

Kennisagenda

Transitie naar Proefdier vrije
Innovaties

Datum: 13 april 2023

Samenstelling van de kerngroep:

Dr. Martijn Nolte, senior programmamanager MKMD, ZonMw

Dr. Victoria de Leeuw, wetenschappelijk medewerker, RIVM

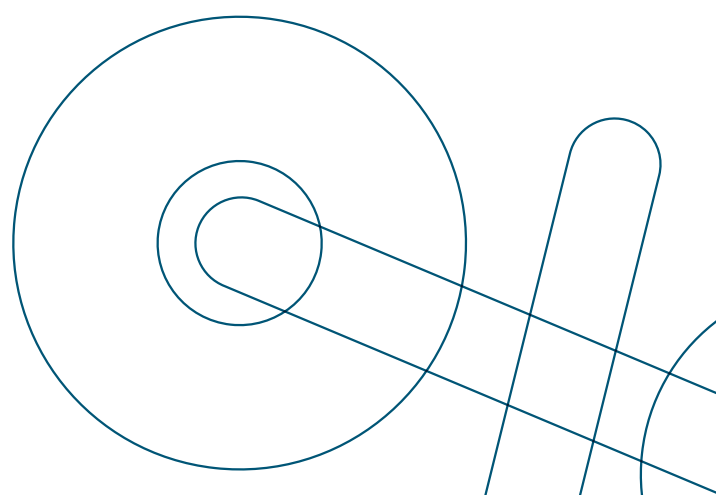
Prof. dr. Elly Hol, afdeling Translational Neuroscience, UMC Utrecht

Prof. dr. Theo Geijtenbeek, Afdeling Experimentele Immunologie, Amsterdam UMC

Prof. dr. Robert Passier, Afdeling Applied Stemcell Technologies, Universiteit Twente
& Afdeling Anatomie en Embryologie, LUMC

De eigenaar van deze Kennisagenda is: ZonMw

Vormgeving door: Delta3



Inhoudsopgave

Voorwoord	7
Samenvatting	8
Summary	12
1. Inleiding	16
1.1 Waarom een Kennisagenda Transitie naar Proefdiervrije Innovaties?	17
1.2 De urgentie voor deze Kennisagenda	18
1.3 De visie van ZonMw op de transitie naar proefdiervrij onderzoek	19
1.4 De doelstelling en vragen van deze Kennisagenda	20
1.5 Leeswijzer	21
2. Obstakels en oplossingen vanuit de wetenschap	22
2.1 Complexiteit van het menselijk lichaam als beperkende factor	23
2.2 Standaardisatie en replicatie van proefdiervrije innovaties blijven achter	26
2.3 Validatie is afhankelijk van de wetenschap en de regelgeving	29
2.4 Aanbod en gebruik van weefsels wordt belemmerd	32
2.5 De benodigde informatie voor snellere transitie is zeer versnipperd	34
3. Wat de transitie nog meer nodig heeft: rol van politiek, maatschappij en cultuur	38
3.1 Educatie: de katalysator van de transitie	39
3.2 Mindset-verandering naar focus op translatie naar de mens	42
3.3 Samenwerking tussen domeinen en disciplines	44
3.4 Goed geïnformeerde politiek en maatschappij	46
3.5 Behoeftte aan 'Slow Science'	47
4. Conclusies, Toekomst en Aanbevelingen	50
4.1 Conclusies	51
4.2 Toekomst	52
4.3 Aanbevelingen	52

5. Achtergronden en totstandkoming van de Kennisagenda	62
5.1 Wat vooraf ging aan deze Kennisagenda	63
5.2 Belangrijke politieke initiatieven rondom de transitie	67
5.2.1 De NCad Streefbeelden	67
5.2.2 Acht moties rondom dierproeven aangenomen in de Tweede Kamer	68
5.2.3 Verhoogde urgentie vanuit Europese Commissie	68
5.3 Hoe deze Kennisagenda tot stand is gekomen	69
5.3.1 Doelgroep	69
5.3.2 Werkwijze	69
5.3.3 Voorbereiding	71
5.3.4 Consultatiesessies	71
5.3.5 Interviews	72
5.3.6 Opstellen van de Kennisagenda	72
6. Bijlagen	74
6.1 Met complimenten en dank	75
6.2 Afkortingen	77
6.3 Begrippen	78
6.4 Verantwoording van de gebruikte foto's	79

Voorwoord

ZonMw speelt al jaren een belangrijke rol in de transitie naar proefdier vrije innovaties. Zo besteden we al meer dan 20 jaar programmatisch aandacht voor de ontwikkeling en het gebruik van proefdier vrije methodes (momenteel via het programma Meer Kennis met Minder Dieren). Daarnaast willen we impact stimuleren, door publicaties van systematische reviews over dierproeven te promoten, net als het publiceren van negatieve of neutrale data uit proefdier studies. Ook signaleren we welke kennis ontbreekt en adviseren we bij de ontwikkeling en uitvoering van nieuw beleid op dit thema.

ZonMw is niet tégen het gebruik van proefdieren, maar vóór goede wetenschap, die bijdraagt aan de gezondheid van de mens. Wanneer dat kan zonder proefdieren stimuleren we dat. Desalniettemin realiseren we ons dat proefdieren soms noodzakelijk zijn; dit kan zijn omdat er nog geen goede alternatieven bestaan, of omdat het noodzakelijk is vanuit wet- of regelgeving. In dat geval stimuleren we dat deze dierproeven zo goed mogelijk worden uitgevoerd.

In mijn nieuwe rol als voorzitter van ZonMw, maar ook als wetenschapper, draag ik de transitie naar proefdier vrije innovaties een warm hart toe. In mijn carrière heb ik het belang van proefdieren gezien en realiseer ik me dat dierproeven ons veel hebben geleerd. Daarentegen heb ik ook gezien dat veel dierproeven niet altijd reproduceerbaar zijn en dat de vertaalbaarheid van de resultaten van dierproeven naar de mens vaak te wensen over laat, zeker in geval van de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Het is daarom goed dat we inzetten op de ontwikkeling en implementatie van nieuwe proefdier vrije modellen, om zo excellent én humaan-relevant onderzoek nog meer te stimuleren. Op basis van deze Kennisagenda streeft ZonMw voor de nabije toekomst dan ook naar een ambitieus, langjarig kennis- en innovatieprogramma, waarin we uitvoering kunnen geven aan de in dit document gestelde aanbevelingen. Ik hoop dan ook dat deze Kennisagenda hoog op de academische en politieke agenda komt, zodat we samen de transitie naar proefdier vrije innovaties kunnen versnellen.

Prof. Dr. Arfan Ikram
Voorzitter ZonMw

Samenvatting

De reden voor deze Kennisagenda

Dierproeven hebben in de afgelopen eeuwen een essentiële bijdrage geleverd aan het begrijpen van de werking van ons lichaam, hoe ziektes ontstaan en hoe ziektes kunnen worden behandeld. Toch blijkt ook dat proefdieren vaak niet zo'n goed model zijn om de humane fysiologie of een ziekte bij de mens te onderzoeken. Mede daardoor groeit in de maatschappij het negatieve sentiment rondom gebruik van proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek. Deze kentering wordt verder gevoed sinds duidelijk is geworden dat veel nieuwe therapieën, die effectief zijn in proefdiermodellen, minder goed of zelfs niet blijken te werken in mensen^{1, 2}. Door deze kentering wordt er gezocht naar nieuwe methodes en modellen die beter vertaalbaar zijn naar de mens. De traditionele aanpak waarin proefdieren de "gouden standaard" zijn maakt (langzaam) plaats voor een aanpak waarin de mens centraal staat. Het ontwikkelen en toepassen van modellen en methodes, die meer representatief zijn voor de mens én geen gebruik maken van proefdieren, wordt de Transitie naar Proefdiervrije Innovaties (TPI) genoemd. De verwachting is dat deze transitie voor de mens relevantere onderzoeksresultaten oplevert én dat daardoor het aantal proefdieren afneemt. Deze transitie is een langdurig proces, waarbij gewoonten uit het verleden en bestaande belangen een uitdaging vormen, en waarin het vertrouwen in proefdiervrije methoden zal moeten groeien. Oplossingen voor deze uitdagingen zijn niet eenvoudig en vergen een collectieve inzet van alle stakeholders in de kennis- en innovatieketen rondom dierproeven en proefdiervrije innovaties.

Wat is het doel van deze Kennisagenda?

Deze Kennisagenda brengt de obstakels in beeld binnen het brede biomedische onderzoeksveld, die de (door)ontwikkeling en brede inzet van proefdiervrije innovaties hinderen. Daarnaast formuleren we potentiële oplossingen en geven we concrete aanbevelingen om de transitie te stimuleren. Vanwege het voortraject ligt de focus van deze Kennisagenda vooral op de ontdekkings- en ontwikkelingsfase van proefdiervrije innovaties (d.w.z. laag in de *technology readiness levels* (TRL's); zie voor verdere toelichting Hoofdstuk 5.1). Het gaat daarbij om fundamenteel en toegepast onderzoek, en onderzoek dat zich richt op toepasbaarheid, implementatie en validatie van een innovatie. Obstakels en oplossingen die liggen op het niveau van verdere vercommercialisering van proefdiervrije innovaties (hogere TRL's) liggen buiten het domein van deze Kennisagenda. Deze Kennisagenda richt zich daarmee vooral op het academisch onderzoeksveld, als ook op (daaruit ontstane) start-ups en het midden- en kleinbedrijf (MKB). De focus ligt vanwege de opzet op ontwikkelingen en mogelijkheden in Nederland, maar we zijn ons ervan bewust dat de uitdagingen en oplossingen ook beïnvloed worden door internationale ontwikkelingen. Nederland wil katalysator zijn in de (inter)nationale transitie naar proefdiervrije innovaties³ en we denken dat we met de juiste initiatieven, financiering en mindset andere landen kunnen inspireren om mee te gaan in deze transitie.

De aanbevelingen in deze Kennisagenda zijn er niet direct op gericht om op korte termijn een forse afname te krijgen in het aantal dierproeven, hoe wenselijk zo'n afname ook is in de ogen van velen. We verwachten namelijk dat een geforceerde en/of te snelle aanpak gericht op het terugdringen terugdringen van proefdiergebruik zal resulteren in veel weerstand, en wetenschappelijke vooruitgang zal remmen. Bovendien zal het leiden tot het verplaatsen van dierproeven naar het buitenland, waardoor het welzijn van de dieren en de kwaliteit van de experimenten minder goed te controleren zal zijn. Daarnaast is het belangrijk om te realiseren dat Europese regelgeving bepaalt dat Nederland niet eenzijdig dierproeven kan verbieden, en dat er er ook vanuit wetgeving dierproeven nodig zijn voor vereiste toxiciteits- en veiligheidstesten. Daarom zet deze Kennisagenda juist in op het stimuleren van hoog-kwalitatief onderzoek met en naar proefdiervrije innovaties dat resultaten geeft die betrouwbaar en relevant zijn voor de mens. Het verminderen van dierproeven is daarmee geen doel op zich, maar een logisch gevolg van de grote stappen die in de transitie gezet kunnen worden. Gezien de complexiteit van de problematiek en het grote internationale krachtenveld adviseren we dan ook om zeer terughoudend

1 *Accelerating the Growth of Human Relevant Sciences in the UK*; 2020. Dit is een zgn. white paper van de 'Alliance for Human Relevant Science' van maart 2020. Zie: www.humanrelevantscience.org.

2 Artikel in Nature: *Translational research: 4 ways to fix the clinical trial*. Ledford H. (2011) Nature, Vol. 477, pagina 526–528

3 De missie en ambitie van TPI 2022 is te vinden op www.transitieproefdiervrijeinnovatie.nl.

te zijn met het stellen van streefaantallen voor het jaarlijkse aantal dierproeven in Nederland, of concrete deadlines voor het uitfasen van dierproeven. Een gestage afname van het aantal dierproeven zal namelijk vooraf gegaan moeten worden door de komst van en het vertrouwen in goed gevalideerde diervrije modellen. Verder is het evident dat het stimuleren van excellent humaan-gecentreerde wetenschap op meer draagvlak kan rekenen in het veld, maar het zal ook een duurzamere oplossing zijn voor de lange termijn en het kan aanleiding geven voor nieuwe commerciële mogelijkheden. Bovendien verwachten we dat gemaakte investeringen een grote meerwaarde zullen hebben en aanzienlijke besparingen opleveren bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën, omdat de onderzoeksresultaten beter vertaald kunnen worden naar de mens. Uiteindelijk zal een belangrijk gevolg hiervan zijn dat er steeds minder dierproeven gedaan zullen worden.

Om concrete invulling te kunnen geven aan de oplossingen en aanbevelingen uit deze Kennisagenda, wil ZonMw een ambitieus, langjarig kennis- en innovatieprogramma opzetten. Door een breed repertoire aan financieringsmogelijkheden aan te bieden, gericht op de diverse obstakels die in deze Kennisagenda zijn geïdentificeerd, hopen we op effectieve en efficiënte wijze een positieve impuls te kunnen geven aan de transitie. We zullen dit doen in nauwe samenspraak met de vele partijen die hier een rol in (kunnen) spelen, zowel in binnen- als buitenland; het gaat daarbij niet alleen om universiteiten en kennisinstellingen, maar ook om het bedrijfsleven, de politiek, regelgevende instanties, opleidingsinstellingen en andere belanghebbenden.

Wat staat er in deze Kennisagenda?

