



Nationaal Comité
advies dierproevenbeleid

Van parallelstudie naar de acceptatie en implementatie van proefdiervrije methoden



Samenvatting

In april 2020 stuurde het NCad in het kader van de Covid-19 pandemie aan de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) het voorstel (referentie NCad-2020-22)¹ om het mogelijk te maken dat naast het gangbare onderzoek parallelstudies kunnen plaatsvinden met nog in ontwikkeling zijnde innovatieve proefdiervrije methoden. Dit leidde tot de volgende adviesvraag (referentie DGA-DAD/20214808) van de Minister:

- Inzicht bieden bij welke onderzoeksdomeinen en -soorten de inzet van parallelstudies op afzienbare termijn kan bijdragen aan de validatie van dierproefvrije alternatieve modellen.
- Adviseren hoe de meerkosten die daarmee gemoeid zijn, zouden kunnen worden gefinancierd zonder dat dat ten koste gaat van ander onderzoek.

Werkwijze

Bij de uitwerking van het advies bleek al snel dat het moeilijk was om de adviesvragen zoals ze geformuleerd zijn, te beantwoorden. De begrippen 'parallelstudies' en 'validatie' worden verschillend geïnterpreteerd, afhankelijk van het soort onderzoek dat uitgevoerd wordt. Ook bleek uit gesprekken die we voerden dat het idee van parallelstudies mensen niet aanspreekt, vooral vanwege de associatie met de 'klassieke' uitleg dat bij parallelstudies een proefdiervrije methode naast een dierproef uitgevoerd wordt, om de uitkomsten een op een te vergelijken. Deze uitleg wordt als te beperkend ervaren. Tijdens de consultaties van onderzoekers werden er meer invullingen van het begrip parallelstudies gegeven. Voor proefdiervrije methoden worden hele andere eindpunten gehanteerd dan voor dierproeven. Daarom is de grote vraag hoe deze uitkomsten gevalideerd kunnen worden om geaccepteerd te worden in toekomstige veiligheids-, werkzaamheids- en risico-beoordelingen. Ook binnen andere domeinen van onderzoek is validatie en acceptatie van proefdiervrije methoden geen gelopen race. Daarom hebben we met dit advies de focus verlegd naar de obstakels die er zijn en wat er voor nodig is om proefdiervrije methoden breder geaccepteerd en ingebed te krijgen. Hier en daar worden wel kansen gezien voor de inzet van parallelstudies als methode om dit te bevorderen. Waar dat van toepassing is, hebben wij deze benoemd.

¹ [Briefadvies Covid-19, dierproeven en proefdiervrije innovatie | Publicatie | Nationaal Comité advies dierproevenbeleid \(ncadierproevenbeleid.nl\)](#)

Het NCad adviseert

aan de Minister van LNV

1. Onderzoek de mogelijkheden voor verplicht vroegtijdig overleg tussen indieners en beoordelaars/autoriteiten over teststrategieën, zodat deze voldoen aan de informatievereisten.
2. Ga in gesprek met bedrijven over:
 - a. de mogelijkheden om barrières te slechten die op dit moment het op grote schaal implementeren van proefdiervrije teststrategieën verhinderen,
 - b. de mogelijkheden om de data die daarvoor in aanmerking komen open access beschikbaar te stellen en
 - c. de obstakels die verhinderen dat er gebruik wordt gemaakt van de optie om 3V-data naast reguleren testresultaten in te dienen bij EMA.
3. Onderzoek mogelijkheden om bepaalde dierproeven te diskwalificeren.
4. Zorg voor goede scholingsactiviteiten op het gebied van proefdiervrije methoden voor personen die betrokken zijn bij de beoordeling van aanvragen voor een projectvergunning voor dierproeven.

aan financiers

1. Schep ruimte voor een hybride benadering door extra financiering.
2. Benut streefbeelden om kansrijke initiatieven te identificeren.
3. Investeer in de doorontwikkeling van veelbelovende proefdiervrije methoden.
4. Stel voorwaarden met betrekking tot preregistratie van onderzoek en het publiceren van de resultaten volgens de ARRIVE 2.0-richtlijn.

aan onderwijsinstellingen, onderzoeksinstituten en bedrijven

1. Zorg voor goede scholing van medewerkers betrokken bij opzet en uitvoering van dierproeven op het gebied van proefdiervrije methoden.

Inhoud

Inleiding	5
Werkwijze	6
Parallelstudies	7
Validatie	8
Kansen en voorwaarden voor succesvolle inzet van parallelstudies	12
‘Verplichte’ dierproeven	12
Modellen hebben beperkingen	13
Acceptatie proefdiervrije methoden	14
Doorontwikkeling proefdiervrije modellen	15
Data delen	15
Open science	16
Ontwikkelingen	19
Multidisciplinaire samenwerking en brede acceptatie	21
Financiering parallelstudies	22
Aanpak	22
Kansen signaleren en benutten	23
Conclusie	24
Adviezen	26
Adviezen aan de Minister van LNV	26
Adviezen aan financiers (zowel overheid als publiek-privaat)	28
Adviezen aan onderwijsinstellingen, onderzoeksinstellingen en bedrijven	30
Dankwoord	32

Inleiding

In april 2020 stuurde het NCad in het kader van de Covid-19 pandemie aan de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) het voorstel (referentie NCad-2020-22)² om “vanuit de gedachte dat we door innovatie van wetenschappelijk onderzoek beter toegerust zijn voor de bestrijding van toekomstige epidemieën (...) het mogelijk te maken dat naast het gangbare onderzoek parallelstudies kunnen plaatsvinden met nog in ontwikkeling zijnde innovatieve proefdiervrije methoden”. Het NCad constateerde dat er diverse beloftevolle proefdiervrije modellen zijn die doorontwikkeld moeten worden. Deze pandemie leek het ultieme moment om binnen het COVID-19-onderzoek een snellere doorontwikkeling van alternatieve proefdiervrije methoden te stimuleren. Dit leidde tot de volgende adviesvraag (referentie DGA-DAD/20214808) van de Minister:

- Inzicht bieden bij welke onderzoeksdomeinen en -soorten de inzet van parallelstudies op afzienbare termijn kan bijdragen aan de validatie van dierproefvrije alternatieve modellen.
- Adviseren hoe de meerkosten die daarmee gemoeid zijn, zouden kunnen worden gefinancierd zonder dat dat ten koste gaat van ander onderzoek.

De begrippen ‘parallelstudies’ en ‘validatie’ worden verschillend geïnterpreteerd, afhankelijk van het soort onderzoek dat uitgevoerd wordt. Wij interpreteren de adviesvraag breed. Daarom wordt eerst een definitie van deze begrippen gegeven. Vervolgens wordt een beeld geschetst van bestaande mogelijkheden voor het bevorderen van gebruik van proefdiervrije methoden en gesignaleerde obstakels en behoeften. Daarbij worden de mogelijkheden voor de inzet van parallelstudies voor de ontwikkeling, optimalisatie, evaluatie en validatie van proefdiervrije onderzoeksmethoden binnen de verschillende onderzoeksdomeinen meegenomen. Vervolgens wordt ingegaan op financiering van parallelstudies. Tot slot volgen de adviezen voor het creëren van de randvoorwaarden voor parallelstudies, voor verdere bevordering van proefdiervrij onderzoek.

² [Briefadvies Covid-19, dierproeven en proefdiervrije innovatie | Publicatie | Nationaal Comité advies dierproevenbeleid \(ncadierproevenbeleid.nl\)](#)

Werkwijze

Op basis van wetenschappelijke literatuur en telefonische interviews zijn mogelijke doelen van parallelstudies en de struikelblokken en randvoorwaarden voor dit soort studies in kaart gebracht. Daarnaast is financiering van parallelstudies aan bod gekomen. Om sommige onderwerpen verder uit te diepen en kansrijke domeinen en soorten in kaart te brengen, zijn er paneldiscussies georganiseerd in drie hoofddomeinen: 1. regulator/toxicologie, 2. translationeel onderzoek en 3. fundamenteel onderzoek. Translationele onderzoekers zijn mede geselecteerd vanwege hun expertise met proefdiervrije methoden. De resultaten zijn kwalitatief geanalyseerd.

