



Samen staan we sterk!

Samen staan

Bundeling van de 3V-krachten op het internationale speelveld

we sterk!



Samen staan we sterk!

Bundeling van de 3V-krachten op het internationale speelveld

NKCA Briefrapport 100253002

Colofon

© NKCA 2014

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor Dierproeven (NKCA), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Sophie Deleu, NKCA
Arnoud Akkermans, RIVM

Contact:
Sophie Deleu, NKCA
Sophie.deleu@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie Economische Zaken

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave – 3

Samenvatting – 5

Summary – 7

1 Inleiding – 9

2 Waarom prioriteiten? – 11

3 Vooraf over validatie – 13

4 Nationale activiteiten met internationale impact – 15

4.1 Kansrijke activiteiten m.b.t. fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten – 15

4.2 Kansrijke activiteiten m.b.t. fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen – 15

4.3 Kansrijke activiteiten m.b.t. humane risicobeoordeling van chemische stoffen – 15

4.4 Kansrijke activiteiten m.b.t. toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen (waaronder sera en vaccins) – 15

4.5 Generieke interventies – 16

5 Workshop 'nationale prioriteiten op het internationale speelveld' – 17

5.1 De wetenschappelijke vraag centraal – 17

5.2 Educatie en training – 18

5.3 Neurofarmaca, biologicals en primaten – 18

5.4 Toegepast onderzoek naar de vertaling van *modes of action* – 18

5.5 Consistency benadering voor de vrijgifte van vaccins – 19

6 Aanbevelingen voor het vervolg – 21

Bijlage 1: Verklaring gebruikte afkortingen van nationale organisaties – 23

Bijlage 2: Verklaring gebruikte afkortingen van internationale organisaties – 27

Bijlage 3: Dankwoord – 31

Samenvatting

De bevordering van de toepassing van 3V-methoden (methoden die dierproeven kunnen vervangen, verminderen of verfijnen) vraagt om samenwerking op het internationale speelveld. Vrijwel alle stappen in het proces van ontwikkeling tot (regulatoire) acceptatie en implementatie van nieuwe methoden kennen namelijk een internationale dimensie. De impact van Nederlandse instellingen, bedrijven en maatschappelijke organisaties die zich sterk maken voor de bevordering van de 3V's kan worden vergroot door betere bundeling van kennis en kunde op dit vlak. Maar gezien de diversiteit aan kansrijke innovaties en professionele netwerken die een rol zouden kunnen spelen, is het wel nodig om focus aan te brengen. Het NKCA en het RIVM hebben in opdracht van het ministerie van Economische Zaken een workshop georganiseerd om een top 5 aan prioriteiten te stellen, waarbij nationale samenwerking op het internationale speelveld veel op zou kunnen leveren voor de 3V's. Daarbij is voortgebouwd op de programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven, waarin reeds een aantal kansrijke (onderzoeks)domeinen was gedefinieerd.

De workshop heeft de volgende top 5 opgeleverd:

1. De wetenschappelijke vraag centraal
Wetenschappers zouden een grote bijdrage kunnen leveren aan de innovatie op 3V-gebied door bij de beantwoording van de wetenschappelijke vraag automatisch te kijken naar de nieuwste 3V-methoden die geheel dan wel deels vervangend kunnen worden ingezet. Het doel hiervan is enerzijds het verminderen van proefdiergebruik waar mogelijk, anderzijds het vergaren van meer relevante biomedische kennis per dier.
2. Onderwijs en training
Aangezien het wetenschappelijk onderzoek per definitie internationaal van karakter is moet door middel van internationale samenwerking op het vlak van onderwijs en training worden bevorderd dat onderzoekers wereldwijd – maar in elk geval in Europa – op dezelfde wijze streven naar de toepassing van de 3V's. Dit komt het delen van onderzoeksvragen en -resultaten ten goede.
3. Neurofarmaca, biologicals en primaten
Binnen het kansrijke domein 'fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen' dient met voorrang op internationaal niveau te worden gewerkt aan de inzet van 3V-methoden voor onderzoek naar neurofarmaca, biologicals en het gebruik van primaten in dit kader. Voor deze categorie onderzoek is er, gezien de huidige beschikbare onderzoeksmethoden, grote behoefte aan beter voorspellende, (deels) proefdiervrije methoden.
4. Toegepast onderzoek naar de vertaling van *modes of action*
Binnen de toxicologie wordt steeds meer op het niveau van organismen, organen, cellen en moleculen gekeken naar mechanismen die leiden tot schade (toxiciteit). Onderzoek naar de vertaling van deze *modes of action* leert ons veel over de werkelijke gevaren van blootstelling en de oorzaken/mechanismen daarachter. Dit type toegepast onderzoek is zowel relevant voor de verbetering van de kwaliteit van de risicobeoordeling van chemische stoffen en de veiligheidsbeoordeling van geneesmiddelen, als voor de vervanging en vermindering van dierproeven.
5. Consistency benadering voor de vrijgifte van vaccins
Elke geproduceerde partij (batch) vaccins dient op kwaliteit te worden beoordeeld voordat het wordt vrijgegeven voor toelating op de markt.

Dierproeven worden in dit verband gedaan om de veiligheid en werkzaamheid te testen. In de komende jaren vindt er een fundamentele omslag plaats waarbij niet meer automatisch voor iedere partij vaccins dierproeven worden gedaan, maar de kwaliteit van een partij vaccin gerelateerd wordt aan een voorgaande partij die op basis van uitvoerig onderzoek bewezen heeft veilig en werkzaam te zijn (*consistency* benadering). Nederland is gezaghebbend in toegepast onderzoek en ontwikkeling van 3V-methoden om de veiligheid van vaccins te waarborgen conform de *consistency* benadering en kan een rol spelen in de internationale acceptatie.

Na de vaststelling van deze top 5 kan per prioriteit een plan van aanpak worden gemaakt om de internationale impact van de Nederlandse inspanningen te maximaliseren. In de workshop is geïnventariseerd welke organisaties en instellingen in elk geval zouden moeten worden betrokken bij de uitwerking van deze plannen. Verder moet een natuurlijke trekker per prioriteit bereid worden gevonden de leiding te nemen bij het tot stand brengen van (nationale) samenwerking. Verder zal het Nationaal Comité in oprichting een gezaghebbende rol krijgen bij het samenbrengen van de relevante partijen. Daarnaast is het belangrijk maatschappelijke organisaties te betrekken bij de plannen, omdat zij ook deel uitmaken van de internationale netwerken en de Nederlandse boodschap kracht bij kunnen zetten.

Summary

Advancing the application of 3R methods (methods to replace, reduce and refining animal experiments) requires international cooperation. Just about every step from development to regulatory acceptance and implementation of new methods has an international dimension. Dutch organisations, companies and social organisations that promote and advance the application of 3Rs can strengthen their impact by combining their knowledge and skills in this area. However, in the light of the diversity of promising innovations and professional networks that can play a role, it is essential to create focus. NKCA and RIVM were commissioned by the Dutch Ministry of Economic Affairs to organise a workshop to define five top priorities, in which national cooperation can contribute to advancing the development and application of the 3Rs in the international arena. The workshop built on the programming study Alternatives to Animal Experiments which identified a number of promising research areas.