Voor deze Kennisagenda zijn bijna 60 onderzoekers, ondernemers, regelgevers, brugfiguren, financiers, studenten en docenten van verschillende Nederlandse universiteiten en instellingen geconsulteerd die veel ervaring hebben met proefdieren en/of het ontwikkelen van of werken met proefdiervrije innovaties. Met deze onderzoekers hebben we geïnventariseerd waarom bestaande proefdiervrije methodes vooralsnog onvoldoende hun weg vinden naar implementatie (bijvoorbeeld in regelgeving of in de praktijk van universiteiten en bedrijven), en in welke opzichten er juist nog behoefte is aan de (door) ontwikkeling van nieuwe modellen en technieken. Daarnaast is hun input gevraagd op andere belangrijke aspecten die een rol spelen bij een succesvolle transitie, zoals onderwijs, infrastructuur, en de ontsluiting van bestaande kennis over proefdiervrije innovaties. De informatie uit deze consultatiesessies vormt de basis voor deze Kennisagenda, en is onderverdeeld in obstakels en oplossingen binnen de academische setting, die vooral liggen op een wetenschappelijk of technisch vlak of juist op een onderwijs, politiek, maatschappelijk of cultureel vlak. Het valt op dat de huidige en nieuwe generatie onderzoekers eensgezind zijn over de uitdagingen en mogelijke oplossingen om de transitie te versnellen:

- **Obstakels en oplossingen op een wetenschappelijk of technisch vlak**
De complexiteit van het menselijk lichaam blijkt een grote beperkende factor te zijn in de ontwikkeling en toepassing van proefdiervrije innovaties. Voor eenvoudige onderzoeksvragen zijn inmiddels redelijk bruikbare, proefdiervrije methodes ontwikkeld, maar complexe fysiologische processen laten zich moeilijk buiten het lichaam nabootsen, en vereisen daarom nog steeds proeven in levende systemen (dieren of mensen). Verder worden er nog te weinig proefdiervrije innovaties gevalideerd en toegepast; validatie is voor fundamenteel onderzoek vaak minder belangrijk, maar wel voor translationeel/toegepast en veiligheidsonderzoek. Gebrek aan validatie en implementatie van nieuwe proefdiervrije modellen komt door het achterblijven van standaardisatie en replicatie, maar ook door remmingen vanuit wetenschappelijke cultuur. Ook blijken logistieke en juridische kwesties een belemmerende factor voor de vervanging van dierproeven door het gebruik van humaan of dierlijk restweefsel. Tot slot blijkt dat veel informatie die de transitie kan versnellen wel beschikbaar is, maar zeer versnipperd en voor onderzoekers lastig te vinden.
- **Obstakels en oplossingen, die worden gevoed door onderwijs, politiek, maatschappij en cultuur:**
We zien dat er in opleidingen vaak veel vanuit het proefdier als methode wordt gedacht en dat er weinig aandacht wordt besteed aan proefdiervrije innovaties. Op de werkvloer zien we dat de huidige mindset over proefdiergebruik in stand wordt gehouden door traditie en dat onderzoekers niet altijd even bekend zijn met of vertrouwen hebben in nieuw ontwikkelde proefdiervrije

methoden. Deze status quo wordt gehandhaafd door wetenschappelijke tijdschriften en regelgevende instanties. Daarnaast is de academische wereld op competitie ingericht en minder op samenwerking, hetgeen de transitie remt. Vooral het competitieve karakter van carrièrekansen in de academie of het bedrijfsleven maakt multi- en interdisciplinair onderzoek lastig, net als de uitwisseling van expertise, kennis en materialen. De ontwikkeling van nieuwe proefdiervrije modellen vergt een aanzienlijke investering in tijd en middelen, wat binnen een concurrerende omgeving de samenwerking kan tegenwerken. Op maatschappelijk en politiek niveau ontbreekt het aan inhoudelijke discussies over het nut en noodzaak van proefdiergebruik, en de risico's van het testen van nieuwe behandelmethoden met behulp van dierproeven versus proefdiervrije methodes. Tot slot is er behoefte aan 'slow science' om voldoende ruimte te hebben om goed bruikbare modellen en denkwijzen/procedures te ontwikkelen, verbeteren en valideren, in plaats van de huidige focus om vooral snel vooruit te moeten gaan (de 'publish or perish' werkwijze van de huidige wetenschap). Daarmee past dit deel van de transitie ook goed in de implementatie van het landelijke Erkennen & Waarden programma⁴, omdat het de meerwaarde van minder populair, maar belangrijk en relevant onderzoek erkent.

De acht belangrijkste aanbevelingen uit deze Kennisagenda

Op basis van de consulatie sessies en aanvullende gesprekken met experts zijn we tot de volgende acht aanbevelingen gekomen:

1. Stimuleer fundamenteel onderzoek naar complexe fysiologische processen, financier (door) ontwikkeling van proefdiervrije modellen die complexe biologische systemen simuleren, en investeer in multidisciplinaire consortia waarin wetenschappers met uiteenlopende expertises voor langere tijd nauw kunnen samenwerken.
2. Financier de juiste vormen van parallelstudies en replicatiestudies voor de validatie van proefdiervrije modellen, investeer in het ontsluiten van informatie rondom het gebruik of valideren van proefdiervrije innovaties. En breng een implementatietraject in kaart voor de ontwikkeling en validatie van proefdiervrije innovaties voor nieuwe geneesmiddelen.
3. Betrek potentiële eindgebruikers van een proefdiervrije methode al in een vroege fase van wetenschappelijk onderzoek, stimuleer publiek-private samenwerkingen rondom ontwikkeling of validatie van proefdiervrije innovaties, en bevorder vroegtijdig overleg tussen wetenschappers en regelgevers over nieuwe teststrategieën.
4. Coördineer gebruik van bestaande biobanken met humaan weefsel, faciliteer het verkrijgen van en werken met humaan weefsel, en onderzoek de meerwaarde van biobanken met dierlijk weefsel.
5. Geef objectieve en goede voorlichting over proefdieren en proefdiervrije innovaties aan het algemene publiek, en faciliteer en stimuleer de mogelijkheid en bereidheid van mensen om mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek/medische studies.
6. Stimuleer de online preregistratie van dierproeven in internationale databases, ontsluit de resultaten van deze studies en stimuleer de publicatie van neutrale of negatieve data van dierproeven en proefdiervrije innovaties.
7. Bevorder verandering in de mindset van huidige en nieuwe generaties onderzoekers en analisten rondom proefdiergebruik en faciliteer scholing op het MBO, HBO en WO, maar ook na- en bijscholing van professionals (analisten, proefdierversorgers, docenten, leden van dierexperimentencommissies, wetenschappelijke staf en wet- en regelgevers) op het gebied van proefdiervrije innovaties.
8. Stimuleer, vooral met inter- en transdisciplinair onderzoek, een nieuwe vorm van wetenschapsbeoefening die is gericht op het voortstuwende van het veld als geheel (replicatie, validatie, ontwikkeling van robuuste methoden etc).

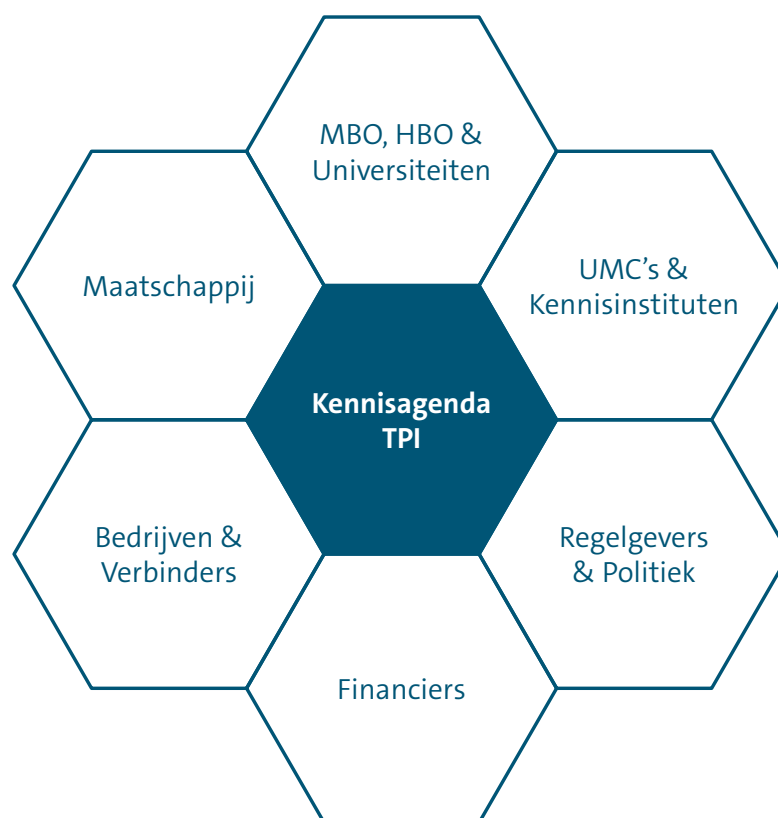
⁴ Met het position paper 'Ruimte voor Ieders Talent' uit 2019 streven UNL, KNAW, NFO, ZonMw en NWO ernaar om te komen tot een betere balans in het erkennen en waarderen van onderzoekers. Sindsdien werken de organisaties samen in het landelijk programma Erkennen en Waarden om uitvoering te geven aan de voorstellen. Zie: recognitionrewards.nl.

Door wie en voor wie is deze Kennisagenda?

Deze Kennisagenda is opgesteld door ZonMw en wordt onderschreven door NWO. Een grote groep van wetenschappers, beleidsadviseurs, regelgevers en andere experts heeft input gegeven, waaronder leden van het TPI partnerprogramma, een samenwerkingsverband van partners uit overheid, onderwijs, maatschappij, bedrijfsleven en wetenschap⁵.

Deze Kennisagenda richt zich op het hele biomedische onderzoeksveld en aangrenzende velden die een bijdrage kunnen leveren aan dit onderzoek, zowel in fundamenteel, toegepast als in wettelijk vereist toxicologisch- en veiligheidsonderzoek. Het betreft hier onderzoekers en besturen bij universiteiten, HBO en MBO, academische ziekenhuizen, kennisinstellingen, kleine en grote bedrijven, maar ook regelgevers en subsidieverstrekkingen spelen hierin een belangrijke rol (Figuur 1). Ook de verschillende ministeries hebben een rol; dit zijn in het bijzonder de ministeries van Landbouw, Natuur en voedselkwaliteit (LNV), Onderwijs Cultuur en Wetenschappen (OCW) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Daarnaast zijn ook de ministeries van Infrastructuur en Waterstaat (I&W); Economische Zaken en Klimaat (EZK); en Defensie betrokken via het Nederlandse Interdepartementaal Werkoverleg Alternatieven voor Dierproeven (IWAD).

Deze Kennisagenda is door haar opzet zowel breed gedragen als verstrekkend. We hopen dat de hele kennisketen rondom de transitie naar proefdiervrije innovaties aansluiting zal vinden bij de inhoud van dit document en dat deze Kennisagenda daarmee een waardevol instrument zal zijn in de transitie.



Figuur 1: Doelgroep van de Kennisagenda met alle belangrijke partijen die een rol spelen in de transitie naar proefdiervrije innovaties.

⁵ Meer informatie over het TPI partnerprogramma is te vinden op www.transitieproefdiervrijeinnovatie.nl.

Summary

The need for this Knowledge Agenda

Over the past centuries, animal experimentation has greatly contributed to the understanding of how our body works, how diseases arise and how they can be treated. However, it turns out that laboratory animals are often not such good models for studying human physiology or a disease in humans. Partly because of this there is a growing negative sentiment in society about the use of laboratory animals for scientific research. Support for this view has grown as it has become clear that many new therapies, which are effective in laboratory animal models, work less well or even not at all in humans^{6,7}. Because of this turnaround, **new methods and models that are more translatable to humans** are actively being sought. The traditional approach in which laboratory animal models are regarded as the “gold standard” is (slowly) giving way to an approach in which humans are put at the centre of research. The development and application of models and methods that are more representative of humans and do not use laboratory animals is referred to as the **Transition Programme for Innovation without the use of animals (TPI)**. This transition is expected to produce results that are more relevant to humans, leading to a reduction in the number of laboratory animals used. This is a long-term process as it runs counter to both past habits and existing interests, and requires trust in animal-free methods to grow. These are not simple challenges and require a collective effort from all stakeholders in the scientific and research communities around animal testing and animal-free innovations.

What is the objective of this Knowledge Agenda?

This Knowledge Agenda identifies the **obstacles** within broader biomedical research that hinder the (continued) development and widespread use of animal-free innovations. In addition, we formulate potential solutions and provide concrete recommendations to stimulate this transition. The focus of this Knowledge Agenda is primarily the discovery and development phase of animal-free innovations (i.e. innovations with a low technology readiness level (TRL); for further explanation see Chapter 5.1). This concerns fundamental and applied research, and research that focuses on applicability, implementation and validation of an innovation. Obstacles and solutions at the level of further commercialization of animal-free innovations (higher TRLs) are outside the scope of this Knowledge Agenda. This Knowledge Agenda therefore focuses primarily on the academic research field, as well as (resulting) start-ups and small and medium-sized enterprises. We also focus herein on developments and opportunities in The Netherlands, but we are aware that the challenges and solutions are also influenced by international developments. The Netherlands wants to be a catalyst in the (inter)national transition to animal-free innovations⁸ and we believe that with the right initiatives, funding and mindset we can inspire other countries to join this transition.

The recommendations of this Knowledge Agenda do not directly aim to achieve a sharp reduction in animal testing in the short term, although such a reduction is desirable in the eyes of many. Indeed, we expect that a forced and/or too rapid strategy to reduce laboratory animal use will result in much resistance and inhibit scientific progress. It will also lead to the relocation of animal testing to other countries, making it more difficult to control the wellbeing of the animals and the quality of the experiments. Moreover, it is important to realize that European regulations stipulate that The Netherlands cannot unilaterally ban animal testing, and that animal testing is required by law for toxicity and safety assessment. Therefore, this Knowledge Agenda rather focuses on **stimulating high-quality research with and into animal-free innovations** that provide results that are reliable and relevant to humans. Reducing animal testing is thus not a goal in itself, but a logical consequence of the major steps that can be taken in the transition. Given the complexity of the issue and the major international forces at play, we therefore advise great caution in setting specific targets for the annual number of animal experiments in the Netherlands, or concrete deadlines for phasing out animal experiments. A steady decline in the number of animal tests needs to be preceded by implementation of and confidence in well-validated animal-free innovations. Such an approach will have several benefits:

⁶ *Accelerating the Growth of Human Relevant Sciences in the UK*; 2020. Dit is a white paper by the 'Alliance for Human Relevant Science', March 2020. See: www.humanrelevantscience.org.

⁷ Article in Nature: *Translational research: 4 ways to fix the clinical trial*. Ledford H. (2011) Nature, Vol. 477, page 526–528.

⁸ The mission and ambition of TPI 2022 can be found on www.transitieproefdiervrijeninnovatie.nl.

in addition to encouraging excellent human-centered science to gain greater support in the field, it will also be a more sustainable long-term solution and may also give rise to new commercial opportunities. Moreover, we expect that investments made will be of great added value and will generate significant savings in the development of new therapies, as research results can be better translated to humans. Ultimately, these positive effects should favour a decline in animal testing.

In order to address the solutions and recommendations from this Knowledge Agenda, ZonMw wants to set up an ambitious, long-term knowledge and innovation program. By providing a broad repertoire of funding opportunities that tackle the various obstacles identified in this Knowledge Agenda, we hope to effectively and efficiently accelerate the transition. We will do this in close cooperation with the many national and international parties that (can) play a role; these include not only universities and knowledge institutes, but also industry, regulatory bodies and other stakeholders.

What is in this Knowledge Agenda?