Parallelstudies

Het woord 'parallelstudie' kan op verschillende niveaus ingevuld worden:

- **Vrij (ontwikkelings-)spuurwerk** in een lopend project, parallel aan dierexperimenteel onderzoek, bijvoorbeeld op basis van humane data. Deze parallelstudies geven onderzoekers de vrijheid om nieuwe proefdier vrije modellen als alternatief voor bestaande dierproeven te ontwikkelen. Soms worden ook verschillende modellen naast elkaar gebruikt om de onderzoeksvraag te beantwoorden. In dat geval worden ze ook wel complementaire studies genoemd. Observaties uit klinische studies worden bijvoorbeeld gekoppeld aan analyses van materiaal van dezelfde patiëntengroep in *in vitro* methoden.
- **Optimalisatie** van een ontwikkeld *in vitro* model parallel aan lopend *in vivo* onderzoek, op basis van uitkomsten uit de kliniek/*in vivo* onderzoek. Hieronder valt het doorontwikkelen van *in vitro* testen.
- **In-huis validatie** van een ontwikkelde *in vitro* methode parallel aan lopend onderzoek en afhankelijk van de beschikbaarheid van bijvoorbeeld humane data of dierexperimentele data. Er wordt bijvoorbeeld een proefdier vrij alternatief meegenomen naast de door de autoriteiten goedgekeurde proefdiermodellen voor nieuw op de markt te brengen producten. Op die manier kan ervaring met en vertrouwen in de proefdier vrije methoden opgebouwd worden.
- **Safe-harbour benadering:** externe beoordeling - op informele basis – door autoriteiten waarbij de data verkregen uit voorgeschreven testen leidend is. Het doel van deze parallelstudie is: aantonen dat het proefdier vrije model even voorspelbaar is voor de veiligheid en/of werkzaamheid van een product als het diermodel. Zo groeit de hoeveelheid proefdier vrije data en wordt er vertrouwen in en ervaring met de proefdier vrije methoden opgebouwd bij zowel de industrie als de autoriteiten.
- **Formele validatie:** een formele procedure, meestal in een multi-laboratorium-verband, waarbij de resultaten van de proefdier vrije methode gespiegeld worden – parallel gezet worden – aan de testrichtlijn methode en waarbij zaken als relevantie, robuustheid en reproduceerbaarheid expliciet aan de orde komen.

Validatie

Validatie betekent 'het geldig maken/ het geldig verklaren'. Valideren heeft binnen verschillende onderzoeksdomeinen een andere betekenis. Validatie vergt binnen regulatorisch onderzoek een 'veiligheids'bril, bij fundamenteel en translationeel wetenschappelijk onderzoek een 'onderzoeks'bril. Bij fundamenteel onderzoek hoeven de uitkomsten niet direct transleerbaar te zijn naar de mens om waardevol te zijn voor het onderzoeksveld. Voor translationeel en regulatorisch onderzoek is die behoefte juist groot. Binnen regulatorisch onderzoek ligt de nadruk op veiligheid. Binnen translationeel onderzoek ligt de focus op ziekteprocessen. Dus 'relevantie' heeft voor ieder onderzoeksdomein een andere betekenis.

Voor validatie van proefdiervrije veiligheidstesten, risicobeoordelingen en werkzaamheidstesten voor chemische stoffen zijn er goed gedefinieerde criteria³:

- Het biologische domein (bv specifieke *pathways*, processen, celorganellen, organen) dat een test beslaat moet duidelijk zijn.
- De reproduceerbaarheid van testresultaten binnen en tussen laboratoria moet duidelijk zijn en is een voorwaarde voor algemene toepasbaarheid van een test.
- De mogelijkheden en beperkingen van de test vanwege de specifieke eigenschappen van de te testen stof moeten bekend zijn. Sommige stoffen kunnen bijvoorbeeld niet getest worden in een bepaald testsysteem, omdat ze slecht oplosbaar zijn of omdat ze snel vervliegen.
- De voorspellende waarde van proefdiervrije testen moet duidelijk zijn.

Dierproeven zijn momenteel vaak nog de gouden standaard voor veiligheid- en werkzaamheidstesten, waardoor uitkomsten uit dierproeven als referentiekader worden gebruikt voor de ontwikkeling van proefdiervrije methoden. De resultaten vanuit de proefdiervrije methode moeten dan vergelijkbaar zijn met de dierproef. Zodra de uitslagen met de proefdiervrije methode grotendeels overeenkomen met de dierproef, wordt de test als valide vervangende methode beschouwd.

Een proefdierstudie is echter alleen een goede referentie als bewezen is dat de voorspellende waarde voor de mens hoog is, hoewel een belangrijk deel van het onderzoek ook ten behoeve van dieren wordt uitgevoerd (bijvoorbeeld milieuonderzoek of onderzoek naar veterinaire vaccins of geneesmiddelen).

³ Piersma AH et al. *Validation redefined*. *Toxicol In Vitro*. 2018 Feb;46:163-165. doi: 10.1016/j.tiv.2017.10.013.

Diermodellen zijn veelal niet eerst gevalideerd ten opzichte van de mens. Bij de benadering van een een-op-een vervanging van de dierproef door een proefdiervrije methode wordt vaak onvoldoende rekening gehouden met het feit dat het heel moeilijk is om de complexiteit van een heel organisme na te bootsen in, en te vervangen door, één model. In de toekomst zal meer mogelijk worden door combinaties van verschillende methoden en combinatiemodellen (bv. *multi organ on a chip*). Ontwikkelingen in die richting zijn gaande⁴. Het Europese *Education and Training Platform for Laboratory Animal Science (ETPLAS)* adresseert deze ontwikkelingen ook in twee e-learning modules⁵.

Binnen fundamenteel en translationeel onderzoek is een diermodel valide wanneer het inzicht geeft in fundamentele biologische processen en deze vergelijkbaar zijn of wanneer (ziekte)oorzaak, pathofysiologie van, symptomen van en/of respons op behandelingen vergelijkbaar zijn met die van de mens⁶. Binnen wetenschappelijk onderzoek is er vaak geen gouden standaard waaraan een nieuwe methode gevalideerd kan worden: het gaat om nieuwe ontdekkingen. Ook wordt een belangrijk deel van het onderzoek vanuit de aard van de vraagstelling al zonder proefdieren uitgevoerd, bijvoorbeeld omdat op celniveau of weefselniveau onderzoek wordt gedaan.

Voor de meeste fundamentele processen, bijvoorbeeld DNA-replicatie, is de transleerbaarheid van proefdieronderzoek hoog. Voor modellen van specifieke ziekten en de invloed van behandelingen daarop, is het beeld gevarieerder. Aan de keuze voor een proefdiermodel liggen niet altijd systematische evaluaties ten grondslag^{7,8}. Daarom zijn er modellen en databases ontwikkeld waarmee een gewogen keuze gemaakt kan worden voor een proefdier-

⁴ Van Berlo D and Woutersen J. *Validation of in vitro methods; travelling a long, winding and bumpy road that is littered with deep holes*. TCDD Toxicologie, 2020 (1). Beschikbaar via [19_2001-TCDD-25.pdf \(toxicologie.nl\)](#).

⁵ EU-52. *Searching for (existing) non-animal alternatives*. ETPLAS, 2021. Beschikbaar via [Etplas.eu/learn/eu-52](#)
EU-60. *Developing in vitro methods and approaches for scientific and regulatory use*. ETPLAS, 2021. Beschikbaar via [Etplas.eu/learn/eu-60](#).

⁶ Ferreira GS et al. *A standardised framework to identify optimal animal models for efficacy assessment in drug development*. PLoS One. 2019 Jun 13;14(6):e0218014. doi: 10.1371/journal.pone.0218014. Erratum in: PLoS One. 2019 Jul 22;14(7):e0220325. PMID: 31194784; PMCID: PMC6563989.

⁷ De Vries RB, et al. *Reducing the number of laboratory animals used in tissue engineering research by restricting the variety of animal models. Articular cartilage engineering as a case study*. Tissue Engineering Part B Rev June 25, 2012; 18(6), 427-435.

⁸ Pound P, Ritskes-Hoitinga M. *Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail*. J Transl Med. 2018 Nov 7;16(1):304. doi: 10.1186/s12967-018-1678-1. PMID: 30404629; PMCID: PMC6223056.

model (bv. FIMD⁹, de Interspecies Database¹⁰ en zo compleet mogelijke literatuuroverzichten^{11 12}).

Binnen regulatorisch onderzoek is de voorspellende waarde van proefdiervrije methoden vaak nog onzeker^{13,14}, waardoor deze methoden door autoriteiten nog slecht of alleen als additionele test geaccepteerd worden. Om dit te veranderen, moet het denken over validatiestudies voor veiligheidsbeoordelingen en werkzaamheidstesten veranderen. Indien mogelijk en idealiter zou daarin de mens centraal gezet moeten worden, waarbij de validatie gebaseerd wordt op data van metingen aan mensen in plaats van proefdieren, onder voorwaarde dat deze beschikbaar zijn of er mogelijkheden zijn deze te verkrijgen. Dat is de insteek van nieuwe onderzoeksstrategieën zoals de Adverse Outcome Pathways (AOP) binnen het veiligheidsonderzoek. Dit zal echter om ethische of om wetenschappelijke redenen niet altijd mogelijk zijn. Daarnaast moet ingezet worden op kwantitatieve in plaats van kwalitatieve beoordeling van proefdiervrije resultaten. Dat betekent dat resultaten niet alleen moeten worden beoordeeld op aan- of afwezigheid van toxiciteit of werkzaamheid, maar vooral op het begrijpen hoe deze resultaten tot stand zijn gekomen. Dit vereist kennis van mechanismen die leiden tot toxiciteit of die de werkzaamheid voorspellen.

Validatie van *in vitro* methoden behoeft ook verbetering¹⁵. Een interne validatie van de resultaten (interne controle) wordt in de regel wel gedaan binnen een laboratorium. Maar deze controle wordt lang niet altijd uitgebreid naar andere laboratoria – ook omdat verschillende laboratoria met verschillende Standard Operation Procedures (SOP's)

⁹ Ferreira GS et al. A standardised framework to identify optimal animal models for efficacy assessment in drug development. *PLoS One*. 2019 Jun 13;14(6):e0218014. doi: 10.1371/journal.pone.0218014. Erratum in: *PLoS One*. 2019 Jul 22;14(7):e0220325. PMID: 31194784; PMCID: PMC6563989.