The workshop defined the following top five priorities:

1. Focus on the scientific issue
Scientists can make a major contribution to innovation in the 3Rs by considering and examining the latest of these methods to use, either wholly or partly, in their research focusing on reducing animal experiments wherever possible, and on collecting more biomedical data per animal.
2. Education and training
As scientific research is by definition international in character, international cooperation in education and training is essential to stimulate researchers worldwide – and certainly in Europe – to apply the 3Rs in their research, because they share the same values and principles with regard to the use of laboratory animals.
3. Neuropharmaceuticals, biologicals and primates
In the promising areas of fundamental research on the development of pharmaceuticals, priority at international level needs to be given to using 3R methods in research on neuropharmaceuticals, biologicals and the use of primates in this context. For this type of research, there is a great need for improved predictive methods that do not require the use of laboratory animals.
4. Applied research on translating modes of action
In toxicology, more attention is being given to investigations at the level of organism, organ, cell and molecule on mechanisms that lead to toxicity. Research on translating these modes of action provides knowledge and insight into the dangers of exposure and the underlying causes and mechanisms. This type of applied research is essential for improving the quality of risk assessment of chemical substances and safety assessment of pharmaceuticals, and in leading the way to replacing and reducing animal experiments.
5. Consistency approach in vaccine release
The quality of each vaccine batch has to be assessed before market release, and this is done by means of animal experiments to test vaccine

safety and efficacy. In the future, a fundamental shift will be made from automatically testing vaccine batches on laboratory animals to assessing a vaccine batch against a previous batch for which the safety and efficacy has been established (consistency approach). The Netherlands is leading the way in applied research and in the development of 3R methods to safeguard vaccines conforming to the consistency approach and can play a role in international acceptance.

After establishing these top five priorities, a plan of approach should be made to maximise the international impact of work on the 3Rs in the Netherlands. The workshop made an inventory of organisations and institutions that need to be involved in preparing these plans. Further, an organisation or a research group needs to be identified for each priority take the lead in strengthening national cooperation. The National Committee to be set up can take a leading role in bringing parties together. In addition, social organisations need to be involved in the planning because they are also part of the international network and can add strength to the Dutch message.

1 Inleiding

Zoals zo vaak met activiteiten die alleen in ketenverband succesvol kunnen worden opgepakt is er in professionele 3V-kringen sprake van goede, doch versnipperde inzet op het internationale speelveld. Deskundigen, beleidmakers en toezichthouders die zitting hebben in comités, panels, commissies en stakeholdergroepen hebben te weinig weet van elkaars pogingen om 3V-alternatieven wereldkundig te maken, te valideren en te accepteren, bijvoorbeeld door middel van opname in regelgeving inzake de veiligheid van producten. Daardoor komt er ondanks goede intenties en kansrijke initiatieven te weinig terecht van een strategische, gezamenlijke aanpak met het oog op de toepassing van 3V-methoden.

Het NKCA heeft tot taak de nationale inzet voor de vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven in internationale gremia beter af te (doen) stemmen om hierin verbetering te brengen. Mogelijk moet er meer gebeuren dan afstemming alleen. Er worden veel nieuwe methoden 'geboren' in de kraamkamer van het fundamenteel onderzoek. Maar er is meestal niemand die de zorg voor de pasgeborene voor zijn rekening neemt, laat staan begeleidt tot volwassene. Niettemin moeten er nog vele stappen worden gezet vanaf ontwikkeling tot toepassing in de praktijk. Wellicht moeten we 'makelaars' vinden die een model begeleiden van de ene stap naar de volgende (van ontwikkeling naar validatie, van validatie naar acceptatie, van acceptatie naar daadwerkelijke toepassing etc.).

2 Waarom prioriteiten?

Afstemming van de Nederlandse inzet in internationale gremia is complex. Het streven naar de toepassing van 3V-alternatieven doet zich in verschillende vakgebieden voor. Professionals (onderzoekers, beleidmakers en beoordelaars) spreken niet altijd dezelfde taal en ketenpartners weten vaak niet eens van elkaars bestaan af. In de Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven is mede om deze reden gepleit voor een gerichte aanpak per kansrijk toepassingsgebied. Het lijkt logisch dezelfde prioritering aan te houden voor het afstemmen en bundelen van de nationale inzet in internationale gremia¹. De inspanningen lonen het beste in deze gebieden:

- Fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten
- Fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen
- Toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, waaronder sera en vaccins
- Toegepast onderzoek naar de humane risicobeoordeling van chemische stoffen

Deze vier domeinen kennen allemaal een verschillende internationale context, hoewel er zeker ook dwarsverbanden zijn. Zo gaat onderzoek naar de oorzaak van een ziekte vaak hand in hand met onderzoek naar een mogelijk geneesmiddel. En ook tussen veiligheidsonderzoek met betrekking tot medische producten en humane risicobeoordeling ten behoeve van consumentenveiligheid zijn veel inhoudelijke bruggen te slaan.

Ondanks deze dwarsverbanden kan men echter niet volstaan met een generieke aanpak, want elke internationale context kent - naast een eigen specialistische inhoud - een eigen cultuur en wijze van omgaan met elkaar en met (proef)dieren. Ook zijn op de verschillende vakgebieden verschillende landen actief. Het maakt dus uit wie de doorslag moet geven met betrekking tot acceptatie van een alternatieve testmethode. Van belang is derhalve om deze internationale context per toepassingsgebied goed in beeld te hebben alvorens te kiezen voor een gezamenlijke Nederlandse inzet.

Verder is het nuttig om van te voren te bedenken welk doel kan worden bereikt met een bepaalde strategie. Wil men bijvoorbeeld in een fundamenteel domein resultaten boeken dan is het stimuleren van gezamenlijke wetenschappelijke publicaties een zinvolle exercitie. En in de toegepaste domeinen is het belangrijk om regelgevende instanties en het bedrijfsleven mee te hebben en bijvoorbeeld aandacht te schenken aan valorisatie².

¹ In de programmeringsstudie is namelijk een domein reeds als 'kansrijk voor de 3V's' aangemerkt als er op dit gebied reeds sprake is van een sterke onderzoekstraditie in Nederland mét een grote internationale spin off (in aanvulling op de mogelijkheden voor de vervanging, vermindering en verfijning).

² Met valorisatie wordt hier bedoeld: het proces dat kennis omzet naar commercieel haalbare producten, processen of diensten (geld).

3 Vooraf over validatie

Validatie³ wordt vaak in één adem genoemd met internationale afstemming omdat dit proces bekend staat als internationaal, duur en stroperig. Het is inmiddels zelfs een besmet begrip dat vaker wel dan niet wordt gebruikt om de toepassing van 3V-methoden te blokkeren.

Internationale afstemming moet dus niet worden gefocust op de validatie van (vervangende) 3V-alternatieven, afgezet tegen bestaande diertesten (de 'gouden standaard'). Het heeft geen zin met veel moeite een test te laten valideren, die niet zal worden geaccepteerd, of waar geen gebruiker⁴ op zit te wachten.

Evaluatie op bruikbaarheid in het regulatoire beslissingstraject wordt van minstens zo groot belang geacht als de technische validatie⁵. Daarom is het belangrijk de behoefte aan toepasbare 3V-alternatieven, alsmede de acceptatie in bepaalde toepassingsgebieden vroegtijdig af te stemmen, bijvoorbeeld in netwerken als Parere⁶. Deze activiteit zou het beste kunnen worden omschreven als *assessment of fitness for use*.

Verder is validatie een breed begrip dat niet in elke context dezelfde betekenis heeft⁷. Ook is validatie niet in alle gevallen nodig voor de succesvolle toepassing van een 3V-alternatief. Een strategische benadering van een bepaalde wetenschappelijke vraagstelling kan inhouden dat men simpelweg afziet van een dierproef om de vraag te beantwoorden. De methode die wel gehanteerd wordt, moet dan weliswaar wetenschappelijk valide zijn, maar hoeft niet te worden afgezet tegen een dierproef. Aldus beschouwd gaat het daarbij meer om het nadenken over een goede onderzoeksopzet met inachtneming van de laatste stand der wetenschap en techniek.

Met het streven naar validatie ten opzichte van de diertest in het bijzonder bestaat dus het gevaar dat de inspanningen erg verdund raken en niet leiden tot toepassing. In dit document wordt derhalve alleen van validatie gesproken als het een noodzakelijke stap is naar de toepassing van een bepaald 3V-alternatief in een afgebakende setting.