For this Knowledge Agenda, almost 60 academic and commercial researchers, regulators, students and lecturers from various Dutch universities and institutes with extensive experience with laboratory animals and/or animal-free innovations were consulted. Together, we inventoried why existing animal-free methods do not yet find their way to implementation (for example, in regulations or in the daily practice of universities and companies), and in what respects there is still a need for the (further) development of new models and technologies. Additionally, stakeholders were asked to provide input on other factors required for a successful transition, such as education, infrastructure provision, and the disclosure of existing knowledge about animal-free innovations. The information from the consultation sessions forms the basis for this Knowledge Agenda, and is divided into obstacles and solutions on either an scientific/technical or an educational/political/ societal/cultural level. Surprisingly, the current and upcoming generations of researchers are very united on the challenges and possible solutions required to accelerate the transition:

- **Obstacles and solutions on a scientific or technical level**
The complexity of the human body is a major limiting factor in the development and application of animal-free innovations. For simple research questions, reasonably performing, animal-free methods have now been developed, but complex physiological processes are difficult to model outside the body, and therefore still require in vivo testing (in animals or humans). Furthermore, too few animal-free innovations are validated and applied; validation is often less important for fundamental research, but is vital for translational/applied and safety research. Lack of validation and implementation of new animal-free models is due to both lags in standardization and replication, but also to historical barriers in scientific culture. Logistical and legal issues are also impeding factors in replacing animal testing with the use of human or animal residual tissue. Finally, although much information that can accelerate the transition is available, it is very fragmented and difficult for researchers to find.
- **Obstacles and solutions that are driven by education, politics, society and culture:** In training courses the dominant line of thinking is from the perspective of the laboratory animal as a primary tool, with little attention being paid to animal-free innovations. We see in the workplace that the current mindset about laboratory animal use is maintained by tradition, and that researchers are not always as familiar with or have confidence in newly developed animal-free methods. This status quo is maintained in part by scientific journals and regulatory bodies, and in part by the tendency of academia to be competitive, holding back the transition. Particularly the competitive nature of career opportunities in academia or industry, can make multi- and interdisciplinary research a difficult path to take, as does the exchange of expertise, knowledge and materials. Developing new animal-free models represents a significant investment in time and resources, which lends itself against sharing in a competitive environment. On a societal and political level, there is a lack of substantive discussion about the usefulness and necessity of laboratory animal use, and the risks of testing new treatments using animal experiments versus animal-free methods. Finally, there is a need for 'slow science' in order to have sufficient space to

develop, improve and validate useful models and ways of thinking/procedures, instead of the current focus on having to move forward regardless (the current 'publish or perish' model of science). In light of this, this part of the transition also fits well with the implementation of the national Recognition and Rewards program⁹, because it acknowledges the added value of less popular but important and relevant research.

The eight key recommendations from this Knowledge Agenda

Based on the consultation sessions and additional conversations with experts, we propose the following eight recommendations:

- 
1. Encourage fundamental research into complex physiological processes, fund (continued) development of animal-free models that simulate complex biological systems, and invest in multidisciplinary consortia in which scientists with diverse expertise can work closely together for longer periods of time.
 2. Fund appropriate parallel and replication studies for the validation of animal-free models, invest in unlocking information regarding the use or validation of animal-free innovations, and map out an implementation trajectory for the development and validation of animal-free innovations for new pharmaceuticals.
 3. Involve potential end users of animal-free methods at an early stage of scientific research, encourage public-private collaborations for the development or validation of animal-free innovations and promote early consultation between scientists and regulators on new testing strategies.
 4. Coordinate the use of existing biobanks with human tissue, facilitate obtaining and working with human tissue, and investigate the added value of biobanks with animal tissue.
 5. Provide objective and good quality information about laboratory animals and animal-free innovations to the general public, and facilitate and encourage the public's ability and willingness to participate in scientific research/medical studies.
 6. Encourage online pre-registration of animal studies in international databases, disclose the results of these studies, and encourage the publication of neutral or negative data from animal studies and animal-free innovations.
 7. Promote change in the mindset of current and new generations of researchers and technicians regarding the use of laboratory animals and facilitate training at MBO, HBO and WO, as well as continuing education of professionals (technicians, animal caretakers, teachers, members of animal experimental committees, scientific staff, legislators and regulators) in the field of animal-free innovations.
 8. Encourage, especially with inter- and transdisciplinary research, a new approach to scientific practice aimed at propelling the field as a whole (replication, validation, development of robust methods, etc).

⁹ With the 2019 position paper "Room for Everyone's Talent," UNL, KNAW, NFU, ZonMw and NWO aim to achieve a better balance in recognizing and valuing researchers. Since then, the organizations have been working together in the national Recognition and Rewards program to implement the proposals. See also: [recognitionrewards.nl](https://www.recognitionrewards.nl).

By whom and for whom is this Knowledge Agenda?

This Knowledge Agenda was prepared by ZonMw, and has been endorsed by NWO. A large group of scientists, policy advisors, regulators and other experts has provided input. This includes members of the TPI partner program, an alliance of partners from government, education, society, industry and academia¹⁰.

This Knowledge Agenda focuses on the entire biomedical research field and adjacent fields that can contribute to this research, both in fundamental, applied and legally required toxicological and safety research. This includes researchers and boards at universities, schools of applied science, academic hospitals, knowledge institutes, small and large companies, regulators and funding agencies (Figure 2). Various government ministries also have a role, in particular the ministries of Agriculture, Nature and Food Quality (LNV), Education, Culture and Science (OCW), and Health, Wellbeing and Sports (VWS). Also the ministries of Infrastructure and Water Management (I&W), Economic Affairs and Climate Policy (EZK), and Defence are involved via the Interdepartmental Working Group on Alternatives to Animal testing (IWAD).

By its design, this Knowledge Agenda is both widely supported and far reaching. We hope that the entire community surrounding the transition to animal-free innovations will relate to the contents of this document, making this Knowledge Agenda a valuable tool in the transition.

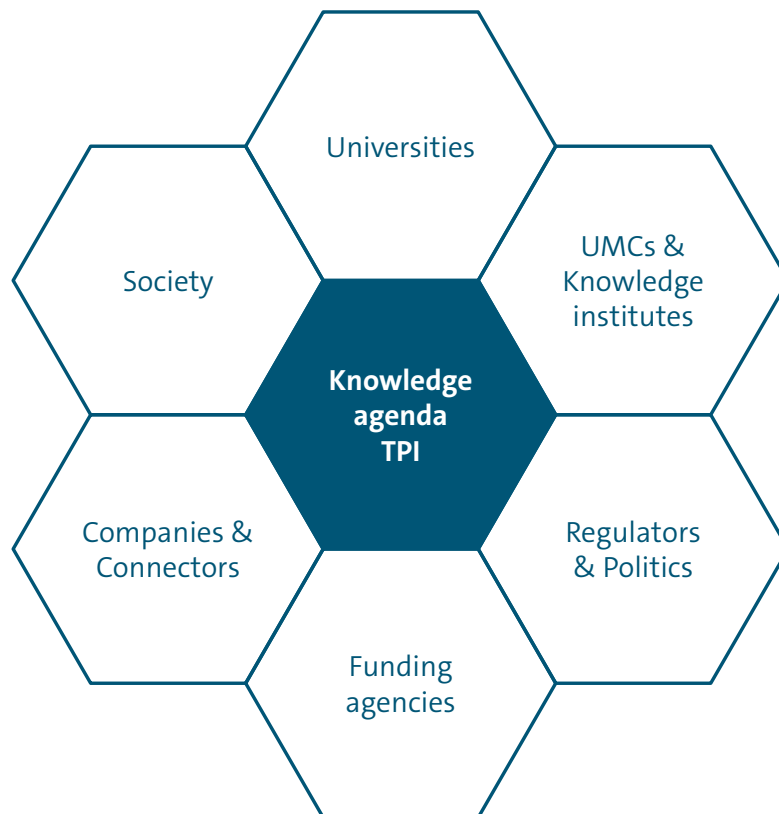
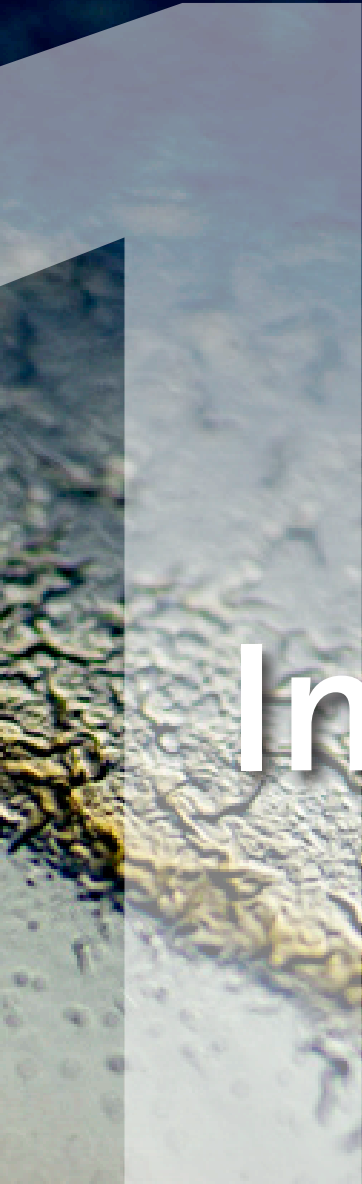
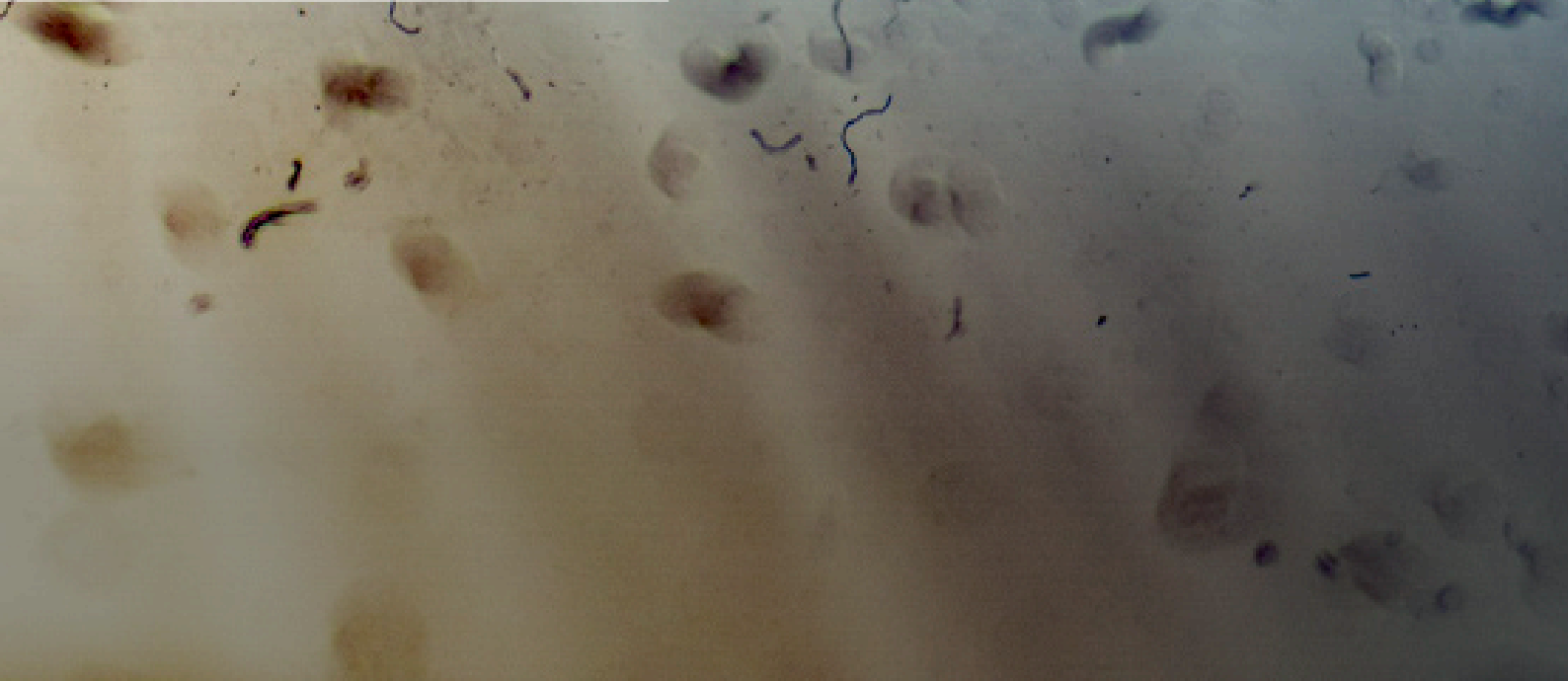
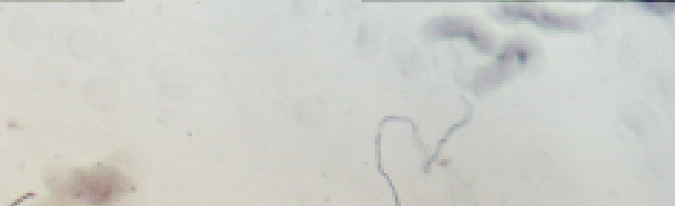


Figure 2: Target audience of the Knowledge Agenda with all key parties playing a role in the transition to animal-free innovations.

¹⁰ More information on the TPI Partner program can be found on www.animalfreeinnovationtpi.nl.



Inleiding



1.1 Waarom een Kennisagenda Transitie naar Proefdiervrije Innovaties?

Al eeuwen maken mensen gebruik van dieren om te begrijpen hoe het lichaam werkt. Experimenten met proefdieren hebben daarmee veel wetenschappelijke inzichten gegeven en bijgedragen aan de ontwikkeling van bijvoorbeeld medicijnen en therapeutische behandelingen. In Nederland worden momenteel ongeveer 450.000 dierproeven per jaar gedaan, waarvan de meeste worden uitgevoerd voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (36%), toegepast en omzettingsgericht onderzoek (25%) en krachtens wetgeving vereiste toxiciteits- en veiligheidstesten (30%)¹¹. Het merendeel van deze dierproeven wordt verricht ten behoeve van de mens, maar ~20% ervan is gericht op onderzoek naar dierziekten, de bescherming van diersoorten of bescherming van het milieu. Hoewel proefdieronderzoek ons veel heeft geleerd, is de afgelopen jaren het draagvlak voor onderzoek met proefdieren afgenomen.