¹⁰ Interspecies database, 3RS-Centre Utrecht Life Sciences. Beschikbaar via interspeciesinfo.com.

¹¹ Leenaars CH, et al. *Animal models for cystic fibrosis: A systematic search and mapping review of the literature - Part 1: genetic models*. *Lab Anim*. 2020 Aug;54(4):330-340. doi: 10.1177/0023677219868502.

¹² Leenaars CHC, et al. *Animal models for cystic fibrosis: A systematic search and mapping review of the literature - Part 2: nongenetic models*. *Lab Anim*. 2021. doi: 10.1177/00236772219906888.

¹³ Van Berlo D and Woutersen J. *Validation of in vitro methods; travelling a long, winding and bumpy road that is littered with deep holes*. TCDD Toxicologie, 2020 (1). Beschikbaar via [19_2001-TCDD-25.pdf \(toxicologie.nl\)](https://www.toxicologie.nl/va_2001-TCDD-25.pdf)

¹⁴ Piergiovanni M et al. *Standardisation needs for organ on chip devices*. *Lab Chip*. 2021 Jul 12. doi: 10.1039/d1lc00241d.

¹⁵ Batista LS et al. *Establishing the scientific validity of complex in vitro models*. EUR 30556 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-28410-9 (online), 978-92-76-28309-3 (print), doi 10.2760/60/376171 (online). 10.2760/60/399535 (print), KRC122394, [Establishing the scientific validity of complex in vitro models | EU Science Hub \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/establishing-the-scientific-validity-of-complex-in-vitro-models)

werken – noch wordt gewerkt volgens internationale richtlijnen. De Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO), een samenwerkingsverband tussen 37 landen waarbinnen afspraken worden gemaakt over onder andere geaccepteerde veiligheids- en werkzaamheidstesten, heeft twee richtlijnen uitgegeven over de validatie van *in vitro* methoden¹⁶. Deze richtlijn zijn bruikbaar voor zowel regulatorisch- als wetenschappelijk onderzoek, maar wordt nog onvoldoende gebruikt.

¹⁶ OECD, *Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP)*, OECD Series on Testing and Assessment, 2018. No. 286, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264304796-en>.
OECD, *Guidance Document for Describing Non-Guideline In Vitro Test Methods*, OECD Series on Testing and Assessment, 2017. No. 211, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264274730-en>.

Kansen en voorwaarden voor succesvolle inzet van parallelstudies

Onderzoekslijnen zijn steeds meer een samenspel van *in vitro* en *in vivo* onderzoek, vaak in multidisciplinaire samenwerkingen. Binnen met name het translationele onderzoek zijn *in vitro* benaderingen op basis van patiëntenmateriaal volledig ingebed, veelal als eerste stappen in een onderzoekslijn. Validatie van de uitkomsten vindt plaats door het vergelijken van de resultaten met verschillende modellen. Hoewel proefdiervrije methoden breed worden toegepast, is het moeilijk om binnen lopend (dierproef-)onderzoek over te stappen op compleet andere onderzoeksmethoden. In veel gevallen zijn er geen proefdiervrije mogelijkheden en als die er wel zijn kan het tijd en geld kosten die verder te ontwikkelen en te valideren. In de praktijk blijken deze stappen moeilijk te publiceren en is aanvullende training en/of opleiding nodig.

Parallelstudies kunnen de gelegenheid bieden om naast het gangbare proefdieronderzoek nieuwe – proefdiervrije – methoden mee te laten lopen. Zo wordt ervaring met proefdier-vrije systemen opgebouwd, komt er ruimte om de meerwaarde ervan te ontdekken, en kan er wederzijdse inspiratie ontstaan. Bovendien geeft dit richting aan en ruimte voor de doorontwikkeling van de nieuwe methoden, waardoor de acceptatie en brede inbedding ervan bevorderd wordt. Parallelstudies kunnen ook bijdragen aan het opbouwen van data met proefdiervrije methoden.

‘Verplichte’ dierproeven

Voor dierproeven om de veiligheid en/of werkzaamheid te testen van nieuwe producten die men op de markt wil brengen, zijn er een aantal toonaangevende Richtlijnen¹⁷, met lijsten van testen waarvan de data door de autoriteiten geaccepteerd worden. Deze richtlijnen volgen is de ‘snelweg’ naar toelating, maar leidt ook tot spanningsvelden. Afwijken van deze gebaande paden kan problemen opleveren in de goedkeuring.

Binnen het regulatoire domein wordt soms gesproken over verplichte dierproeven, terwijl er in principe alleen sprake is van informatievereisten. Richtlijnen bevatten geaccepteerde testen die die informatie opleveren. Een deel van die testen zijn dierproeven. Wereldwijd verschillen de informatie-vereisten, waardoor teststrategieën niet overal hetzelfde zijn. In Nederland verplicht de geneesmiddelenwet het College ter Beoordeling

¹⁷ Bijvoorbeeld [OECD Test Guidelines for Chemicals - OECD](#) en de International council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: www.ICH.org

van Geneesmiddelen (CBG) om bedrijven die een registratiedossier willen indienen aan te bieden dat ze vooraf een advies over teststrategieën kunnen inwinnen¹⁸. De indieners van een registratiedossier blijven verantwoordelijk voor het vaststellen van de teststrategie, dus het advies is vrijblijvend. Wordt het advies gevolgd, dan wordt de aanvraag sowieso in behandeling genomen. Vaak worden echter toch de geijkte paden het uitvoeren van geaccepteerde dierproeven – gevolgd, omdat dat de snelste wijze is om nieuwe middelen op de internationale markt te krijgen – zelfs als het advies concludeert dat bepaalde dierproeven onnodig zijn. Aan de andere kant zijn er ook bedrijven die sterk inzetten op proefdiervrije methoden en daarin juist vooroplopen. Samenwerken met netwerkpartners voor het verkennen van bijvoorbeeld proefdiervrije innovaties wordt erg gewaardeerd door bedrijven. Zo wordt ook de ontwikkeling richting proefdiervrije bewijsvoering gevolgd. De samenleving is verdeeld over de gevestigde modellen¹⁹. Dat kan ook meespelen bij de conservatieve houding binnen het validatieproces.

Modellen hebben beperkingen

Zowel proefdiermodellen als proefdiervrije modellen hebben hun beperkingen. Een gecombineerd gebruik van modellen vergroot de kans op complexe en nieuwe wetenschappelijke vragen. Ter illustratie een voorbeeld van COVID-19-onderzoek. Omdat SARS-CoV2, het coronavirus dat COVID-19 veroorzaakt, vooral via de luchtwegen binnenkomt, richt veel COVID-19-onderzoek zich op de luchtwegen. In proefdieren worden aspecten van COVID-19 gezien die bij de mens ook voorkomen. Toch zijn de resultaten uit deze onderzoeken met dierproeven vaak niet één op één vertaalbaar naar de patiënt, door verschillen in anatomie en het immuunsysteem. Longorganoïden gemaakt van humaan weefsel kunnen als proefdiervrije methode gebruikt worden voor het bestuderen van SARS-CoV2-infecties in longblaasjes, bijvoorbeeld voor de screening van middelen die het ontstaan van ziekte door het virus tegengaan, waarbij vooral longcellen die gevoelig zijn voor SARS-Cov2 belangrijk zijn. Maar deze organoïden zijn minder geschikt voor het bestuderen van de complexe interactie tussen verschillende typen longcellen of voor het bestuderen van mechanische stress op longblaasjes. Longblaasjes zijn nog moeilijk te kweken, omdat type-II-longcellen in kweek veranderen naar andere type cellen.

¹⁸ Wetenschappelijk en regulatorisch advies | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (cbg-meb.nl)

¹⁹ Schukken et al. *De Staat van het Dier. Beschouwingen en opinies over de verschuivende relatie tussen mens en dier in Nederland*. Raad voor dierenaangelegenheden, 2019. ISBN; 978-90-830457-0-2 E-ISBN; 978-90-830457-1-9; 37% van de mensen vindt dat het een illusie is dat we medicijnen kunnen ontwikkelen zonder dierproeven (tegenover 29% die dat totaal niet vindt). Een grote groep (34%) heeft geen mening.

Daarnaast missen organoïden bloedvatcellen en immuuncellen. Om een completer en fysiologisch relevant beeld te krijgen, wordt complementair gewerkt met plakjes vers longweefsel, 3D *in vitro* weefselkweek en long-op-chip-modellen. Het bestuderen van lange-termijn effecten van door COVID-19 veroorzaakte schade aan de longblaasjes, zoals littekenvorming, is echter ook met de combinatie van deze modellen nog niet goed mogelijk²⁰.