Het is belangrijk om in de specifieke strategie aandacht te schenken aan validatie als het een *noodzakelijke stap* is naar de toepassing van een bepaald 3V-alternatief. Zo ja, dan moet worden bepaald welke instanties in welke volgorde de zegen moeten geven, wie daar aan de touwtjes trekken en of er Nederlanders zijn die hierop gerichte invloed kunnen uitoefenen. In zijn algemeenheid verdient het aanbeveling alle relevante stakeholders zo vroeg mogelijk in dit proces te betrekken. Om alle noodzakelijke stappen van ontwikkeling tot en met validatie succesvol te doorlopen, is coördinatie van begin tot eind van het proces van groot belang.

³ Validatie van een testsysteem is primair een analyse om de precisie en juistheid van het testsysteem vast te stellen; in bepaalde gevallen onder meer door deze te vergelijken met een klassieke test die dezelfde parameters bepaalt.

⁴ Met de gebruikers worden zowel regelgevers en beoordelaars bedoeld, als de bedrijven die de testen daadwerkelijk (moeten) uitvoeren.

⁵ Dit belang verschilt overigens per toepassingsgebied (bijvoorbeeld in het kader van de veiligheidsbeoordeling of de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen)

⁶ Het Parere (*preliminary assessment of regulatory relevance*) netwerk bij JRC ECVAM heeft tot doel om de regulatoire relevantie van 3V-alternatieven vast te stellen alvorens het validatietraject wordt gestart. Alle lidstaten zijn hierin vertegenwoordigd.

⁷ ECVAM doet bijvoorbeeld een technische validatie, maar er is momenteel een stroming die zich uitspreekt voor mechanistische validatie (inhoudelijke uitleg voert te ver voor dit document).

4 Nationale activiteiten met internationale impact

Van welke nationale activiteiten verwachten we dat ze internationale impact kunnen hebben? Dit staat globaal omschreven in *Netherlands perspectives on 3R alternatives to Animal Experiments*⁸, een Engelstalige samenvatting van de programmeringsstudie. Per prioritair kennisdomein komt het op het volgende neer.

4.1 **Kansrijke activiteiten m.b.t. fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten**

Toonaangevende Nederlandse onderzoeksinstituten halen steeds meer informatie uit een dierexperiment door middel van de ontwikkeling en toepassing van moderne analyse- en beeldvormende technieken en betere multidisciplinaire samenwerking op dit vlak. Het gebruik van ontwikkelingen die zich voordoen op het vlak van de -omics, systeembioïologie en de biomarkers wordt continu verbeterd. Er wordt steeds beter samengewerkt om het stamcelonderzoek in te zetten binnen 3V-bevorderende teststrategieën.

4.2 **Kansrijke activiteiten m.b.t. fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen**

Mede dankzij de sterke universitair medische centra (UMC's) in Nederland zijn er sterke dwarsverbanden tussen fundamenteel onderzoek en de kliniek als het gaat om de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Een kansrijke inhoudelijke ontwikkeling is dat er steeds vaker en beter gebruik wordt gemaakt van nieuwe 3V-methoden bij de ontwikkeling van neurofarmaca en biologische geneesmiddelen.

4.3 **Kansrijke activiteiten m.b.t. humane risicobeoordeling van chemische stoffen**

Nederlandse toxicologen propageren het gebruik van kansrijke 3V-methoden in het kader van REACH en de EU Cosmeticsrichtlijn, vooral op het vlak van innovatieve producten⁹ (nanotechnologie etc.).

Er worden retrospectieve, vergelijkende studies uitgevoerd en er wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van combinaties van 3V-methoden¹⁰ in het kader van integrale teststrategieën (ITS). Hierbij worden kennisnetwerken gevormd die – ondersteund door de benodigde infrastructuur (databases) - bijdragen aan de acceptatie van 3V-methoden¹¹ en vernieuwing van de risicobeoordeling.

4.4 **Kansrijke activiteiten m.b.t. toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen (waaronder sera en vaccins)**

Nederland heeft een voortrekkersrol bij de implementatie van de 'consistency benadering' als innovatief model voor de vrijgifte van vaccins zonder proefdiertesten op de eindproducten.

⁸ Een uitgave van het NKCA, te vinden op: www.nkca.nl

⁹ De reden om deze discussie juist te voeren rond innovatieve producten is dat de wettelijke kaders voor deze innovatieve producten meestal nog niet 'in steen gehouwen' zijn. Juist bij nieuwe technologische ontwikkelingen zijn er soms kansen om de risicobeoordeling op een andere leest (3V) te schoeien.

¹⁰ Waar relevant en ethisch verantwoord kunnen in deze studies natuurlijk ook dierstudies worden betrokken.

¹¹ Dit gaat hand in hand met de vernieuwing van de risk assessment die tot doel heeft de veiligheid van chemische stoffen vast te stellen door middel van integratie van gegevens met betrekking tot blootstelling en toxiciteit

Er vinden retrospectieve- en pilotstudies plaats naar het gebruik van innovatieve 3V-methoden in regulatoire kaders op het gebied van geneesmiddelen.

4.5 Generieke interventies

Hoewel het zoals gezegd belangrijk is om per toepassingsgebied een aantal gerichte acties te ondernemen om de inspanningen op het internationale speelveld niet te verdunnen, hebben sommige generieke interventies naar verwachting wel degelijk een grote impact op de toepassing van 3V-methoden, bijvoorbeeld met betrekking tot het onderzoeksklimaat. In Nederland wordt langs de lijnen van onderwijs, permanente nascholing en informatievoorziening gewerkt aan bewustwording bij onderzoekers dat 3V-methoden vaak meer inzicht geven in biologische processen dan conventionele experimenten. Hierbij worden senior onderzoekers, hoogleraren en lectoren ingeschakeld als ambassadeurs van dit gedachtegoed. Verder worden deskundigen van 'ongebruikelijke disciplines' betrokken bij onderzoeksprojecten en overige activiteiten. Denk aan sociale wetenschappen, communicatiewetenschappen, ICT, medische technologie etc. Aldus worden onderzoekers uitgenodigd om zeer kritisch te bezien of een dierexperiment wel absoluut noodzakelijk is om zijn/haar wetenschappelijke vraag te beantwoorden.

5 Workshop 'nationale prioriteiten op het internationale speelveld'

Het NKCA heeft eind 2013 samen met het RIVM een workshop georganiseerd om nationale prioriteiten te stellen, die vragen om samenwerking op het internationale speelveld. Uitgenodigd waren professionals, werkzaam in de kansrijke kennisdomeinen. De workshop had tot doel een top 5 samen te stellen van onderwerpen en/of activiteiten die met voorrang op internationaal niveau moeten worden opgepakt.

De workshop heeft de volgende top 5 aan onderwerpen opgeleverd, waarvoor een eerder geschetste strategie met voorrang moet worden ontwikkeld:

5.1 De wetenschappelijke vraag centraal

Binnen de fundamentele onderzoeksdomeinen¹² moet ook op internationaal niveau worden bepleit dat het beantwoorden van de wetenschappelijke vraag centraal zou moeten staan en dat minder moet worden 'voortgeborduurd' op eerder verricht dierexperimenteel onderzoek. Anders gezegd moeten we afscheid nemen van 'het diermodel als de gouden standaard'.

Er staan de onderzoekers inmiddels veel nieuwe, 3V- en proefdiervrije methoden ter beschikking die (deels) vervangend zouden kunnen worden ingezet om de wetenschappelijke vraag te beantwoorden. Het doel hiervan is enerzijds het verminderen van proefdiergebruik waar mogelijk, anderzijds het vergaren van meer relevante biomedische kennis per dier¹³. Dit doel dient ook in de internationale onderzoeksgemeenschap te worden uitgedragen. Het gaat hierbij vooral om het stimuleren van een open houding ten aanzien van het gebruik van alternatieve methoden (al dan niet als zodanig geoormd) door middel van internationale, wetenschappelijke samenwerking¹⁴.