Enerzijds ligt deze omslag op sociaal-maatschappelijk vlak, omdat steeds meer mensen het ethisch niet verantwoord vinden om dieren te gebruiken voor wetenschappelijke doeleinden, zeker nu er steeds betere proefdiervrije alternatieven beschikbaar komen. Anderzijds is er binnen de wetenschap een toenemende realisatie dat resultaten uit dierproeven zich niet altijd goed laten vertalen naar de situatie in de mens. Dit probleem is een belangrijke oorzaak van het feit dat zo'n 85-90% van de medicijnen, die succesvol werken in proefdieren, ongeschikt blijken wanneer ze worden getest in klinische testen in de mens^{12,13,14}. Proefdiergebruik voor het testen van de veiligheid van humane geneesmiddelen blijkt ook geen garanties te geven; in de EU overlijden 197.000 patiënten per jaar door "adverse drug reactions", ondanks dat al deze medicijnen zijn getest in dierproeven¹⁵. Het aantal slachtoffers dat zou zijn gevallen wanneer er géén dierproeven zouden zijn gedaan om de veiligheid te testen is natuurlijk onbekend, maar dit geeft wel aan dat dierproeven ook een mate van schijnveiligheid kunnen geven. Los van de verspilling van geld, tijd en middelen, beïnvloeden deze resultaten verder op negatieve wijze het morele draagvlak in zowel de maatschappij als de wetenschap voor het doen van dierexperimenten. Deze ontwikkelingen hebben zowel nationaal als internationaal geleid tot een toenemende kritische houding tegen dierproeven. Toch blijkt het aantal dierproeven in Nederland in de afgelopen jaren nauwelijks verder te dalen. De oorzaak van deze stagnatie kan komen doordat er onder wetenschappers, farmaceutische industrie en beleidsmakers ook de erkenning is dat complexe experimenten nodig zijn om het ontstaan van ziektes te kunnen begrijpen en de veiligheid en effectiviteit van nieuwe therapieën te kunnen

11 *Zo doende 2020: Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren* van de NVWA. Te vinden op www.nvwa.nl.

12 Artikel in Nature: *Translational research: 4 ways to fix the clinical trial*. Ledford H. (2011) Nature, Vol. 477, pagina 526–528.

13 *Clinical development success rates 2006–2015*. Dit is een rapport uit juni 2016 van de Biotechnology Innovation Organization over een grote studie naar de successen van medicijnontwikkelingen voor tal van ziektes. Zie: www.bio.org.

14 Artikel in Biostatistics: *Estimation of clinical trial success rates and related parameters*. Wong CH, et al. (2019). Biostatistics, Vol. 20(2): pagina 273-286.

15 *Accelerating the Growth of Human Relevant Sciences in the UK*; 2020. Dit is een zgn. white paper van de 'Alliance for Human Relevant Science' van maart 2020. Zie: www.humanrelevantscience.org.

bepalen. Om ethische en praktische redenen kunnen deze experimenten (meestal) niet worden uitgevoerd met menselijke proefpersonen, en daarom wordt toch vaak gebruik gemaakt van proefdieren, ondanks hun beperkingen.

Het is daarom cruciaal dat er nieuwe methoden en benaderingen worden ontwikkeld, waarin de mens centraal staat, waardoor er minder dierproeven nodig zijn. Deze methoden zullen inzicht moeten geven in het ontstaan en verloop van ziektes, en voldoende voorspellend moeten zijn voor het testen van de effectiviteit en veiligheid van nieuwe behandelingen. Maar naast de ontwikkeling van nieuwe methoden moeten deze gevalideerd worden, voordat ze breed geaccepteerd en ingezet kunnen worden in de wetenschap en daarbuiten. Het veranderproces, waar dierproeven niet meer gezien worden als de gouden standaard, maar methoden zonder gebruik van proefdieren juist de norm zijn, wordt de Transitie naar Proefdiervrije Innovaties genoemd. Dit is een complex proces dat tijd en geld kost, en inzet vergt van alle betrokkenen in het veld én daarbuiten. Door inzichtelijk te maken wat belangrijke obstakels zijn, en welke oplossingen het proces kunnen bespoedigen, hopen we met deze Kennisagenda richting te geven aan wat er kan worden gedaan om bij te dragen aan deze transitie.

1.2 De urgentie voor deze Kennisagenda

Hoewel het begin lastig te duiden is, is de transitie naar proefdiervrije innovaties (Box 1) al een aantal jaren onderweg. De kabinetsvisie uit 2008, waarin wordt benadrukt dat alternatieven voor dierproeven een hogere prioriteit moeten krijgen¹⁶, is hierin een belangrijk moment geweest. In de daarop volgende jaren zijn er verschillende initiatieven en ontwikkelingen geweest die de transitie hebben verder geholpen (Figuur 3). Een aantal van deze initiatieven waren een opmaat voor deze Kennisagenda en staan nader toegelicht in Hoofdstuk 5.2. Duidelijk is dat in de afgelopen jaren vanuit politieke en maatschappelijke hoek steeds meer urgentie wordt gevoeld om de transitie naar proefdiervrije innovaties te versnellen. Dit zijn een aantal van de relevante ontwikkelingen:

- A. Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) heeft in 2016 het initiatief *Streefbeeld Proefdiervrij Onderzoek* gelanceerd¹⁷; hierin is een aantal biomedische velden gevraagd om de mogelijkheden en onmogelijkheden omtrent de implementatie van proefdiervrije innovaties te identificeren. Dit zijn vakgebieden waarin het verminderen van dierproeven niet eenvoudig is, waaronder het academisch en biotechnisch onderwijs, neurowetenschappen, immunologie en cardiovasculair onderzoek. De resultaten van deze beschouwingen zijn of worden in de komende tijd gepubliceerd (zie ook Hoofdstuk 5.2.1).
- B. Naar aanleiding van het commissiedebat Dierproeven op 21 april 2022¹⁸ met de ministers van LNV en OCW, en het daaropvolgende tweeminutendebat Dierproeven op 7 juni 2022, zijn op 14 juni acht moties aangenomen door de Tweede Kamer¹⁹. Een aantal van deze moties sluit goed aan bij de obstakels en/of oplossingen die we in deze Kennisagenda hebben geïdentificeerd (zie ook Hoofdstuk 5.2.2).
- C. Op 16 september 2021 werd in het Europees Parlement met overgrote meerderheid een resolutie aangenomen (664 stemmen voor, 4 tegen en 16 onthoudingen) met plannen en acties om de transitie naar proefdiervrije innovaties te versnellen²⁰. Daarnaast roepen ook burgers de Europese Commissie op om de transitie naar proefdiervrije innovaties te versnellen. Op 1 september 2022 zijn 1,4 miljoen handtekeningen verzameld voor het Europese burgerinitiatief '*Cosmetica zonder dierenleed, maak Europa dierproefvrij*'²¹ (zie ook Hoofdstuk 5.2.3).

¹⁶ Brief van de minister van VWS aan de Tweede Kamer uit juni 2008 met de kabinetsvisie Alternatieven voor Dierproeven. Dossier- en ondernummer: 30168 nr. 4. .

¹⁷ Publicatie van het NCad uit maart 2021 over *Streefbeeld proefdiervrij onderzoek*

¹⁸ Verslag van een commissiedebat, gehouden op 21 april 2022, over Dierproeven; document 32336-127.

¹⁹ Stemningsuitslagen Tweede Kamer n.a.v. de moties ingediend bij het tweeminutendebat Dierproeven in juni 2021 documenten 32336-128/141.

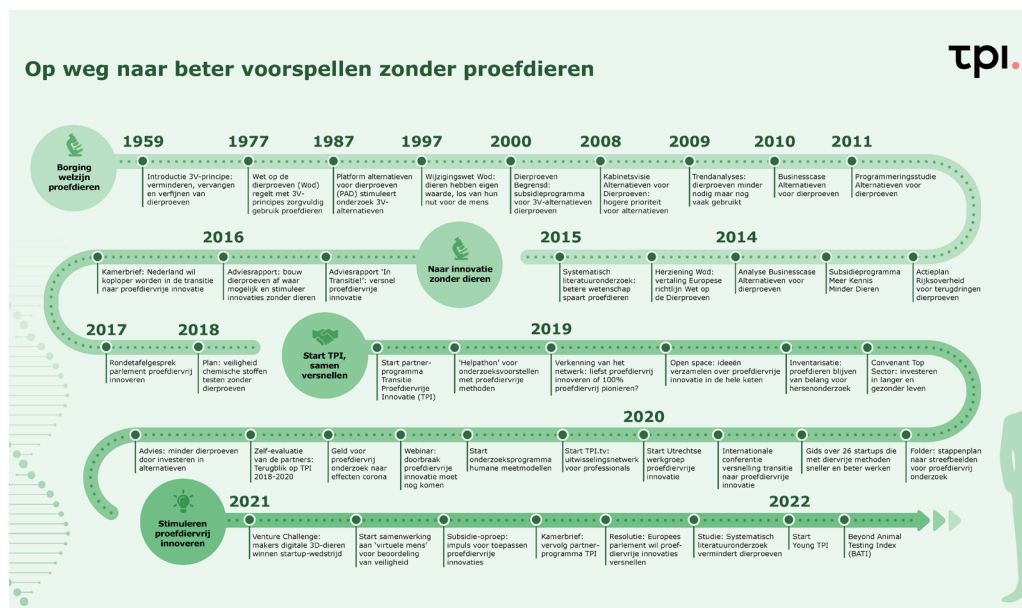
²⁰ *Resolution on plans and actions to accelerate the transition to innovation without the use of animals in research, regulatory testing and education*. Resolutie van het Europees Parlement; document 2021/2784(RSP).

²¹ Europees burgerinitiatief *Voor cosmetica zonder dierenleed, Maak Europa dierproefvrij*. Registratienummer van de Europese Commissie: EC(2021)000006.

Box 1: Wat houdt een transitie in?

Een transitie wordt gedefinieerd als een structurele verandering die het resultaat is van op elkaar inwerkende en versterkende ontwikkelingen binnen een bepaald domein, zoals de economie, natuur, of in dit geval de biomedische wetenschap. Maar omdat in zo'n veranderingsproces tal van vernieuwingen nodig zijn op het gebied van technologieën, regels en organisatievormen, hebben transities een lange looptijd, vaak wel meerdere generaties. Dat komt ook omdat er verschillende partijen betrokken zijn in het proces, die niet op dezelfde wijze baat hebben bij de transitie of er de meerwaarde van inzien. De snelheid waarmee het veranderingsproces wordt doorlopen ligt daarom voor sommigen te hoog, terwijl voor anderen kan de transitie niet snel genoeg gaan; dit kan leiden tot overgangsmoeilijkheden. Ook in de transitie naar proefdierfreie innovaties zijn er veel verschillende meningen, visies en belangen omtrent de noodzaak om minder dierproeven te gebruiken en de snelheid waarmee de transitie zou moeten gaan. Wetenschappers, burgers, politici, bedrijven, en regelgevers hebben hier hun eigen kijk op, gevoed door hun ervaringen, belangen, morele kompas en objectieve analyses.

Al deze initiatieven en ontwikkelingen benadrukken het belang, de urgentie en het draagvlak van deze Kennisagenda om concrete invulling te geven aan hoe de transitie naar proefdierfreie innovaties kan worden versneld.



Figuur 3: Tijdslijn van de transitie met de belangrijkste mijlpalen en gebeurtenissen, vooral gefocust op de Nederlandse ontwikkelingen.

1.3 De visie van ZonMw op de transitie naar proefdierfree onderzoek

Met kennis werken aan een goede gezondheid voor iedereen. Dat is waar ZonMw zich al decennialang voor inzet. Vernieuwing in gezondheid, zorg en welzijn gaat over gezond leven en voorkomen dat we ziek worden, over nieuwe behandelingen en geneesmiddelen en de juiste zorg op de juiste plek. Onze gezondheid is ook steeds nadrukkelijker verweven met bredere maatschappelijke vraagstukken. Hierin komen vragen op in relatie tot de toegankelijkheid, betaalbaarheid en bemensing van gezondheid, zorg en welzijn, alsmede over ethische aspecten die daarbij een rol spelen. Om in deze ontwikkelingen een waardevolle bijdrage te kunnen leveren, richt ZonMw zich op drie kernactiviteiten: we programmeren en financieren de ontwikkeling van kennis, we stimuleren impact en we signaleren kennisbehoeftes, waarvoor we samen met onze partners aandacht vragen.

Transitie naar proefdiervrij onderzoek

Met het onderzoeksprogramma 'Meer Kennis met Minder Dieren' (MKMD) stimuleert ZonMw de ontwikkeling van nieuwe proefdiervrije modellen en de acceptatie en implementatie van bestaande proefdiervrije onderzoeksmethoden. Zo dragen we bij aan een versnelling van de transitie naar proefdiervrij onderzoek. We doen dat omdat proefdiervrij onderzoek steeds vaker resultaten oplevert die **beter vertaalbaar** zijn naar de mens dan *in vivo* experimenten in proefdieren²². Het gaat daarbij om geavanceerde *in vitro* studies met humane cellen, *in silico* modellen op basis van humane data, of studies met humane proefpersonen. Daarnaast bepaalt de wet op de dierproeven ook dat een dierproef alleen is toegestaan als er geen geschikt alternatief beschikbaar is. Bovendien vinden we het ethisch juist om zo min mogelijk dieren te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek.

Dierproeven blijven nog steeds noodzakelijk

Om deze redenen streven we als ZonMw naar minder gebruik van dierproeven waar mogelijk en waar nodig. Waar dat niet mogelijk is, zetten we in op effectiever gebruik van de resultaten van dierproeven. Proefdiervrije modellen bieden binnen het biomedisch onderzoek namelijk **niet voor iedere onderzoeksvraag** voldoende mogelijkheden om deze goed te beantwoorden. *In vitro* modellen missen vaak de fysiologische context, die in een intact lichaam wel aanwezig is, zoals de doorbloeding, innervatie van weefsels of complexe immunologische reacties. Daarnaast zijn *in silico* modellen nog onvoldoende complex of niet goed genoeg gevalideerd, terwijl studies in proefpersonen of patiënten worden beperkt door wat er ethisch gezien mag worden afgenomen of gemeten. Dit betekent dat sommige onderzoeksvragen vooralsnog beter beantwoord kunnen worden met dierproeven dan met proefdiervrije modellen/innovaties.

Verbinden en kansen verzilveren

ZonMw heeft als doelstelling om mensen en organisaties, die samen kunnen werken aan relevante maatschappelijke en wetenschappelijke vraagstukken, te **verbinden** op het gebied van onderzoek, medische zorg, en gezondheid. We zien deze Kennisagenda daarom als een belangrijk en breed gedragen initiatief om in kaart te brengen waar de kwaliteit van wetenschappelijk onderzoek zonder gebruik van proefdieren kan worden bevorderd. Want de technologische ontwikkelingen gaan snel en er is al veel mogelijk. Met deze kennisagenda worden doelen gesteld voor het **gezamenlijk** werken aan een toekomst waarin dierproeven steeds minder nodig zullen zijn, en de kwaliteit van het onderzoek wordt verbeterd ten behoeve van betere zorg, gezondheid en welzijn.