Acceptatie proefdiervrije methoden

Veel proefdiervrije innovaties zijn nu nog niet genoeg doorontwikkeld om ze in te kunnen zetten voor regulatoire validatiestudies^{21,22,23}. Enkele dierproefvrije methoden geven al wel genoeg informatie om deze binnen de bewijsvoering te accepteren. Dit zijn vooral de methoden met minder complexe eindpunten. In veel gevallen duurt het echter lang voordat een nieuwe methode geaccepteerd is. Voor de keuze van het meest relevante model in de toekomst is het belangrijk om data op te bouwen over mechanismen die leiden tot toxiciteit en werkzaamheid. Hoe meer informatie er beschikbaar is over de uitkomsten die verschillende stoffen, of categorieën van stoffen geven binnen een bepaald model, hoe duidelijker de waarde van dat model wordt voor veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen, en hoe beter te voorspellen wordt hoe verschillende chemische verbindingen zich zullen gedragen in de mens zonder tussenkomst van dierproeven. Onduidelijkheid over wanneer uitkomsten van testen vertrouwd en geaccepteerd worden, geeft onzekerheid. Het moet duidelijk worden welke criteria gehanteerd worden en wanneer er kwantitatief en kwalitatief voldoende data aangeleverd zijn. De focus moet daarom verschuiven van ‘geaccepteerde testen’ naar ‘geaccepteerde resultaten’.

²⁰ Kiener M, et al. Human-Based Advanced *in vitro* Approaches to Investigate Lung Fibrosis and Pulmonary Effects of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*, 2021 May 7;8:644678. doi: 10.3389/fmed.2021.644678. PMID: 34026781; PMCID: PMC8139419.

²¹ European Chemicals Agency. *Non-animal approaches - Current status of regulatory applicability under the REACH, CLP and Biocidal Products regulations*. ECHA-17/R/24/EN, 2017. Doi 10.2823/000784.

²² Batista Leite, S., et al. *Establishing the scientific validity of complex *in vitro* models*, EUR 30556 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-28409-3, doi:10.2760/399535, JRC122394.

²³ Kienhuis, A et al “*New Approach Methodologies*” in *de veiligheidsbeoordeling van consumentenproducten en voedsel*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2021, doi:10.21945/RIVM-2020-0093.

Doorontwikkeling proefdier vrije modellen

Het COVID-19-voorbeeld schetst de behoefte aan ruimte voor het verder ontwikkelen van nieuwe methoden, zodat deze breder toegepast en geaccepteerd kunnen worden. Zo zou doorontwikkeling van longorganoïden het mogelijk kunnen maken om longblaasjes en mechanische stress in longblaasjes *in vitro* te bestuderen. Daarmee wordt ook ruimte gecreëerd om de waarde van de proefdier vrije methode beter in kaart te brengen en ervaring op te doen met deze methoden. Dit geldt voor alle beloftevolle nieuwe methoden. Het is een proces van wetenschappelijke validatie en in een later stadium mogelijk ook regulatorische acceptatie. Er is onvoldoende subsidie beschikbaar voor financiering van deze doorontwikkeling van nieuwe modellen. Het gevolg is dat daardoor de doorontwikkeling van beloftevolle nieuwe modellen vertraagd wordt, en deze in de ‘Vallei des doods’ terecht dreigen te komen, terwijl investering in de doorontwikkeling van proefdier vrije methoden een positieve bijdrage zou leveren aan een bredere inbedding van proefdier vrije methoden in onderzoek.

Data delen

In databases van bedrijven en onderzoeksorganisaties zitten veel proefdier data, die gebruikt kunnen worden voor de vergelijking met resultaten van nieuwe testen, wat een reductie van het aantal dierproeven zou kunnen opleveren. Data en materiaal van dieren uit veiligheids- en werkzaamheidsstudies (bijvoorbeeld gefixeerde weefsels) moeten tenminste 10 jaar bewaard worden en zijn opvraagbaar. Een kanttekening is dat bedrijven een pragmatische aanpak hebben – werkt iets niet dan stopt het project – waardoor de data niet per se compleet zijn. Er wordt weinig geïnvesteerd in onderzoek naar waarom iets niet werkt. Om gebruik te kunnen maken van beschikbare data en materialen uit zowel proefdieronderzoek als uit proefdier vrije methoden, moet bekend zijn waar die data liggen. Beschikbaarheid en vindbaarheid van data moeten verbeteren²⁴. Vertrouwelijkheidsverklaringen, intellectuele eigendomsrechten en patenten kunnen obstakels zijn, maar deze zijn niet onoverkomelijk, omdat data ook geanonimiseerd en geblindeerd gebruikt kunnen worden. Behoud van eigenaarschap van data is ook onderdeel van het FAIR-principe (*Findable, Accessible, Interoperable, Reuseable*). Bij het beschikbaar en vindbaar maken van data van bedrijven wordt bij voorkeur aangesloten op reeds lopende initiatieven

²⁴ Taylor, K. “Recent Developments in Alternatives to Animal Testing”. In *Animal Experimentation: Working Towards a Paradigm Change*. Leiden, The Netherlands: Brill, 2019. doi: https://doi.org/10.1163/9789004391192_025

rond het delen van data, zoals de Personal Health Train-methode²⁵. Dat is een infrastructuur die het gebruik en hergebruik van data mogelijk maakt met als uitgangspunt het FAIR-principe. Daarnaast kan ook (verplichte) preregistratie van dierproeven²⁶ helpen om de vindbaarheid van data te vergroten.

Het delen van data moet voor een bedrijf zelf ook interessant zijn, want het beschikbaar maken van data kost tijd en menskracht, waar niet per definitie iets tegenover staat. Het vergt een cultuuromslag om de meerwaarde van het delen van data te gaan zien – bijvoorbeeld als een vorm van maatschappelijk verantwoord innoveren. Deze verandering kost tijd. Enkele bedrijven geven al wel informatie over aanwezige data.

Voor het opbouwen van ervaring met en vertrouwen in proefdiervrije methoden door bedrijven en autoriteiten kunnen parallelstudies behulpzaam zijn. De *European Medicine Agency (EMA)* heeft in 2016 al een *safe harbour* principe in een EU-richtlijn over acceptatie van 3V-testbenaderingen opgenomen²⁷, waardoor naast proefdierdata ook vertrouwelijk data vanuit proefdiervrije methoden gedeeld kunnen worden. Op die manier wordt “een besloten lerend platform gecreëerd en worden de krachten gebundeld”. Tot op heden is er van deze mogelijkheid niet vrijwillig gebruik gemaakt. Waarom is bij EMA niet bekend.

Open science

Het delen van data past binnen de actuele ontwikkelingen op het gebied van *Open Science*²⁸. Dit is de beweging die staat voor een meer open en participatieve onderzoekspraktijk waarbij publicaties, data, software en andere vormen van wetenschappelijke informatie in een zo vroeg mogelijk stadium gedeeld worden en voor hergebruik beschikbaar gesteld worden. De keuze voor het onderzoeksmodel bij de te beantwoorden onderzoeksvraag bepaalt in hoge mate de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van de uitkomsten, evenals de opzet en uitvoering van een studie en analyse van de resultaten. Openheid over zowel methoden als de resultaten is belangrijk voor het voorkomen van onnodige duplicatie van onderzoek, herhaling van onderzoek waar negatieve resultaten uit voortkomen en bias, en vergroot tevens de mogelijkheden voor parallelstudies met historische data en het

²⁵ Personal Health Train van GO FAIR. [Personal Health Train - GO FAIR \(go-fair.org\)](https://go-fair.org)

²⁶ [Preclinicaltrials.eu](https://preclinicaltrials.eu), international register of preclinical trial protocols. [Preclinical Trials](https://preclinicaltrials.eu)

²⁷ European Medicines Agency, *Guideline on the Principles of Regulatory Acceptance of 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) Testing Approaches* EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012 revised 24/02/2017, [Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs \(replacement, reduction, refinement\) testing approaches \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-on-the-principles-of-regulatory-acceptance-of-3rs-replacement-reduction-refinement-testing-approaches-europa_en.pdf)

²⁸ Nationaal Programma Open Science. [Wat is Open Science? | Open Science](https://www.npo.nl/wat-is-open-science)

uitvoeren van *syntheses of evidence*²⁹. Het publiceren van negatieve resultaten helpt ook de reproduceerbaarheid van onderzoek te verhogen. Hier valt ook voor proefdieronderzoek veel winst te behalen. Binnen ZonMw is budget beschikbaar voor het (*open access*) publiceren van negatieve resultaten³⁰.

Richtlijnen als PREPARE³¹ en ARRIVE³² geven handvatten voor de opzet, uitvoering en publicatie van dierexperimenten en dragen bij aan het open science-principe. De OESO ontwikkelt 'Beste Praktijken'³³, zoals de richtlijn over Goede *In Vitro* Methode- Praktijken (GIVMP)³⁴, die niet enkel binnen regulatorisch onderzoek toepasbaar zijn. Ook is er binnen ETPLAS een *e-learning* module beschikbaar over dit thema³⁵. Daarnaast worden binnen OESO en het European Chemicals Agency (ECHA) werkgroepen en discussiegroepen rond case studies georganiseerd. Daarmee dragen deze organisaties ook bij aan verbetering van de kwaliteit en acceptatie van proefdiervrije methoden in onderzoek.