In dit licht wordt het ook van belang geacht dat zinvolle negatieve - of beter: onverwachte- resultaten van dierexperimenteel onderzoek worden gedeeld. Initiatieven om het publiceren van negatieve resultaten te stimuleren zouden van meet af aan internationaal moeten worden opgepakt. Bij de discussie dienen niet alleen wetenschappers te worden betrokken, maar ook redacties van wetenschappelijke tijdschriften en onderzoeksfondsen.

De hiermee beoogde impact op het proefdiergebruik gaat hand in hand met het streven naar de hoogst mogelijke wetenschappelijke kwaliteit (met inbegrip van verfijning: *happy animals make good science*). Er dient dus ook aansluiting te worden gezocht bij internationale activiteiten die tot doel hebben de kwaliteit en de output van het dierexperimenteel onderzoek te verbeteren¹⁵. Denk hierbij het gebruik van internationaal vastgestelde *guidelines, systematic reviews* etc.

¹² Bedoeld worden fundamenteel onderzoek naar kanker, overige ziekten en geneesmiddelen zoals genoemd onder par 4. Naast onderzoek naar kanker valt te denken aan onderzoek naar oorzaken en therapieën voor diabetes, obesitas, reuma en metabool syndroom.

¹³ Dit is het gedachtegoed van het nationale onderzoeksprogramma 'Meer Kennis met Minder Dieren' (MKMD) van ZonMw en de "businesscase ZonMw". Bij de onderbouwing van deze businesscase is het relevant de internationale context mee te wegen bij de beoordeling van de haalbaarheid van ambities.

¹⁴ Concreet betekent dit bijvoorbeeld dat samenhang van MKMD-projecten met projecten in het kader van Horizon 2020 zou moeten worden beloond.

¹⁵ De experts gaven bij de workshop expliciet aan dat met het streven naar kwaliteit in dit verband niet wordt verwezen naar het streven naar een hoge impact factor, die in feite weinig zegt over de kwaliteit van de proefopzet in het kader van dierexperimenteel onderzoek. Van het streven naar een hoge impactfactor – hoe belangrijk ook voor universitaire instellingen – gaat de verkeerde prikkel uit met betrekking tot de 3V's. Dit nodigt namelijk uit 'voort te borduren' op eerder dierexperimenteel onderzoek. Dit is het gevolg van het zogenaamde Mattheus-effect: onderzoekers die er eenmaal in geslaagd zijn te publiceren in zo'n *high impact journal*, halen naar aanleiding daarvan steeds meer vervolgoopdrachten binnen over hetzelfde onderwerp. Dit nodigt niet uit tot het gebruik van een nieuw 3V-model. Zie voor meer informatie ook www.scienceintransition.nl.

Tijdens de workshop is aangegeven dat het nuttig zou zijn te peilen hoe het is gesteld met het internationale (Europese) '3V-bewustzijn'.

5.2 Educatie en training

Het heeft geen zin om alleen in Nederland te werken aan een gunstig 3V-onderzoeksklimaat, aangezien het wetenschappelijk onderzoek per definitie internationaal van karakter is. Door middel van internationale samenwerking op het vlak van onderwijs en training wordt bevorderd dat onderzoekers wereldwijd – maar in elk geval in Europa – op dezelfde wijze streven naar de toepassing van de 3V's, bijvoorbeeld door het hanteren van dezelfde zoekstrategieën en eerder genoemde *guidelines*¹⁶.

Dit komt het delen van onderzoeksvragen en – resultaten ten goede. Verder bevordert het de internationale uitwisseling van onderzoekers (in opleiding), met als doel een betere diffusie van het Nederlandse 3V-gedachtegoed. Concreet wil het zeggen dat nationale professionals die zich bezighouden met de ontwikkeling van het proefdierkundig en 3V-onderwijs ook internationale samenwerking moeten zoeken. Verder is gesteld dat 'regelgevers' een aparte doelgroep vormen voor - internationale - educatie en training omdat het bij dit vakgebied niet alleen gaat om biomedische kennis, maar ook om kennis van relevante wet- en regelgeving¹⁷.

5.3 Neurofarmaca, biologicals en primaten

Binnen het kansrijke domein 'fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen' dient met voorrang op internationaal niveau te worden gewerkt aan de inzet van 3V-methoden voor onderzoek naar neurofarmaca, biologicals en – mede in dit kader - het gebruik van primaten. Voor deze categorie onderzoek zijn onvoldoende diermodellen¹⁸ beschikbaar en/of er is onvoldoende van bekend. Er is dus behoefte aan beter voorspellende, (deels) proefdiervrije methoden. Maar ook met het vaststellen van de waarde én de beperkingen van diermodellen die momenteel worden gebruikt, zouden al een belangrijke kwaliteitsverbetering en mogelijk vermindering kunnen worden bereikt (door reductie overlap)¹⁹. Het streven naar relevante onderzoeksresultaten én de toepassing van 3V-methoden - inclusief verfijning - gaan hierbij uitstek hand in hand. Bovendien is er in Nederland al een sterke onderzoeksbasis aanwezig op dit gebied.

5.4 Toegepast onderzoek naar de vertaling van *modes of action*

Binnen de toxicologie – de basis voor risicobeoordeling en veiligheidsonderzoek – wordt steeds meer op het niveau van organismen, organen, cellen en moleculen gekeken naar mechanismen die leiden tot schade (toxiciteit). Onderzoek naar deze *modes of action* leert ons veel over de oorzaken/mechanismen achter de gevaren van blootstelling, waar veel klassieke diertesten fungeren als een soort *black box*. Op deze basis worden momenteel

¹⁶ Deze scholing dient overigens ook de goede opzet van dierexperimenteel onderzoek te omvatten, om te voorkómen dat dierstudies worden uitgevoerd met een beperkte toegevoegde waarde (als je het doet, doe het dan goed).

¹⁷ In dit kader wordt ook de term 'regulatory learning' gebruikt, die daarnaast het toegepast onderzoek omvat ten behoeve van de vernieuwing van risicobeoordeling en veiligheidsonderzoek van geneesmiddelen.

¹⁸ Hierbij wordt opgemerkt dat het gebruik van primaten per definitie zoveel mogelijk wordt beperkt in Nederland, ook al vormen ze misschien het meest geschikte diermodel. Het gebruik van primaten, hoe relevant ook als model voor de mens, schept sowieso de verantwoordelijkheid om met alle mogelijke middelen te streven naar 3V-methoden, nationaal en internationaal.

¹⁹ De KNAW brengt in 2014 een advies uit over het gebruik van primaten.

tal van kansrijke innovatieve methoden ontwikkeld, die vervolgens toepasbaar moeten worden gemaakt voor humane risicobeoordeling²⁰.

Dit type toegepast, translationeel onderzoek is zowel relevant voor de verbetering van de kwaliteit van de risicobeoordeling van chemische stoffen en de veiligheidsbeoordeling van geneesmiddelen, als voor de vervanging en vermindering van dierproeven, zeker als de resultaten ervan kunnen worden geaccepteerd en geïmplementeerd binnen wettelijke kaders²¹.

Hierbij speelt het vraagstuk validatie mee, aangezien sommige nieuwe testmethoden niet goed kunnen worden vergeleken met klassieke testen en ook niet één op één vervangend zijn²². Technische validatie door ECVAM – gericht op de reproduceerbaarheid van een test – is daardoor niet altijd aan de orde en vrijwel nooit voldoende. Aanvullend moeten *integrated testing strategies (ITS)* worden uitgewerkt en door deskundigen worden beoordeeld op hun *fitness for use*.

