondsen<sup>33</sup> zich nadrukkelijk voor uitspreken, vooral richting de politiek. Dit kan een belangrijke drijvende kracht zijn voor proefdiergebruik, maar zeker ook voor proefdiervrije innovatie, gericht op snellere, goedkopere en meer betrouwbare modellen en voor een herziening van de regelgeving rondom de ontwikkeling en markttoelating van medicijnen.
- Het denken over **gezondheid** verandert in de samenleving; er vindt een verschuiving plaats van 'ziektezorg' naar 'gezondheidszorg'. Daarbij wordt minder gedacht in termen van ziekten, maar meer over het leren leven met de beperkingen (en de eindigheid) van het leven en waarbij de kwaliteit van leven centraal staat in plaats van het genezen. Dit zou ertoe kunnen leiden dat bepaald dierexperimenteel onderzoek minder nodig wordt of dat daar minder middelen voor beschikbaar komen. De hieraan verbonden beweging richting een gezondere levenswijze en het willen voorkomen van bepaalde levensstijl-gerelateerde aandoeningen zou kunnen leiden tot een afname in de behoefte aan dierproeven voor medicijnen en behandelmethoden, maar kan tegelijk aanleiding geven tot aanvullende dierproeven, bijvoorbeeld voor het testen van voedingsmiddelen met gezondheidsclaims (cholesterolverlagend, et cetera), additieven en voedselpreparaten.
  - Binnen de westerse cultuur is een verschuiving zichtbaar in de **morele grondhouding van de mens ten opzichte van dieren en de natuur**. Proefdiergebruik is daarmee in zijn aard moreel problematisch geworden en voor sommigen in de samenleving ook moreel onacceptabel. Dit leidt tot toegenomen aandacht voor dierenwelzijn, vervanging van dierproeven, verfijning van dierproeven en een streven naar proefdiervrije innovaties en praktijken.
  - Binnen de wetenschappelijke wereld en in de samenleving wordt **de waarde van dierproeven** voor het oplossen van (gezondheids) vraagstukken van mensen alsmede de kwaliteit van uitvoering en publicatie van dierproeven bediscussieerd. De samenleving heeft daarnaast meer en meer behoefte aan onderbouwde informatie (evidence-based). De toenemende focus op deze aspecten zou kunnen leiden tot meer transparantie, beter (dierexperimenteel) onderzoek en minder ongerief. Het zou echter ook kunnen leiden tot meer proefdiergebruik, wanneer het nodig geacht wordt eerdere resultaten te verifiëren met nieuwe dierproeven.
  - Maatschappelijke organisaties, zoals Proefdiervrij<sup>34</sup> benutten **social media en crowdfunding** om proefdiervrije innovatie te stimuleren. Dergelijke druk vanuit de maatschappij leidt in veel gevallen tot politieke aandacht en druk voor proefdiervrije innovatie en ook tot het beschikbaar komen van extra fondsen.
  - Ook **gezondheidsfondsen** realiseren zich meer en meer dat zij een speler zijn in het proefdiergebruik en dat zij daarover maatschappelijke verantwoording moeten afleggen. Geredeneerd vanuit de betrouwbaarheid en voorspellende waarde van onderzoeksresultaten voor de menselijke patiënt zijn deze fondsen een belangrijke partner in het streven naar proefdiervrije innovatie.
  - Het verschijnsel van **globalisering** heeft betrekking op de economie, de wetenschap en de samenleving als geheel. Nieuwe economieën zijn in opkomst, producten en kennis worden wereldwijd verspreid en daarbij krijgt men te maken met verschillende culturen (en verschillende morele grondhoudingen ten opzichte van het gebruik van dieren) en verschillende, veelal internationaal geldende wet- en regelgeving met betrekking tot ontwikkeling en markttoelating van geneesmiddelen en stoffen. Vanwege

onderling afwijkende regelgeving tussen verschillende regio's op de wereld (bijvoorbeeld tussen Europa, de VS en Japan) worden voor het op de markt brengen van dergelijke producten dierproeven uitgevoerd die in veel gevallen door deskundigen als 'onnodig' of 'dubbeling' worden beschouwd. Het belang van harmonisatie van internationaal en globaal verschillende regelgeving (testrichtlijnen) wordt steeds breder erkend. Dit kan leiden tot een afname van het wereldwijde proefdiergebruik. Het belang van data sharing wordt ondersteund door het 'open data' beleid van de Nederlandse en andere overheden. Het beschikbaar maken en delen van gegevens kan het proefdiergebruik verminderen en verfijnen en kan leiden tot een 'level playing field' voor de lidstaten.

Directe beïnvloeding van deze tendensen is niet of nauwelijks mogelijk middels enkele beleidsinterventies. Ze overkomen ons als het ware.

## Regime

Op het regime-niveau wordt het proefdiergebruik vooral beïnvloed door factoren en bewegingen binnen de wetenschap en de wet- en regelgeving. Dit zijn afzonderlijke regimes die wel sterk met elkaar samenhangen. Na een aantal algemene factoren en bewegingen op regime-niveau, worden deze hieronder apart besproken.

- Dierproeven hebben geleid tot successen op het gebied van ziekten, gezondheid en veiligheid van mens, dier en het milieu maar kunnen gepaard gaan met ongerief voor de dieren. In de onderzoekspraktijk is het diermodel de 'gouden standaard'

geworden. Dit paradigma blijft in stand doordat het huidige wetenschappelijke kwaliteitsbeoordelingssysteem in hoge mate gebaseerd is op bibliometrische maatstaven en doordat tijdschriften eisen stellen aan auteurs -bijvoorbeeld ten aanzien van het valideren van door toepassing van proefdiervrije innovatie verkregen data aan de hand van proefdierdata. Daarnaast is voor een groot aantal diertesten nog geen proefdiervrij alternatief beschikbaar.

- Binnen het dierexperimentele onderzoek in ons land is het uitgangspunt '*happy animals make good science*' inmiddels gemeengoed. Men onderkent het belang van proefdierenwelzijn voor de kwaliteit en betrouwbaarheid van dierexperimentele onderzoeksresultaten. Dit draagt bij aan een verfijning van proefdiergebruik.
- Nieuwe (alternatieve) onderzoeksmethoden moeten volgens wet- en regelgeving worden *gevalideerd*. Dat betekent dat de robuustheid, relevantie en betrouwbaarheid van iedere nieuwe methode dienen te worden aangetoond. In de praktijk wordt dit vertaald in het aantonen dat de nieuwe methode of benadering dezelfde (of betere) resultaten oplevert als het traditionele diermodel.
- De laatste 20 jaar is gebleken dat dit leidt tot zeer tijdrovende en kostbare projecten waarin meerdere onderzoeksinstellingen in binnen- en buitenland geacht worden te participeren. Maar innovatieve benaderingen en onderzoeksmodellen die bijvoorbeeld direct gebaseerd zijn op mechanistische data of humaan patiëntmateriaal, leveren vaak andere en veelal voor de situatie van mensen, meer relevante resultaten dan de dierproef. Deze zijn vanzelfsprekend lastig of in het geheel niet te vergelijken

met proefdierdata. Bovendien is het in het algemeen zeer kostbaar om proefdiervrije modellen te ontwikkelen en op de gangbare wijze te valideren.

- De validatieproblematiek zoals op dit moment gehanteerd, werkt dus belemmerend voor de ontwikkeling en implementatie van proefdiervrije innovaties in vooral het regulatoire onderzoek.
- Nederland is internationaal een *sterke speler* op het gebied van innovatie, life science onderzoek en ICT. Daarnaast vormt het 3V-principe al geruime tijd de basis van de structuur van wet- en regelgeving waarbinnen het dierexperimenteel onderzoek plaatsvindt.
- Vanuit Europa (Europese Commissie) worden in het kader van de kaderprogramma's en Horizon 2020, programma's opgezet zoals het Innovative Medicine Initiative (IMI)<sup>35</sup>, waarbinnen in een groot aantal projecten van internationale consortia wordt gewerkt aan proefdiervrije innovaties. Dergelijke internationale, multidisciplinaire projecten kunnen een grote bijdrage leveren aan de vermindering van het proefdiergebruik.

#### *Het wetenschappelijk regime:*

- Het *wetenschappelijke beloningssysteem* is gebaseerd op wetenschappelijke publicaties in toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften en citatiescores. De druk op wetenschappers om snel, veel en in de beste tijdschriften te publiceren is dan ook hoog. Deze tijdschriften stellen eisen, bijvoorbeeld ten aanzien van het aantonen van de vergelijkbaarheid van resultaten uit alternatieve modellen met de traditionele dierproeven. Tijdschriften die zich specifiek richten op alternatieve onderzoeksmodellen (3V-methoden) zijn minder hoog

aangeschreven en daardoor minder aantrekkelijk. De opkomst van open access tijdschriften en de groeiende mogelijkheden om onverwachte en negatieve onderzoeksresultaten te publiceren kan leiden tot een vermindering en verfijning van het proefdiergebruik.

- De wetenschappelijke vrijheid wordt binnen het wetenschappelijk onderzoek beschouwd als 'grondrecht'; fundamenteel wetenschappelijk onderzoek is *curiosity-driven*. Proefdiervrije innovaties die nadrukkelijk bewezen hebben in het belang van de onderzoeksresultaten te zijn en omarmd (en geïnitieerd) worden door toponderzoekers uit de wetenschappelijke wereld, kunnen de mogelijkheid hebben het proefdiergebruik te verminderen (en verfijnen). Tegelijk kunnen innovatieve methoden, doordat zij de mogelijkheid geven op een andere manier onderzoek uit te voeren, aanleiding geven tot nieuwe onderzoeksvragen en in absolute aantallen het proefdiergebruik verhogen (het relatieve proefdiergebruik is mogelijk minder, aangezien meer wetenschappelijke vragen middels proefdieronderzoek worden onderzocht).

#### *Het regime van wet- en regelgeving:*

- Het *3V-principe vormt het uitgangspunt* voor de nationale en Europese wet- en regelgeving rondom het proefdiergebruik. In Nederland omvat dit een vergunningstelsel voor dierproeven, waarvan een ethische toets door de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) onderdeel uitmaakt. Het proefdierbeleid in ons land is, onder politieke druk, vooral gericht op de vermindering van het absolute proefdiergebruik.
- De deels *decentrale beoordeling* van geneesmiddelen en stoffen binnen een complex internationaal speelveld bemoeilijkt

onderlinge afstemming en kan resulteren in dubbelingen van dierproeven. Bovendien lijken wet- en regelgeving (testrichtlijnen) soms dierproeven te bevorderen. Op zijn minst is niet altijd duidelijk welke dierproeven strikt noodzakelijk zijn. Het blijkt moeizaam om alternatieve methoden geaccepteerd te krijgen en geïmplementeerd in testrichtlijnen.

- Farmaceutische bedrijven en andere **multinationals** hebben de macht en de vrijheid om zelf te besluiten of zij zich al dan niet inspinnen op het gebied van dierproefvrije innovaties. Enerzijds zouden zij zich met hun inspanningen op dat gebied kunnen profileren in het kader van maatschappelijk verantwoord ondernemen. Anderzijds willen sommige bedrijven in het geheel niet geassocieerd worden met het proefdiergebruik dat voor hun producten plaatsvindt, noch met de vervanging, vermindering of verfijning daarvan. In absolute aantallen kan het proefdiergebruik worden verminderd als de belangen van de multinational daarmee zijn gediend, bijvoorbeeld in termen van goedkopere of snellere productie of markttoelating en pr-waarde. Ook het streven naar meer veiligheid voor de patiënt door betere dierproefvrije innovaties zou een belang kunnen zijn, zeker als de industrie daar meer op wordt aangesproken.
- Het dossier 'dierproeven' is in Nederland neergelegd bij het ministerie van Economische Zaken, maar dierproeven vinden plaats onder de verantwoordelijkheid van verschillende ministeries (Economische Zaken, Onderwijs Cultuur en Wetenschap, Volksgezondheid Welzijn en Sport, Defensie, en Infrastructuur en Milieu). Deze ministeries voeren elk hun eigen beleid en zetten hun eigen subsidiestromen uit. Deze **versnippering van beleid**<sup>36</sup> kan leiden tot tegenstrijdige effecten met betrekking tot het proefdiergebruik.

Prioriteiten en de kaders die worden gesteld binnen de verschillende ministeries sluiten niet op elkaar aan en er wordt geen noodzaak gezien voor interdepartementale afstemming. Mogelijk worden mogelijkheden van proefdiervrije innovaties hierdoor onvoldoende benut en wordt het proefdiergebruik in stand gehouden.

- De Nationale Wetenschapsagenda<sup>37</sup> is een voorbeeld van de grotere **betrokkenheid** die de overheid aan de samenleving biedt bij het bepalen het wetenschapsbeleid. Hier heeft dit geleid tot enkele aandachtsgebieden (routes), waarbij proefdiervrije innovaties meer of minder nadrukkelijk de focus vormen (Regeneratieve Geneeskunde: game changer op weg naar brede toepassing; Gezondheidszorgonderzoek, preventie en behandeling; Meten en detecteren: alles, altijd en overal; Personalised medicine: uitgaan van het individu; Gebruik van big data).

## Niche

Op het niche-niveau zijn voornamelijk lokale factoren en bewegingen van invloed op het proefdiergebruik:

- Verschillende door de Nederlandse **overheid gestimuleerde** programma's zijn actief op het gebied van dierproefvrije innovaties: ZonMw – Meer Kennis met Minder Dieren, Denktank, Wetenschapsagenda, Topsector Health and Life science.
- Innovatieve technieken zoals imaging, telemetrie, -omics, maximaliseren in menig onderzoek de **hoeveelheid informatie per gebruikt dier**. Deze technieken maken een andere experimentele opzet mogelijk, waardoor in verhouding tot de behaalde onderzoeksresultaten minder proefdieren nodig zijn. Daarnaast

kunnen innovatieve methoden aanleiding geven tot nieuwe onderzoeksvragen en dus aanvullend proefdiergebruik.

- Er is toenemende aandacht voor *Synthesis of Evidence*<sup>38</sup>, de experimentele opzet en de kritische evaluatie van bestaande diermodellen, maar ook voor open data, data sharing en het publiceren van onverwachte of negatieve onderzoeksdata. Deze initiatieven van individuele onderzoekers, IvD's en specifieke onderzoeksgroepen<sup>39</sup> leiden tot kwalitatief beter onderzoek, betere dierproeven en mogelijk een afname van het proefdiergebruik.
- Innovatie vindt meer en meer plaats binnen een *multidisciplinaire samenwerking*. Bovendien richten innovatieve benaderingen zich steeds meer op het doeldier (voor humane geneeskunde de mens, door gebruik van menselijke cellen, weefsels, etc.) en op biologische mechanismen. Door het gebruik van innovatieve technologieën als organs-on-chips, de ontwikkeling van human-on-chips en systems biology kan het proefdiergebruik dalen.
- Wetenschappers, regelgevende instanties en industrie hanteren creatieve manieren om, eventueel in samenspraak, *tot afspraken te komen* over nieuwe methoden of benaderingen en de acceptatie daarvan. Dergelijke interacties kunnen de introductie en acceptatie van proefdiervrije innovaties versnellen.