1.4 De doelstelling en vragen van deze Kennisagenda

Het doel van deze *Kennisagenda Transitie naar Proefdiervrije Innovaties* is om de belangrijkste obstakels te identificeren, die een brede inzet van proefdiervrije methodes in de (bio)medische, farmaceutische en biotechnologische sector tegenhouden. Tevens formuleren we **concrete oplossingen** en doen we **aanbevelingen** over wat verschillende organisatie(s) aan deze oplossing kunnen bijdragen. De Kennisagenda beoogt daarmee onderzoek te stimuleren dat beter te transleren is naar de klinische praktijk en tevens kan bijdragen aan een verlaging van het proefdiergebruik. Vanwege de missie en doelstellingen van ZonMw²³ richt deze Kennisagenda zich vooral op biomedisch onderzoek dat is gericht op de **humane gezondheid en geneesmiddelenontwikkeling**, en minder om dierproeven gericht op toxicologisch of veterinair onderzoek. Deze vakgebieden hebben veelal hun eigen obstakels, oplossingen en aanbevelingen, en behoeven daarom een eigen verkenning en aanpak.

²² *Accelerating the Growth of Human Relevant Sciences in the UK*; 2020. Dit is een zgn. white paper van de 'Alliance for Human Relevant Science' van maart 2020. Zie: www.humanrelevantscience.org.

²³ ZonMw Beleidsplan 2020-2024 *Het verschil maken; Met kennis werken aan een goede gezondheid voor iedereen*. Zie: www.zonmw.nl.

In deze *Kennisagenda Transitie naar Proefdiervrije Innovaties* komen de volgende onderwerpen en vragen aan bod:

Belangrijkste obstakels en oplossingen vanuit de wetenschap:

- Complexiteit van het menselijk lichaam als beperkende factor (p.23)
- Standaardisatie en replicatie van proefdiervrije innovaties blijven achter (p.26)
- Validatie is afhankelijk van de wetenschap en de regelgeving (p.29)
- Aanbod en gebruik van weefsels wordt belemmerd (p.32)
- De benodigde informatie voor snellere transitie is zeer versnipperd (p.34)

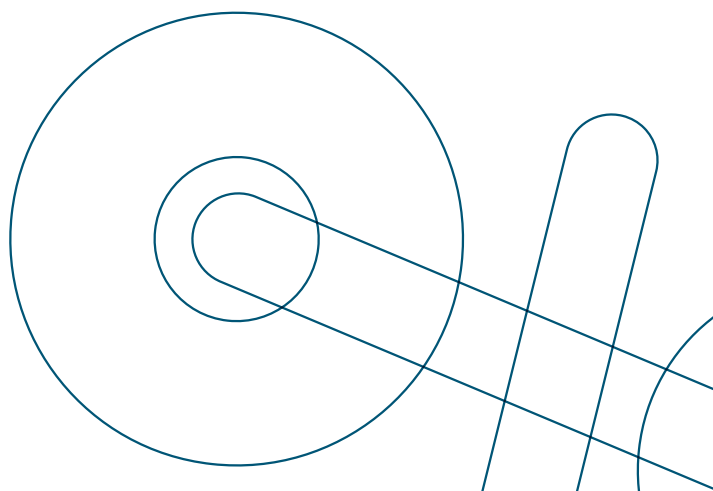
Wat is belangrijk vanuit maatschappelijk, politiek en cultureel perspectief:

- Educatie: de katalysator van de transitie (p.39)
- Mindset-verandering naar focus op translatie naar de mens (p.42)
- Samenwerking tussen domeinen en disciplines (p.44)
- Goed geïnformeerde politiek en maatschappij (p.46)
- Behoeftte aan 'Slow Science' (p.47)

Om de gestelde doelen te bereiken is er in het voortraject naast desk-research een uitgebreide consultatie gedaan van het brede biomedisch onderzoeksveld, waarbij bijna 60 onderzoekers, ondernemers, regelgevers, brugfiguren, financiers, studenten en docenten uit diverse onderzoeksvelden en carrièrefases zijn betrokken (zie ook Hoofdstuk 5.3). Behalve dat deze bottom-up aanpak vanaf de academische werkvloer veel inzicht heeft opgeleverd, hebben de consultatiesessies bij veel deelnemers ook geleid tot meer **bewustwording, wederzijds begrip, en motivatie** om (nog meer) aan de transitie bij te dragen. Door de gekozen opzet is deze Kennisagenda zowel breed gedragen als verstrekkend en is daarmee een waardevol instrument in de transitie naar proefdiervrije innovaties.

1.5 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 vormt het wetenschappelijk zwaartepunt van de Kennisagenda, waarin we rondom een aantal thema's binnen het academisch veld de belangrijkste obstakels voor de transitie identificeren. Ook formuleren we hier voor ieder onderwerp concrete aanbevelingen voor de korte- en middellange termijn. In Hoofdstuk 3 bespreken we vanuit maatschappelijk, politiek en cultureel perspectief de obstakels en potentiële oplossingen voor deze meer systemische kwesties binnen de (biomedische) wetenschap. In Hoofdstuk 4 geven we een samenvatting van de belangrijkste conclusies en aanbevelingen, en roepen we organisaties op die met deze aanbevelingen aan de slag zouden kunnen. Tot slot bevat Hoofdstuk 5 meer achtergrondinformatie, waaronder een uiteenzetting van een aantal van de belangrijkste ontwikkelingen die de aanleiding waren voor deze Kennisagenda. Ook beschrijven we hierin hoe deze Kennisagenda tot stand is gekomen en wie daarbij betrokken waren. Omdat we ons realiseren dat niet iedere lezer beschikt over dezelfde bagage en kennis, geven we met behulp van een aantal **Boxen** en Hoofdstuk 6.3 een omschrijving van begrippen die veel worden gebruikt rondom proefdiervrije methodes.



The image is a composite graphic with a vibrant red background. In the upper left, there are two overlapping circles, one light pink and one dark red. A semi-transparent window from a computer operating system is visible, showing a file explorer with a file named 'merge.b.jpg'. Below the window, a microscopic image of a cell is shown, with green cytoplasm and blue-stained nuclei. The text 'Obstakels en oplossingen vanuit de wetenschap' is overlaid in white, bold, sans-serif font across the center of the image.

Obstakels en oplossingen vanuit de wetenschap



In dit hoofdstuk bespreken we op verschillende niveaus de obstakels die vanuit een wetenschappelijk (technisch of praktisch) perspectief de transitie stagneren en welke oplossingen hiervoor mogelijk zijn. Daarmee richten we ons tot specifieke partijen met concrete aanbevelingen om op de korte en middellange termijn de transitie te kunnen versnellen.

2.1 Complexiteit van het menselijk lichaam als beperkende factor

Om inzicht te krijgen in het menselijk lichaam worden er al vaak modellen gebruikt, zonder dat daar proefdieren voor nodig zijn (Box 2). De ontwikkeling van deze vaak complexe methoden heeft de afgelopen decennia een enorme vlucht genomen. De wetenschappelijke en voorspellende waarde ervan is echter niet altijd evident en vaak afhankelijk van de complexiteit van het weefsel en bijbehorende fysiologie en pathologie dat het model moet nabootsen. Zo blijken *in vitro* 3D kweekmodellen voor de humane huid²⁴ of organoïden voor taaislijmziekte (cystische fibrose)²⁵ relatief eenvoudig van opzet en de resultaten eruit zijn goed vertaalbaar naar de mens. Daarentegen blijkt het veel lastiger te zijn om goed bruikbare, betrouwbare modellen te ontwikkelen voor fysiologisch complexe weefsels, zoals de hersenen, of de complexe rol van het immuunsysteem en neuronale innervatie in modellen te includeren. *In silico* modellen worden ook steeds meer toegepast op verschillende biologische niveaus (van moleculair tot heel lichaam), maar die missen nog vaak de complexiteit van het weefsel of zijn nog niet voldoende gekalibreerd. Metingen direct in de mens (*in homine*) kunnen deze *in silico* modellen voeden, net als (complexe) *in vitro* modellen dat kunnen doen.

24 Artikel in Toxicologic Pathology: *In Vitro Skin Models and Their Predictability in Defining Normal and Disease Biology, Pharmacology, and Toxicity*. Danilenko D et al. (2016) Toxicologic Pathology, Vol. 44(4), pagina 555-563.

25 Artikel in Cell Stem Cell: *Functional Repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in Intestinal Stem Cell Organoids of Cystic Fibrosis Patients*. Schwank G et al. (2013) Cell Stem Cell, Vol. 13(6), pagina 653-658.

Box 2: Uitleg, onderverdeling en voorbeelden van technieken en methodes die momenteel als veelbelovende proefdiervrije innovatie worden ingezet en doorontwikkeld.

Wat zijn proefdiervrije innovaties?

Proefdiervrije innovaties zijn technieken, methodes en benaderingen waarbij per definitie geen proefdier wordt gebruikt. Deze technieken kunnen, voor bepaalde specifieke vraagstellingen, het gebruik van proefdieren overbodig maken of additionele kennis geven die de transleerbaarheid van bestaand proefdieronderzoek vergroten. Deze innovaties kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën: kweeksystemen (*in vitro*), computermodellen- of simulaties (*in silico*) of humane data (*in homine*).

A. *In vitro* modellen zijn biologische modellen waarbij gebruik gemaakt wordt

van celkweken. Cellen kunnen in een enkele laag (2D) of in 3D gekweekt worden met één of meerdere celtypen. Het is ook mogelijk om hele stukjes weefsel buiten het lichaam te kweken (*ex vivo*). De kracht van de *in vitro* aanpak is dat er gebruik gemaakt kan worden van cellen uit gezonde vrijwilligers of zelfs van patiënten, en dat de cellen met behulp van microscopische technieken goed bestudeerd kunnen worden. Nieuwe *in vitro* modellen die nu veel toegepast worden in het biomedisch onderzoeksveld zijn celkweken van geïnduceerde pluripotente stamcellen, organoïden en organ-on-chip, of een combinatie hiervan:

- Geïnduceerde pluripotente stamcellen (ook wel iPSCs genoemd) zijn stamcellen die nog alle cellen van het lichaam kunnen worden, waardoor de functie van cellen van een bepaald orgaan (bv het hart) nauwkeurig bestudeerd kan worden. De kracht van iPSCs zit hem in het feit dat ze van uitgerijpte cellen uit het lichaam kunnen worden gemaakt (bv uit bloedcellen, huidbiopt of zelfs urine), waardoor het mogelijk is om een celkweek op te zetten van een specifiek individu, zoals een patiënt. Dit biedt mogelijkheden voor mechanistisch of therapeutisch onderzoek aan een ziekte, zonder de patiënt daar zelf mee te belasten.
- Organoïden zijn klompjes cellen, die zichzelf door de aanwezigheid van weefsel-specifieke stamcellen organiseren tot een kleine, versimpelde versie van een orgaan. Als bron kan een biopt uit een patiënt worden gebruikt (bv uit de long of darm), waardoor met organoïden eenvoudig onderzocht kan worden of een patiënt op een bepaalde behandeling zal reageren. Organoïden kunnen ook worden gemaakt met iPSCs of embryonale stamcellen, waardoor er nog meer mogelijkheden zijn om zieke of gezonde weefsels grondig te onderzoeken.
- Organ-on-chip is een complex celkweeksysteem, dat bestaat uit één of meerdere kunstmatige kanaaltjes waarin cellen in 2D of 3D kunnen groeien, waardoor een weefsel of orgaan (gedeeltelijk) kan worden nagebootst (zoals een spier, een oog of zelfs hersenen). Doordat er via de kanaaltjes continu vloeistof met voedingsstoffen langs de cellen stroomt, kunnen de cellen zich organiseren en functioneren zoals dat ook in het orgaan van interesse gebeurt, en kan het effect van verschillende stoffen of signalen worden onderzocht. Bijna alle soorten cellen uit het lichaam kunnen worden gekweekt in een organ-on-chip en in combinatie met iPSCs zijn de mogelijkheden voor het nabootsen van een orgaan bijna eindeloos. Ook wordt er al gewerkt aan het combineren van meerdere organ-on-chip systemen, zodat ook interactie tussen organen kan worden bestudeerd, en wellicht in de toekomst een heel lichaam.

B. *In silico* modellen zijn computermodellen die een stukje biologie kunnen nabootsen. Deze modellen kunnen op verschillende biologische niveaus worden gemaakt, bijvoorbeeld van een enkele cel tot een heel lichaam, of de interactie tussen het lichaam en de omgeving. Er bestaan veel verschillende soorten modellen die verschillende soorten onderzoeksvragen kunnen beantwoorden. Een mechanistisch model (bv differentiaalvergelijkingen) kan bijvoorbeeld heel precies de relatie tussen genen beschrijven, terwijl een correlatief model (bv machine learning) correlaties kan aantonen in grote hoeveelheden (complexe) data. Ook wordt gedacht dat artificiële intelligentie (AI) binnenkort een bijdrage kan leveren in het vervangen van dierproeven. *In silico* modellen kunnen, met behulp van experimentele data, helpen onderliggende mechanismen te ontrafelen en daarbij nieuwe hypothesen genereren, bepalen wat de meest kansrijke experimentele opzet is, alsook preklinische of klinische studies verbeteren, vergroten en wellicht in de toekomst vervangen.

C. *Humane data* is data die direct in mensen is gemeten (in navolging van de andere Latijnse termen kan dit *in homine* worden genoemd); dit kan plaats vinden in klinische trials of studies met gezonde vrijwilligers. Ook dit gebied blijft zich verder ontwikkelen, zowel met invasieve als niet-invasieve meetmethoden (zoals wearables en robotica). Er kan steeds gerichter worden gemeten in lichaamsvloeistoffen (bv bloed, urine of hersenvocht), waarbij bijvoorbeeld de ontdekking van ziekte-specifieke biomarkers sterk voorspellend blijken voor de aanwezigheid van een ziekte, of de effectiviteit van een behandeling. Lichaamsvloeistoffen of -weefsels kunnen afkomstig zijn van gezonde donoren, restmateriaal van patiënten, of van postmortem donatie. Ook worden beeldvormingstechnieken (bv CT- of MRI-scans) en chemisch-analytische methoden (bv Accelerator Mass Spectrometry) steeds gevoeliger en verfijnder, waardoor orgaanfunctie binnenin het levende lichaam beter bestudeerd kan worden. Daarnaast bestaat er veel data die opnieuw kan worden geanalyseerd voor andere doeleinden en/of door andere onderzoekers, of juist als input data kan dienen voor *in silico* modellen.