Uiteraard is internationale impact cruciaal, aangezien betreffende regelgeving internationaal van aard is. Nederland heeft met toonaangevend, toegepast onderzoek op dit vlak een goede uitgangspositie om het gebruik van deze nieuwe inzichten en 3V-methoden te bepleiten. Zo is er veel – internationaal gezaghebbende – kennis voorhanden over de robuustheid van testmethoden, systeembioïologie, bioinformatica en data-infrastructuren.

Met voorrang zou moeten worden gestreefd naar de ontwikkeling van *in vitro* modellen voor toepassingen waar geen geschikte diermodellen voor bestaan of mogen worden gebruikt (cosmetica). Verder is ook de uitwisseling van kennis tussen verschillende wettelijke kaders – bijvoorbeeld met betrekking tot voeding, medische producten en cosmetica – kansrijk voor de 3V's.

5.5 Consistency benadering voor de vrijgifte van vaccins

Elke geproduceerde partij (batch) vaccin dient op kwaliteit te worden beoordeeld voordat het wordt vrijgegeven voor toelating op de Nederlandse markt. Voor wat betreft het proefdiergebruik zijn in de vrijgiftecontrole vooral twee onderzoeksaspecten van belang: veiligheid en werkzaamheid²³.

Een ontwikkeling die de komende jaren zal doorzetten is een paradigmawijziging met betrekking tot de wettelijk verplichte testen voor de vrijgifte van vaccins die al decennia worden geproduceerd, zoals tegen difterie en tetanus. Het betreft hier de zogenaamde '*consistency benadering*' waarbij de kwaliteit van een partij vaccin gerelateerd wordt aan kwaliteitsparameters die tijdens de productie zijn bepaald. Ook wordt hierbij de kennis betrokken die is opgedaan bij de productie van voorgaande partijen, door uitvoerig onderzoek aan vaccins die bewezen veilig en werkzaam zijn. Door deze uitgebreide monitoring van het productieproces kan de kwaliteit van een vaccin batch worden aangetoond zonder diertesten.

²⁰ Daarvoor is nodig dat de kennis wordt vertaald in *adverse outcome pathways*, dat wil zeggen 'koppelingen' tussen een *mode of action* – bijvoorbeeld in een cel of een orgaan – en een relevant (negatief) effect op de gezondheid.

²¹ Tijdens de workshop werd benadrukt dat het bij wettelijke kaders bijvoorbeeld ook gaat om classificatie en labels van producten, hetgeen van beslissende invloed kan zijn op de daadwerkelijke toepassing van 3V-methoden in de praktijk.

²² Sommige klassieke diertesten voldoen ook niet (langer), maar zijn helemaal ingeburgerd. Alternatieven voor de Draize oogtest bijvoorbeeld, geven meer relevante informatie dan de oorspronkelijke test en zijn beter reproduceerbaar. Toch moest in validatiestudies telkens weer 'bewezen' worden dat het alternatief gelijkwaardig is aan de Draize test.

²³ Bij het veiligheidsonderzoek wordt gekeken naar mogelijke schadelijke effecten van het vaccinantigeen en naar bijwerkingen gerelateerd aan andere vaccincomponenten. Bij het werkzaamheidsonderzoek wordt beoordeeld of het vaccin in staat is een beschermende immuunrespons op te wekken. Een enkele uitzondering daargelaten wordt de werkzaamheid van levende verzwakte vaccins bepaald met behulp van *in vitro* methoden. Voor de geïnactiveerde vaccins bestaan vaak diermodellen.

Nederland is gezaghebbend in toegepast onderzoek en ontwikkeling van 3V-methoden om de veiligheid van vaccins te waarborgen conform de consistency benadering. Regulatorische implementatie ligt op afzienbare termijn in het verschiet. Vanzelfsprekend is samenwerking op het internationale (mondiale) speelveld een must om dit voor elkaar te krijgen. Inhoudelijk staat men voor de uitdaging een *short list* van gekwalificeerde²⁴ testen op te stellen. Daarvoor is het belangrijk dat industriële partners en regelgevers openheid en transparantie betrachten met betrekking tot hun kennis en de resultaten van toegepast onderzoek op dit vlak.

²⁴ Met nadruk zij gesteld dat hier NIET wordt bedoeld: gevalideerde testen. Het gaat om de *fitness for use*.

6 Aanbevelingen voor het vervolg

Per internationaal vraagstuk moet een aparte strategie worden bepaald met betrekking tot:

- de inhoudelijke, nationale doelstelling op 3V-gebied
- de *nationale* organisaties die een bijdrage *kunnen* leveren (bijvoorbeeld onderzoeksinstellingen en bedrijven)
- de *nationale* organisatie die een primaire verantwoordelijkheid zou kunnen dragen (actiehouders)
- de *internationale* organisaties van belang zijn om de doelstelling te halen (bijvoorbeeld regelgevende instanties)
- de (tussentijdse) resultaten die nodig zijn om doelstelling te halen (bijvoorbeeld publicaties, wijziging regelgeving)
- de nationaliteiten en de belangen van de opinion leaders²⁵ in het proces, inclusief de invloed van de Nederlandse betrokkenen
- de nationale capaciteit die ermee is gemoeid
- de nationale kosten die moeten worden gemaakt en wie deze gaat dragen

Bovenstaande opsomming van aspecten maakt hopelijk duidelijk dat het behalen van resultaten op het internationale speelveld, moet worden gecoördineerd van A tot Z. Eén of meer betrokken partijen moeten zich verantwoordelijk voelen een nieuwe werkwijze of methode (of combinaties daarvan) telkens weer een stap verder te brengen. Niet door alles zelf te doen – er moet juist in ketens worden samengewerkt – maar vooral door elkaar de bal toe te spelen op weg naar het gezamenlijke einddoel.

Dit einddoel zou toepassing van nieuwe methoden in de praktijk moeten zijn, en niet een tussenstap zoals (pré)validatie. Als niet van te vooraf is nagedacht wie, welke methode in welke context gaat gebruiken, brengt niemand het op de laatste, taai en meestal dure stappen te zetten. Er moet met andere woorden ook vraag zijn naar een nieuwe methode of werkwijze zijn en niet alleen aanbod.

Tijdens de workshop is een begin gemaakt met het bepalen van een dergelijke strategie per prioriteit, door naast de inhoudelijke 3V-doelstelling ook vast te stellen welke nationale organisaties *in elk geval* zouden moeten worden betrokken bij het vervolg²⁶. Verder is globaal in beeld gebracht met welke internationale organisaties men dan te maken heeft en/of waar dit onderwerp op de internationale agenda moet komen. Ook is aangegeven welke verwante onderwerpen mede in beschouwing moeten worden genomen bij de verdere uitwerking. Uiteraard moeten deze aspecten nader worden onderbouwd en uitgewerkt door de betrokken professionals. Een overzicht van de betrokken organisaties per prioriteit volgt hieronder. In de bijlage is aangegeven wat de afkortingen betekenen met een korte toelichting.

²⁵ Dit kunnen bijvoorbeeld ook politici zijn.

²⁶ Uiteraard valt niet uit te sluiten dat hierbij gaandeweg meer organisaties zouden moeten worden betrokken, bijvoorbeeld partners uit het bedrijfsleven die hun invloed kunnen doen gelden of maatschappelijke organisaties die de 3V-boodschap kracht bij kunnen zetten.