Uit het hierboven geschetste complexe beeld van gesignaleerde bewegingen en factoren die op de verschillende lagen op verschillende manieren druk uitoefenen op het proefdiergebruik, wordt duidelijk dat het realiseren van de transitie richting proefdiervrij onderzoek niet door één partij in isolement kan worden aangepakt. Hiervoor is betrokkenheid van een groot aantal actoren op elk van de lagen nodig. Er zijn ook meerdere interventies

en stimulerende ingrepen nodig die gericht zijn op verschillende aspecten van het vraagstuk. Het NCad omarmt dan ook de vele initiatieven die de afgelopen jaren al op de diverse niveaus in gang zijn gezet, waardoor er een afname van zowel absoluut als relatief proefdiergebruik is gerealiseerd en dierproefvrije innovaties worden gestimuleerd.

## Bijlage 3: Kennis uit bestaande rapporten en documenten

De afgelopen tien jaar is door verschillende onderzoeksgroepen en vanuit verschillende invalshoeken gekeken naar de mogelijkheden van proefdiervrije innovatie, naar de domeinen, technologieën en strategieën die daarvoor het meest kansrijk zijn, en de manier waarop proefdiervrije innovatie het beste gestimuleerd zou kunnen worden. Hieronder worden deze bevindingen samengevat.

### *Trends in dierexperimenteel onderzoek*

De conclusies van de ‘Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven’, die in 2009 werd gepubliceerd, werden samengevat in de volgende kernzinnen, die met enige aanvulling nog steeds actueel blijken:

- *Less animals, more data:* door de introductie van innovatieve technieken (imaging, telemetrie, omics, etc.) wordt de hoeveelheid informatie per gebruikt dier gemaximaliseerd.
- *Happy animals make good science:* meer aandacht voor gezondheid en welzijn van het proefdier, omdat deze van invloed zijn op de kwaliteit van de onderzoeksresultaten.
- *Be humane, but get the results:* de maatschappelijke behoefte aan een optimale kwaliteit van leven (zowel materieel als fysiek) zonder dat daarvoor belastende dierproeven nodig zijn.
- *Only do what we need to know and if you do, try to understand:* aandacht voor de experimentele opzet en de kritische evaluatie van bestaande diermodellen, maar ook het verkrijgen van informatie over achterliggende mechanismen in (patho)fysiologische processen (door gebruik van genetisch gemodificeerde dieren,

weefselkweek (stamcellen, tissue engineering) en fysisch-chemische methoden).

- *Want more, but accept less:* de toenemende diversificatie en beschikbaarheid van stoffen, geneesmiddelen en vaccins en de trend om als maatschappij minder geneigd te zijn negatieve effecten en bijwerkingen (risico’s) van deze producten te aanvaarden.
- *Get more knowledge involved:* het toenemende multidisciplinaire karakter in het onderzoek, door het gebruik van innovatieve technologieën als omics, systems biology, etc.
- *Don’t modify, but change:* een radicale verandering van teststrategie zou zowel een effectieve manier zijn om de relevantie van het onderzoek te vergroten als een aantrekkelijke route om proefdiervrije methoden te implementeren.

In haar eind 2015 in opdracht van het ministerie van EZ gepubliceerde rapport ‘In Transitie!’ onderschreef de Denktank dat “het daadwerkelijk reduceren van het aantal dierproeven vraagt om radicale omslagen in manieren van denken, doen en organiseren; de kern van een zogeheten transitie.” In de risicobeoordeling zou die compleet andere benadering kunnen bestaan uit het meer centraal stellen van de blootstelling (en de kinetiek) en Thresholds of Toxicological Concern.

Aan de eerder in de Wetenschappelijke Trendanalyse geformuleerde kernzinnen blijkt door de technologische vooruitgang nog een nieuwe ontwikkeling te kunnen worden toegevoegd:

- *Innovate, test in the target species*: het gebruik van specifieke proefdiermodellen en alternatieven worden voortdurend geëvalueerd. Door innovatieve technieken met gebruikmaking van menselijk materiaal of menselijke vrijwilligers wordt het steeds meer mogelijk de vertaalslag van dier naar mens te omzeilen.

De Denktank omschreef het als volgt: “Proefdiervrije innovaties omvatten methoden en ontwikkelingen om rechtstreeks aan de mens te kunnen meten (zoals smart devices en microdosing), technologieën die gebaseerd zijn op humaan materiaal (zoals organ-on-a-chip, organoids) of die anderzijds bruikbare informatie opleveren zonder daarvoor aanvullende dierproeven te verrichten (zoals computersimulaties, datamining, systeembioïologie). De kracht van proefdiervrije innovaties ligt in het vermogen om de bestaande systemen van dierproeven verder af te breken en nieuwe praktijken de ruimte te geven zich verder te ontwikkelen. Dergelijke innovaties dragen bij aan duurzame ontwikkeling door het efficiënt en verantwoordelijk omgaan met bestaande kennis uit klinisch en preklinisch onderzoek, het genereren van relevantere informatie ten gunste van patiënten, consumenten, dieren, natuur en milieu, alsmede het optimaliseren van medicijnontwikkeling.”

#### *Maatschappelijke trends ten aanzien van dierexperimenteel onderzoek*

De eveneens in 2009 gepubliceerde Maatschappelijke Trendanalyse Dierproeven signaleerde een aantal maatschappelijke spanningsvelden ten aanzien van het dierexperimentele onderzoek:

- *Meer verschillende diersoorten*: meer nadruk op de onderbouwning van de dierproef en het gebruikte diermodel; het diermodel moet beter aansluiten op de hypothese van het experiment.
- *Meer vissen*: meer aandacht voor ecologische systemen en ecotoxicologie.

- *Meer jonge dieren*: toenemend inzicht dat organismen tijdens snelle groeifasen kwetsbaarder zijn voor toxicologische invloeden, en een groeiende interesse in epigenetica. Gebruik van jonge dieren kan stuiten op maatschappelijk verzet.
- *Groeiende wetenschappelijke behoefte aan apen*: groeiende vraag naar hersenonderzoek vanwege vergrijzing en daarmee gepaard gaande toename in neurologische aandoeningen en een voorspelde toename in gediagnosticeerde psychologische en psychiatrische aandoeningen. Het gebruik van apen wordt als problematisch ervaren.
- *Veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek*: aanzet tot regelgeving waarbij voor veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek voor ‘luke’ producten (zoals functionele voedingsmiddelen en sommige toepassingen van nanotechnologie) enkel proefdiervrije innovatieve methoden gebruikt mogen worden.
- *Levensstijlgerelateerde, ouderdomsgerelateerde, infectieziekten en voedingsmiddelenonderzoek*: toename in onderzoek in deze richtingen, waarbij in mechanistisch en preklinisch onderzoek genetisch gemodificeerde dieren gebruikt worden. De inzet van proefdieren voor onderzoek naar ziekten die door vermijdbaar eigen gekozen risicovol gedrag ontstaan, krijgt maatschappelijke kritiek.
- *Dierenwelzijnsonderzoek*: aandacht voor natuurlijk soortspecifiek gedrag, met name van productiedieren en voor maatregelen die het dierenwelzijn bevorderen. Kritiek kan ontstaan op het doel van dierenwelzijnsonderzoek voor de veehouderij; de groeiende technologisering en de behandeling van het dier als object in de bedrijfsvoering.



### *Ketenverantwoordelijkheid*

“Door onze internationaal goed aangeschreven kennisinstellingen, de aanwezigheid van vele innovatieve bedrijven, de toenemende maatschappelijke wens voor duurzaamheid, en een cultuur die dwarsverbanden en overleg tussen verschillende partijen stimuleert, heeft Nederland”, volgens de Denktank “een uitstekende uitgangspositie om zich internationaal als toonaangevend te profileren op gebied van deze proefdiervrije innovaties.” Maar dit vraagt wel wat. Binnen de kansrijke domeinen kunnen de mogelijkheden pas echt gerealiseerd worden wanneer alle partners in de keten (wetenschap, industrie, overheid en samenleving) het belang van proefdiervrije innovatie inzien, samen werken en ieder zijn inbreng levert.

“De Denktank constateert ... dat het aanwezige wetenschappelijk, economische en maatschappelijke potentieel van dergelijke innovaties nog onvoldoende wordt aangewend om de transitie naar hoogwaardig onderzoek en ontwikkeling (R&D) zonder dierproeven te stimuleren en, waar mogelijk, te versnellen. Dit vraagt onder meer om krachtige internationale afstemming ten aanzien van regulatoire dierproeven en de nadruk op proefdierreductie in absolute zin. Bovendien dient er meer aandacht te komen voor investeringen over de gehele linie van de kennis- en innovatieketen, inclusief het financieren van validatie-projecten van dergelijke innovaties en het overbruggen van de periode van ontwikkeling naar verspreiding en commercialisatie. Deze laatste aandachtspunten zijn echter niet exclusief voor de dierproevenpraktijk, maar gelden in het algemeen voor kennisgedreven innovaties. Hier ligt aansluiting bij het innovatiebeleid van het kabinet dan ook voor de hand.”

### *Nationale Wetenschapsagenda*

“Strategische keuzes en samenwerking zijn nodig om de toepositie van de Nederlandse wetenschap verder te versterken. Om middelen en energie gericht in te zetten, met oog voor wetenschappelijke sterktes, maatschappelijke vraagstukken en economische kansen, is in opdracht van het kabinet een Nationale Wetenschapsagenda ontwikkeld. De Nationale Wetenschapsagenda zoekt aansluiting bij bestaande onderzoeksagenda's zoals het Europese onderzoeksprogramma Horizon2020. Op de korte en middellange termijn zal de Nationale Wetenschapsagenda doorwerken in de profilering van de universiteiten en hogescholen, de programmering van de partners van de kenniscoalitie, de ontwikkelingsrichting van de nationale onderzoeksinstituten (topsectoren) en in investeringen in grote onderzoeksfaciliteiten. De agenda wordt eens in de zeven jaar vernieuwd.” Binnen de Wetenschapsagenda zijn zestien exemplarische routes gevormd, waarvan de volgende relevant (kunnen) zijn in het kader van proefdiervrije innovatie:

- Personalised Medicine
- Regeneratieve Geneeskunde
- Gezondheidszorgonderzoek, preventie en behandeling
- Hersenen, cognitie en gedrag; leren, ontwikkelen en ontplooiën
- Big data verantwoord gebruiken; zoeken naar patronen in grote gegevensbestanden
- Duurzame productie van veilig en gezond voedsel

### *Prioritaire/kansrijke gebieden*

In de ‘Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – samen vervangen, verminderen en verfijnen’ uit 2011 werd gesteld dat reductie van het proefdiergebruik enkel bereikt kan worden

door een generieke aanpak voor 3V-bevordering uit te breiden met een gerichte aanpak per prioritair toepassingsgebied. Het optimale onderzoeksklimaat waarin dat zou moeten plaatsvinden werd gekenschetst als 3V-bewust en multidisciplinair. De prioritaire (kansrijke) gebieden werden bepaald op grond van een score op omvang van het probleem (aantal dieren, diersoort, ongerief), de slagingskans van 3V-ontwikkeling en implementatie (technische mogelijkheden, aanwezige relevante onderzoeksfocus en korte-termijn doelen) en de te verwachten impact van 3V-implementatie (strategische benadering versus modelontwikkeling, specifieke technieken, efficiëntie, internationale profilering, internationale spin-off). Voor de binnen de programmeringsstudie als prioritair aangewezen onderzoeksdomeinen werd de kennisbehoefte als volgt samengevat:

- *Fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten:*
  - Structurering van onderzoek naar stamcellen en weefselkweek binnen een tiered approach
  - Gerichte benutting en voortzetting van relevante omics ontwikkelingen en biomarkers
- *Ontwikkeling van geneesmiddelen:*
  - Benutting actuele 3V-inzichten in ontwikkeling neurofarmaca en biologische producten
  - Meer translationele benadering van geneesmiddelenontwikkeling
- *Risicobeoordeling van chemische stoffen*
  - Kennisoverdracht en afstemming, gericht op het sluiten van de keten van ontwikkeling tot en met toepassing van innovatieve 3V-methoden
  - (retrospectief) onderzoek naar combinaties van 3V-methoden binnen Integrated Testing Strategies

- *Kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, inclusief sera en vaccins:*
  - Implementatie van de consistency benadering bij de vrijgifte van vaccins
  - Verzamelen van ‘vergelijkingsmateriaal’ door retrospectief onderzoek en (parallel lopende) pilotprojecten met innovatieve 3V-methoden”

In de Programmeringsstudie werd het proefdiergebruik in het onderwijs vanwege de beperkte omvang en impact niet aangemerkt als prioritair gebied.

- *Onderwijs:* Het NCad acht dit domein kansrijk. Het is een relatief klein domein, maar daarin zijn de afgelopen jaren wel belangrijke stappen gezet om het proefdiergebruik te verminderen. Volgens het NCad is het mogelijk om het proefdiergebruik in het onderwijs binnen afzienbare tijd geheel af te bouwen, althans waar het gebruik van honden en katten betreft. In het kader van attitudevorming van studenten, de toekomstige professionals in vele biomedische (onderzoeks)gebieden, vindt het NCad het wenselijk juist ook in het onderwijs te kiezen voor innovatieve proefdiervrije of 3V-methoden boven dierproeven.

#### *Kansrijke gebieden binnen het wettelijk voorgeschreven onderzoeksdomein*

Op basis van de gegevens over de status van 3V-ontwikkeling in vooral het regulatorie domein, heeft het NCad de kansrijke gebieden binnen dat domein nader getracht te specificeren. Hiervoor is gebruik gemaakt van informatie van EURL-ECVAM en het overzicht van 3V-implementatie dat via AltTox wordt gepubliceerd. Binnen het regulatorie domein zijn de volgende gebieden het meest kansrijk:

- *Kwaliteitscontrole*
- *Krachtens wetgeving vereiste risicobeoordeling*

Het RIVM-rapport 'Legal barriers for the use of alternatives to animal testing' stelt ten aanzien van het wettelijk voorgeschreven geneesmiddelenonderzoek dat "de huidige geneesmiddelenwetgeving het gebruik van alternatieve mogelijkheden voor dierproeven in strikt juridische zin niet belemmert, maar ook nauwelijks actief stimuleert. Het is toegestaan om alternatieven in te zetten, maar dan moet wel worden aangetoond dat ze dezelfde voorspellende waarde hebben als de dierproef. Deze validaties zijn in de praktijk ingewikkeld, kostbaar en tijdrovend. Vooral andere zaken dan de wet- en regelgeving zelf blijken de inzet van alternatieven voor dierproeven te belemmeren. Voor de beoordeling van geneesmiddelen gelden wetenschappelijke richtlijnen. Deze richtlijnen zijn niet wettelijk bindend, maar zijn wel doorslaggevend voor de beslissing of een geneesmiddel uiteindelijk op de markt mag worden gebracht. ... Om de ontwikkeling van alternatieven te stimuleren is continue internationale afstemming nodig over de criteria waaraan ze moeten voldoen tussen registratieautoriteiten, wetenschappers en farmaceutische bedrijven. Aanbevolen wordt het onderzoek naar geschikte alternatieve methoden en de implementatie daarvan in richtlijnen voortdurend te stimuleren."