Belangrijke obstakels en oplossingen bij de ontwikkeling van complexe modellen:

- *Er is onvoldoende kennis en begrip van complexe in vivo processen.*
Het ontbreekt vaak nog aan fundamentele kennis over de werking van een individueel orgaan om deze goed te kunnen modelleren. Dit correleert met de complexiteit van het orgaan: hoe ingewikkelder het orgaan, hoe moeizamer de proefdiervrije innovaties deze nu kunnen nabootsen. Deze problematiek neemt verder toe wanneer ook andere fysiologische aspecten worden meegenomen, zoals de interacties tussen organen (bijvoorbeeld tussen darm en lever), interacties tussen organen en algemene fysieke systemen (zoals het immuun- of hormoonstelsel) en complexe systemische processen, zoals veroudering, voeding of infecties. Ook de variatie tussen individuele patiënten door verschillen in geslacht, etniciteit of omgevingsfactoren dragen bij aan de complexiteit en variabiliteit in de humane situatie en daarmee aan modelontwikkeling.
- *Het is vaak niet duidelijk hoe in vivo signalen en parameters geïncorporeerd moeten worden in proefdiervrije modellen.* Grote vragen zijn welke ingrediënten cellen/weefsels nodig hebben om het orgaan in kwestie goed na te bootsen en wat voor structuur cellen nodig hebben om te groeien zoals ze in een menselijke lichaam zouden doen. De oplossing voor deze barrières is het blijven ondersteunen van fundamenteel onderzoek. Doorbraken in de fundamentele biologie en andere wetenschapsvelden (waarvan directe toepassing niet altijd meteen gezien kan worden) kunnen grote impact hebben op de ontwikkeling van complexe modellen.
- *Er is een gebrek aan interdisciplinaire onderzoeksmogelijkheden voor in silico modellen.* In het geval dat we goed begrip hebben van de biologie kunnen *in silico* modellen veelbelovend zijn, omdat ze enerzijds kunnen worden gebruikt om direct op basis van data uit mensen een onderzoeksvraag te beantwoorden; anderzijds kunnen ze ondersteuning bieden bij *in vitro* modellen (bijvoorbeeld nieuwe hypothesen genereren). Dit kan tijd en geld besparen, omdat er minder *in vitro* of *in vivo* (mens)onderzoek gedaan hoeft te worden. Er bestaan al veel mogelijkheden om biologische processen te modelleren met de computer. Het opzetten en valideren ervan vergt echter een combinatie van expertises, waardoor er nog maar weinig goede modellen zijn waar onderzoeksgroepen gebruik van kunnen/willen maken. Bovendien is de beschikbare data in databanken dikwijls niet geschikt voor het valideren van *in silico* modellen, omdat de data niet voor dat doel is gegenereerd. Daarom moet er een stimulans komen om meer *in silico* modellen in biomedisch onderzoek te ontwikkelen en toe te passen.



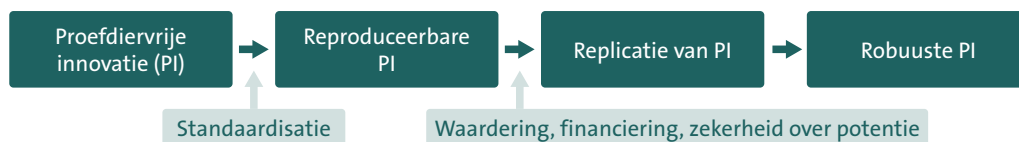
Aanbevelingen

- **Onderzoeksfinciers en kennisinstellingen:** stimuleer fundamenteel biologisch onderzoek om de fysiologie van het lichaam te kunnen begrijpen. Het is belangrijk om ook onderzoek te stimuleren dat deze complexe informatie verwerkt in het ontwikkelen van nieuwe proefdiervrije modellen die complexe biologische systemen en ziektemechanismen simuleren.
- **Onderzoeksfinciers:** interdisciplinair onderzoek financieren op snijvlak van biomedische wetenschappen en modellering/informatica. Een samenwerking tussen onderzoekers die een diep begrip hebben van respectievelijk de biologie en *in silico* mogelijkheden, kunnen samen de juiste experimenten opzetten voor het bouwen van goed voorspellende *in silico* modellen en complexe *in vitro* kweken. Daarbij kan ook gedacht worden aan vernieuwde kweekmethoden waarvoor geen dierlijke ingrediënten (zoals fetal calf serum of matrigel) meer nodig zijn. Overweeg ook specifieke calls voor combinaties met andere disciplines, zoals engineering of epidemiologie.

2.2 Standaardisatie en replicatie van proefdiervrije innovaties blijven achter

Hoewel er in de afgelopen jaren al een groot aantal proefdiervrije modellen is ontwikkeld, worden er maar weinig breed ingezet; een van de redenen hiervoor is dat veel van deze modellen nog te weinig gereproduceerd en/of gerepliceerd worden (Box 3). Het reproduceerbaar / repliceerbaar maken van modellen is een noodzakelijke stap om te laten zien hoe robuust én valide ze zijn voor breder gebruik in de wetenschappelijke gemeenschap en daarbuiten (Figuur 4). Wanneer een model het vertrouwen wint en in de praktijk wordt gezien als 'het beste model' voor een bepaald doel of toepassing, kan het verder worden geoptimaliseerd en ook worden ingezet voor een andere toepassing. Dit geldt voor alle soorten proefdiervrije innovaties: *in vitro* methodes, *in silico* modellen en *in homine* metingen.

Een belangrijke manier om te zorgen voor reproduceerbare en repliceerbare innovaties is via standaardisatie (Box 3). Tegelijkertijd is het belangrijk om in een samenwerkingsverband te definiëren wat er wel en niet gestandaardiseerd moet worden; variatie in aanpak op labniveau kan juist ook nieuwe innovatie en creativiteit aanmoedigen en standaardisatie kan daarin dan beperkend zijn. Als een proefdiervrije innovatie is uitontwikkeld, is standaardisatie in protocollen, reagentia, materialen en methodes belangrijk voor brede acceptatie en inzetbaarheid in het veld. Dit is belangrijk voor bijvoorbeeld het genereren en het differentiëren van iPSC-lijnen, het groeien van organoïden, bepaling van parameterwaarde en onzekerheidskwantificatie en de nieuwste monsterafnametechnieken bij mensen.



Figuur 4: Om tot een robuuste proefdiervrije innovatie (PI) te komen, is standaardisatie een belangrijke eerste stap, die de reproduceerbaarheid van de methode bevordert. Wanneer de waardering voor de PI stijgt, er meer zekerheid komt over de potentie ervan en ook de nodige financiering beschikbaar is, kunnen replicatiestudies worden gedaan om daarmee aan te tonen of een PI inderdaad voldoende robuust en betrouwbaar is.

Box 3: Definities van belangrijke begrippen, die relevant zijn voor de acceptatie van proefdiervrije innovaties.

– **Reproduceerbaarheid**

Een onderzoek is reproduceerbaar als iemand bestaande data opnieuw analyseert volgens dezelfde methode en daarmee dezelfde resultaten behaalt. Dit toont aan dat de analyse eerlijk en juist is uitgevoerd.

– **Repliceerbaarheid**

Een onderzoek is repliceerbaar (herhaalbaar) als iemand een onderzoek opnieuw uitvoert volgens dezelfde methode en op basis van de nieuwe data sterk vergelijkbare resultaten behaalt. Dit toont aan dat het onderzoek betrouwbaar is.

– **Replicatiestudie**

Een replicatiestudie is onderzoek dat door anderen is uitgevoerd op dezelfde wijze herhalen.

– **Standaardisatie**

Het proces om te komen tot samenwerking (interoperabiliteit) door middel van (bindende) afspraken om zo een gedeeld doel te bereiken. De afspraken gaan bijvoorbeeld over het ontwerp, de uitvoer, de analyse, en de verslaglegging, die kunnen worden vastgelegd in bijvoorbeeld meetstandaarden, standaarden voor uitwisseling en kwaliteitsstandaarden.

Belangrijke obstakels en oplossingen bij het standaardiseren en reproduceren van proefdiervrije innovaties:

- **Er is gebrek aan kennis en consensus binnen een vakgebied of voor een toepassing over wat de standaard moet worden.** Er zijn op dit moment weinig overzichten van proefdiervrije innovaties die per vakgebied beschikbaar of in ontwikkeling zijn, en welke het beste is voor een bepaalde toepassing. Een goed voorbeeld waar dit wel het geval is, is een recente publicatie vanuit het cardiovasculair veld (als resultaat van de voorbereiding van het betreffende streefbeeld), waarin de meest relevante dierproeven en proefdiervrije innovaties worden vergeleken, inclusief de belangrijkste voor- en nadelen van ieder model²⁶. Daarnaast is er ook vaak onderzoek én consensus nodig over wat de relevante metingen zijn aan een model (bijvoorbeeld biomarkers) om een specifiek vraagstuk te kunnen beantwoorden, dat relevant is voor de mens. Om hier stappen in te kunnen maken zijn er acties vanuit het veld nodig om samen per domein consensus te bereiken over wat de standaard moet zijn voor relevante en betrouwbare technieken, methoden en eindpunten, met de mens als uitgangspunt.
- **Er is een gebrek aan kennis en middelen om replicatiestudies uit te voeren.** Academicsche laboratoria hebben vaak nog niet de fysieke infrastructuur om modellen goed te repliceren en/of te vergelijken. Daarnaast worden methoden vaak maar beperkt gedeeld; communicatie tussen wetenschappers gaat meer over de resultaten. Zeker voor organ-on-chip technologie, waar nog veel standaardisatie moet plaatsvinden, is het lastig de infrastructuur en kennis snel over te dragen; hierin kan de catalogus die EURL ECVAM heeft samengesteld met documenten voor de validatie en kwalificatie van organ-on-chip modellen zeer behulpzaam zijn²⁷. Ook zijn er verschillen tussen labs in de kennis over en mate waarin standaardisatie moet worden toegepast (toepassing van good laboratory practices, data management plannen, etc). Daarnaast worden de criteria die belangrijk zijn voor de repliceerbaarheid van een model voor een groot deel bepaald door de toepassing ervan. Omdat voor eindgebruikers de betrouwbaarheid van een methode essentieel is, is het belangrijk om mogelijke eindgebruiker(s)²⁸ al vroeg in het ontwikkelproces te betrekken; zo kan samen bepaald worden waar een

²⁶ Artikel in Cardiovascular Research: *Animal models and animal-free innovations for cardiovascular research: current status and routes to be explored. Consensus document of the ESC Working Group on Myocardial Function and the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart.* Van der Velden J et al. (2022), Cardiovascular Research, Volume 118(15), pagina 3016–3051.

²⁷ *Resources for Organ-on-Chip validation and qualification - EUROoCS RAB.* Dit is een catalogus van EURL ECVAM met documenten voor ontwikkelaars en eindgebruikers ter ondersteuning van de validering en kwalificatie van organ-on-chip modellen. Dit is te vinden in de Data Catalogue van het Europese Joint Research Centre.

²⁸ Bijvoorbeeld partners uit de industrie, kliniek, regelgeving of andere wetenschappelijke disciplines.

model aan moet voldoen in termen van repliceerbaarheid, gegeven de toepassing waarin de eindgebruiker geïnteresseerd is.

- **Beperkte motivatie onder wetenschappers om replicatiestudies uit te voeren.** Voor veel wetenschappers is er weinig eer te behalen aan het repliceren van studies, omdat het laten zien van nieuwe ontwikkelingen meer wordt gewaardeerd dan het repliceren ervan. Ook zijn wetenschappelijke tijdschriften vaak niet geïnteresseerd in het publiceren van replicatiestudies, en veel meer gericht op nieuwe technieken of concepten. Het stimuleren en waarderen van publicaties met een replicatiestudie is daarom een logische stap. Dit kan door een herwaardering binnen veld t.a.v. dit soort studies, door replicatiestudies vaker te financieren en het publiceren ervan beter toegankelijk te maken. Replicatiestudies kunnen worden gedaan door academische wetenschappers, maar ook door bedrijven of partijen die alleen maar replicatiestudies doen²⁹. In beide gevallen kan automatisering van celkweeksystemen helpen om kweekcondities beter te controleren, hetgeen de reproduceerbaarheid en repliceerbaarheid ten goede komt. Dit is vooral belangrijk voor complexe *in vitro* systemen zoals differentiërende iPSCs en organoïden. De huidige ontwikkeling van zgn. ‘feedbacksystemen’ kan daarbij helpen, om te zorgen dat de cellen precies krijgen wat ze nodig hebben.
- **De huidige richtlijnen over standaardisatie zijn beperkt, onbekend en worden niet afgedwongen.** Er bestaan richtlijnen en cursussen rondom opzet en rapportage voor *in vitro*³⁰ en *in silico*³¹ modellen, maar deze worden beperkt (bewust) toegepast in het veld. Waar bij dierproeven en onderzoek in proefpersonen of patiënten vaak wordt gevraagd om volgens bepaalde standaarden en richtlijnen³² te werken, is dat bij *in vitro* en *in silico* modellen bijna niet het geval. **Bredere toepassing van standaardisatierichtlijnen voor *in vitro* en *in silico* methoden is cruciaal om de transparantie van onderzoek te vergroten, de kwaliteit en de volledigheid van het rapporteren van resultaten te verbeteren, waarmee replicatie makkelijker wordt.**³³
Een belangrijke stap die gelijk twee vliegen in één klap slaat, is de ontwikkeling van diervrije ingrediënten voor *in vitro* modellen. Naast het feit dat dit het aantal proefdieren vermindert, kan dit helpen in het beter repliceerbaar maken van studies doordat diervrije ingrediënten een constantere samenstelling hebben (in tegenstelling tot dierlijke ingrediënten).

²⁹ In zogenaamde Cloud labs; dit zijn sterk geautomatiseerde en gecentraliseerde onderzoekslaboratoria, waar wetenschappers vanaf een externe locatie experimenten kunnen opzetten en laten uitvoeren. Zie bijvoorbeeld *Cloud labs: where robots do the research*, Arnold C, (2022) Nature Vol. 606, pagina 612-613.

³⁰ Voor *in vitro* modellen bestaan richtlijnen, zoals de Good In Vitro Method Practices (GIVIMP) van de OESO, als ook de richtlijnen van de ISSCR voor het gebruik van stamcellen in onderzoek en translatie naar de kliniek. Verder kan men in de Europese ETPLAS cursus EU-60 leren hoe een *in vitro* test moet worden opgezet.

³¹ Zo is er binnen het domein medische hulpmiddelen het standaard werk *Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation* (ISBN: 9780791872048) en het artikel *Toward A Regulatory Pathway for the Use of In Silico Trials in the CE Marking of Medical Devices*. Pappalardo F et al. (2022) IEEE journal of biomedical and health informatics, Vol. 26(11), pagina 5282-5286.

³² De ARRIVE guidelines (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) is een checklist met aanbevelingen om de rapportage van onderzoek met dieren te verbeteren, de kwaliteit en betrouwbaarheid van gepubliceerd onderzoek te maximaliseren en anderen in staat stellen het onderzoek beter te onderzoeken, te evalueren en te reproduceren. Zie: arriveguidelines.org.