Prioriteit	Nationale organisaties	Internationale organisaties/agenda's
1. De wetenschappelijke vraag centraal	VSNU NFU NWO ZonMw KNAW Topsectoren Fondsen Federa	Horizon 2020 Ecopa 'Europese NWO's' Buitenlandse universiteiten Editorial boards ERC DG Research
2. Educatie en training	NFU VSNU HBO's MBO's Werkgroep educatie en training ²⁷	Europees platform education and training Buitenlandse universiteiten IMI
3. Neurofarmaca, biologicals en primaten	Nefarma HollandBio ²⁸ NL-se bedrijven (o.a. MKB) CBG BPRC Universiteiten (incl. WUR)	EMA EPAA IMI Horizon 2020 EFPIA NC3R's EGA
4. Toegepast onderzoek naar vertaling <i>modes of action</i>	TNO RIKILT RIVM NTC IRAS CBG	OECD WHO EMA/ICH EFSA EURL-ECVAM CEFIC
5. Consistency benadering voor de vrijgifte van vaccins	Intravacc Farmaceuten CBG RIVM WUR (Lelystad)	EDQM DMCL Europese Farmacopee EMA-WP's EPAA EVM EURL-ECVAM WHO OIE ICH FDA Health Canada

²⁷ Deze werkgroep is opgericht naar aanleiding van de wijziging van de Wet op de dierproeven.

²⁸ Niaba en Biofarmind zijn gefuseerd tot HollandBio.

Bijlage 1: Verklaring gebruikte afkortingen van nationale organisaties

BPRC

Het Biomedical Primate Research Centre is een non-profit wetenschappelijk instituut dat zowel verkennend als toegepast biomedisch onderzoek verricht. Dit betreft onderzoek aan ernstige humane immunologische en infectieziekten, alsmede onderzoek naar Alternatieven voor dierproeven. Wetenschappelijk onderzoek naar de 3Vs is horizontaal ondergebracht in een aparte, onafhankelijke Unit Alternatives, alsmede verticaal middels subsidieverstrekking voor promotieplaatsen in de verschillende onderzoeksafdelingen.

CBG

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is een Zelfstandig bestuursorgaan van het ministerie van VWS, dat wordt ondersteund door het Agentschap CBG. Het CBG beoordeelt en bewaakt de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen voor mens en dier, en beoordeelt de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen voor de mens. Het college bestaat uit artsen, apothekers en wetenschappers, en heeft een zelfstandige bevoegdheid om besluiten te nemen over de beschikbaarheid van deze geneesmiddelen. Het College is zowel verantwoordelijk voor de toelating en bewaking van geneesmiddelen op de Nederlandse markt als medeverantwoordelijk voor de toelating van de geneesmiddelen in de gehele Europese Unie.

Federa

De Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen is een interdisciplinair samenwerkingsverband van medisch-wetenschappelijke- en gezondheidsonderzoekers, via wetenschappelijke verenigingen, onderzoeksinstituten en instellingen. Federa behartigt de belangen van biomedisch onderzoekers en bevordert door verenigings- en disciplineoverstijgende activiteiten het biomedische onderzoeksklimaat in Nederland.

HollandBio

HollandBio is de belangenvereniging voor de Nederlandse life sciences industrie (fusie van Niaba en Biofarmind), waarin ruim 120 medische, agro-food en industriële biotechnologiebedrijven en organisaties zijn gebundeld. Werkgroepen van de vereniging zijn actief op een aantal dossiers, waaronder Dierproeven, Vaccins, Orphan drugs en bescherming intellectueel eigendom (IP). HollandBio is een gesprekspartner met Nederlandse en Europese politiek, overheid en media, met als doel de zichtbaarheid en het imago van de Nederlandse biotechnologiesector te versterken en in Nederland en Europa een optimaal innovatieklimaat te creëren voor de biotechnologie.

Intravacc

Het Institute for Translational Vaccinology valt onder de verantwoordelijkheid van het ministerie van VWS en heeft als doel de volksgezondheid te bevorderen door de ontwikkeling van vaccins vanaf het laboratorium tot aan de klinische studies in de mens.

IRAS

Het Institute for Risk Assessment Sciences is een interfacultair onderzoeksinstituut van de Universiteit Utrecht (faculteiten Diergeneeskunde, Geneeskunde en Beta-wetenschappen), dat wordt ondersteund door het RIVM en TNO en onderwijs en onderzoek verzorgt naar gezondheidsrisico's van mensen (en effecten op ecosystemen) door blootstelling aan mogelijk schadelijke stoffen in het (arbeids)milieu en via de voedselketen. De drie thema's waarbinnen dit onderzoek plaatsvindt, zijn Toxicologie, Milieu-epidemiologie en Veterinaire volksgezondheid.

KNAW

De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) is een adviesorgaan van de regering en verantwoordelijk voor zeventien instituten. De KNAW stimuleert innovatie en valorisatie en bevordert samenwerking, zowel met universitaire onderzoeksgroepen als tussen de instituten onderling. Ook bevordert zij de kwaliteit en de belangen van de wetenschap en zet zij zich in voor een optimale bijdrage van de Nederlandse wetenschap aan de culturele, sociale en economische ontwikkeling van de samenleving.

Nefarma

Nefarma is de brancheorganisatie van farmaceutische bedrijven die zich richten op onderzoek en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Nefarma heeft als taak de snelle beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor patiënten te bevorderen, een gunstig onderzoeksklimaat te creëren en de waarde van het innoverende geneesmiddel uit te dragen. Nefarma denkt mee over (toekomstige) wet- en regelgeving, zet zich in voor een effectieve registratieprocedure en onderhoudt intensieve contacten met overheden en andere partijen die van invloed zijn op de marktomstandigheden. Daarnaast is er overleg met alle betrokkenen in de farmaceutische zorg en met georganiseerde patiëntengroeperingen.

NFU

De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra vertegenwoordigt de acht samenwerkende umc's in Nederland, als belangenbehartiger en als werkgever, met als doel ervoor te zorgen dat instanties die beslissen over zorg, onderwijs en wetenschap in Nederland rekening houden met de bijzondere rol van de umc's. In 2012 publiceerde de NFU haar visiedocument Samen verantwoordelijk.

NTC

Het Netherlands Toxicogenomics Centre is een publiek-private samenwerking, bestaande uit 8 publieke kennisinstellingen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid, Nederlandse Organisatie voor toegepast natuurwetenschappelijk onderzoek (TNO), Universiteit Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum, Wageningen Universiteit, Erasmus Medisch Centrum en Universiteit Maastricht (coördinator), en zo'n 12 internationale bedrijven waaronder Unilever, Merck, BioDetection Systems, DNAge en Vitromics. Het betreft met name onderzoek naar de ontwikkeling van in vitro alternatieven voor dierproeven op basis van de toxicogenomics benadering; carcinogeniteit (kankerverwekkendheid), reproductieve toxiciteit (effecten op vruchtbaarheid, foetus of hormoonhuishouding), immunotoxiciteit (immuunsuppressie en sensibilisatie), orgaantoxiciteit (specifiek lever en nieren).

NWO

De Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek valt onder verantwoordelijkheid van het ministerie van OCW (Onderwijs, Cultuur en Wetenschap) en is met een budget van 625 miljoen euro per jaar een van de grootste wetenschapsfinanciers in Nederland. NWO stimuleert kwaliteit en vernieuwing in de wetenschap en bevordert de overdracht van kennis van de onderzoeksresultaten van door haar geïnitieerd en gefinancierd onderzoek ten behoeve van de maatschappij. De taken van NWO zijn vastgelegd in de wet op de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek.

RIKILT

RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid is een onafhankelijk onderzoeksinstituut op het gebied van veilig en gezond voedsel en is onderdeel van Wageningen Universiteit en Researchcentrum. Het instituut voert onderzoek uit naar detectie, identificatie en effecten van stoffen in diervoeders, plantaardige, dierlijke en samengestelde voedingsmiddelen en doet dit in opdracht van nationale (ministeries van EZ, VWS en IenM) en internationale overheden, maatschappelijke organisaties en derden. Verder ondersteunt het RIKILT overheidsinstanties met adviezen die betrekking hebben op het vaststellen van normen en toelaten van agrarische hulpstoffen en voedingsmiddelen van plantaardige en dierlijke oorsprong.