ZonMw stelt inmiddels als subsidievoorwaarde dat alle onderzoeksdata openbaar worden gemaakt volgens de FAIR-principes en dat de resultaten open access worden gepubliceerd³⁶. Ook loopt er momenteel een pilot waarbij ZonMw bij het toekennen van subsidie verlangt dat essentiële informatie uit het studieprotocol van de dierproef voorafgaand aan het onderzoek in een toegankelijke database geregistreerd wordt (preregistratie) en dat de

²⁹ Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, 2016. [Handreiking Synthesis of Evidence in proefdieronderzoek | Brochure | Nationaal Comité advies dierproevenbeleid \(ncdierproevenbeleid.nl\)](#)

³⁰ ZonMw nieuws. Hoe kunnen we de transitie naar zo veel mogelijk proefdiervrij onderzoek versnellen? 19 februari 2020. [Hoe kunnen we de transitie naar zo veel mogelijk proefdiervrij onderzoek versnellen? - ZonMw](#)

³¹ Smith AJ, et al. PREPARE: *Guidelines for Planning Animal Research and Testing*. *Laboratory Animals*, 2017, doi: 10.1177/0023677217724823 [prepare_checklist_dutch.pdf \(norecopa.no\)](#)

³² Kilkeny C et al. *Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research*. *PloS Biology*, 2010; DOI: 10.1371/journal.pbio.1000412 [Dutch Translation | ARRIVE guidelines](#)

³³ OECD Environment, Health and Safety Publications, *Overview of Concepts and Available Guidance related to Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) Series on Testing and Assessment No. 329*, 2 October 2020. ENV/JM/MONO(2020)25. Beschikbaar via: [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2020\)25&docLanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2020)25&docLanguage=en)

³⁴ OECD, *Series on Testing and Assessment No. 286: Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVMP)*, 2018. ENV/JM/MONO(2018)19. Beschikbaar via <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm>

³⁵ EU-60. *Developing in vitro methods and approaches for scientific and regulatory use*, ETPLAS 2021. Beschikbaar via: [EU-60: Developing in vitro methods and approaches for scientific and regulatory use - Education and Training Platform for Laboratory Animal Science \(etplas.eu\)](#)

³⁶ ZonMw, *Pilot transparant proefdieronderzoek en FAIR data*, 2021. [Pilot transparant proefdieronderzoek_def.pdf \(ZonMw.nl\)](#)

resultaten worden gepubliceerd volgens ARRIVE³⁷. Gezondheidsfondsen zouden, gebruik makend van de leerpunten uit de pilot van ZonMw, ook criteria kunnen stellen aan subsidies voor dierproeven, zoals openheid over data en verplichte registratie van dierproeven in een landelijke of Europese database.

Diskwalificatie

Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt³⁸ stelt (art. 13.1) dat er geen dierproef meer uitgevoerd mag worden wanneer er een de proefdiervrije methode is waarmee hetzelfde beoogde doel bereikt kan worden en die erkend is op basis van EU-wetgeving. Een gevalideerde en erkende proefdiervrije methode zou dus tot EU-brede diskwalificatie van dierproeven voor datzelfde doel moeten leiden. In de praktijk is dat niet zo. Een diemodel komt niet zomaar in een Richtlijn, maar wordt er ook niet zomaar uit verwijderd. Dit komt doordat richtlijnen afspraken op wereldniveau weerspiegelen. Onder anderen Rusland, China en Japan accepteren geen nieuw ontwikkelde producten zonder proefdierdata. Nu komt een nieuwe proefdiervrije methode dus vaak naast de oude methoden in gebruik in plaats van dat het diemodel wordt gediskwalificeerd (zie voorbeeld: de 2-generatie-studie). Formele diskwalificatie van een diemodel op EU-niveau zal op korte termijn niet leiden tot een afname van het aantal dierproeven, maar het kan op langere termijn wel helpen om het vertrouwen van andere landen in proefdiervrije methoden te vergroten. Daarbij zouden deze diskwalificaties ook geagendeerd kunnen worden binnen *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

Het veranderen van de richtlijnen is een langdurend proces. De praktijk leert dat daarbij blijvende politiek-maatschappelijke druk noodzakelijk is³⁹. De *European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing* (EPAA)⁴⁰ zet zich hier ook voor in.

³⁷ Kilkenny C et al. *Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research*. PloS Biology, 2010; DOI: 10.1371/journal.pbio.1000412 [Dutch Translation | ARRIVE guidelines](#)

³⁸ European Commission. *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes*. Official Journal of the European Union 2010 Vol. L276 Issue L276 Pages 33-79. Beschikbaar via: [Richtlijn 2010/63/EU](#)

³⁹ Taylor, K. "Chapter 24 Recent Developments in Alternatives to Animal Testing". In *Animal Experimentation: Working Towards a Paradigm Change*. Leiden, The Netherlands: Brill, 2019. doi: https://doi.org/10.1163/9789004391192_025

⁴⁰ European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) [European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing](#)

Er is dus behoefte aan het diskwalificeren van diermodellen en aan lijsten van dierproeven die weinig voorspellende waarde hebben. Diskwalificatie van modellen moet doorwerken in de regelgeving, beleidsvorming, vergunningverlening voor proefdieronderzoek en bij het beschikbaar stellen van onderzoeksbudgetten. Een voorwaarde is dat mensen die hierbij betrokken zijn - rekening houdend met hun eigen rol - de ontwikkelingen op de voet volgen.

Voorbeeld

De 2-generatie-studie: voorbeeld van acceptatie van een proefdiervrij alternatief naast het 'oude model'

OESO test nummer 416: de twee-generatie reproductie-toxiciteitsstudie. Met deze test worden de effecten van een teststof op de voortplantingssystemen van mannen en vrouwen getest en op de groei en ontwikkeling van nakomelingen. De stof wordt gedurende de groei en ontwikkeling tot in de volwassen leeftijd toegediend, gedurende twee generaties om aan te tonen dat een stof geen effect heeft op de vruchtbaarheid, voortplanting en pre- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

OESO test nummer 443: de uitgebreide een-generatie reproductie-toxiciteitsstudie (EOGERT). Deze test volgt hetzelfde patroon als test nummer 416, behalve dat er in de meeste gevallen maar 1 generatie wordt meegenomen.

Het is aangetoond dat de een-generatie reproductie-toxiciteitsstudie in de overgrote meerderheid van studies de toxiciteit net zo goed voorspelt als de twee-generatie test. Het weglaten van de tweede generatie geeft een vermindering van dierproeven van ca. 40% binnen dit veld. Toch is de 1-generatiestudie als nieuwe methode toegevoegd en heeft deze de 2-generatiemethode niet vervangen.

Ontwikkelingen

Binnen regulatorisch onderzoek wordt ingezet op twee sporen: evolutie en revolutie^{41,42}. Evolutie is de verbetering van bestaande methoden met de dierproef als gouden standaard

⁴¹ Burgdorf T et al. *Workshop on the validation and regulatory acceptance of innovative 3R approaches in regulatory toxicology - Evolution versus revolution*. *Toxicol In Vitro*. 2019 Sep;59:1-11. doi: 10.1016/j.tiv.2019.03.039

⁴² Kienhuis, A et al "New Approach Methodologies" in de veiligheidsbeoordeling van consumentenproducten en voedsel. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2021, doi:[10.21945/RIVM-2020-0093](https://doi.org/10.21945/RIVM-2020-0093)

en de focus binnen de huidige wetgeving. Een voorbeeld is de parallelogram-aanpak waarbij de uitkomsten van verschillende modellen – bijvoorbeeld een *in vivo* rattenmodel versus een *in vitro* model van rattencellen versus een *in vitro* model van humane cellen – onderling vergeleken worden^{43, 44}. Een ander voorbeeld is de *backwards-validation* studie, waarbij voor een specifieke test gekeken wordt hoe het kan dat na alle positieve resultaten in dieren toch andere resultaten verkregen zijn in mensen. Dit levert aanpassing of diskwalificatie van de bestaande testen of modellen op, zodat de testen of modellen beter voorspellend worden.

De ‘revolutie’ binnen regulatorisch onderzoek begint vanaf de basis met de menselijke biologie als de gouden standaard en onafhankelijk van bestaande wetgeving. Er zijn diverse nationale en internationale initiatieven op dit vlak. *High-throughput analyses* – het gebruik van geautomatiseerde apparatuur om snel tot miljoenen monsters te testen op biologische activiteit in een modelorganisme, cellen, *pathways* of op moleculair niveau - worden ontwikkeld om nieuwe, chemische verbindingen en farmaca te screenen op toxiciteit en werkzaamheid⁴⁵. In deze fase van de ontwikkeling van die modellen wordt vaak niet uitsluitend met humaan materiaal gewerkt. Daarnaast wordt onderzocht welke *pathways* betrokken zijn bij ongewenste (negatieve) uitkomsten. De combinatie van deze kennis in een datasysteem leidt tot steeds betere voorspelbaarheid van de veiligheid, risico's en werkzaamheid van nieuwe stoffen en de selectie van een testbatterij die relevant is voor de risicobeoordeling ervan. Het recent gefinancierde *Virtual Human Platform* beoogt hieraan aan bijdrage te leveren⁴⁶.

Voor fundamenteel en toegepast onderzoek stimuleert en faciliteert het NCad het opstellen van streefbeelden⁴⁷, waarin een actuele stand van zaken van het gebruik van dierproeven

⁴³ Motwani HV et al. *Parallelogram based approach for in vivo dose estimation of genotoxic metabolites in humans with relevance to reduction of animal experiments*. Sci Rep. 2017 Dec 14;7(1):17560. doi: 10.1038/s41598-017-17692-5. PMID: 29242644; PMCID: PMC5730592.