³³ Hierbij kan gekeken worden naar internationale inspanningen van het Allen Institute, waarbij alle resultaten tevens open toegankelijk worden gemaakt voor de wetenschap. Zie: alleninstitute.org.



Aanbevelingen

- **Onderzoeksfinciers:** Financier standaardisatie en replicatiestudies van proefdiervrije modellen.
- **Onderzoeksfinciers/onderzoekers:** Betrek eindgebruikers al in een vroege fase van wetenschappelijk onderzoek rondom de ontwikkeling of toepassing van proefdiervrije innovaties. Het gaat daarbij niet alleen om de vroege start van het project zelf, maar ook al bij het schrijven van het onderzoeksvorstel. Onderzoeksfinciers kunnen hier een belangrijke rol in spelen, zowel bij het schrijven van de oproep teksten en het beoordelen van de onderzoeksvorstellen, als ook in de voortgangs- en eindrapportages. Benut hierbij de NCad streefbeelden om kansrijke initiatieven te identificeren³⁴.
- **Onderzoeksfinciers:** Financier onderzoek naar generieke verbetering van cel- en orgaan- kweek, zoals beter gedefinieerde, diervrije ingrediënten, invloed van zuurstofspanning en energiemetabolisme. Ook moet daarbij aandacht zijn voor de aanschaf van specifieke apparatuur.
- **NCad:** Laat streefbeelden opstellen voor meer vakgebieden waar veel proefdieren worden gebruikt, er dierproeven gedaan worden met hoge mate van ongerief en/of de complexiteit van de onderzoeksvragen het lastig maken om de dierproeven te vervangen door proefdiervrije alternatieven .
- **TPI bureau:** Verkrijg overzicht van de (inter)nationale actoren die invloed hebben op de implementatie en daadwerkelijke toepassing van de standaardisatierichtlijnen en zet hier actief op in. Er zijn al actoren actief op dit gebied, bijvoorbeeld het gebied van organ-on-chips (EUROoCs) en *in silico* modellen (Virtual Physiological Human, VPH) voor een goede inbedding van deze modellen in beleid voor biomedisch onderzoek.
- **Onderzoeksfinciers & Wetenschappelijke tijdschriften:** Stel hogere rapportagestandaarden of -richtlijnen op voor beschrijving van in vitro en in silico methoden (naar voorbeeld³⁵) en promoot Open science verder.
- **Ministeries van OCW, EZK en VWS:** Stimuleer het toepassen van de al beschikbare kennis over proefdiervrije innovaties, onder andere door te zorgen dat generiek beleid voor valorisatie en impact relevant is voor proefdiervrije innovaties.

2.3 Validatie is afhankelijk van de wetenschap en de regelgeving

Om vertrouwen en zekerheid te krijgen in de prestaties en transleerbare waarde van een proefdiervrije innovatie moet deze op een manier gevalideerd worden. Dat houdt in dat aan de hand van vooraf opgestelde eisen moet worden aangetoond dat de methode met een grote mate van zekerheid de bedoelde resultaten oplevert (Box 4). Validatie is een begrip dat in veel verschillende contexten wordt gebruikt en daardoor verschillend wordt gedefinieerd: validatie kan variëren van in-house validatie (binnen een lab) tot aan grootschalige studies met meerdere labs. Ongeacht de precieze definitie is validatie een noodzakelijke stap om een proefdiervrij model met voldoende vertrouwen voor een bepaalde toepassing (fit-for-purpose) breed in te zetten. Validatie is vooral belangrijk in translationeel/toegepast onderzoek en commerciële/regulatorische toepassing en minder voor fundamenteel onderzoek. Dit is nodig voor brede toepassing van een proefdiervrije innovatie in de wetenschap en uiteindelijk de kliniek, binnen bedrijven en in de regelgeving. Alleen replicatie in een ander lab is dan niet genoeg. Er moet erkenning zijn op een hoger niveau om vertrouwen te krijgen. Hoewel dat voor fundamenteel onderzoek ook waardevol kan zijn, is het niet gebruikelijk of noodzakelijk; het is vooral voor meer toegepast onderzoek belangrijk dat nieuwe proefdiervrije methodes worden gevalideerd.

³⁴ Het NCad heeft eind 2021 een adviesrapport uitgebracht getiteld *Rapportage NCad parallelstudies advies*, waarin diverse aanbevelingen worden gedaan om m.b.v. parallelstudies de doorontwikkeling en implementatie van proefdiervrije modellen te verbeteren.

³⁵ Artikel in PLOS Computational Biology: *Improving reproducibility in computational biology research*. Papin JA et al. (2020) PLoS Comput Biol 16(5): e1007881.

Box 4: Definities van belangrijke begrippen rondom het valideren van proefdiervrije innovaties.

– **Validatie**

Letterlijk betekent validatie ‘het geldig maken/ het geldig verklaren’. Het NCad schrijft in hun rapport dat er verschillende betekenissen van het woord zijn binnen verschillende onderzoeksdomeinen. 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 groot¹⁶. De regulatoire definitie van validatie valt buiten deze Kennisagenda.

– **Kwalificatie**

In plaats van validatie wordt binnen het medicijn- en organ-on-chip veld de term kwalificatie gebruikt. Hierbij wordt een bepaalde methode voor een specifieke toepassing goedgekeurd (context of use).

– **Fit-for-purpose en context-of-use**

Deze begrippen gaan over het grondig definiëren van de specifieke toepassing van een (proefdiervrije) methode. Dit is belangrijk voor reductionistische modellen, om helder aan te geven waar een methode wel en niet geschikt voor is.

Belangrijke obstakels en oplossingen bij de validatie van proefdiervrije modellen:

- **Vergelijking van data uit proefdiervrije modellen en proefdieren gaat vaak mank.** Vaak worden proefdiervrije modellen vergeleken met proefdierdata, omdat dierproeven de traditionele standaard zijn/waren en voor wetenschappelijke tijdschriften vaak een meerwaarde of zelfs voorwaarde zijn voor een publicatie. En dat is vreemd wanneer het gaat om onderzoek dat relevant moet zijn voor de mens. Daarbij wordt vaak ook nog een één-op-één vergelijking gemaakt van bepaalde metingen, terwijl proefdiervrije modellen hele andere uitleesparameters hebben dan de dierproeven waarmee ze vergeleken worden. Zo is ziekelijk of angstig gedrag van een proefdier moeilijk te vergelijken met de uitkomst van een *in vitro* of *in silico* model. Andersom bieden *in vitro* en *in silico* modellen veel makkelijker inzicht in processen op moleculair en cellulair niveau, bijvoorbeeld receptorbinding. Op conceptueel niveau is een oplossing de mens als benchmark nemen en dus proberen zo veel mogelijk resultaten met de menselijke biologie te vergelijken (inclusief de verschillen tussen individuen). Alle klinische studies ten bate van geneesmiddelenonderzoek zouden moeten worden gepubliceerd (incl. negatieve en alle biologische data), waarmee ze een waardevolle bron kunnen zijn voor het ontwikkelen van proefdiervrije innovaties. Het doen van een dierstudie om de waarde van een proefdiervrije innovatie te laten zien kan een meerwaarde hebben door de juiste vorm van parallelstudies in te zetten. Het NCad heeft hierover een rapport geschreven met een overzicht van verschillende soorten parallelstudies voor een breed scala aan onderzoeksvragen. Daarin wordt ook vermeldt dat, ondanks dat parallelstudies al regelmatig worden gedaan, ze nog optimaler benut kunnen worden om ervaring met en vertrouwen in nieuwe proefdiervrije methoden te krijgen.
- **De ‘valley of death’ in kennis en investeringen houdt doorontwikkeling tegen.** Het gat tussen de potentie van een nieuw ontwikkeld proefdiervrij model en de verwachting van potentiële eindgebruikers van wat het model moet kunnen, is zeer groot. Bedrijven die interesse hebben in een nieuw proefdiervrij model vinden het vaak nog niet doorontwikkeld genoeg om in te investeren. In de regulatoire context is het voor onderzoekers vaak ook niet duidelijk wat bijvoorbeeld regelgevers willen, en onder regelgevers moet er nog veel discussie worden gevoerd wat voor (combinatie van) proefdiervrije modellen ze accepteren in plaats van dierproeven. Drie grote aspecten van deze zgn. ‘valley of death’ zijn (zie voor meer achtergrond over deze valley of death ook Box 7):
 - *onduidelijkheden over wat het validatieproces omvat voor onderzoekers,*
 - *belangen van onderzoekers en eindgebruikers die te ver uit elkaar liggen,* en daaraan gerelateerd,
 - *de doorlooptijd van het validatieproces.*

Hierdoor zit er aan alle kanten (te) veel risico voor zowel de onderzoekers als eindgebruikers om een model door te ontwikkelen of te gebruiken. Een belangrijke oplossing om deze vallei minder groot te maken is door financiering beschikbaar te maken voor validatie van bestaande proefdiervrije modellen in plaats van het ontwikkelen van nieuwe innovaties. Hier zou het bedrijfsleven een belangrijke rol in kunnen spelen. Een internationaal erkend probleem is dat er echter te weinig financiering beschikbaar is voor het uitvoeren van validatie onderzoek, waardoor acceptatie achter blijft³⁶. Een inspirerend voorbeeld waar dit wordt opgepakt, is het Franse PEPPER, het eerste publiek-private platform dat zich toelegt op de pre-validatie van methodes om hormoon-ontregelende stoffen te kunnen karakteriseren³⁷.

Verder is ZonMw bezig met het opstellen van een validatieroutekaart om het voor onderzoekers makkelijker te maken om stappen te kunnen zetten om een proefdiervrije innovatie te valideren en zo een verhoogde transleerbaarheid te kunnen bieden richting de mens.

- *De uiteindelijke toepassing van een proefdiervrije innovatie wordt vaak niet meegenomen tijdens de ontwikkeling ervan.* Hierdoor kan het voorkomen dat een onderzoeker een proefdiervrij model (door)ontwikkelt waar mogelijke eindgebruikers niet veel aan hebben. Bijvoorbeeld omdat het model te lang/complex is, niet de juiste uitleesparameters heeft, niet reproduceerbaar genoeg is, te hoge kosten heeft, etc. Zeker voor proefdiervrije innovaties is “fit-for-purpose” en “context-of-use” heel belangrijk om mee te nemen in de validatie. Deze innovaties worden namelijk gebruikt voor een veel specifiekere onderzoeksvraag dan een proefdier, omdat ze maar een klein deel van de biologie nadoen. Eindgebruikers moeten betrokken worden om de toepasbaarheid van een proefdiervrije innovatie aan te geven en richting te geven in het validatieproces, zodat het voldoet aan hun behoeftes. Daarbij moet zorg gedragen worden voor het bewaken van het **intellectual property (IP)**, aangezien nauwe samenwerkingen tussen onderzoekers en bedrijven hierop vaak vastlopen.



Aanbevelingen

- **Onderzoeksfinciers/regelgevers:** Onderzoek de mogelijkheden voor (verplicht) vroegtijdig overleg tussen indieners van onderzoeksvorstellen en beoordelaars/ autoriteiten over teststrategieën, zodat deze voldoen aan de informatievereisten.
- **Onderzoeksfinciers:** Bied financiering aan voor het valideren van proefdiervrije innovaties, bijvoorbeeld door middel van parallelstudies²⁶.
- **Onderzoeksfinciers:** Stel als subsidievoorwaarde dat aanvragers al voor de indiening van een projectvoorstel regelgevers betrekken bij onderzoeksaanvragen. Dit is reeds succesvol gedaan in bv de Aspis-cluster projecten, PARC en VHP4Safety.
- **RIVM/RSNN:** Breng het implementatietraject in kaart voor proefdiervrije innovaties die gebruikt kunnen worden voor de goedkeuring van geneesmiddelen naar het *Landschap voor chemische stoffen*³⁸.

³⁶ Prof. dr. Helena Kandarova, president van de European Society for Toxicology In Vitro, heeft op het International Congress of Toxicology 2022 in Maastricht aangegeven dat acceptatie van proefdiervrije innovaties door regelgevers wordt geremd door een gebrek aan financiering voor validatie studies.

³⁷ PEPPER is een publiek-privaat platform dat is opgezet om de productie van gevalideerde testen in Europa te stimuleren. De eerste focus ligt op karakterisatie van methodes voor hormoon-verstorende stoffen. Zie: ed-pepper.eu/en/.

³⁸ In 2022 heeft het RIVM het document *Landschap NAMs veiligheidsbeoordeling - chemische stoffen* gepubliceerd, wat aangeeft welke stappen verschillende partijen kunnen zetten om de opname van NAMs (New Approach Methodologies, ofwel proefdiervrije modellen) in wetten en regels te stimuleren.

2.4 Aanbod en gebruik van weefsels wordt belemmerd

Voor het bestuderen van (patho)fysiologische processen in het lichaam wordt in de wetenschap veel gebruik gemaakt van (delen van) organen of weefsels van mens of dier. De beschikbaarheid hiervan is echter beperkt, en dat terwijl er een grote behoefte is bij onderzoekers aan, vooral humaan, weefsel. Daarbij moet ook nog onderscheid gemaakt worden tussen ingevroren en “vers” weefsel, omdat functionele experimenten vaak minder goed uitvoerbaar zijn wanneer cellen of weefsels al zijn ingevroren. **Betere vindbaarheid en verkrijgbaarheid van (vers of ingevroren) weefsels** kan een grote bijdrage leveren aan verbetering in wetenschap én vermindering van dierproeven. Centrale toegang tot weefsels in bijvoorbeeld biobanken (Box 5) is daar een goed voornemen voor. Er bestaan inmiddels veel **biobanken met humane weefsels**, vooral bij (academische) ziekenhuizen of onderzoekers die medische cohorten volgen. Vaak worden de biologische materialen verzameld met direct belang voor de patiënt (bijvoorbeeld voor het onderzoeken van diens ziekte), soms met het doel om bij te dragen aan de wetenschap in het algemeen (bijvoorbeeld restweefsel van een operatie). Daarnaast zijn er inmiddels ook biobanken aangelegd voor humane iPSCs. Er bestaat inmiddels een klein aantal **biobanken met weefsels van (proef)dieren**³⁹, maar veel restweefsel wordt vaak gewoon weggegooid of soms gedeeld via het eigen netwerk van onderzoekers. Meer centrale biobanken met dierlijk weefsel zouden gevuld kunnen worden met organen afkomstig van fokoverschotten van proefdieren of monsters/weefsels van patiënt (landbouw)huisdieren.

Box 5: Wat zijn biobanken?

Verzamelingen van biologische materialen waaronder weefsels en monsters (zoals speeksel, bloed, urine, feces, etc). Dit materiaal kan komen van dieren (zoals proefdieren, fokoverschotten of huisdieren) of van mensen (zoals van patiënten of donaties van gezonde (proef)personen of overledenen).