RIVM

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu heeft als taken het bevorderen van de gezondheid van de bevolking en bescherming tegen risico's voor gezondheidsschade en aantasting van het leefmilieu. Deze taken worden uitgevoerd door het verrichten van onderzoek en het ondersteunen en adviseren van de overheid op deze gebieden. De betrokkenheid bij 3V-onderzoek speelt bij de volgende taakgebieden van het RIVM: beoordelen van de veiligheid en kwaliteit van geneesmiddelen en vaccins, het stoffenbeleid (risicobeoordeling en classificatie en labeling van carcinogene, mutagene, reprotoxische en sensibiliserende stoffen (CMRS)) en de risico's van nanotechnologie.

TNO

De Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek ondersteunt de overheid en het bedrijfsleven met wetenschappelijke kennis en innovaties. Toegepaste, wetenschappelijke kennis wordt ingezet om antwoord te bieden op complexe maatschappelijke vraagstukken en innovaties die de concurrentiepositie van het bedrijfsleven versterken. Een van de zeven hoofdthema's is 'Gezond Leven'. Het onderwerp Vervanging, Vermindering en Verfijning van dierproeven is één van de strategische prioriteiten binnen dit thema.

Topsectoren

Bedrijven, onderzoekers en de overheid werken samen om vernieuwing en ondernemerschap in Nederland te laten groeien. Met investeringen wil het kabinet het verdienvermogen van negen topsectoren (Agri & food, Chemie, Creatieve industrie, Energie, High-tech systemen en materialen, Life sciences & health, Logistiek, Tuinbouw en uitgangsmaterialen, Water) volop benutten en de Nederlandse concurrentiekracht en economie versterken. Om financiële middelen zo goed mogelijk in te zetten, werken bedrijven, onderzoekers en overheid nauw met elkaar samen in Topconsortia voor Kennis en Innovatie (TKI).

VSNU

De vereniging van universiteiten behartigt de belangen van de veertien Nederlandse universiteiten naar kabinet, politiek, overheid en maatschappelijke organisaties door het faciliteren van debat, het ontwikkelen en uitdragen van gemeenschappelijke standpunten, het bijdragen aan reputatieverbetering van de universitaire sector en het maken van strategische keuzes om het wetenschappelijk onderwijs en onderzoek in Nederland te versterken.

Werkgroep educatie en training

De Werkgroep educatie en training is opgericht naar aanleiding van de herziening van de Wet op de dierproeven. In deze werkgroep die advies uitbrengt aan het ministerie van EZ, nemen professionals (waaronder vertegenwoordigers van organisaties) zitting, die deskundig zijn op het gebied van het onderwijs met betrekking tot dierexperimenteel onderzoek met inbegrip van 3V-alternatieven, van MBO tot academisch niveau.

ZonMw

Zorgonderzoek Nederland Medische Wetenschappen stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek en stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis, om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren. Hoofdpdrachtgevers zijn het ministerie van VWS (ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport) en NWO (Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek). Middels diverse subsidieprogramma's (Meer Kennis met Minder Dieren MKMD, Alternatieven voor Dierproeven, Dierproeven Begrensd, ASAT) financiert ZonMw ook diverse onderdelen van 3V-onderzoek. Daarbij gaat het voornamelijk om ontwikkeling, validatie, acceptatie en implementatie.

Bijlage 2: Verklaring gebruikte afkortingen van internationale organisaties

CEFIC

Het European Chemical Industry Council vertegenwoordigt de chemische industrie in Europa; zo'n 29.000 grote, middengrote en kleine bedrijven.

DG Research and Innovation

Het Directorate-General for Research and Innovation ontwikkelt en implementeert het Europese onderzoeks- en innovatiebeleid vanuit de doelstellingen gesteld door Europe 2020 en de 'Innovation Union'. Ondermeer via Kaderprogramma's, Horizon 2020, en nationale onderzoeks- en innovatieprogramma's. Terwijl de Europese consumentiepositie wordt versterkt, moet dit leiden tot groei en nieuwe banen en tot oplossingen voor de huidige en toekomstige maatschappelijke vraagstukken.

OMCL

Official Medicines Control Laboratories (OMCL) ondersteunen regelgevende nationale instanties door het controleren van de kwaliteit van de geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

Ecopa

Het European Consensus Platform for Alternatives heeft als doel het onderzoek naar 3V-alternatieven en de acceptatie van deze methoden te stimuleren door een brede overeenstemming van de betrokken partijen; dierenwelzijnsorganisaties, de industrie, de academische wereld en de overheid. Een groot aantal Europese landen heeft een nationaal consensus-platform, waarin deze partijen verenigd zijn en al deze nationale platforms komen samen in ecopa. Hier worden gemeenschappelijke standpunten bepaald over allerhande onderwerpen met betrekking tot 3V-alternatieven.

Editorial boards

De redacties van wetenschappelijke tijdschriften bepalen in hoge mate het publicatiebeleid. Vanuit 3V-oogpunt en de vermijding van onnodige dierproeven wordt het van groot belang geacht dat wetenschappelijke experimenten en hun resultaten, dus ook de onverwachte resultaten, op een goede manier gepubliceerd worden. En dat in publicaties aandacht is voor gegevens over dierenwelzijn, proefdierkundige informatie en de toepassing van 3V-alternatieven. Hiertoe zijn de ARRIVE guidelines opgesteld.

EDQM

Het European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare is als onderdeel van de Council of Europe verantwoordelijk voor de Europese Farmacopee (wettelijk bindend in de Europese lidstaten) en het Europese Biological Standardisation Programme. EDQM heeft als doel de volksgezondheid te beschermen door het mogelijk te maken dat kwaliteitsstandaarden voor veilige geneesmiddelen en veilig gebruik van medicijnen worden ontwikkeld, geïmplementeerd en het gebruik van die standaarden wordt gemonitord. de ontwikkeling

EFPIA

De European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations vertegenwoordigt de farmaceutische industrie die actief is binnen Europa. Bij EFPIA zijn 33 nationale organisaties, 40 grote en zo'n 1900 kleine farmaceutische bedrijven aangesloten.

EFSA

De European Food Safety Authority is organ van de Europese Unie op het gebied van de risk assessment van de veiligheid van voedsel en diervoeders. EFSA brengt onafhankelijk wetenschappelijk advies uit aan risk managers.

EGA

De European Generics Medicines Association vertegenwoordigt de Europese generieke farmaceutische bedrijven en hun dochterondernemingen, direct of via nationale verenigingen.

EMA

Het European Medicines Agency is een bureau van de Europese Unie, dat verantwoordelijk is voor de wetenschappelijke evaluatie van geneesmiddelen voor humane en veterinaire toepassing die door farmaceutische bedrijven zijn geproduceerd voor de Europese markt. Het European Medicines Agency publiceert richtlijnen die zijn geharmoniseerd tussen Europa, Japan en de Verenigde Staten door de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonisatie is een belangrijke factor voor het vermijden van onnodige duplicatie van veiligheidstesten (met gebruik van proefdieren) voor toelating van stoffen en producten op verschillende internationale handelsmarkten.

EPAA

Het European Platform for Alternative Approaches to Animal Testing is een samenwerkingsverband van de Europese Commissie, Europese handelsorganisaties, en bedrijven uit zeven sectoren. De partners hebben zich eraan gecommitteerd om kennis en (hulp)middelen te delen om zodoende de ontwikkeling, validatie en acceptatie van 3V-alternatieven in regulatorisch onderzoek te stimuleren. EPAA bevordert publiek-private samenwerking, ondermeer door het actieplan 2011-2015, waarin kennis delen centraal staat.