⁴⁴ Knudsen GA et al. *Estimation of tetrabromobisphenol A (TBBPA) percutaneous uptake in humans using the parallelogram method*. Toxicol Appl Pharmacol. 2015 Dec 1;289(2):323-9. doi: 10.1016/j.taap.2015.09.012. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26387765; PMCID: PMC4651786.

⁴⁵ Thomas, RS et al. The US Federal Tox21 Program: A strategic and operational plan for continued leadership. ALTEX vol. 35,2, 2018: 163-168. doi:10.14573/altex.1803011

⁴⁶ Tinbergen, M. *Veiligheid van chemische stoffen en geneesmiddelen beoordelen zonder gebruik van proefdieren*. Website Universiteit Utrecht, 25 november 2020. Beschikbaar via: www.uu.nl/nieuws/veiligheid-van-chemische-stoffen-en-geneesmiddelen-beoordelen-zonder-gebruik-van-proefdieren

⁴⁷ Nationaal Comité advies dierproevenbeleid. Streefbeelden proefdiervrij onderzoek. Website NCad, 3 maart 2021. Beschikbaar via: [Streefbeelden proefdiervrij onderzoek | Publicatie | Nationaal Comité advies dierproevenbeleid \(ncadierproevenbeleid.nl\)](http://Streefbeelden%20proefdiervrij%20onderzoek%20|%20Publicatie%20|%20Nationaal%20Comit%C3%A9%20advies%20dierproevenbeleid%20(ncadierproevenbeleid.nl))

binnen dat onderzoeksveld wordt gegeven, en kansen gesignaleerd worden voor het verminderen van proefdiergebruik en de inzet van proefdiervrije methoden. Deze ontwikkelingen dragen uiteindelijk bij aan verfijning, vermindering en vervanging van dierproeven en het verhogen van de relevantie ervan. Een andere ontwikkeling zijn de Helpathons⁴⁸, van het rijksprogramma Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI). Deze creatieve workshops helpen om tot de beste onderzoeksmodellen voor het beantwoorden van onderzoeksvragen te komen, met als uitgangspunt proefdiervrije modellen. Voor het implementeren van goed gebruik van de ARRIVE-, PREPARE- en Goede *In Vitro* Methode- Praktijken (GIVMP)-richtlijnen alsmede het bijhouden van ontwikkelingen in proefdiervrije methoden, is voortdurende scholing inclusief accreditatie nodig, die ook doorwerkt in het curriculum van biomedische opleidingen.

Multidisciplinaire samenwerking en brede acceptatie

De multidisciplinaire community binnen veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek die werkt vanuit de menselijke biologie als gouden standaard moet groeien en de aanpak moet meer geharmoniseerd worden, zodat het niet blijft bij op zichzelf staande initiatieven die geen verbinding vormen. Ook hier is 'vertrouwen opbouwen' het sleutelwoord. Er moet aangetoond worden dat dit systeem werkt, bijvoorbeeld met casestudies. Daarna moet het werken vanuit de menselijke biologie als gouden standaard breed geaccepteerd raken en doorgevoerd worden op Europees niveau. Van daaruit wordt de stap richting wereldwijde acceptatie van proefdiervrije veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen mogelijk.

⁴⁸ Transitie Proefdiervrije Innovatie. TPI Helpathon. Beschikbaar via: [TPI Helpathon – Home](#)

Financiering parallelstudies

Zoals ook in de verkenning ‘Proefdiervrije innovaties voor de wetenschap’⁴⁹ is geconcludeerd, is een substantiële investering nodig om implementatie van proefdiervrije methoden te versnellen. Financiering van parallelstudies geeft onderzoekers tijd en ruimte om de voordelen en beperkingen van proefdiervrije modellen in kaart te brengen en het model – waar nodig – verder te ontwikkelen. Er worden data gegenereerd met de proefdiervrije methoden en de waarde van die data kan verkend worden. Op die manier wordt gewerkt aan een minder abrupte en toch versnelde overgang naar steeds meer proefdiervrij onderzoek. Financiering van parallelstudies moet dan ook niet gezien worden als financiering die ten koste gaat van ander onderzoek, maar als diepte-investering in kansrijke wetenschappelijk relevante en proefdiervrije methoden, met goede kans op betere vertaalbaarheid en daarmee kostenbesparing en besparing van onnodig leed bij dier en mens.

Aanpak

Bij een projectaanvraag met dierproeven kan gevraagd worden naar mogelijkheden om ook andere, proefdiervrije, modellen binnen de onderzoeksopzet te includeren. Blijken er kansrijke modellen te zijn, dan kan aanvullend een parallelstudie of een validatieonderzoek overwogen worden. De onderzoeker moet in de gelegenheid gesteld worden om die optie toe te voegen aan het aangevraagde onderzoek, waarvoor dan ook extra financiering beschikbaar wordt gesteld. Naast het financieren van ontwikkeling en validatie van een nieuwe methode in ‘eigen beheer’, kan het ook gaan om financiële ondersteuning voor het inrichten van een benodigde infrastructuur die onderzoekers in staat stelt om gebruik te maken van kernvoorzieningen voor de implementatie van nieuwe technieken (zoals die voor microscopie en imaging, flowcytometrie, *high throughput*-analyses, *in vitro* technologie, waaronder die voor de kweek van organoïden, *big data* opslag en analyse en genomics- en proteomics-faciliteiten). Denk bijvoorbeeld aan faciliteiten die al beschikbaar zijn, maar die vaak niet aan de vraag naar ondersteuning van projecten kunnen voldoen vanuit de basisformatie van de kernvoorziening. Dus er zou ook budget gereserveerd moeten worden voor het inhuren en trainen van gespecialiseerde mensen om aan een toenemende vraag te kunnen voldoen.

⁴⁹ ZonMw. *Proefdiervrije innovaties voor de wetenschap; versnellen en kansen verzilveren*. Website ZonMw 2021. Beschikbaar via: [Proefdiervrije innovaties voor de wetenschap - ZonMw](#)

Kansen signaleren en benutten

Het ontdekken van mogelijke andere proefdiervrije modellen kan ook ondersteund worden door het organiseren van Helpathons. Deze worden momenteel georganiseerd door TPI en TPI Utrecht (een werkgroep van de Universiteit Utrecht, het UMC Utrecht en de Hogeschool Utrecht), maar iedere onderzoeksinstituting zou natuurlijk kunnen streven naar ‘eigen’ Helpathons. Daarvoor moeten wel getrainde procesbegeleiders beschikbaar zijn, die de Helpathon-Masterclass⁵⁰ gevolgd hebben. Ook daar kan extra financiering voor ingesteld worden. Tevens zouden de streefbeelden – die door het NCad geëntameerd worden binnen de context van TPI – benut kunnen worden. Een streefbeeld bevat heldere en ambitieuze, maar realistische doelstellingen voor de transitie naar proefdiervrije methoden binnen een specifiek onderzoek-, of onderwijsgebied. Met behulp van gerichte financiering kan gevolg en vervolg gegeven worden aan de aanbevelingen die in het streefbeeld gedaan worden. Een streefbeeld is opgesteld door deskundigen en er is draagvlak binnen het betreffende domein. Dit zijn positieve incentives voor onderzoekfinanciers. Ook kan het uitvoeren van systematische reviews leiden tot het inzicht dat verdere dierproeven niet nodig zijn of dat de stap naar de mens een betere optie is⁵¹.

⁵⁰ Transitie Proefdiervrije innovatie. *Masterclass: learn to organize and facilitate your own helpathon*. Beschikbaar via: [MASTERCLASS: LEARN TO ORGANISE AND FACILITATE YOUR OWN HELPATHON - TPI Helpathon Online - Give a Day \(impactdays.co\)](#)

⁵¹ ZonMw. *Systematisch literatuuronderzoek vervangt, vermindert en verfijnt proefdieronderzoek*. Website ZonMw, 10 november 2020. Beschikbaar via: [Systematisch literatuuronderzoek vervangt, vermindert en verfijnt proefdieronderzoek - ZonMw](#)

Conclusie

Het woord ‘parallelstudies’ kan op vele manieren opgevat worden. In regulatorisch onderzoek zijn het studies waarin proefdiervrije alternatieven naast goedgekeurde proefdiermodellen meegenomen worden. Het doel van de parallelstudie – hier ook validatiestudie genoemd - is om aan te tonen dat het proefdiervrije model eenzelfde voorspelbaarheid geeft voor de veiligheid en werkzaamheid als het diermodel. Sinds een aantal jaren is ook een andere route ingezet, waarbij de humane situatie het uitgangspunt is en nieuwe manieren ontwikkeld worden voor veiligheids- en werkzaamheidsbeoordeling bij de mens. Deze benadering is gericht op het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van chemische stoffen en farmaca zonder het gebruik van proefdieren. Binnen translationeel en fundamenteel onderzoek worden parallelstudies verricht voor de optimalisatie en in-huis validatie van methoden, of als aanvulling op andere studies die verricht worden ter beantwoording van dezelfde vraagstelling. Parallelstudies zijn binnen deze domeinen al gemeengoed, wat echter niet betekent dat iedereen optimaal de kansen voor werken met proefdiervrije methoden benut.