Het RIVM rapport 'Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing?' stelt ten aanzien van de risicobeoordeling van chemische stoffen dat "het vooral technisch wetenschappelijke barrières zijn die de inzet van alternatieven voor dierproeven belemmeren, en niet zozeer wettelijke. Er bestaan bijvoorbeeld geen alternatieven voor bepaalde dierproeven, of ze zijn nog onvoldoende geschikt of gevalideerd. Aanbevolen wordt eraan te werken om deze praktische belemmeringen weg te nemen.

De studie signaleert daarnaast nog twee aandachtspunten: als eerste gaat het om het gebruik van resultaten van alternatieve methoden voor dierproeven bij de risicobeoordeling bij calamiteiten en bij de vaststelling van industriële locaties waar gevaarlijke stoffen aanwezig zijn. Specifieke dierproefresultaten nemen hier vaak een prominente plaats in. De resultaten van alternatieve methoden passen niet zonder meer in methodieken die in een aantal landen voor deze risicobeoordelingen worden gebruikt. Daarnaast verdient de gevarenclassificatie, etikettering en verpakking (CLP) van schadelijke stoffen aandacht. Het kader REACH, dat leidend is en waarvoor data voor de CLP worden gegeneerd, schrijft voor dat alternatieven mogelijk zijn mits deze geschikt zijn voor de CLP. Voor de CLP zijn echter voor sommige classificaties geen alternatieve methoden beschikbaar en de classificatie criteria beperken de mogelijkheid om alternatieve methoden te ontwikkelen."

## Bronnen

- *Maatschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009*, Deel A en B, Athena Institute for Research on Communication and Innovation in Health and Life Sciences, faculteit der Aard- en Levenswetenschappen, VU Amsterdam
- *Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – Deel 2, Samen vervangen, verminderen en verfijnen*, Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA), RIVM Briefrapport 380001002/2011, Drs. S.A.M. Deleu, Ing. M.M.F. van Boxel
- *Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009*, Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA), Universiteit Utrecht, Coenraad Hendriksen en Rixt Komduur
- *In Transitie! Nederland Toonaangevend in proefdiervrije innovaties*, Advies Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven, in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken, 2015
- *Table of Validated & Accepted Alternative Methods*, AltTox.org, <http://alttox.org/mapp/table-of-validated-and-accepted-alternative-methods/>
- *Nationale Wetenschapsagenda*: <http://www.wetenschapsagenda.nl/>
- *EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches*, JRC Science and Policy Report, 2015
- *Legal barriers for the use of alternatives to animal testing: do current EU regulations and guidelines for regulatory acceptance of medicinal products pose legal barriers?*, RIVM Letter report 2015-0084, R.A.A. Vonk et al
- *Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing?*, RIVM Letter report 2014-0148, M.B. Heringa et al.
- *Considering new methodologies in strategies for safety assessment of foods and food ingredients*, Bas J. Blaauboer et al., *Food and Chemical Toxicology* 91 (2016) 19-35.

## Bijlage 4: Beschrijving werkateliers in het kader van de adviesvraag

Om experts al in een vroeg stadium te betrekken bij de totstandkoming van dit advies heeft het NCad op 9 juni en 7 juli 2016 werkateliers georganiseerd. Experts uit verschillende vakgebieden zijn uitgenodigd om op persoonlijke titel input te geven aan het NCad over dit advies. 28 Externe deskundigen hebben deelgenomen aan de werkateliers.

Ter voorbereiding hebben alle deelnemers voorafgaand aan de werkateliers een overzicht gekregen van resultaten van het literatuuronderzoek (zie bijlage 3). De bedoeling van de werkateliers was om in korte tijd (elk 1 dag) te komen tot een eerste inventarisatie van mogelijkheden en onmogelijkheden om dierproeven af te bouwen in de verschillende domeinen van onderzoek. In het eerste werkatelier lag de nadruk op de kansen die er liggen op het gebied van wettelijk verplicht testen voor de toelating van stoffen en geneesmiddelen. In het tweede werkatelier is breder gekeken naar mogelijkheden in andere onderzoeksgebieden. Het NCad heeft de opbrengsten van de werkateliers meegenomen in de uitwerking van het advies, naast de input uit de maatschappelijke consultatie (zie bijlage 6) en die naar aanleiding van de vraag via social media (LinkedIn, Twitter en de NCad-website), waarvan in bijlage 5 een beschrijving is opgenomen.

Tijdens de werkateliers werd bevestigd dat het vraagstuk rond het gebruik van proefdieren complex is, of wel een 'wicked problem'. 'Wicked' verwijst hierbij niet naar 'het kwade', maar naar de hardnekkigheid van het probleem en de moeilijke oplosbaarheid. Een 'wicked problem' kun je niet lineair oplossen.

Bij beide werkateliers bleek dat een groot deel van de deelnemers zich zorgen maakte over de adviesaanvraag van de staatssecretaris. De vraag om een 'afbouwschema dierproeven' en de wens om in 2025 wereldleider proefdiervrije innovaties te zijn, getuigen van een grote ambitie die volgens de deelnemers niet realistisch is. Studies aan moleculen of aan gekweekte cellen of studies aan de hand van computermodellen zijn simpeler, sneller en goedkoper dan studies aan een compleet organisme (dier, mens). Maar uiteindelijk blijven dit allemaal modellen: over-simplificatie van hoe het 'echt' zit. Een levend lichaam is meer dan de som der delen. Het is onvermijdelijk dat nieuwe inzichten uiteindelijk geverifieerd worden in 'het echt', dus in een dier of mens. Sommige fenomenen kunnen helemaal niet ontdekt worden zonder proeven in levende organismen, dat kan alleen in de complexiteit van een compleet organisme. Uiteindelijk is het lichaam van dier of mens niet in zijn totaliteit te begrijpen door studies aan geïsoleerde onderdelen van dat lichaam (moleculen, cellen), of aan computermodellen die daar weer van zijn afgeleid.

Op een aantal specifieke terreinen vinden de deelnemers de verwachting wel reëel, dat binnen afzienbare tijd werkbare, gelijkwaardige (en soms zelfs betere!) alternatieven worden ontwikkeld voor de huidige dierproeven. Die kansen zien de deelnemers vooral bij verplicht wettelijk onderzoek voor geneesmiddelen en stoffen. Voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek werden in de werkateliers nauwelijks kansen gezien, al werd het grote aandeel van dit domein in het totale proefdiergebruik door sommigen wel benoemd als aanleiding voor afbouw.



Dat de verschillende partijen niet dezelfde ‘taal’ spreken bleek ook tijdens de werkateliers. De staatssecretaris vraagt om een ‘afbouwschema dierproeven’, maar bij veel deelnemers roept de term ‘afbouw’ weerstand op. Zij geven aan dat met die term wordt gesuggereerd dat een afbouw op alle gebieden mogelijk is en die suggestie onderschrijft een groot deel van de deelnemers niet. Door die term te gebruiken vinden experts bovendien dat geen recht wordt gedaan aan het belang van dierproeven voor het huidige onderzoek. Dat kan tot gevolg hebben dat er nog meer politieke en publieke weerstand komt tegen onderzoek met dierproeven. Deelnemers aan het eerste werkatelier zouden daarom liever spreken over ‘innovatie’ en niet over ‘afbouw van dierproeven’. Dat zou meer draagvlak creëren in het werkveld. Tijdens het tweede werkatelier bleek het problematisch om ‘innovaties’ zonder meer te verbinden met de term ‘proefdiervrij’, omdat innovaties niet per definitie proefdiervrij zijn. Het is dus zaak om in de discussie rond dit vraagstuk een gezamenlijke taal te ontwikkelen, waarbij recht wordt gedaan aan de gevoelens en belangen van alle betrokkenen.

In het eerste werkatelier is het beeld bevestigd dat op het vlak van wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek reële mogelijkheden bestaan om stappen te zetten om te komen tot een afbouw van dierproeven. Dit geldt zowel voor geneesmiddelen als voor chemische stoffen. Deelnemers gaven aan dat redelijk veel dierproefvrije methoden bestaan die nog niet gevalideerd en geaccepteerd zijn. Het is de moeite waard om te bekijken hoe die vermarkt zouden kunnen worden. Er bestaat daarbij een verschil in aanpak voor geneesmiddelen versus chemicaliën. In het werkatelier is onder meer onderzocht op welke manieren het valideren van bestaande

alternatieven gestimuleerd kan worden. Daarnaast is in het werkatelier stil gestaan bij andere manieren om de doelen waarvoor nu dierproeven worden ingezet te realiseren, zoals het stimuleren van kansrijke innovaties als stamceltechnologie en organs-on-a-chip. Verder werd geconstateerd dat het belangrijk is om ‘de poppetjes op de goede plek’ te kennen en mee te krijgen. Verder zal een stevige regie nodig zijn om (inter)nationaal vooruitgang te kunnen boeken. Dit zal gecoördineerde inzet van veel partijen vereisen, inclusief de staatssecretaris, die hierin de leiding moet nemen. Na het werkatelier is de input uitgewerkt aan de hand van het meerlagenmodel (MLP).

In werkatelier 2 lag de nadruk op de mogelijkheden van innovaties buiten het wettelijk voorgeschreven onderzoek. Volgens de deelnemers is er sprake van een overgangssituatie. Belangrijk daarbij is dat het verhaal van dierproeven en alternatieven verteld wordt vanuit verschillende perspectieven: vanuit het werkveld (waarom doen we de dingen die we doen en waarom op deze manier) en vanuit beleid (noodzaak van verandering) en vanuit de maatschappij (veiligheid-gezondheid versus de wens van minder dierproeven).

In de discussie zou niet het proefdier centraal moeten staan, maar de doelstelling van het onderzoek; de bescherming van de gezondheid van de mens. Het streven is de best mogelijke wetenschap. Dat is niet per definitie onderzoek zonder dierproeven, maar dat kan het wel zijn als het leidt tot uitkomsten die meer relevant zijn (veiligheid en gezondheid mens, dier en milieu). In fundamenteel onderzoek is het nodig om ‘zonder van te voren de uitkomsten te kunnen voorspellen’ onderzoek te doen. Een diermodel is niet zonder meer te vertalen naar de situatie in de mens, maar geeft in veel gevallen

meer informatie dan onderzoek op celniveau. Door onderzoek in een geheel en levend organisme krijg je bij onderzoek in specifieke domeinen meer bruikbare antwoorden in het kader van de onderzoeksvraag.

Tijdens beide werkateliers bleek dat deelnemers het lastig vinden om het netwerk en de keten te beschrijven waarin hun eigen vakgebied zich bevindt. Wel werd erkend dat het nodig is om mensen bij elkaar te brengen en vervolgens concreet te benoemen wat er gedaan moet worden door wie. Er is goed zicht op wat in het eigen domein gebeurt, maar weinig zicht op wat in andere domeinen gebeurt. Men heeft daarbij de neiging om in het hokje van de eigen onderzoekdiscipline te blijven zitten. Bekeken zou kunnen worden hoe kennis cross-over beter benut zou kunnen worden, van pre-klinisch naar klinisch onderzoek. Dat vraagt ook dat de verschillende partijen in de keten dezelfde ‘taal’ gaan spreken. Dat is nu zeker nog niet het geval. Ook belangrijk is dat er mensen in een regierol zijn die het totale overzicht hebben, zodat de juiste partijen op de juiste momenten bij elkaar gebracht kunnen worden.

In de niches gebeurt al veel aan nieuwe technieken, maar die innovaties zullen volgens de deelnemers niet altijd leiden tot minder dierproeven. Nieuwe technieken kunnen ook juist zorgen voor meer dierproeven.

Een consortium zou kunnen bijdragen aan meer inkoopkracht en om grote stappen te maken. Zo'n consortium zou ook bij kunnen bijdragen aan het stimuleren van innovatie. Voorbeelden daarvan zijn CRACKIT (van NC3R), Sbr (EZ) en Vac2Vac (een project binnen IMI).

Het gaat niet alleen om inkopen, maar juist ook het leren van elkaar door onderzoek te koppelen. Wel werd opgemerkt dat continuïteit wellicht een belemmering is voor samenwerking tussen verschillende disciplines.

Er moet ruimte en tijd gegeven worden voor validatie, valorisatie en implementatie van proefdiervrije methoden. Daar moet een goede regie op gevoerd worden met ruimte voor verschil. Fundamenteel onderzoek in het kader van landbouw heeft bijvoorbeeld andere waarden en normen dan onderzoek in het kader van de life sciences.

Om versnelling van proefdiervrij onderzoek te stimuleren in gebieden waar dat mogelijk is moet aandacht zijn voor multidisciplinaire en interdisciplinaire kennisdeling en meer ‘generalistische’ kennis, naast de inbreng van ‘experts’. Daarbij is delen van informatie voor ‘experts’ een uitdaging.

De onderzoeksaansturing lijkt zich binnen het MLP te bevinden op het landschapsniveau. Dat is moeilijk te beïnvloeden omdat die sturing door grote programma's wordt gedaan. Het organiseren van proeftuinen kan wel helpen om veranderingen te versnellen.



## Bijlage 5: Input vanuit social media en online consultatie

Bij de totstandkoming van het advies afbouwschema heeft het NCad zoveel mogelijk input willen verzamelen van experts en betrokkenen bij dierproeven en het vervangen, verminderen en verfijnen daarvan. Dat is gedaan door het organiseren van werkateliers (zie bijlage 4) en een maatschappelijke consultatie (zie bijlage 6). Om ook buiten de kring van bekende experts te bekijken of mensen ideeën hebben voor dit advies, is in augustus 2016 de LinkedIn-groep ‘Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals’ opgericht (voertaal Engels).

Op de LinkedIn-groep is door de voorzitter van het NCad Herman Koëter een oproep gedaan om ideeën aan te leveren voor dit advies. Hoewel de groep binnen korte tijd 243 leden telde, was de input niet erg groot. Mensen gaven aan op sommige vlakken wel mogelijkheden te zien tot het verminderen van dierproeven, maar voorzien daarbij ook problemen met onder andere regelgevende instanties en overheden. Daarom pleit een van de deelnemers aan de groep voor een betere harmonisatie tussen Europa en de USA. “This may sound like making the challenge bigger, but it is not.

Institutes and especially companies do not only perform animal tests because they know they have to. These tests are also done when institutes or companies think that there is a change that the knowledge from a test may be required later on in the R&D process. Research and development are not linear processes and substances / medicines are often used for different applications than the ones

that were originally expected. If an animal test is or may eventually be necessary for a marketing approval in either the U.S. or Europe, the test will be done. Therefore, the best way to reduce the number of animal tests is to get more alignment between relevant European and U.S. government bodies on the animal testing data necessary for marketing approvals.”