ERC

De European Research Council, betrokken bij Horizon 2020, heeft tot doel baanbrekend onderzoek te stimuleren en ondersteunen. ERC grant calls zijn gericht op excellente onderzoekers op elk onderzoeksgebied die na hun promotie hun eerste onderzoeksgroep willen opzetten of consolideren, of een nieuw, visionair onderzoek willen opzetten. De hieruit resulterende wetenschappelijke en technologische ontdekkingen zouden vervolgens de basis moeten vormen voor nieuwe Europese industrieën, markten en innovaties.

EURL-ECVAM

Het onafhankelijke European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing kent een tweeledige doelstelling. Door onderzoek, de ontwikkeling en validatie van testen, en het opzetten van een gespecialiseerde database wordt de wetenschappelijke en regulatorische acceptatie van diervrije testen voor biomedisch onderzoek gestimuleerd. Daarnaast coördineert EURL-ECVAM op Europees niveau de validatie van testen die dierproeven kunnen verminderen.

Europese Farmacopee

In monografieën biedt de Europese Farmacopee (Ph. Eur.) de Europese lidstaten de wettelijke en wetenschappelijke basis voor kwaliteitscontrole van zowel humane als veterinaire geneesmiddelen in de ontwikkelings- en productiefase en voor het op de markt brengen. De standaarden hebben betrekking op de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en de tests die uitgevoerd moeten worden op geneesmiddelen. Alle producenten van medicijnen of stoffen voor farmaceutisch gebruik moeten voldoen aan deze kwaliteitsstandaarden om hun producten in de lidstaten te kunnen vermarkten. Zodoende moet de volksgezondheid worden bevorderd, en de kwaliteit van geneesmiddelen en hun bestanddelen die Europa binnenkomen of vanuit Europa worden geëxporteerd zijn verzekerd.

Europees platform education and training

Het Europees platform education and training is opgericht naar aanleiding van Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Hierin zijn de lidstaten vertegenwoordigd en vindt afstemming plaats over de implementatie van de Directive in nationale wet- en regelgeving, specifiek op het gebied van educatie en training met betrekking tot dierexperimenteel onderzoek.

FDA

De Food and Drug Administration is een agentschap van de federale overheid van de Verenigde Staten dat op basis van de Public Health Service Act toeziet op de kwaliteit van voedsel, voedseladditieven en medicijnen, waaronder bijvoorbeeld ook medicijnen die vanuit Europa naar de VS worden geëxporteerd.

Health Canada

Health Canada is het departement van de Canadese overheid dat verantwoordelijk is voor de volksgezondheid.

Horizon 2020

Horizon 2020 is het programma van de Europese Commissie om Europees onderzoek en innovatie te stimuleren en zodoende de Europese concurrentiepositie te verstevigen. Deze opvolger van het zevende Kaderprogramma (KP7) start op 1 januari 2014 en heeft voor de periode 2014-2020 een totaalbudget van ongeveer 80 miljard euro. Horizon 2020 moet het bedrijfsleven en de academische wereld stimuleren om in gezamenlijkheid oplossingen te vinden voor de maatschappelijke vraagstukken die in Europa spelen; zoals klimaatverandering, vergrijzing, voedselveiligheid en betaalbare duurzame energie.

ICH

De International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use brengt regelgevers en farmaceutische industrie van Europa, Japan en de Verenigde Staten bij elkaar om gezamenlijk de wetenschappelijke en technische aspecten van de registratie van geneesmiddelen te bespreken. De ICH doet aanbevelingen om de interpretatie en toepassing van technische richtlijnen en eisen voor farmaceutische productregistratie meer te harmoniseren, waardoor duplicatie van testen in het onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe humane geneesmiddelen vermeden of verminderd kan worden. Harmonisatie van regelgeving heeft directe voordelen voor zowel de regelgevende instanties als voor de farmaceutische industrie en heeft daarnaast een positief effect op de

bescherming van de volksgezondheid. Duplicatie van klinische testen in mensen wordt voorkomen en de toepassing van diertesten worden geminimaliseerd, zonder daarbij de veiligheid en werkzaamheid te benadelen. Het proces van 'regulatory assessment' voor de registratie van nieuwe geneesmiddelen wordt gestroomlijnd; en bovendien kunnen ontwikkelingstijd en benodigde middelen voor geneesmiddelenontwikkeling worden teruggebracht.

IMI

Het Innovative Medicines Initiative is gebaseerd op een samenwerking tussen de Europese Unie en EFPIA en heeft als doel de ontwikkeling van betere en veiliger geneesmiddelen te versnellen. Samenwerking tussen industrie en academische wetenschap wordt gestimuleerd om innovatie op het gebied van de farmacie in Europa te versterken.

NC3R's

Het National Centre for the Replacement, Reduction and Refinement of Animals in Research wordt voor het grootste deel gefinancierd door de Britse overheid en wordt verder ondersteund door liefdadigheids- en private organisaties. NC3R's financiert onderzoek naar technologieën en benaderingen die kunnen leiden tot minder proefdiergebruik en beter dierenwelzijn, ondersteunt training en ontwikkeling, en stimuleert verbeteringen in regelgeving en in de dagelijkse praktijk.

OECD

De Organisation for Economic Co-operation and Development heeft als doel om door overheden met elkaar in contact te brengen, en economische, sociale en milieufactoren te analyseren, en internationale standaarden op te stellen op allerlei gebied, te komen tot beleid en regelgeving die leidt tot optimale welvaart en welzijn van mensen wereldwijd.

OIE

De World Organisation for Animal Health is de intergouvernementele organisatie die verantwoordelijk is voor het wereldwijd verbeteren van de diergezondheid en zij wordt door de Wereldhandelsorganisatie (WTO) als een referentieorganisatie erkend. De OIE kent zo'n 178 deelnemende landen, onderhoudt nauwe banden met 45 internationale en regionale organisaties en heeft regionale en sub-regionale kantoren op elk continent.

Vaccines Europe

Vaccines Europe (voorheen European Vaccine Manufacturers; EVM) is een speciale groep binnen EFPIA die belangrijke innovatieve bedrijven vertegenwoordigt, die zich bezighouden met research and development (R&D), klinische testen, de productie en vermarkting van vaccins, en betrokken zijn bij de bevordering van de volksgezondheid door immunisatie.

WHO

De World Health Organisation is de autoriteit op het gebied van de gezondheid binnen de Verenigde Naties. De WHO is ondermeer verantwoordelijk voor het vormgeven van de agenda voor gezondheidsonderzoek, het stellen van normen en standaarden, en het monitoren en bepalen van trend op het gebied van de volksgezondheid.

Bijlage 3: Dankwoord

Het NKCA en het RIVM zijn de volgende organisaties veel dank verschuldigd voor hun bijdrage aan deze nota, ofwel door het geven van commentaar en suggesties in diverse schriftelijke rondes, ofwel door deelname aan de workshop met één of meer vertegenwoordigers.

Biomedical Primate Research Centre (BPRC)
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Departement Bestuur en Organisationswetenschap (USBO), Universiteit Utrecht
Hogeschool Utrecht, lectoraat innovative testing in Life Sciences & Chemistry
Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS)
Institute for Translational Vaccinology (Intravacc)
RIKILT Wageningen UR
SLIM (Slimmer van Innovaties naar Mens)
Three R's Alternatives Initiating Network (TRAIN)
TNO Gezond Leven
UMC St. Radboud, Syrcle
3V-centrum Utrecht Life Sciences (ULS), Universiteit Utrecht
ZonMw

.....

Sophie Deleu (NKCA) | Arnoud Akkermans (RIVM)

.....

NKCA Briefrapport 100253002/2014

NKCA
Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor Dierproeven

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

info@nkca.nl
www.nkca.nl

mei 2014

006890