Parallelstudies kunnen van betekenis zijn voor het verkennen van de mogelijkheden en het opbouwen van ervaring met en vertrouwen in nieuwe proefdiervrije methoden. Ook kunnen parallelstudies de doorontwikkeling van nieuwe modellen stimuleren. Binnen het financierings- en vergunningsverleningssysteem voor dierproeven alsmede het curriculum van biomedische opleidingen zou ook meer nadruk op scholing in ontwikkelingen rond proefdiervrije methoden, inclusief efficiënte zoekstrategieën, moeten komen.

Voor alle domeinen geldt dat validatie van nieuwe methoden moet voldoen aan de algemene uitgangspunten voor validatie: voorspelbaarheid, relevantie en reproduceerbaarheid moeten overeind blijven. Er is nog veel onduidelijkheid over de criteria waaraan nieuwe methoden moeten voldoen om voldoende vertrouwen te krijgen. Het gebrek aan data die zijn gegenereerd met proefdiervrije methoden speelt hierbij ook een rol. Voor het regulatorische domein speelt mee dat (nog) niet alle landen bereid zijn om proefdierstudies los te laten, waardoor proefdiervrije methoden in richtlijnen vaak naast de vertrouwde modellen gehandhaafd blijven. Dit staat echter op gespannen voet met de Europese Richtlijn EU/2010/63.

Financiering van parallelstudies kan bijdragen aan het verkennen van voordelen en beperkingen van proefdiervrije modellen, waarmee vertrouwen en ervaring opgebouwd worden. Ook bevordert financiering de verdere ontwikkeling van deze methoden en het genereren van proefdiervrije data. Dit kan bijdragen aan een versnelling van gebruik en acceptatie van proefdiervrije methoden. Via financiering kunnen publicatie- en registratie-eisen gesteld worden die bijdragen aan een goede kwaliteit van onderzoek en een grotere beschikbaarheid van data.

Adviezen

De adviesvraag luidde:

1. Inzicht bieden bij welke onderzoeksdomeinen en -soorten de inzet van parallelstudies op afzienbare termijn kan bijdragen aan de validatie van dierproefvrije alternatieve modellen.
2. Adviseren hoe de meerkosten die daarmee gemoeid zijn, zouden kunnen worden gefinancierd zonder dat dat ten koste gaat van ander onderzoek.

Al snel bleek dat de adviesvraag zoals gesteld moeilijk te beantwoorden was, omdat de begrippen 'parallelstudies' en 'validatie' voor verschillende uitleggen vatbaar zijn. Daarom heeft het NCad een brede insteek gekozen, die ingaat op hoe parallelstudies ingezet kunnen worden voor de versnelling van implementatie en acceptatie van een overstap naar proefdiervrije methoden en welke randvoorwaarden daarvoor nodig zijn. Bij de tweede vraag kan het NCad alleen uitspraken doen over de manier waarop financiering van parallelstudies kan bijdragen aan deze versnelling.

Adviezen aan de Minister van LNV

Onderzoek de mogelijkheden voor verplicht vroegtijdig overleg tussen indieners en beoordelaars/autoriteiten over teststrategieën, zodat deze voldoen aan de informatievereisten

Er is een paradigmaverandering nodig voor het wereldwijd veranderen van de informatie-eisen. Door indieners van een registratiedossier voor bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel of een nieuwe chemische verbinding te verplichten om wetenschappelijk advies over de te volgen teststrategie te vragen, wordt voorkomen dat blindgevaar wordt op de gangbare testen. Daarnaast wordt hiermee de opbouw van data met proefdiervrije methoden bevorderd, aangezien de autoriteiten de eersten zijn die proefdiervrije data ter beoordeling voorgelegd krijgen en precies weten welke van die testen voldoende informatie opleveren voor de beoordeling. Onderzoek in samenspraak met de relevante ministers of een dergelijke verplichting inpasbaar is in de huidige regelgeving.

Ga in gesprek met bedrijven over:

- de mogelijkheden om barrières te slechten die op dit moment het op grote schaal implementeren van proefdiervrije teststrategieën verhinderen,

- de mogelijkheden om de data die daarvoor in aanmerking komen *open acces* beschikbaar te stellen en
- de obstakels die verhinderen dat er gebruik wordt gemaakt van de optie om 3V-data naast reguliere testresultaten in te dienen bij EMA.

Voor bedrijven is het belangrijk dat er een prikkel aanwezig is die het inzetten op proefdier-vrije testen bevordert en dat barrières die dit verhinderen geslecht worden. Hier is onderzoek naar gedaan en er zijn in internationaal verband ook suggesties gedaan^{52,53}. Gebruik de resultaten hiervan om met de bedrijven in gesprek te gaan over de mogelijkheden om de barrières te slechten.

Ondanks dat de *safe harbour* optie sinds 2016 aanwezig is bij EMA, is er nog niet vrijwillig gebruik van gemaakt. Onbekend is waarom. Mogelijke redenen kunnen zijn dat er onvoldoende bekend is dat deze optie bestaat en dat 3V-methoden momenteel wellicht meer gezien worden als manier om middelen in het vroege ontwikkelingsstadium te screenen, dan als optie om deze methoden door te ontwikkelen om dierproeven te vervangen in het regulatoire proces. Omdat aanleveren van 3V-testresultaten zal bijdragen aan het opbouwen van vertrouwen in en ervaring met onder meer proefdier-vrije methoden, is het van belang bij bedrijven na te gaan wat er nodig is om het gebruik van deze optie te stimuleren.

Onderzoek mogelijkheden om bepaalde dierproeven te diskwalificeren

Binnen het regulatoire onderzoek worden nieuwe, proefdier-vrije methoden meestal toegevoegd aan de lijst met goedgekeurde testen binnen richtlijnen. Dat heeft te maken met de internationale reikwijdte van deze lijsten. Ook binnen het fundamenteel en translationeel onderzoek zijn er mogelijk proefdiermodellen en dierproeven die gediskwalificeerd kunnen worden. Maak daarbij gebruik van onderzoeksgegevens en suggesties die reeds gedaan zijn door andere organisaties, bijvoorbeeld:

- Het *European Partnership on Alternative Approaches to Animal testing* (EPAA)⁵⁴
- De inhoudelijke verkenning voor welke dierproeven diskwalificatie van toepassing kan zijn, die het NCad geagendeerd heeft,

Er zou binnen Europa aangedrongen moeten worden op de Implementatie van deze uitkomsten.

⁵² [Project Platform | Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs \(europa.eu\)](#)

⁵³ Marie-Jeanne W A Schiffelers (2016), ANIMAL TESTING, 3R MODELS AND REGULATORY ACCEPTANCE Technology Transition in a Risk-averse Context. Thesis, ISBN 978-90-393-6567-0; <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/334103/Schiffelers.pdf?sequence=1>.

⁵⁴ Europese Commissie, Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs – EPAA Alternative approaches to animal testing Project Platform. Website beschikbaar via: [Project Platform | Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs \(europa.eu\)](#).

Zorg voor goede scholingsactiviteiten op het gebied van proefdiervrije methoden voor personen die betrokken zijn bij de beoordeling van aanvragen voor een projectvergunning voor dierproeven

Instanties voor Dierenwelzijn (artikel 38 Richtlijn 2010/63/EU, Wet op de dierproeven art. 14c) “adviseren personeel over de toepassing van het voorschrift inzake vervanging, vermindering en verfijning en houdt het op de hoogte van de technische en wetenschappelijke ontwikkelingen inzake de toepassing van dit voorschrift”. Dierexperimentencommissies en de Centrale Commissie Dierproeven (Wet op de dierproeven art. 18) – moeten “deskundigheid bevatten op het gebied van wetenschapsgebieden en wetenschappelijke toepassingen waarvoor de dieren zullen worden gebruikt, met inbegrip van vervanging, vermindering en verfijning op betrokken gebieden”. Dit kan bevorderd worden door voortdurende nascholing in de vorm van leven-lang-leren.

Voor diervverzorgers, biotechnici en onderzoekers die met proefdieren werken is er al een handreiking in dit kader⁵⁵. De noodzaak tot nascholing geldt uiteraard geldt ook voor leden van Instanties voor Dierenwelzijn. Een en ander wordt nu uitgewerkt door het veld, inclusief de borging van bekwaamheden en een daarbij passend registratiesysteem met periodiek te behalen punten, dat vergelijkbaar is met het registratiesysteem binnen de medische wereld.

Leden van Dierexperimentencommissies en de Centrale Commissie Dierproeven zouden binnen deze nascholing op hun expertisegebied bijvoorbeeld een bepaald aantal punten moeten halen om als lid aan te mogen blijven. Daarvoor is centrale coördinatie en financiële ondersteuning nodig.