In de loop van de tijd werden door het NCad met tussenpozen de volgende vier stellingen geplaatst op de LinkedIn-pagina, maar daar is weinig inhoudelijke reactie op gekomen:

1. It is possible to move away from regulatory animal testing within the next ten years. What will it take to speed up that process?
2. Progress towards animal-free innovation cannot be accomplished in isolation. If a small country like The Netherlands want to set a new standard (and stretch the 3R-principle), cooperation on a European and international level will be essential to reach progress in animal-free innovation within fundamental scientific or regulatory research. Which steps will be necessary and which are the actors that need to be involved?
3. It is impossible to move away from laboratory animal use within fundamental scientific research within the next ten years. What will it take to reach for progress in implementing innovation within fundamental research?
4. Laboratory animals are also used for research aimed at acquiring knowledge on nature, living conditions of animals (livestock) and animal health. In most cases the animal model is from the same species as the target species. These types of research do not require a different approach towards animal-free innovation than other research areas.

Ook via Twitter en op de website [www.NCadierproevenbeleid.nl](http://www.NCadierproevenbeleid.nl) is gevraagd om input te leveren voor dit advies. Ook dat heeft weinig inhoudelijke reacties opgeleverd. Twee reacties vanuit het wetenschappelijke onderzoeksveld die via de mail binnenkwamen waren heel stellig dat er op een aantal specifieke terreinen wel mogelijkheden zijn, maar zeker niet voor alle terreinen. Het NCad wordt gevraagd daar in het advies heel duidelijk over te zijn. Andere reacties vanuit het veld van dierenwelzijnsorganisaties stellen dat er veel meer mogelijk is dan er nu gebeurt en roepen het NCad op om met een ambitieus advies te komen: hoe eerder dierproeven zijn afgebouwd, hoe beter.

Terreinen waarvoor is aangegeven dat de verwachting reëel is dat binnen afzienbare tijd werkbare, gelijkwaardige (en soms zelfs betere) alternatieven worden ontwikkeld voor de huidige dierproeven.

Voorbeelden:

- nieuwe humane organotypische slice technologie, ter vervanging van studies met proefdierweefsels. Die technologie wordt verder geoptimaliseerd voor bruikbaarheid op weefselbiopniveau, bijvoorbeeld voor kankeronderzoek en voor betere gerichte behandeling van kankerpatiënten.
- alternatieven voor genotoxiciteitstesten van nieuwe chemische verbindingen, die alvorens op de markt te kunnen worden toegelaten eerst moeten worden getest op hun vermogen om kanker te veroorzaken. Het is de intentie een alternatief te ontwikkelen voor deze beruchte 2-jaars chronische carcinogeniciteitstest bij ratten. Naast technische hordes, die daarbij nog moeten worden overwonnen, ligt er ook nadrukkelijk een politieke uitdaging om de regelgeving rond safety-eisen en procedures zodanig aan te passen dat dergelijke testen bij bewezen

effectiviteit door veiligheidsinstanties op nationaal en Europees niveau ook worden geaccepteerd en vervolgens geïmplementeerd.

- Ook op het terrein van vermindering van proefdiergebruik is het reëel te verwachten dat met nieuwe technologie (bijvoorbeeld molecular imaging) veel proefdieren kunnen worden bespaard. Een voorbeeld is longitudinale monitoring, die het mogelijk maakt om met een enkel proefdier evenveel informatie te verkrijgen als d.m.v. interim cohorten met tientallen proefdieren. Dit vergt echter investeringen in geavanceerde beeldverwerkende apparatuur en het operationeel maken van andere high-throughput technologische infrastructuur met bijbehorende expertise.

Het is volgens reacties een gevaarlijke illusie om te denken dat het voor alle terreinen van onderzoek mogelijk is om gelijkwaardige alternatieven voor proefdieronderzoek te ontwikkelen. Dit betreft terreinen die voor gezondheid en welzijn van mensen van groot belang zijn, zoals:

- fundamenteel onderzoek waarbij niet tevoren de uitkomst voorspeld kan worden, maar waaruit onverwachte doorbraken voorkomen, die essentieel zijn voor innovatie;
- onderzoek aan zeer complexe biologische systemen of medische ziektebeelden. Te denken valt aan veel verouderingsziekten zoals neurodegeneratieve aandoeningen (Alzheimer, Parkinson en andere vormen van dementie), een deel van het kankeronderzoek, het afweersysteem, diabetes, cardiovasculaire aandoeningen of zeldzame erfelijke afwijkingen, ontwikkelingsstoornissen, etc. Hierbij spelen complexe interacties tussen verschillende weefsels en organen een essentiële rol en/of is er sprake van een langdurige wisselwerking met omgevingsfactoren.

## Bijlage 6: Overweging van de uitkomsten van de externe (maatschappelijke) consultatie

Op 8 september 2016 heeft de maatschappelijke consultatie plaatsgevonden in Den Haag. Tijdens deze bijeenkomst hebben de onderstaande organisatie hun inbreng geleverd.

- Beroepsgroep proefdierdeskundigen
- Biomedical Primate Research Centre (BPRC)
- contract research organisaties
- Dierenbescherming
- Gezamenlijke gezondheidsfondsen
- Hogeschool Utrecht
- Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS)
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
- NV-DEC
- PETA
- Proefdiervrij
- TNO
- TRAIN
- Triskelion
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
- Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Het NCad heeft uit de geluidsoptnamen van de bijeenkomst aanbevelingen gedestilleerd, die vervolgens ter akkoord zijn voorgelegd aan de betreffende groeperingen. Daarnaast hebben de genodigden de mogelijkheid gehad om schriftelijke input te leveren.

De discussie werd tijdens de maatschappelijke consultatie gestructureerd rondom een aantal stellingen. Hieronder worden per onderwerp de door de aanwezige organisaties geaccordeerde aanbeveling weergegeven.

*Stelling 1: Het is mogelijk om dierproeven voor wettelijk voorgeschreven onderzoek uit te faseren binnen tien jaar*

### **Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra**

De vraag is erg (te) algemeen gesteld, wettelijk voorgeschreven onderzoek beslaat een erg breed terrein. Voor veiligheidstesten (toxtesten) met stoffen en producten in verband met markttoelating zijn nog wel ontwikkelingen m.b.t. alternatieve benaderingen (integrale risico-evaluatie, vervangende testmethoden) te verwachten, waarbij met name de internationale harmonisatie tussen registratie-autoriteiten doorslaggevend is voor de toepasbaarheid van alternatieve methoden die ook valide gebleken zijn (multicenter validatie). Op allerlei andere gebieden (inclusief onderzoek en onderwijs gericht op doeldieren) ligt dat minder voor de hand, bijv. de studie van ecosystemen en het behoud van soorten, epidemiologische studies, en de studies met doeldieren bij de ontwikkeling van diergeneesmiddelen (equivalent aan klinische studies voor nieuwe medicijnen voor toepassing bij de mens). Het valt moeilijk in te zien dat die uiteindelijk niet nodig zullen zijn.

*(Meegenomen in het advies)*

### Proefdiervrij

Wetgeving lijkt de belemmerende factor, maar dat is ook de factor die veranderd kan worden.

*(Meegenomen in het advies)*

### TRAIN

Het uitfaseren van toxicologisch en veiligheidsonderzoek binnen tien jaar zou mogelijk kunnen zijn, maar de wettelijk voorgeschreven dierproeven bij preklinisch onderzoek en onderzoek om geneesmiddelen op de markt te brengen, zullen nog niet verdwijnen in tien jaar. Er bestaan verschillen tussen de soorten wettelijk voorgeschreven onderzoek.

*(Meegenomen in het advies)*

### contract research organisaties

De internationale component is erg belangrijk. Grote initiatieven zoals Tox21 zijn hele trage processen, dus binnen tien jaar zal het niet lukken om het wettelijk voorgeschreven onderzoek volledig uit te faseren.

*(Meegenomen in het advies)*

### Institute for Risk Assessment Sciences

Op het gebied van toxicologie kan in tien jaar al een hoop bereikt worden. Misschien kan nog niet alles vervangen worden, maar wel een heleboel, mits daar in geïnvesteerd wordt.

*(Meegenomen in het advies)*

### Triskelion

Tien jaar is zeer optimistisch, met name ook internationaal. Mensen zijn tegenwoordig erg gericht op veiligheid. Om dierproeven uit te kunnen faseren, zal er ook een verandering in die mentaliteit nodig zijn.

*(Meegenomen in het advies)*

### Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

De regulatoire autoriteiten hebben een hele belangrijke stem in deze discussie. Zij bepalen voor een groot deel wat de industrie aan testen doet. De industrie is vooral op zoek naar veilige en effectieve geneesmiddelen – dierproeven zijn (net als alternatieve methoden) daar een middel voor. De route naar deze middelen wordt voor een groot deel door wereldwijd acterende regulatoire autoriteiten bepaald. Een uitfasering binnen tien jaar is geen reële optie.

*(Meegenomen in het advies)*

### TRAIN/TNO/Hogeschool Utrecht

Niemand heeft beeld op continuïteit van de investeringen die ze doen, daardoor worden ideeën niet doorontwikkeld. Daarnaast moet er in transitie worden gedacht: op een hele andere manier kijken naar hoe alternatieven in kunnen worden gezet. Wanneer aan deze voorwaarden kan worden voldaan, moet het mogelijk zijn om binnen tien jaar de wettelijk voorgeschreven dierproeven uit te faseren. Inperking op een gebied waarvan bekend is dat er goede kansen liggen, is dan realistischer dan inzetten op de breedte.

*(Meegenomen in het advies)*

## PETA

Dit is één van de gebieden met de grootste mogelijkheden, met name vanwege de toxiciteitstesten.

*(Meegenomen in het advies)*

*Vervolgvraag: ziet u ook mogelijkheden om de ingezette zaken, waar al aan gerefereerd werd, te versnellen? De ingezette beweging op het gebied van dierproefvrije innovaties, dan wel op het gebied van afbouw. Wat zou er in de regulatoire hoek kunnen versnellen?*

## Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

Bij deze ambitie van het ministerie van Economische Zaken is een bedrag van twee tot drie miljard nodig waardoor dit traject aanzienlijk versneld kan worden. Dat geld zou naar het gezamenlijke veld van stakeholders moeten gaan die dit moeten uitvoeren.

*(Meegenomen in het advies)*

## Triskelion

De regulatoire autoriteiten moeten een andere gedachtegang krijgen, dat ze anders over risicomanagement en risk assessment gaan denken. Een andere manier van denken in risico's.

*(Meegenomen in het advies)*

## Een Dier Een Vriend

De oplossing is het stellen van een duidelijke termijn waarbinnen dit gerealiseerd moet worden. In internationaal opzicht zijn veel testen verplicht, maar veel ook niet. Met een positieve blik is er veel mogelijk. Kijk naar wat er in Nederland gedaan kan worden.

*(Meegenomen in het advies)*

## Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

Focus op nieuwe technologieën die op korte termijn gebruikt zullen gaan worden voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, in plaats van stil te staan bij de huidige middelen en eisen. Bepaal als autoriteiten samen met relevante stakeholders (ontwikkelaars, bedrijfsleven) wat effectieve middelen zijn om de veiligheid en effectiviteit van deze ontwikkelingen te bepalen en of dat met of zonder dierproeven bereikt kan worden. Het aanpassen van huidige regels is een langdurig (dertig jaar of meer) en onzeker proces, zeker omdat regels op internationaal vlak worden afgesproken.

*(Meegenomen in het advies)*

## Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

Het wettelijk vereist onderzoek speelt in een internationaal kader voor de toelating van stoffen en producten, Nederland kan daarin geen eigen koers kiezen. Het internationale discours is daarmee erg belangrijk, het transitiedenken zou daar wellicht een verandering kunnen betekenen al wordt dat al jaren aangejaagd (o.a. andere strategieën voor risico-evaluatie). Anderzijds is wel begrijpelijk dat het bereiken van internationale consensus tijdrovend kan zijn en er rust grote verantwoordelijkheid op autoriteiten om te waarborgen dat toe te laten producten voldoende veilig zijn. Dat is in feite ook wat eindgebruiker en politiek verlangen.

De leden van de NFU voeren geen wettelijk vereiste toetsten uit maar ontwikkelen in het kader van biomedisch onderzoek wel allerlei onderzoeksmodellen die mogelijk te ontwikkelen zijn tot dierproefvrije innovaties in het kader van bedoelde risico-evaluatie.

*(Meegenomen in het advies)*

### TRAIN/TNO/Hogeschool Utrecht

Participatie van regulators bij ontwikkeling; ruimte geven en nemen in bestaande wetgeving.  
(Meeegenomen in het advies)

### Proefdiervrij

Maatschappelijke druk is een belangrijke stimulans om wetgeving aan te passen.  
(Meeegenomen in het advies)

*Stelling 2: Het geheel uitfaseren van dierproeven in het hele gebied van fundamenteel onderzoek binnen tien jaar lijkt niet realistisch*

### Dierenbescherming

Dit heeft ook te maken met de ambitie van de samenleving. Daarvoor is het betrekken van de burger en het druk zetten op de maatschappij nodig. Houd de ambitie hoog.  
(Meeegenomen in het advies)

### Samenwerkende Gezondheidsfondsen

In het medisch onderzoek bestaan veel vraagstellingen die vereisen dat er op organisch niveau onderzoek wordt bedreven. Niet altijd kan dat type onderzoek op de mens gedaan worden. Tien jaar lijkt ons niet realistisch.  
(Meeegenomen in het advies)

### Proefdiervrij

Het is erg belangrijk dat we een mindshift creëren binnen de wetenschappelijke wereld en de industrie, dat vereist een bepaalde druk. Als die druk er is, is er opeens heel veel mogelijk.  
(Meeegenomen in het advies)

### Een Dier Een Vriend

Er bestaan grote vraagtekens bij het diermodel voor de mens, zegt ZonMw. Dat komt te weinig naar voren in de stukken. De ambitie om in 2025 wereldleider proefdiervrije innovaties te zijn is fantastisch. De ruimte ligt bij dierproeven in het hele gebied van fundamenteel onderzoek, deze dierproeven zijn niet verplicht. Dit wordt door de overheid zelf bepaald en kan morgen al verboden worden. Dan is tien jaar heel realistisch.  
(Meeegenomen in het advies)

### Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

De leden van de NFU zijn elk zelfstandige organisaties voor wetenschappelijk onderwijs en onderzoek in combinatie met hoogwaardige gezondheidszorg en de verdere ontwikkeling daarvan. De onderzoekers, verantwoordelijk voor hun onderzoek, werken veel samen binnen en buiten de instelling (ook internationaal). De UMCs brengen fundamenteel, translationeel, preklinisch en klinisch/epidemiologisch onderzoek samen hetgeen de medische relevante borgt en innovatie versnelt. Het is wat kort door de bocht om te spreken van 'het hele gebied van fundamenteel onderzoek'. Dierproeven worden verricht in allerlei onderzoeksgebieden (dat zijn er vele) in de levenswetenschappen en daarbinnen nog een diversiteit aan onderwerpen en onderzoeksvragen. Fundamenteel onderzoek in de life sciences kan variëren van veldbiologie

(bijvoorbeeld het fouragegedrag van koolmezen) tot studies m.b.t. fundamentele vraagstukken in de biologie (bijvoorbeeld de programmering en sturing van vroegembryonale ontwikkeling (sterk celbiologisch en moleculair gericht). Ook bij de UMCs beoogt niet iedere dierproef te modelleren voor de mens. Bij fundamenteel onderzoek gaat het vaak om het onderzoeken van het leven zelf, nieuwe kennis daarover. Dat gebeurt in een context waar ook andere onderzoeksmethoden dan dierproeven een grote rol spelen. Uitkomsten van fundamenteel onderzoek brengen de wetenschap vooruit en zijn essentieel voor doorbraken in het toegepast onderzoek (bijvoorbeeld, veel van de fenomenen die bestudeerd zijn in embryonaal onderzoek blijken ook relevant voor kankeronderzoek). Als men iets wil weten van alternatieve methoden, is er dan al voldoende zicht op wat er gebeurt en wat er is? Onderzoekers binnen de UMCs gebruiken allerlei en vaak geavanceerde methoden om wetenschappelijke vragen te adresseren, waarbij dierproeven onderdeel kunnen uitmaken van de aanpak als dat belangrijk is. *(Meegenomen in het advies)*

#### TRAIN/TNO/Hogeschool Utrecht

Waarom doen we dierproeven? Wat betreft het begrijpen van ziektes en specifieke biologische processen kan er met innovatieve technieken veel meer informatie verkregen worden. Maar bepaalde onderzoeksgebieden zullen een confirmation nodig blijven hebben, met een interventie om een ziekte te induceren. Dit kan om ethische redenen niet bij mensen, die kunnen enkel gevolgd worden als ze ziek zijn of gezond zijn. Voor die vraagstukken zullen dierproeven nodig blijven, hoewel het er veel minder zullen worden. Zodra men dergelijke processen goed begrijpt, worden dierproeven overbodig. *(Meegenomen in het advies)*

#### Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

Het Nederlandse fundamenteel wetenschappelijk onderzoek is van wereldklasse en heeft daarom ook de interesse van het bedrijfsleven. Veel instellingen hebben samenwerkingscontracten met innovatieve bedrijven. Deze zullen niet renderen als er een situatie ontstaat waarbij dierproeven verboden worden omdat dierproeven essentieel zullen blijven voor (een deel van) de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Dat heeft negatieve gevolgen voor onder meer het investeringsklimaat in Nederlands onderzoek en de werkgelegenheid en daarmee de ontwikkeling van de gewenste kenniseconomie. *(Meegenomen in het advies)*

*Vervolgvrage: wat is volgens uw achterban nodig om stappen te zetten in het toepassen van proefdiervrije innovaties in het fundamenteel onderzoek?*

#### TRAIN

Preklinisch onderzoek moet goed aansluiten bij klinisch onderzoek. Backward validation studies gebeuren nooit. Er moet geïnvesteerd worden in het onderzoeken waarom bepaalde modellen niet werken, zodat de modellen beter begrepen worden en uiteindelijk overbodig kunnen worden. Zolang de farmaceuten betalen, bepalen zij ook welk diermodel wordt gebruikt. Reproduceerbaarheid staat erg ter discussie in de wetenschap, allerlei studies zijn niet reproduceerbaar. Dit is één van de factoren waarom. Meer controle en minder wildgroei aan diermodellen zou hierbij helpen. Niet alleen maar streven naar succes, maar gewoon kijken wat er misgaat in die transitie. *(Meegenomen in het advies)*

### Contract research organisaties

De internationale component is net zo belangrijk als de wettelijke. Er moet gedegen onderzoek worden gedaan, waarin de validiteit van nieuwe modellen wordt aangetoond. Als die onderzoeken gepubliceerd worden, kan daar op gepusht worden en kunnen dingen in beweging worden gezet.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Dierenbescherming

De 'narrative' van de sector is niet bekend bij de burger. Om dit van de grond te krijgen is een moreel of ethisch kader nodig, zodat er van alle kanten druk kan worden gezet. Het is moeilijk om de meer bewuste burgers te bereiken, maar ze zijn er wel. Er moet druk gezet worden op de burger en hem een rol gegeven worden in het geheel.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

In het fundamenteel onderzoek worden volop proefdierlijke innovaties gebruikt en wordt een groot scala aan benaderingen toegepast (lab-methoden, andere modellen). Dan worden dieren gebruikt om te onderzoeken of de bestudeerde fenomenen ook in een complex organisme optreden, en daarbij wordt het materiaal van dieren zeer uitgebreid onderzocht, o.a. met -omics technologieën. Ook bij toegepast onderzoek worden dierproeven vaak gebruikt ter verificatie van fenomenen die eerder in vitro/in silico zijn gevonden of gepostuleerd op grond van dergelijk of klinisch onderzoek. Ter evaluatie van het translationeel en preklinisch onderzoek wordt wel retrospectief gekeken naar de voorspellende waarde van dierproeven voor de mens, bijvoorbeeld via meta-analyses

van gepubliceerd onderzoek uit het verleden, van ontwikkelingen die tot klinische toepassing hebben geleid. Daartoe dient dan een groot aantal publicaties beschikbaar te zijn en kunnen in het beste geval conclusies worden getrokken over de voorspellende waarde van veelgebruikte modellen. Het is belangrijk dat ook 'negatieve data' gepubliceerd worden, met voldoende technische details om opgenomen te worden in meta-analyses of systematische reviews.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Biomedical Primate Research Centre

Er gebeurt ook veel bij de universiteiten, meer curiosity driven dan direct op medicijnen gericht. Ook bij de universiteiten moet een mindset komen dat er een verandering plaats moet vinden. De industrie kijkt goed waar haar geld blijft en zit niet te wachten op mislukkingen, maar er is bij de universiteiten nog veel winst te behalen.

*(Meeegenomen in het advies)*

### TRAIN/TNO/Hogeschool Utrecht

Educatie en (financiële) ruimte binnen bestaande onderzoeklijnen. Stimuleren van nut en noodzaak van dierproeven op een hoger niveau dan het losse onderzoeksvoorstel van een individuele onderzoeker.

*(Meeegenomen in het advies)*



belang verschillen fundamenteel  
veiligheid wettelijk internationaal  
proefdiervrij nieuw methoden  
diermodellen wetenschappelijk  
dieren ambitie werken druk geneesmiddelen  
alternatieven regulator belangrijk  
vervangen mogelijk mens  
testen onderzoek innovaties  
producten middelen processen  
verandering discussies

*Stelling/vraag 3: Om vooruitgang te boeken in proefdiervrije innovatie op het gebied van wettelijk voorgeschreven onderzoek en fundamenteel onderzoek is het nodig om ook in Europees verband zaken voor elkaar te krijgen. Hoe kunnen we als Nederland gezamenlijk opereren in Brussel en welke rol ziet u daarbij voor maatschappelijke organisaties zoals die van u?*

#### **TRAIN**

Alternatieven in het wetenschappelijke onderzoek is een heel ander hoofdstuk dan alternatieven in het regulatoire veld. Beroepsgroepvereniging oprichten is een idee, dan kan er ook internationaal druk uit worden geoefend. Een officiële, overkoepelende organisatie zou een antwoord kunnen zijn.  
*(Meeegenomen in het advies)*

#### **TNO/Beroepsgroep proefdierdeskundigen**

Er staan verschillende beleidslijnen vanuit de overheid naast elkaar: innoveren, veiligheid, gezondheid en proefdiervrij. De matrix daartussen ontbreekt nog, waardoor verschillende beleidslijnen elkaar kunnen tegenwerken in plaats van versterken. Ook op Europees niveau ontbreekt coherentie tussen verschillende beleidslijnen.  
*(Meeegenomen in het advies)*

#### **TRAIN/TNO/Hogeschool Utrecht**

Er kan veel strakker worden ingezet op het actief doorlichten van richtlijnen. Geen enkele richtlijn meer door laten gaan als er niet eerst zo'n review heeft plaatsgevonden. Maar er moet niet alleen naar Brussel worden gekeken, dit moet echt mondiaal ontwikkeld worden, hoe ingewikkeld dat ook is.  
*(Meeegenomen in het advies)*

#### **Institute for Risk Assessment Sciences**

Dit soort processen kost enorm veel tijd. De verandering van LD-50 naar andere dierexperimentele ontwikkelingen, dat heeft dertig jaar geduurd. En dat soort processen moeten doorbroken worden.  
*(Meeegenomen in het advies)*

#### **Een Dier Een Vriend**

De staatssecretaris zou met een heel duidelijk standpunt de boer op moeten gaan in Brussel. Er wordt veel gezegd, maar weinig afgesproken. Als er een duidelijke target is kan er een nul-situatie worden vastgesteld vanaf waar er moet worden afgebouwd. Dan zal er vanzelf creativiteit genoeg zijn binnen de Nederlandse wetenschappers om op andere manieren te werken.  
*(Meeegenomen in het advies)*

#### **Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra**

In Europees verband is het van belang de wetenschappelijke organisaties en professionals (inclusief onderzoekers) te betrekken. "Brussel" is belangrijk voor de harmonisatie van regelgeving (wettelijk vereist onderzoek) en voor de strategische researchagenda die de wereld en Europa vooruit moet helpen op het gebied van de levenswetenschappen, medische vooruitgang en volksgezondheid, innovaties (ook in het licht van wereldwijde concurrentie), de zorg voor gehouden dieren en de bescherming van de natuur (inclusief diversiteit en soortbehoud).  
*(Meeegenomen in het advies)*

## PETA

Het gaat er niet alleen om wat je hier in Nederland kunt doen, het gaat er om wat er binnen Europa gedaan kan worden. Een aantal onderwerpen zijn daarbij van belang: voortplanting- en ontwikkelingstoxiciteit, huishoudproducten, weefseltraining van het leger. Handhavingsactiviteiten verschillen enorm binnen Europese lidstaten. Meer harmonisatie is gewenst.

*(Meegenomen in het advies)*

## Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

Bedrijven gebruiken op dit moment (naast dierproeven) een groot scala aan alternatieve methoden. Ook worden steeds nieuwe alternatieve methoden ontwikkeld, vaak specifiek toegesneden op de ontwikkeling van een specifiek product. Informatie hierover wordt op Europees vlak met elkaar gedeeld. Het zou goed zijn om op Europees vlak gericht onderzoek te doen naar de noodzaak van dierproeven bij de ontwikkeling van geneesmiddelen middels geheel nieuwe technieken (waarbij het regulatoire proces op dit moment nog niet geheel vastgesteld is).

*(Meegenomen in het advies)*

*Stelling 4: Er is een aantal gebieden waar dierproeven ingezet worden ten behoeve van kennis over de natuur, de leefomstandigheden van (landbouw)huisdieren en voor de gezondheid van dieren. In bijna alle gevallen behoort het proefdier waarmee in dat kader gewerkt wordt tot dezelfde diersoort als het doeldier. Hoe kijkt uw organisatie tegen dit soort proefdieronderzoek aan?*

## TRAIN

Als het gaat om dierproeven waarbij een ziekte geïnduceerd wordt, zou dit hetzelfde benaderd moeten worden als elk ander proefdieronderzoek. Toepassen van de 3V's, kijken wat er met weefselkweek of in silico bereikt kan worden. Hier vallen ook vaccins voor dieren onder, die moeten getest worden. Het probleem is niet opgelost door helemaal niet meer te testen in het doeldier, er moet getest worden of het middel bescherming biedt.

*(Meegenomen in het advies)*

## Dierenbescherming

Dit is wel een worsteling. Ook hierbij is lang niet alles in het belang van het dier. De bemoeienis met de gezondheid van dieren zal altijd gekoppeld blijven aan het gebruik van de dieren door de mens, ook als huisdier.

*(Meegenomen in het advies)*

Het is niet per definitie een recht om gezelschapsdieren te hebben. En als een entstof voor huisdieren ontwikkeld wordt, zal die getest moeten worden op huisdieren. Hoe logisch is dat eigenlijk? Dat is een ethisch vraagstuk, ook voor de consument.

*(Meegenomen in het advies)*

### Een Dier Een Vriend

Onderzoek wat gedaan wordt bij landbouwhuisdieren is totaal niet gericht op de gezondheid van landbouwhuisdieren, maar op het efficiënter maken van de uitbuiting van landbouwhuisdieren. Er moet op een andere manier onderzoek gedaan worden, zonder de natuur daarvoor te misbruiken. Er kan ook onderzoek gedaan worden aan zieke dieren, zodat er geen gezonde dieren ziek hoeven te worden gemaakt. Dan is er een hele grote afbouw mogelijk.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Proefdiervrij

Dit gaat over een hogere ethische vraag over de landbouwhuisdieren: willen we dat überhaupt en moeten daar proefdieren voor worden ingezet? Proefdiervrij vindt van niet.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

De verbetering van de leefomstandigheden en de gezondheidsstatus van gehouden dieren hangt mede af van studies waarbij doeldieren gebruikt worden. Veranderingen dienen 'evidence based' doorgevoerd te worden. Voor verantwoord beheer en beleid m.b.t. wilde fauna moet er actuele kennis zijn van biodiversiteit, diergezondheid en goede natuurbescherming. Lang niet al het onderzoek bij dieren in het wild is experimenteel van aard, dat omvat ook observationeel onderzoek. Als dat betekent dat er een keer een monster moet worden genomen, dan is het al direct een dierproef. Dit onderwerp moet dus heel genuanceerd beschouwd worden, ook in het licht van de bescherming van de gezondheid van mens en dier en de bescherming van ecosystemen.