Adviezen aan financiers (zowel overheid als publiek-privaat)

Schep ruimte voor een hybride benadering door extra financiering

Er is binnen zowel regulatorisch, fundamenteel en translationeel onderzoek behoefte aan ruimte voor creativiteit zonder dat de uitkomst ook direct een translationele toepassing heeft. Door onderzoekers de mogelijkheid te bieden om (veelbelovende) proefdiervrije methoden toe te voegen aan het aangevraagde onderzoek met dierproeven ontstaat een hybride benadering van zowel dierproeven als ruimte voor verdere ontwikkeling en kwalificatie van proefdiervrije methoden. Hierbij zou multidisciplinaire samenwerking ook gestimuleerd moeten worden. Een vooraf vast te stellen deel van de te verlenen onderzoek-

⁵⁵ 3Rs-Center ULS, IVD-Platform en NCad. *Handreiking voor een Leven Lang Leren in het dierexperimenteel onderzoek*. 2019. Beschikbaar via: [Leven lang Leren | Brochure | Nationaal Comité advies dierproevenbeleid \(ncadierproevenbeleid.nl\)](#)

subsidie zou onder voorwaarden beschikbaar moeten worden gesteld voor dit doel. Hier zou ook extra financiering voor vrijgemaakt moeten worden.

Benut streefbeelden om kansrijke initiatieven te identificeren

De hybride benadering kan gerichter worden ingezet door het benutten van binnen streefbeelden⁵⁶ geïdentificeerde kansrijke ontwikkelingen. Er zijn op dit moment meerdere streefbeelden in ontwikkeling. Deze bevatten handvatten voor kansrijke ontwikkelingen binnen een onderzoeksveld, waar met budgetten op ingesprongen kan worden. Gezien de wijze van totstandkoming van de streefbeelden kunnen de daarin gepresenteerde zienswijzen en kansen rekenen op draagvlak binnen het betreffende onderzoeksgebied. Dit helpt subsidieverstrekkers bij het maken van keuzes en het aanbrengen van focus in de subsidieprogramma's.

Investeer in de doorontwikkeling van veelbelovende proefdiervrije methoden

In het huidige subsidiebeleid wordt vaak alleen de ontwikkeling van nieuwe innovatieve methoden ondersteund. De vervolgstappen die nodig zijn voor acceptatie en implementatie van de methoden zijn echter vaak het kind van de rekening. Er is grote behoefte aan het doorontwikkelen van veelbelovende proefdiervrije modellen, zodat die breder ingezet kunnen worden. Dus: ruimte voor het overbruggen van de bekende 'Vallei des doods'⁵⁷ bij innovatieve ontwikkelingen. Dit zou kunnen door gefaseerd financiering te geven. In de eerste fase wordt bijvoorbeeld het ontwikkelen van een nieuw proefdiervrij model gefinancierd. In de volgende fase wordt onder voorwaarden geïnvesteerd in de doorontwikkeling en kwalificatie van modellen uit de eerste fase die veelbelovend zijn.

Stel voorwaarden met betrekking tot preregistratie van onderzoek en het publiceren van de resultaten volgens de ARRIVE 2.0-richtlijn

De implementatie van preregistratie c.q. het gebruik van *preregistered reports* en de ARRIVE 2.0-richtlijn dragen bij aan een verhoging van de kwaliteit van dierproeven en publicaties, waarmee direct ook de reproduceerbaarheid en de waarde van de onderzoeksresultaten vergroot wordt. Met preregistratie van dierproeven wordt openheid over dierproeven gestimuleerd, wordt de druk om de resultaten – inclusief negatieve – beschikbaar te maken

⁵⁶ Nationaal Comité advies dierproevenbeleid. *NCad helpt bij het starten van streefbeelden proefdiervrij onderzoek*. Website NCad, 26 november 2019. Beschikbaar via: [NCad helpt bij het starten van streefbeelden proefdiervrij onderzoek | Nieuwsbericht | Nationaal Comité advies dierproevenbeleid \(ncadierproevenbeleid.nl\)](#)

⁵⁷ De 'Vallei des doods' is het gat dat bestaat tussen conceptontwikkeling en de implementatie ervan. Op die manier stranden veel innovaties.

groter, en wordt de publicatiebias die er nu bestaat, verminderd. Momenteel loopt er binnen ZonMw een pilot⁵⁸ waarin preregistratie en het publiceren volgens de ARRIVE 2.0-richtlijn als voorwaarde voor subsidies worden gesteld. Met deze pilot wordt primair beoogd praktische implicaties, waaronder de mogelijke extra administratieve belasting voor de subsidieverlener, onderzoeker en uitgevers van wetenschappelijke tijdschriften te verkennen. Zodra de pilot afgerond is en er inzicht is in de praktische implicaties en mogelijke oplossingen daarvoor en de resultaten het rechtvaardigen zouden fondsen deze voorwaarden moeten overnemen, zodat preregistratie en publicatie volgens de ARRIVE 2.0-richtlijn de norm worden. Het gebruik van *preregistered reports* zou hierbij als alternatief voor preregistratie geaccepteerd moeten worden. Overigens zou dit alles ook op dierproefvrije methoden van toepassing moeten zijn.

Adviezen aan onderwijsinstellingen, onderzoeksinstituten en bedrijven

Zorg voor goede scholing van medewerkers betrokken bij opzet en uitvoering van dierproeven op het gebied van proefdiervrije methoden

Om optimaal gebruik van beschikbare en binnen het betreffende onderzoek van toepassing zijnde proefdiervrije onderzoeksmethoden te stimuleren, is kennis van de beschikbare modellen en de mogelijke toepassingen ervan nodig. Het huidige curriculum van biomedische opleidingen moet ook geactualiseerd worden met de nieuwe ontwikkelingen. Invulling van 'een Leven Lang Leren' waarbij onderzoekers en leden van Instanties voor Dierenwelzijn voortdurend werken aan het actueel houden van kennis over de ontwikkelingen die er op het gebied van proefdiervrije methoden zijn, is gewenst. Er worden al basiseisen gesteld voor het mogen werken met proefdieren; de cursus Proefdierkunde (volgens artikel 9 van de wet op de dierproeven) voorziet daarin. Echter, actuele kennis over proefdiervrije methoden, *synthesis of evidence* en de richtlijnen voor verantwoord experimenteel ontwerp en gebruik van proefdieren moeten meer nadruk krijgen. De Instanties voor Dierenwelzijn moeten erop toezien dat richtlijnen zoals ARRIVE en PREPARE algemeen bekend zijn, en het gebruik ervan actief stimuleren. Hierbij kan ook gebruik worden gemaakt van al beschikbare onderwijsmaterialen, zoals die van ETPLAS. Het is van groot belang dat instellingsvergunninghouders hun medewerkers die betrokken zijn bij de opzet en uitvoering van

⁵⁸ ZonMw. ZonMw zet in op meer transparantie van dierproeven en evalueert eigen Open Science beleid. Website ZonMw, 30 november 2020. Beschikbaar via: [ZonMw zet in op meer transparantie van dierproeven en evalueert eigen Open Science beleid - ZonMw](#)

dierproeven, inclusief de leden van de Instanties voor Dierenwelzijn ruimte bieden om deel te nemen aan Leven Lang Leren activiteiten. De overkoepelende organisatie DALAS⁵⁹ werkt al aan een actuele lijst met beschikbare cursussen en trainingen. Daar zou bij aangesloten kunnen worden. Tevens zou daar een accreditatiesysteem aan gekoppeld kunnen worden. In Nederland en in andere landen bestaan er al diverse accreditatiesystemen in de humane gezondheidszorg, de diergeneeskunde en het proefdierkundige veld. De ervaringen uit deze systemen kunnen gebruikt worden voor het opzetten van een systeem zoals hier voorgesteld.

Daarnaast moet er ruimte zijn om parallel aan een dierproef te experimenteren met proefdiervrije methoden, wanneer daar kansen liggen. Dit soort parallelstudies kunnen op een positieve manier een nieuwe benadering van onderzoeksvragen stimuleren. Specifieke vragen kunnen geadresseerd worden in Helpathons, die ook lokaal georganiseerd zouden kunnen worden, zoals TPI Utrecht al doet. Op die manier wordt vanuit de onderzoeksvraag gezocht naar het optimale model.

⁵⁹ Dutch Association for Laboratory Animal Science (DALAS). Beschikbaar via: [Home - DALAS](#)

Dankwoord

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 en organisaties:

Anne Kienhuis (RIVM), Marcel ter Veld (Innoser ten tijde van consultatie, nu werkzaam bij WUR), Jurriaan Mes (WUR), Andries van Meer (TU Twente), Pieter Hiemstra (LUMC), Jeffrey Beekman (UMC Utrecht), Roger Adan (UMC Utrecht), Veerle Melotte (Universiteit Maastricht/ Erasmus UMC), Ed Eringa (Amsterdam UMC), Erica van Oort (ZonMw ten tijde van consultatie, nu werkzaam bij TPI), Saskia Aan (Proefdiervrij), Jeffrey Bajramovic (BPRC), Wouter Dhert (UU), Merel Ritskes (Radboud Universiteit), Joao Barosso (JRC-ECVAM), Hans Ovelgönne (CBG), EMA.

Mogelijk conflicterende belangen:

Wim de Leeuw is vanuit het NCad nauw betrokken geweest bij de opstelling van dit advies. Hij is sinds 2019 lid van het *Steering Committee* van preclinicaltrials.eu.

Deze rapportage is een uitgave van:

**Nationaal Comité advies
dierproevenbeleid**

Postbus 93118 | 2509 AC Den Haag

T: 0800-7890789 (gratis)

E: NCad@minlnv.nl

november 2021