Vanuit de missie en maatschappelijke taak van de UMCs wordt in dit kader ook aandacht gevraagd voor de kwaliteit (veiligheid) van dierlijke producten en potentieel zoönotische agentia (microorganismen die zowel bij mens als dier voorkomen en bij meerdere soorten ziekte kunnen verwekken). In het kader van preventie is het essentieel om de status quo bij gehouden en wilde dieren te monitoren en risicovolle trends aan te pakken (zie bijv. bacteriële resistentie voor antibiotica). Onderzoek is daarbij onmisbaar en het onderzoek van de betrokken dieren valt daarbij soms onder de definitie van een dierproef.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Afsluitende opmerkingen

#### Contract research organisaties

Er moet voor worden gewaakt dat Nederland geen vreemde stip op de wereldkaart wordt, dat zou het wetenschappelijk onderzoek en bedrijfsleven in dit land schaden. Vanuit het buitenland wordt er met een vreemd oog naar Nederland gekeken. Wat vreemd opgepakt wordt in andere landen, is dat Nederland zo eenzijdig inzet op vervangen en niet op de andere twee V's. Internationaal gezien is dat nu niet de discussie. Daarmee plaatst Nederland zichzelf buiten de internationale discussie en wordt het steeds moeilijker om iets te bereiken.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Proefdiervrij

Voor een echte transitie moeten mensen met visie en lef de ruimte gegeven worden. Stimuleer een aantal goede initiatieven en kijk wat daar uit voortkomt. Belemmer en beperk mensen met visie en lef niet. *(Meegenomen in het advies)*

Het adviesrapport van de Denktank kent een erg positieve insteek en gaat erg uit van innovatie. In dat rapport waait de wind de goede kant op. *(Meegenomen in het advies)*

### Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntorganisaties

Op dit moment hebben patiëntenorganisaties te maken met ontwikkelingstermijnen van geneesmiddelen van twaalf tot vijftien jaar. Als er in Nederland elk jaar 500 mensen met ALS bij komen en elk jaar 500 overlijden, dan is het zo dat die twaalf tot vijftien jaar een absoluut ontoereikend perspectief is. Deze tien jaar van uitfaseren is dan eigenlijk een kleine verschuiving van het probleem van ontwikkelen, als je dat plaatst tegen een perspectief van twaalf tot vijftien jaar. Als het aan patiëntenorganisaties ligt, dan komt er zeker een versnelling van klinisch onderzoek en toelating van geneesmiddelen op de markt. *(Meegenomen in het advies)*

Het proces van toelating en goedkeuring van geneesmiddelen (incl. het proefdierentraject) zou versneld moeten worden, in relatie tot aanvaardbare, lagere kosten en met een bij de ‘unmet medical needs’ behorend risicoprofiel. Bijbehorende onderzoeken zouden in Nederland plaats moeten blijven vinden. Het onderzoek met non humane primaten in Nederland zou vooralsnog niet beperkt moeten worden. *(Meegenomen in het advies)*

### TRAIN/TNO/Hogeschool Utrecht

Er moet iets gebeuren aan de infrastructuur voor het meer gebruiken van vers (viabel) humaan materiaal. Er is een initiatief om een nationale supply chain te maken voor humaan weefsel. Dat hoeft niet veel te kosten, het gaat erom om dat goed georganiseerd te krijgen op nationaal niveau. Daarnaast ontbreekt het aan beloningen en incentives voor organisaties en mensen om hier hard aan te trekken, zowel bij de industrie als de wetenschap. Het invoeren van een beloningssysteem, zoals bijvoorbeeld een ‘3V index’ kan stimulerend werken voor stakeholders. *(Meegenomen in het advies)*

### TRAIN

Het is belangrijk niet alleen te praten over repressieve maatregelen, er wordt nu alleen gefocust op replacement. Alternatieven zijn breder dan alleen het vervangen van alle dierproeven voor 2025. Mensen die dierproeven doen, doen dat niet lichtzinnig en niet zonder resultaat. Het punt kan breder gedragen worden en het kan geen kwaad om de wetenschappers niet alleen maar te pushen en repressie uit te drukken en barrières op te werpen. *(Meegenomen in het advies)*

### Biomedical Primate Research Centre

Er wordt constant gesproken over afbouw dierproeven. Dit kan beter gaan over innovatie alternatieven. Dat moet uiteindelijk natuurlijk leiden tot afbouw, maar het moet niet altijd vanuit het negatieve bekeken worden. Incentives zouden een goed idee zijn. *(Meegenomen in het advies)*

### Een Dier Een Vriend

Afbouw is niet fijn om te horen, maar wel datgene waar de nadruk op gelegd moet worden. Als dat woord vermeden wordt, weet men al helemaal niet meer waar hij aan toe is. Het kan onprettig zijn voor de wetenschappers, maar het is wel belangrijk om te weten in welke richting ze moeten gaan.

*(Meeegenomen in het advies)*

### NV-DEC

Als de kwaliteit van onderzoek hoog in het vaandel staat, is een goed vooronderzoek belangrijk. Geeft het diermodel antwoord, is dat het juiste diermodel? Dat is erg belangrijk bij de ethische afweging. Automatisch zal dat tot minder, maar wel kwalitatief goede dierproeven leiden.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

Als men wil dat er alternatieven ontwikkeld worden, is er naast financiering en regelgeving die dat mogelijk maakt, ook een klimaat nodig wat het uitvoeren van dierproeven mogelijk maakt. Zonder dierproeven kunnen er geen alternatieven ontwikkeld worden, omdat er dan niet getest en vergeleken kan worden.

*(Meeegenomen in het advies)*

Het huidige beleid is erg traag en stroperig en bovendien gelden er in Nederland een aantal regels die uniek zijn in Europa. Hierdoor verliest Nederland momentum en kansen: bedrijven (kunnen) hun activiteiten verplaatsen naar andere landen. Dit is niet wenselijk voor de Nederlandse economie, noch voor de kennisontwikkeling in ons

land en de invloed die we kunnen uitoefenen op andere landen.

*(Meeegenomen in het advies)*

### PETA

Financiering en incentives zijn noodzakelijk. Het is belangrijk om niet alleen te praten over het uitfaseren van dierproeven, maar dit ook daadwerkelijk te doen. Het openen en transparant maken van het licentieproces zou helpen, door een kennisuitwisseling. Bovendien helpt dit bij het publiek begrip van de zaak.

*(Meeegenomen in het advies)*

### Dierenbescherming

Er zijn verschillende belangen en verschillende afwegingen die gemaakt moeten worden. Er zou ook nog gekeken moeten worden naar welke partijen meer met elkaar in dialoog zouden moeten gaan, om transitioneler om te gaan met de innovatie. De groepen hier aan tafel zijn te verschillend om er echt uit te komen en tot een integrale belangenafweging te komen. Hoe vertalen we de verschillende invalshoeken naar een gemeenschappelijk belang?

*(Meeegenomen in het advies)*

### Schriftelijke inbreng

#### Contract research organisaties

- Het uitfaseren van wettelijk voorgeschreven onderzoek kan alleen binnen een internationale context, op EU niveau. Er zijn nog geen dierproefvrije alternatieven beschikbaar voor het testen van herhaalde blootstelling of reproductieve effecten. Verbieden van producten die getest zijn op proefdieren zou een groot deel van de

economie sterk belemmeren. Het is niet realistisch om binnen tien jaar dierproeven voor al het wettelijk voorgeschreven onderzoek uit te faseren, gezien de internationale component.

*(Meegenomen in het advies)*

- Bij fundamenteel onderzoek is het van belang de alternatieven goed te valideren en onderbouwen, zodat ze gepubliceerd kunnen worden. Er moet ingezet worden op de combinatie van nieuwe technieken en een verfijning en vermindering van de dierproeven. *(Meegenomen in het advies)*
- Bij dierproeven zijn de 3V's van groot belang. Het eenzijdig richten op een onderdeel hieruit, zoals Nederland nu doet op enkel vervanging, zal internationaal niet leiden tot versnelling van het proces. Te ver voor de troepen uitlopen met te weinig oog voor de omgeving zal averechts werken omdat men minder serieus genomen zal worden. *(Meegenomen in het advies)*
- Proefdieronderzoek kan alleen met een goede reden gedaan worden en wanneer het niet anders kan. Voor de ontwikkeling van producten voor dieren, onderzoeken hoe de natuur in elkaar zit of hoe bepaalde manieren van houden de dieren beïnvloeden, is het niet onverwacht dat het onderzoek met diezelfde diersoort uitgevoerd wordt. Gezien de directe link met de diersoort zelf zal dit type onderzoek met dieren ten aller tijde blijven bestaan. *(Meegenomen in het advies)*

#### Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

- Het is van belang dat de dossiers ook buiten Europa acceptabel moeten zijn voor de autoriteiten i.v.m. markttoelating. Investeren in 'innovatieve methoden' is al gaande, maar de weg naar acceptatie als vervanging van dierproeven kan lang zijn, een

onderwerp voor de Europese agenda.

*(Meegenomen in het advies)*

- Vanuit het perspectief van het dierexperimentele werk is evident dat er veel voorwerk wordt gedaan alvorens een dierproef wordt opgezet, en ook dat per gebruikt dier steeds meer wetenschappelijke informatie wordt verkregen. UMC's hebben relatief eenvoudig toegang tot humaan materiaal voor in vitro experimenteel onderzoek. Van de inzet op andere methoden is niet op eenvoudige wijze overzicht te krijgen. Dat zou wel wenselijk zijn, maar dat is afhankelijk van middelen en commitment. Een dergelijk instelling-overschrijdend project zou ontvankelijk moeten zijn in het subsidiebeleid. Dat is ook de enige manier om te komen tot een geharmoniseerde strategie en verdieping van het inzicht in wat er gaande is. *(Meegenomen in het advies)*
- Voor de gewenste beperking dienen geen oneigenlijke middelen te worden ingezet, zoals disproportionele administratieve lastendruk, kostenverhogingen en inbreuk op het intellectueel eigendom. Dit kan leiden tot concurrentieverlies. Uitwijken naar niet-Europese landen kan voor risico's zorgen m.b.t. dierwelzijn, verantwoording en kwaliteit van het onderzoek. *(Meegenomen in het advies)*

#### PETA

- Er is uit diverse onderzoeken gebleken dat diermodellen in bepaalde onderzoeksdomeinen niet werken. Het gebruik van diermodellen in onderzoeksdomeinen waar deze niet bruikbaar zijn, heeft vooruitgang tegengehouden. Dierproeven zouden in deze domeinen per direct verboden moeten worden. *(Meegenomen in het advies)*

- Het nut van het gebruik van diermodellen is nog niet binnen alle wetenschappelijke domeinen kritisch geanalyseerd. Er moet alsnog een wetenschappelijke systematische review worden opgezet naar de bruikbaarheid van diermodellen, in de onderzoeksdomeinen waar dit nog niet is gedaan.

*(Meegenomen in het advies)*

- Er zijn bepaalde typen onderzoek waarbij het ongerief voor het dier nooit opweegt tegen de wetenschappelijke meerwaarde. Sommige onderzoekers hebben gepleit voor de invoering van een “risk threshold” of bovengrens, als rechtvaardiging voor het uitvoeren van onderzoek op dieren.

*(Meegenomen in het advies)*

- Door het elimineren van het gebruik van dierproeven voor regulatoire doeleinden, waar alternatieven voor bestaan, en het bevorderen van de acceptatie van methoden die momenteel ontwikkeld worden, heeft Nederland de mogelijkheid om het paradigma van regulatoire testen te verschuiven richting innovatieve, proefdier vrije methoden en zodoende wereldleider op dit gebied te worden.

*(Meegenomen in het advies)*

- Er zou meer geld van proefdierstudies naar de ontwikkeling van proefdier vrije innovaties moeten gaan. Met meer investeringen in proefdier vrije innovaties en gedurfde initiatieven van Nederland, zullen er effectievere en betrouwbaardere methoden voor toxiciteitstesten ontwikkeld kunnen worden, terwijl tegelijkertijd het dierenleed wordt verlicht.

*(Meegenomen in het advies)*

#### Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

- Daar waar het Europees beleid betreft inzake dierproeven, hebben de Europese patiëntenorganisaties verenigd in het European Patients’ Forum (EPF), al eerder aangegeven de huidige wet- en regelgeving dierproeven te ondersteunen. De VSOP is van mening dat Nederland niet kan afwijken van het Europese beleid.

*(Meegenomen in het advies)*

- Voor Nederlandse patiëntenorganisaties en fondsen is het van groot belang dat de behandelend artsen en onderzoekers, met wie zij vaak intensief samenwerken in het streven naar kwalitatief hoogstaande zorg, in staat worden gesteld door te gaan met het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook wanneer het daarvoor soms noodzakelijk is (en ook wettelijk verplicht) in bepaalde stadia dierproefonderzoek te verrichten. Dit geldt ook voor wettelijk verplicht onderzoek naar de veiligheid en werking van geneesmiddelen en diagnostica.

*(Meegenomen in het advies)*



## Bronnen

AltTox.org. *Table of Validated & Accepted Alternative Methods*, <http://alttox.org/mapp/table-of-validated-and-accepted-alternative-methods/>

Athena Institute for Research on Communication and Innovation in Health and Life Sciences, Faculteit der Aard- en Levenswetenschappen, VU Amsterdam. *Maatschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009, Deel A en B*, 2009

Rinze Benedictus, Frank Miedema en Mark W.J. Ferguson. *Fewer numbers, better science*. Nature, Volume: 538, Pages: 453–455, 27 October 2016 <http://www.nature.com/news/fewer-numbers-better-science-1.20858>

Bas J. Blaauboer et al.. *Considering new methodologies in strategies for safety assessment of foods and food ingredients*, Food and Chemical Toxicology 91 (2016) 19–35. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691516300527>

Marcel aan de Brugh. *Weg met die publicatiedwang, zegt UMC Utrecht - Minder belang aan publicaties, en grotere waarde voor onderwijs en maatschappij. Zo gaat het UMC Utrecht zijn onderzoek organiseren*. NRC. 26 oktober 2016 <https://www.nrc.nl/nieuws/2016/10/26/weg-met-die-publicatiedwang-zegt-umc-utrecht-4989341-a1528550>

S.A.M. Deleu, M.M.F. van Boxel. *Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – Deel 2, Samen vervangen, verminderen en verfijnen*, Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA), RIVM Briefrapport 380001002/2011, [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2011/april/Programmeringsstudie\\_Alternatieven\\_voor\\_Dierproeven\\_Deel\\_2\\_Samen\\_vervangen\\_verminderen\\_en\\_verfijnen](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2011/april/Programmeringsstudie_Alternatieven_voor_Dierproeven_Deel_2_Samen_vervangen_verminderen_en_verfijnen)

Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven. *In transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdierlijke innovaties – advies Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken*, 2015 <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2015/11/02/in-transitie-nederland-internationaal-toonaangevend-in-proefdierlijke-innovaties>

EURL ECVAM. *EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches*, JRC Science and Policy Report, 2015 <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/eurl-ecvam-status-reports/eurl-ecvam-status-report-2015>

European Commission. *Seventh Report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific Purposes in the member states of the European Union*. 2013 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013DC0859>

Frank Geels. *Technological transitions as evolutionary reconfiguration processes: a multi-level perspective and a case-study*, Research Policy, Volume 31, Issues 8–9, December 2002, Pages 1257–1274  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048733302000628>

Thomas Grosveld. *Dat is even wennen voor criticasters: topsectorenbeleid werkt en hoe!* 5-10-2016 <https://www.vno-ncw.nl/column/dat-even-wennen-voor-criticasters-topsectorenbeleid-werkt-en-hoe>

Coenraad Hendriksen en Rixt Komduur. *Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009*, Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA), Universiteit Utrecht, 2009

Minne Heringa, Lianne de Wit, Peter Bos, Betty Hakkert. *Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing?*, RIVM Letter report 2014-0148, 2014 [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2015/februari/Do\\_current\\_EU\\_regulations\\_for\\_the\\_safety\\_assessment\\_of\\_chemical\\_substances\\_pose\\_legal\\_barriers\\_for\\_the\\_use\\_of\\_alternatives\\_to\\_animal\\_testing](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2015/februari/Do_current_EU_regulations_for_the_safety_assessment_of_chemical_substances_pose_legal_barriers_for_the_use_of_alternatives_to_animal_testing)

Kabinetsvisie ‘Alternatieven voor Dierproeven’, 2008  
<https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2008/06/09/kabinetsvisie-alternatieven-voor-dierproeven/vgp-2855846b.pdf>

Marlous Kooijman. *Why animal studies are still being used in drug development – an innovation system perspective*, 2013 [https://www.tipharma.com/fileadmin/user\\_upload/Theses/PDF/Marlous\\_Kooijman\\_T6-301.pdf](https://www.tipharma.com/fileadmin/user_upload/Theses/PDF/Marlous_Kooijman_T6-301.pdf)

Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA). *Zo doende 2014 - Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit*, <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/jaaverslagen/2016/03/01/zo-doende-2014/zo-doende-2014.pdf>

Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA). *Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016*, 2016

Meggie Pijnappel. *Uncovering the latent clash of societal values in Dutch public policy discourse on animal-testing alternatives*, 2016

Regulier Overleg Dierproeven en Alternatieven (RODA). *Reactie op de Analyse van de Businesscase Alternatieven voor dierproeven*. Brief d.d. 30 oktober 2014 [http://www.nkca.nl/object\\_binary/05697\\_049-RODA-verzonden-brief-aan-Stass-EZ-met-reactie-op-rapport-Technopolis-Analyse-Businesscase.pdf](http://www.nkca.nl/object_binary/05697_049-RODA-verzonden-brief-aan-Stass-EZ-met-reactie-op-rapport-Technopolis-Analyse-Businesscase.pdf)

Michel Rudolphie. *Patiënt, pil, en dan pas prijs*, 28 september 2016, <https://www.skipr.nl/blogs/id2850-patiënt-pil-en-dan-pas-prijs.html>

Marie-Jeanne Schifflers. *Animal Testing, 3R Models and regulatory acceptance – Technology Transition in a Risk-averse Context*, 2016

Technopolis Groep. *Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven; Een verkenning naar de mogelijkheden van de reductie van proefdiergebruik*. 2014 <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2014/05/05/analyse-businesscase-alternatieven-voor-dierproeven-een-verkenning-naar-de-mogelijkheden-van-de-reductie-van-proefdiergebruik>

R. Vonk, C. van de Laar, I. Hegger, J. Ezendam, S. Janssen, J. Hoebert. *Legal barriers for the use of alternatives to animal testing: do current EU regulations and guidelines for regulatory acceptance of medicinal products pose legal barriers?*, RIVM Letter report 2015-0084, 2015 [http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Scientific/Reports/2015/juli/Legal\\_barriers\\_for\\_the\\_use\\_of\\_alternatives\\_to\\_animal\\_testing\\_do\\_current\\_EU\\_regulations\\_and\\_guidelines\\_for\\_regulatory\\_acceptance\\_of\\_medicinal\\_products\\_pose\\_legal\\_barriers](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2015/juli/Legal_barriers_for_the_use_of_alternatives_to_animal_testing_do_current_EU_regulations_and_guidelines_for_regulatory_acceptance_of_medicinal_products_pose_legal_barriers)

World Economic Forum. *The Global Competitiveness Report 2016–2017*, [http://www3.weforum.org/docs/GCR2016-2017/05FullReport/TheGlobalCompetitivenessReport2016-2017\\_FINAL.pdf](http://www3.weforum.org/docs/GCR2016-2017/05FullReport/TheGlobalCompetitivenessReport2016-2017_FINAL.pdf)

ZonMw. *Businesscase Alternatieven voor dierproeven : ‘Meer kennis met minder proefdieren’*. 2010 <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2010/11/11/businesscase-alternatieven-voor-dierproeven-meer-kennis-met-minder-proefdieren>

ZonMw. *Opbrengst ZonMw programma's op Vervanging, Vermindering en Verfijning van dierproeven; analyse periode 2001-2011*. 2011 [http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/Meer\\_Kennis\\_met\\_Minder\\_Dieren/rapportage\\_Opbrengst\\_3Vs\\_2001-2011.pdf](http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/Meer_Kennis_met_Minder_Dieren/rapportage_Opbrengst_3Vs_2001-2011.pdf)

# Noten

- 1 Het in 2013 door de Europese Commissie uitgebrachte 'Seventh Report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific Purposes in the member states of the European Union' presenteert het statistisch overzicht van proefdiergebruik in de Europese lidstaten in het jaar 2011.  
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013DC0859>
- 2 Zo doende 2014 is het jaaroverzicht dierproeven en proefdieren over het jaar 2014 van de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA)
- 3 Het 3R principe van 'Replacement', 'Reduction' en 'Refinement' van dierproeven (in het Nederlands vertaald als de 3V's van vervanging, vermindering en verfijning) werd in 1959 geïntroduceerd door de Britse wetenschappers Russell & Burch in hun boek 'The principles of humane experimental technique' [http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane\\_exp/het-toc](http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc)
- 4 Wet op de dierproeven (Wod) <http://wetten.overheid.nl/BWBR0003081/2014-12-18>
- 5 In artikel 1.1a van de Wet op de dierproeven (Wod) wordt een dierproef gedefinieerd als elk al dan niet invasief gebruik van een dier voor experimentele of andere doeleinden, waarvan het resultaat bekend of onbekend is, of onderwijskundige doeleinden, die bij het dier evenveel of meer pijn, lijden, angst of blijvende schade kan veroorzaken als, dan wel dan het inbrengen van een naald volgens goed diergeneeskundig vakmanschap. Dit omvat ieder gebruik waarvan het doel of het mogelijke gevolg de geboorte of het uit het ei breken van een dier is, dan wel het in een dergelijke toestand brengen en houden van een genetisch gemodificeerde dierenlijn, met inbegrip van het doden van dieren ten behoeve van het gebruik van hun organen, weefsels of lichaamsvloeistoffen voor een doel genoemd in [artikel 1c](#)
- 6 Zo doende 2014 is het jaaroverzicht dierproeven en proefdieren over het jaar 2014 van de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA)
- 7 In het advies 'Indicatoren, beheer en benutting van gegevens voor monitoren van proefdiergebruik en 3V-alternatieven; deel 1' dat het NCad in 2015 uitbracht, werd al geconstateerd dat "ontwikkeling van 3V-alternatieven niet altijd een doel op zich is, maar een afgeleide (spin-off) en derhalve niet altijd wordt aangemerkt in termen van 3V-alternatieven. Dit maakt dat de informatie over proefdiergebruik en 3V-alternatieven omvangrijk is, over veel verschillende wetenschappelijke onderzoeksgebieden verspreid is, en niet altijd direct zichtbaar." <http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2015/11/1/ncad-advies-dataopslag>
- 8 In haar proefschrift 'Animal Testing, 3R Models and regulatory acceptance – Technology Transition in a Risk-averse Context' uit 2016 beschrijft Marie-Jeanne Schiffelers op pagina 16 dat het vraagstuk van de regulatoire acceptatie en toepassing van 3V-alternatieven veel kenmerken vertoont van een 'wicked problem'. In bijlage 1 van dit advies wordt de term 'wicked problem' in de context van transitiedenken nader toegelicht.
- 9 De door het NCad in het kader van deze adviesvraag binnen LinkedIn opgerichte discussiegroep 'Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals' is hier te vinden: <https://www.linkedin.com/groups/12002776>.
- 10 De nadruk ligt in het huidige wetenschappelijke kwaliteitsbeoordelingssysteem nadrukkelijk op publicaties in hoog aangeschreven wetenschappelijke tijdschriften. Science in Transition is een beweging vanuit het veld die zich onder meer richt op verandering van deze praktijk van beoordeling. De initiatiefnemers van Science in Transition menen dat "nieuwe checks and balances in het wetenschappelijk systeem nodig zijn. Wetenschap moet gewaardeerd worden om de maatschappelijke meerwaarde die het oplevert en maatschappelijke stakeholders moeten meebeslissen over de kennisproductie. Het is bovendien cruciaal dat het publiek beter gaat begrijpen hoe wetenschap tot stand komt en welke belangen een rol spelen." <http://www.scienceintransition.nl/JMC> Utrecht heeft deze verandering al ingezet. In een artikel in NRC wordt de nieuwe methode beschreven, die het UMC Utrecht heeft ontwikkeld om onderzoek en onderzoekers te beoordelen. Bij die nieuwe methode staat het creëren van impact centraal. <https://www.nrc.nl/nieuws/2016/10/26/weg-met-die-publicatiedwang-zegt-umc-utrecht-4989341-a1528550>
- 11 Bibliometrie is een tak van scientometrie, waarin kwantitatieve gegevens over wetenschappelijke activiteit wordt verzameld. Daarbij worden bijvoorbeeld ranglijsten gecreëerd van het aantal artikelen dat bepaalde wetenschappers of universiteiten in een jaar publiceren. De bibliometrie doet in zichzelf geen eigen uitspraken over de kwaliteit van de wetenschappelijke publicaties, maar alleen over de aantallen. Metingen die hierbij plaatsvinden zijn bijvoorbeeld de citatie-analyse, de journal impact factor en de Hirsch-index (of h-index)
- 12 In het kader van de regulatoire risicobeoordeling zijn er onder meer internationaal geaccepteerde innovatieve testmethoden beschikbaar voor lokale toxiciteit (zoals huid en oog), pyrogeniteit, acute orale, dermale en inhalatietoxiciteit, dermale absorptie en huidsensitisatie, en de 'mammalian erythrocyte micronucleus test'. 'Intelligent testing strategies' maken gebruik van een stapsgewijze benadering, waarvan verschillende testmethoden deel uitmaken.
- 13 Het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek (ofwel: krachtens wetgeving vereiste tox- en veiligheidstesten) omvat de volgende testen: Acuu en subacuu, LD50, LC50; Acuu en subacuu, andere lethale methoden; Acuu en subacuu, niet-lethaal; Huidirritatie; Huidsensitisatie; Oogirritatie/corrosie; Repeated dose tot 28

- dagen; Repeated dose 29 tot 90 dagen; Repeated dose >90 dagen; Carcinogeniciteit; Genotoxiciteit; Reproductie-toxiciteit; Ontwikkelingstoxiciteit; Neurotoxiciteit; Kinetiek; Farmacodynamiek; Fototoxiciteit; Eco Acute toxiciteit; Eco Chronische toxiciteit; Eco Reproductietoxiciteit; Eco Endocriene activiteit; Eco Bioaccumulatie; Eco Anders; Safety test voeding en diervoeding; Doeldier veiligheid; Overig; Overig werkzaamheid- en tolerantieproeven. Dit is de indeling die wordt gehanteerd bij de registratie van het proefdiergebruik, zoals beschreven in de 'Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016' van de NVWA.
- 14 Door gebruik te maken van geschikte predictiemodellen zou risicobeoordeling meer stapsgewijs kunnen plaatsvinden. Dergelijke predictiemodellen, die al wel beschikbaar en toepasbaar zijn, maar nog niet worden geaccepteerd, zijn bijvoorbeeld: high-throughput prescreening, evidence-based assessment, quantitative structure activity relationship (QSAR), molecular toxicology for screening purposes, omics (waaronder genomics, proteomics en metabolomics), computational toxicity, en Adverse Outcome Pathways (AOP). Veelbelovende innovaties voor de stap-voor-stap benadering van de risicobeoordeling die momenteel nog in ontwikkeling zijn, zijn bijvoorbeeld: organs on a chip, advanced stem cell technologies, tissue and organ constructs en systems biology (holistic approach deciphering the complexity of organisms). Daarnaast kan gebruik gemaakt worden van (bestaande) big data, zoals: high-throughput chemical screening data (US EPA ToxCast), chemical exposure data and prediction models, computational (molecular) toxicity data, including omics data, high-quality chemical structures and annotations data (EU ECHA), QSAR and 3D-QSAR data and read-across, physical chemical properties database (UNITAR, WHO), chemicals listed by associated categories of chemical and product use, clinical human data, human data from poison centers, en available toolboxes (such as LRI's Ambient, OECD, etc.).
- 15 Binnen de 'consistency' benadering wordt gebruik gemaakt van een set aan kwaliteitscontroletesten (op basis van fysisch-chemische, immuno-chemische methoden en in vitro (weefselkweek-) methoden) en van diverse 'quality control' management-systemen, zoals Good Manufacturing Practice (GMP), Quality by design (QbD) en Pharmacovigilance gegevens. In de Europese Farmacopee worden geaccepteerde alternatieve testmethoden beschreven voor onder andere vaccins tegen de volgende aandoeningen: tetanus, Newcastle disease, difterie, tetanus, kinderverlamming, vlekziekte en hepatitis-B. Daarnaast is de verplichting om op alle partijen veterinair vaccins de batch safety test uit te voeren en op alle partijen humane vaccins de abnormale toxiciteitstest uit te voeren uit de monografieën van de Europese Farmacopee gehaald.
- 16 Het wettelijk voorgeschreven partij-gewijze vrijgifte-onderzoek (de batchgewijze kwaliteitscontrole) omvat veiligheidstesten (waaronder pyrogeniteitstesten), werkzaamheidstesten en andere kwaliteitscontrole-testen. Dit is de indeling die wordt gehanteerd bij de registratie van het proefdiergebruik, zoals beschreven in de 'Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016' van de NVWA.
- 17 Het fundamenteel wetenschappelijk onderzoeksveld omvat onderzoek op de volgende gebieden: kankeronderzoek, circulatie en lymfoïde organen, zenuwstelsel, ademhalingsstelsel, maag-darmkanaal inclusief lever, musculoskelet, afweersysteem, urogenitaal systeem, zintuigen, endocrinologie en stofwisseling, multisysteemonderzoek, ethologie, diergedrag en dierbiologie, anders. Dit is de indeling die wordt gehanteerd bij de registratie van het proefdiergebruik, zoals beschreven in de 'Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016' van de NVWA.
- 18 De verwachting dat bestudering van het gehele organisme vooralsnog de praktijk blijft geldt voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek aan complexe biologische mechanismen, maar bijvoorbeeld ook voor dierexperimenteel onderzoek waarbij het proefdier van dezelfde diersoort is als het doeldier, en voor veldbiologisch onderzoek ten behoeve van natuurbeheer. Toch zijn ook in deze domeinen innovatieve technieken mogelijk.
- 19 In het advies 'Genetisch gemodificeerde dieren in voorraad gedood', dat het NCad in 2015 uitbracht, werd de verwachting uitgesproken dat "de nieuwe innovatieve technologie om GM-dieren te maken, 'genome-editing', het mogelijk zal maken om met minder dieren dan tot nu toe het geval is een voor het experiment toegesneden genetisch veranderd dier te maken". Het NCad wees daarnaast op de mogelijke keerzijde, waarbij het proefdiergebruik juist toeneemt, onder meer omdat "de 'genome-editing' technologie het ook mogelijk maakt om van andere, 'hogere', diersoorten dan de muis en de zebra vis GM-dieren te maken. Daardoor kan het proefdiergebruik gaan stijgen. Dit levert spanning op met de maatschappelijke wens om het proefdiergebruik verder te verminderen". <http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2015/11/1/ncad-advies-in-voorraad-gedood>
- 20 In het in 2011 door het NKCA gepubliceerde rapport 'Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – Samen vervangen, verminderen en verfijnen' worden kennisdomeinen gedefinieerd, waarin de ontwikkeling en acceptatie van 3V-alternatieven, gecombineerd met een effectieve bevordering van de implementatie als kansrijk worden beoordeeld.
- 21 Het toegepast en omzettingsgerichte (ofwel: toegepast en translationeel) onderzoeksveld omvat onderzoek op de volgende gebieden: Kanker bij de mens; Infectieziekten bij de mens; Cardiovasculaire aandoeningen bij de mens; Aandoeningen van het CZS bij de mens; Ademhalingsziekten bij de mens; Gastro-intestinale aandoeningen bij de mens, incl. lever; Spier- en skeletaandoeningen bij de mens; Afweerziekten bij de mens; Urogenitale/reproductie-aandoeningen bij de mens; Zintuigaandoeningen bij de mens; Stofwisselingsstoornissen bij de mens; Andere aandoeningen bij de mens; Dierziekten en -aandoeningen; Dierenwelzijn; Diagnostiek; Plantenziekten; Niet-voorgescreven (eco)toxicologie; Bescherming van het milieu; Bescherming van diersoorten. Dit is de indeling die wordt gehanteerd bij de registratie van het proefdiergebruik, zoals beschreven in de 'Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016' van de NVWA.

<sup>22</sup> In het advies 'Proeven met honden en katten', dat het NCad in 2016 uitbracht, werd reeds de aanbeveling gedaan om "een beroep te doen op de AOC Raad om, met behoud van kwaliteit van de paraveterinaire opleidingen, het gebruik van honden en katten als proefdiër af te schaffen binnen alle paraveterinaire opleidingen". <http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/9/14/ncad-advies-proeven-met-honden-en-katten>

<sup>23</sup> Dierproeven worden wettelijk voorgeschreven of aanbevolen voor onder meer de volgende categorieën: chemische stoffen, actieve ingrediënten van plantenbeschermingsmiddelen, biociden, voedseladditieven, voedselcontactmaterialen, humane en veterinaire farmaceutische producten en genetisch gemodificeerde planten en dieren. Het aantal voorgeschreven dierproeven verschilt per stofcategorie, blootstelling en, voor chemische stoffen, ook van productievolumes.

<sup>24</sup> Het wetenschappelijk toxicologisch onderzoek heeft, sinds binnen het Human Genome Project het menselijk genoom in kaart werd gebracht, een enorme vlucht genomen. Met name de visie en strategie van de Environmental Protection Agency (EPA) in de Verenigde Staten op het regulatorisch toxiciteitsonderzoek in de 21e eeuw heeft - ook in Nederland - geleid tot een wetenschappelijke beweging gericht op innovaties voor een nieuwe benadering van het risicobeoordelingstraject en het risicobeleid.

<sup>25</sup> ECVAM maakt bij de validatie van 3V-methoden gebruik van het PARERE-netwerk, dat beoordeelt of een voorgestelde 3V-test voldoet aan de regulatorische behoefte, en ESAC, voor het 'independent peer review'. <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/>

<sup>26</sup> In het advies 'Indicatoren, beheer en benutting van gegevens voor monitoren van proefdiergebruik en 3V-alternatieven; deel 1' dat het NCad in 2015 uitbracht, werd aanbevolen om een gegevenspakhuis in te stellen, waarin alle informatie over dierproeven en 3V's die bij de overheid beschikbaar is als open data toegankelijk wordt gemaakt. <http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2015/11/1/ncad-advies-dataopslag>.

<sup>27</sup> Het European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) is een samenwerkingsverband van de Europese Commissie, Europese beroepsverenigingen en bedrijven vanuit zeven industriële sectoren, die zich richt op het samenbrengen van kennis en middelen om de ontwikkeling, validatie en acceptatie van alternatieve benaderingen in wettelijk voorgeschreven testen te versnellen. Het uiteindelijke doel is de vervanging, vermindering en verffijning van proefdiergebruik in regulatorisch onderzoek. [https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/epaa\\_nl](https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/epaa_nl)

<sup>28</sup> De Access to Medicine Index wordt sinds 2008 elke twee jaar gepubliceerd en wordt gefinancierd door de Bill & Melinda Gates Foundation en de Britse en Nederlandse overheid. Deze index geeft een op transparante, onafhankelijke wijze tot stand

gebrachte ranking van farmaceutische bedrijven voor wat betreft hun inzet om de beschikbaarheid en toegankelijkheid van medicijnen in ontwikkelingslanden te verbeteren. <http://www.accessmedicineindex.org/> Een van de resultaten van het in samenwerking met het ministerie van Economische Zaken gefinancierde project 'Sneller van Innovatie naar Mens (SLiM)' was een concept voorstel voor een internationale benchmark voor de implementatie van 3V-methoden. Geconstateerd werd namelijk dat "3V-ontwikkeling en toepassing een belangrijk onderdeel is van het beleid ten aanzien van Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen (MVO). Hier liggen kansen voor zowel bedrijven als kennisinstellingen". Vervolgens zou onderzocht worden "of er financiering is voor een haalbaarheidsstudie naar een internationaal referentiekader (naar voorbeeld van Access to Medicine Index)." <http://www.innovativetesting.nl/slim>

<sup>29</sup> Het 'One Health' principe wordt als volgt gedefinieerd: "The One Health concept is a worldwide strategy for expanding interdisciplinary collaborations and communications in all aspects of health care for humans, animals and the environment. The synergism achieved will advance health care for the 21st century and beyond by accelerating biomedical research discoveries, enhancing public health efficacy, expeditiously expanding the scientific knowledge base, and improving medical education and clinical care. When properly implemented, it will help protect and save untold millions of lives in our present and future generations." Bron: Kaplan et al. The brewing storm Monograph about One Medicine - One Healthconcept. [http://www.izs.it/vet\\_italiana/2009/45\\_1/9.pdf](http://www.izs.it/vet_italiana/2009/45_1/9.pdf) In Nederland bestaat een One Health Portal, een digitaal platform om humaan-veterinaire informatie-uitwisseling en samenwerking te faciliteren. Doelgroepen zijn dierenartsen, artsen, medewerkers van humane en veterinaire kennisinstellingen en andere professionals die werkzaam zijn op het gebied van zoonosen of de risico's hierop. <http://www.onehealth.nl/>

<sup>30</sup> Ter vergelijking kan gekeken worden naar het Energieakkoord voor duurzame groei, dat in 2013 tot stand werd gebracht tussen meer dan veertig organisaties. "Gezamenlijk gaan zij voor verduurzaming van onze samenleving en economie. De ondertekenaars zetten zich de komende jaren in voor een besparing van het energieverbruik met gemiddeld 1,5 procent per jaar; 100 petajoule energiebesparing per 2020; een toename van het aandeel hernieuwbare energieopwekking naar 14 procent in 2020 en 16 procent in 2023; en ten minste 15.000 voltijdbanen extra." De voortgang van de afspraken uit het Energieakkoord zijn online te volgen. <http://www.energieakkoordser.nl/>

<sup>31</sup> Een voorbeeld van hoe een individuele patiënt social media en crowdfunding gebruikt om behandelmethoden beschikbaar te maken is de actie 'Help Boaz Op de Been': <http://opdebeen.nl/>

<sup>32</sup> Op 15 september 2016 heeft de VSOP, mede namens 16 patiëntenorganisaties en gezondheidsfondsen, in een brief gericht aan de staatssecretaris, aangegeven actief met de overheid en de daarvoor bestemde organen mee te willen denken en mee

te willen werken aan de bevordering van proefdier vrije innovaties, de vermindering of harmonisering van wet- en regelgeving en het risicomanagement. Daarnaast geven zij aan dat het voor Nederlandse patiëntenorganisaties en fondsen van groot belang is dat “de behandelend artsen en onderzoekers, met wie zij vaak intensief samenwerken in het streven naar kwalitatief hoogstaande zorg, in staat worden gesteld door te gaan met het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook wanneer het daarvoor soms noodzakelijk is (en ook wettelijk verplicht) in bepaalde stadia dierproefonderzoek te verrichten. Dit geldt ook voor wettelijk verplicht onderzoek naar de veiligheid en werking van geneesmiddelen en diagnostica.” [http://www.vsoop.nl/vsoop/media/upload/pages/file/Nieuws/Zorgen\\_tav\\_beleidsvoornemens\\_ter\\_zake\\_dierproeven.pdf](http://www.vsoop.nl/vsoop/media/upload/pages/file/Nieuws/Zorgen_tav_beleidsvoornemens_ter_zake_dierproeven.pdf) Tijdens de maatschappelijke consultatie in het kader van deze adviesvraag heeft de VSOP ook het belang van snelle markttoelating van veelbelovende innovatieve behandelmethoden gepleit (zie bijlage 6).

<sup>33</sup> In dit artikel spreekt KWF Kankerbestrijding zich uit over het Dossier Dure Medicijnen: <https://www.skivr.nl/blogs/id2850-patiënt-pil-en-dan-pas-prijs.html>

<sup>34</sup> Proefdier vrij is onlangs gestart met het actief inzetten van crowdfunding in haar campagnes voor proefdier vrij onderzoek. Burgers kunnen zo helpen specifiek onderzoek naar proefdier vrije onderzoeksmethoden te financieren. <https://www.proefdiervrij.nl/crowdfunding/>

<sup>35</sup> Het Innovative Medicines Initiative (IMI) is Europa’s grootste publiek-private samenwerkingverband gericht op het versnellen van de ontwikkeling van betere en veiligere medicijnen voor patiënten. Daarbij worden gezamenlijke onderzoeksprojecten opgezet en netwerken opgebouwd om innovatie op farmaceutisch gebied te versterken. IMI is een initiatief van de Europese Unie en het overkoepelende orgaan van farmaceutische industrie, EFPIA. <https://www.imi.europa.eu/>

<sup>36</sup> In de Kabinetsvisie Alternatieven voor Dierproeven uit 2008 werd al benoemd dat het toenmalige overheidsbeleid op het gebied van 3V-alternatieven vooral tekort schoot door het versnipperde karakter ervan en door een minimale effectieve ondersteuning. Daarnaast werd gesproken van “onvoldoende doorstroming van kennis en informatie tussen de verschillende onderzoeksonderdelen en –instellingen”. Het kabinet wilde toen vanuit een vergrote samenhangende inhoudelijke en organisatorische kennis (door oprichting van een Interdepartementale Stuurgroep en Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven) zijn regie op dit onderwerp versterken. En zou daarbij een regisserende, communicerende, regulerende en controlerende taak op zich nemen. <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2008/06/09/kabinetsvisie-alternatieven-voor-dierproeven/vgp-2855846b.pdf>

<sup>37</sup> De Nationale Wetenschapsagenda omvat de onderzoeksvragen waar de wetenschap zich de komende jaren op gaat richten. De Kenniscoalitie ontwikkelde de Nationale Wetenschapsagenda in opdracht van het kabinet. De Kenniscoalitie bestaat uit de

universiteiten (VSNU), hogescholen (VH), Universitair Medische Centra (NFU), KNAW, NWO, VNO-NCW, MKB-Nederland en de instituten voor toegepast onderzoek (TNO/TO2). Vanuit het kabinet waren de ministers Bussemaker (OCW) en Kamp (EZ) en staatssecretaris Dekker (OCW) betrokken. <http://www.wetenschapsagenda.nl/>

<sup>38</sup> Het NCad heeft in 2016 een zienswijze uitgebracht over hoe Synthesis of Evidence kan helpen bij het opzetten van onderzoek met dieren. <http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-soe>

<sup>39</sup> Bijvoorbeeld door SYRCLE, dat zich richt op systematic reviews in dierexperimenteel onderzoek (<http://www.syrcle.nl/>), en de Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies (CAMARADES) <http://www.dcn.ed.ac.uk/camarades/>









## Met dank aan de volgende experts

Het NCad maakt bij het opstellen van haar adviezen dankbaar gebruik van experts uit binnen- en buitenland. Ook worden belanghebbenden en ketenpartners geconsulteerd. De geraadpleegde experts zijn geen co-auteurs van dit NCad-advies en kunnen op bepaalde punten een mening hebben die afwijkt van hetgeen het NCad in dit advies presenteert.

Dit advies is tot stand gekomen met een bijdrage van de volgende experts:

José Andringa (RVO.nl), Anne Kienhuis (RIVM), Andries van der Meer (Universiteit Twente), Cyrille Krul (TNO/HU), Jan Hoeijmakers (ErasmusMC), Hans Clevers (Hubrecht Instituut), Antoni Hendrickx (UMC Utrecht), Suzanne van den Bosch (SUSi), Eurogroup for Animals

Op 9 juni en 7 juli organiseerde het NCad twee werkateliers rondom de mogelijkheden van proefdiervrije innovatie binnen respectievelijk het wettelijk voorgeschreven en fundamentele onderzoek. De werkateliers hebben het NCad erg geholpen bij het bepalen van de richting van het advies. Aan deze bijeenkomsten namen in totaal 28 externe deskundigen deel, waaronder: Bob van de Water (LACDR), Peter van Meer (CBG), PASCALLE van Loo (TNO), Patricia Faasse (Rathenau Instituut), Stefan Braam (Pluriomics), Marie-Jeanne Schifferers (USBO Universiteit Utrecht), Janine Ezendam (RIVM), Marja Zuidgeest (Proefdiervrij), Ingrid Hartgers (Ministerie van EZ), Jos Kleinjans (Universiteit Maastricht), Roos Masereeuw (Universiteit Utrecht), Elly Hol (UMC Utrecht), Rita Struhkamp (ZonMw), Anton Zonneveld (LUMC), Teun de Boer (UMC Utrecht), Jaap Joles (UMC Utrecht), Christine Mummery (LUMC), Terry Vrijenhoek, Bart Faber (BPRC), Peter Olinga (Rijksuniversiteit Groningen), Wout Feitz (UMC St Radboud) en Jan Staman (Staman Consultancy).

De door het NCad opgerichte LinkedIn-groep 'Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals' had op 1 oktober 2016 230 leden. Binnen deze groep hebben tot die datum de volgende personen input geleverd op de adviesvraag: Rob Janssen, Brett Lidbury, Lawrence Segal, Jos Bessems, Vera Baumans, Jens Schwamborn, Jon Richmond, Dagmar Bury, Erwin Roggen, Margreet Jonker, Katleen Hermans, Karin Gabrielson Morton, Geoff Smith.

De inhoudelijk deskundige afgevaardigden van de volgende maatschappelijke groeperingen hebben, vanuit de Maatschappelijke Expertgroep Dierproeven en Alternatieven, bijgedragen aan dit advies: Beroepsgroep Proefdierdeskundigen, Biomedical Primate Research Centre (BPRC), de Contract research organisaties, Dierenbescherming, Gezamenlijke gezondheidsfondsen, Hogeschool Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), NV-DEC, PETA, Proefdiervrij, TNO, TRAIN, Triskelion, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP).

In de context van de adviesvraag is door masterstudenten van de opleiding Management, Policy Analysis & Entrepreneurship van de Vrije Universiteit Amsterdam (VU), onder begeleiding van Tjard de Cock Buning en Eugen Popa, een beperkt kwalitatief verkennende peiling uitgevoerd omtrent de mening van verschillende groepen binnen de maatschappij over proefdiervrije innovatie en het uitfaseren van proefdiergebruik.



Dit is een publicatie van het Nationaal Comité advies  
dierproevenbeleid (NCad)

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

0900 2800028

NCad@minez.nl

[www.NCadierproevenbeleid.nl](http://www.NCadierproevenbeleid.nl)

Publicatiedatum: december 2016

Publicatienummer: 201609

Het NCad is ingesteld voor de bescherming van dieren die worden gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden en voor onderwijs. Het NCad brengt zichtbare verbeteringen tot stand gericht op het vervangen, verminderen en verfijnen (3V's) van dierproeven en de ethische toetsing daarvan om daarmee het proefdiergebruik te minimaliseren, zowel nationaal als internationaal. De ethische toetsing van dierproeven en het Vervangen, Verminderen en Verfijnen (3V's) daarvan staan daarbij centraal.