Belangrijke obstakels en oplossingen bij het beter toegankelijk maken van weefsels:

- *De infrastructuur van humane biobanken is moeilijk toegankelijk op nationaal niveau.* Biobanken zijn nu vaak georganiseerd per UMC en het is moeilijk om een overzicht te krijgen wat er in de biobanken ligt opgeslagen. Het delen van weefsels gaat ook nu veel op basis van het persoonlijk netwerk van onderzoekers, die maar net moeten weten waar in de kliniek welk biologisch materiaal is opgeslagen (uitzonderingen hiervoor zijn de Nederlandse Hersenbank (KNAW) en Bloedbank Sanquin, waar het makkelijker is voor onderzoekers om weefsels/cellen te verkrijgen). Commerciële partners hebben bovendien nog een stuk minder makkelijk toegang tot biologische materialen dan academici. Hier is het zaak om de **bestaande infrastructuur beter toegankelijk te maken op nationaal niveau**, er met alle belanghebbenden goed moet worden onderzocht of het mogelijk en wenselijk is om op nationaal niveau te delen. Hier kan een belangrijke rol liggen voor het **BBMRI.nl**, een samenwerkingsverband van onderzoekers dat biobankonderzoek beter en efficiënter wil maken door het ontwikkelen van een goede infrastructuur voor biobanken en voor biobankonderzoekers⁴⁰. Ook zou het minder tijd en moeite moeten kosten om aan menselijk materiaal te komen dan een dierexperiment aan te vragen. Op korte termijn zouden biomedisch onderzoekers bij de *kliniek van hun universitair ziekenhuis* betrokken kunnen worden. Zo kunnen relevante weefsels worden afgenomen bij patiënten voor biomedische onderzoeksvragen (denk ook aan plastische chirurgie of abortusklinieken). Deze kunnen worden geanalyseerd en/of gebruikt voor *in silico* modellen. Tot slot kan het initiatief **VitalTissue**⁴¹, dat een infrastructuur omvat waarbij onderzoekers gebruik kunnen maken van weefsel dat overblijft na operaties, ook een belangrijke rol gaan vervullen in het beschikbaar krijgen van humaan materiaal voor het doen van wetenschappelijk onderzoek.

³⁹ Het Biomedical Primate Research Centre heeft een biobank met primate materiaal (zie: www.bprc.nl/en/biobank) en de Universiteit Utrecht heeft een uitwisselingsplatform Animal and Tissue Exchange (ATEX; zie Atex.uu.nl).

⁴⁰ Het BBMRI maakt biosamples, beelden en data vindbaar, toegankelijk en bruikbaar voor gezondheidsonderzoek. Zie: www.bbMRI.nl.

⁴¹ Op basis van een succesvolle haalbaarheidstudie naar VitalTissue is er eind 2022 financiering beschikbaar gekomen, waarmee dit initiatief nu landelijk wordt opgezet.

- *De bereidheid onder mensen om deel te nemen aan onderzoeken is wisselend.* Er is zowel grote bereidheid als ook terughoudendheid bij (ouders van) patiënten. Dit hangt af van het soort onderzoek ((non-)invasief), en het direct belang voor of ziektebeeld van een patiënt. Door mensen meer bij het onderzoek te betrekken kan er meer bereidheid ontstaan om monsters en weefsel af te staan. De toegevoegde waarde is weer gebleken bij het veilig opzettelijk infecteren van mensen met het SARS-CoV2 virus om de effectiviteit van vaccins te testen⁴². Een cultuurverandering bij gezonde personen en patiënten om vaker ‘proefpersoon’ te worden, kan helpen om meer humaan-gerelateerd onderzoek te doen⁴³; enerzijds verbetert dat de kwaliteit van het onderzoek, anderzijds kan dat het gebruik van proefdieren doen verminderen. Het NCad bereidt momenteel een rapport voor over het gebruik van humaan weefsel in wetenschappelijk onderzoek, waarin de knelpunten worden beschreven en aanbevelingen worden gedaan over wat er nodig is om te komen tot betere wetenschap met humaan weefsel en daarmee minder gebruik van proefdieren.
- *Privacyregelgeving maakt het delen van weefsel en bijbehorende data lastig.* Er is veel administratie nodig om monsters en weefsels te krijgen (bv toestemming van de patiënt, material transfer agreement formulieren etc.). Artsen krijgen hier niet voldoende tijd voor en onderzoekers die niet in het veld zitten, moeten veel tijd investeren om zich de regelgeving eigen te maken. Dit veroorzaakt frustratie én verlies van data/weefsel. Een gerelateerd probleem is dat er onder onderzoekers en patiënten onduidelijkheid is over het eigenaarschap van biologisch materiaal. Hier komt meer duidelijkheid in door de nieuwe ‘Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal’, die momenteel in de maak is. Deze wet stelt voorwaarden waaronder het mogelijk is om lichaamsmateriaal in te zetten voor bijvoorbeeld wetenschappelijk onderzoek of de ontwikkeling van medicijnen. Of deze nieuwe wet het ook daadwerkelijk makkelijker zal maken voor artsen en onderzoekers om beschikking te krijgen over menselijk testmateriaal (vooral voor patiëntendata en -materiaal) zal moeten blijken.
- *Er is gebrek aan kennis en cultuur om dierlijk restweefsel op te slaan.* Experimenten met proefdieren worden vaak uitgevoerd met één specifieke vraagstelling, waarbij de focus vaak ligt op één bepaald orgaan. Hierdoor blijft er vaak veel restweefsel over dat gebruikt zou kunnen worden door andere onderzoekers, maar het kost veel tijd en moeite om dat goed te organiseren. Daarnaast ontbreekt ook de infrastructuur rondom de aanlevering, opslag en uitgifte van weefsels. De oplossing hiervoor is het opzetten van een infrastructuur voor dierlijke biobanken, waardoor ieder dier maximaal benut wordt en het aantal benodigde proefdieren omlaag kan. Echter, gezien de grote verscheidenheid aan biologische variabelen (leeftijd, geslacht, genetische achtergrond, type experiment etc.) is het belangrijk dat dierlijke biobanken groot genoeg zijn om te kunnen voorzien in het juiste type en aantal samples voor een experiment. Gestart zou kunnen worden met het opslaan van weefsels van fokoverschotten. Dit kan voor lange tijd worden ingevroren, maar indien goed georganiseerd, zou ook vers materiaal uitgegeven kunnen worden, dat voor nog meer typen onderzoek bruikbaar is. Goed voorbeeld is het Utrechtse Animal and Tissue Exchange (ATEX), dat werkt als een digitale marktplaats, waar geconserveerd weefsel maar ook surplus-dieren die voor hergebruik of adoptie in aanmerking kunnen komen, worden aangeboden aan daarvoor bevoegde onderzoekers. Verder zou een dierlijke biobank, naast weefsels van proefdieren, ook gevuld kunnen worden met weefsels van huisdieren die naar een dierenkliniek komen, en waarvan extra monsters kunnen worden afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek. Door onderzoekers hierbij te betrekken, naast de eigenaar en de betreffende ethische commissie, kunnen relevante monsters worden afgenomen bij huisdieren voor biomedische onderzoeksvragen.

⁴² Ethische reflectie op deze studie in het Tijdschrift voor Gezondheidszorg & Ethiek: Ethisch commentaar: *Ethisch verantwoord onderzoek naar een vaccin voor COVID-19: vragen bij ‘Human Challenge Studies’*. Maeckelberghe ELM (2021). Tijdschrift voor Gezondheidszorg & Ethiek (TGE), 31(1), pagina 24-25.

⁴³ The Young Innovators of Medicine zijn ook voorstander dat klinisch onderzoek meer bespreekbaar moet worden voor patiënt én samenleving. Zie: www.younginnovatorsofmedicines.nl.



Aanbevelingen:

- IvD's /CCD/ATEX: Onderzoek hoe biobanken voor dierweefsels in te richten met eventueel een nationaal portaal.
- Ministerie van VWS/UMC's/KNAW/BBMRI: Onderzoek hoe biobanken voor humane iPSCs in te richten met een nationaal portaal en hoe de procedure tot het verkrijgen van humaan weefsel vergemakkelijkt/ gestroomlijnd kan worden.
- Ministerie van VWS/BBMRI: Vereenvoudiging van regelgeving, logistiek en administratie omtrent het verkrijgen van biobankmaterialen t.b.v. onderzoek.
- UMC's: Faciliteer het verkrijgen van en werken met menselijk weefsel voor brede vraagstellingen in plaats van alleen project-gerelateerd onderzoek (informed consent niet beperken tot één specifieke studie, waardoor meer onderzoek mogelijk is).

2.5 De benodigde informatie voor snellere transitie is zeer versnipperd

Een terugkerend thema naast de centralisatie van weefsels is de centralisatie en het breed beschikbaar stellen van data. Er wordt steeds meer data gegenereerd uit experimenten met cellen, dieren, mensen en computers. Daarom wordt het steeds belangrijker om initiatieven en middelen te ontwikkelen om deze data vindbaar en doorzoekbaar te maken om proefdiervrije modellen vooruit te helpen. Op die manier kan data hergebruikt worden, en kan nodeloze herhaling van dierproeven wanneer er geschikte proefdiervrije alternatieven zijn ook voorkomen worden.

Data over proefdier(vrije) modellen is op het moment vooral te vinden in wetenschappelijke artikelen, waardoor de kennis versnipperd is over tijdschriften. Daarnaast zijn er mogelijkheden om vanuit een project of vanuit een tijdschrift datasets op te slaan in (gespecialiseerde en/of commerciële) databanken, waar langzaam steeds meer gebruik van wordt gemaakt o.a. door de Open Science beweging (Box 6). Deze zijn al dan niet gekoppeld aan een wetenschappelijke publicatie. Daarnaast blijft er ook veel data ongepubliceerd, omdat negatieve resultaten weinig aandacht krijgen en niet makkelijk gepubliceerd worden. Dat terwijl er een meerwaarde is voor zowel dierproeven als proefdiervrije modellen om te weten wat er is uitgezocht en wat er wel en wat juist niet werkt. ZonMw stelt daarom al jaren financiering beschikbaar voor het schrijven en publiceren van negatieve of neutrale dierexperimentele data⁴⁴, maar hier wordt weinig gebruik van gemaakt.

Box 6: Belangrijke begrippen omtrent het beschikbaar maken van wetenschappelijke informatie.

Literaturodatabanken

Informatieportaal waar naar wetenschappelijke literatuur kan worden gezocht. Er zijn publieke (bv PubMed) en commerciële (bv EMBASE) literaturodatabanken voor biomedische onderwerpen, naast meer algemeen wetenschappelijke literaturodatabanken (Scopus, Web of Science).

Databanken

Databanken zijn informatieportalen waar (ruwe) (meta)data in te zien is over bijvoorbeeld de onderzoekopzet (bv preclinicaltrials.eu, PROSPERO, ICTRP), data uit specifieke modellen (bv MGI, ZFIN), technieken (bv GEO, Human Metabolome Database), ziektebeelden (OMIM, Netherlands Neurogenetics database), en heel veel specifieke toepassingen.

⁴⁴ Met de Module kennisinfrastructuur van het ZonMw programma Meer Kennis met Minder Dieren (MKMD) wordt financiering geboden om negatieve of neutrale data van dierproeven toch te publiceren. Zie www.zonmw.nl.

Negatieve resultaten

Resultaten uit een experiment die de nul-hypothese niet verwerpen, oftewel resultaten die geen effect laten zien t.o.v. de controle.

Open science en FAIR principes

Open science is een beweging die streeft naar het zo open mogelijk maken van wetenschap in al haar vormen (bevinden, monsters, data, software, etc). Centraal staat dat de data FAIR moet zijn. FAIR staat voor Findable, Accessible, Interoperable en Reusable. Hier moet data aan voldoen om nuttig te zijn voor andere gebruikers en doeleinden. Hierdoor zou onderzoek niet onnodig herhaald worden en kan er beter voortgebouwd worden op de bestaande kennis.

Obstakels en oplossingen bij het vinden van de juiste informatie:

- *Het efficiënt zoeken naar literatuur* is lastig door de grote hoeveelheden data. Doordat er zeer veel literatuur is die niet eenduidig geordend is, kan het gebeuren dat proeven niet goed worden opgezet of (dier)proeven dubbel worden gedaan. Een oplossing hiervoor is om middelen te ontwikkelen, die helpen met literatuur snel te doorzoeken en annoteren, zowel voor het makkelijker doorzoeken van grote hoeveelheden data, als het zoeken van proefdiervrije modellen. Text mining tools gebaseerd op machine learning-technieken zijn hier mogelijk een goede oplossing. Er zijn al diverse tools in ontwikkeling⁴⁵, maar specifiek voor proefdiervrije innovaties nog niet. Daarnaast zijn er nog geen protocollen voor het maken van systematische reviews voor proefdiervrije modellen zoals die wel bestaan voor dierproeven. ZonMw zet zich momenteel vanuit het MKMD-programma actief in op beide lacunes: enerzijds stimuleren we de ontwikkeling van een geavanceerde zoekmachine specifiek voor proefdiervrije innovaties en anderzijds de ontwikkeling van een protocol voor het genereren van systematische reviews voor proefdiervrije innovaties.
- Er is slechts beperkt overzicht van welke proefdiervrije modellen er beschikbaar zijn. Informatie over modellen staat voornamelijk in wetenschappelijke artikelen en niet op een centrale plek. Dit komt ook deels omdat modellen niet altijd gezien worden als een vervanging van dierproeven. Een logische oplossing zou zijn om overzichtswbsites en/of zoekmachines te maken over proefdiervrije innovaties en onderzoeksgroepen die hiermee bezig zijn. Er zijn al diverse inspirerende voorbeelden om breder bekend te maken en door te ontwikkelen⁴⁶. Daarnaast bieden text mining tools gebaseerd op AI kansen om deze zoekmachines te bouwen, die ook kunnen worden gebruikt bij het snel verzamelen van relevante informatie voor (systematic) reviews over proefdiervrije innovaties. Hoewel er wel behoefte aan lijkt te zijn, is het niet duidelijk wie de verantwoordelijkheid moet hebben voor het toekomstbestendig verzamelen, opslaan en mogelijk maken tot ontsluiting van informatie over proefdiervrije modellen. Financiering van initiatieven op dit gebied ontbreken vaak.
- Kennisdeling, vooral van negatieve resultaten, wordt geremd door cultuur. Met kennisuitwisseling kan voorkomen worden dat dezelfde onderzoeksvraag meerdere keren wordt onderzocht, en dat dezelfde (proefdier)experimenten meerdere keren worden uitgevoerd. Het gaat daarbij dus om kennisdeling over innovaties die wél werken én die niet werken. De behoefte om data te gebruiken van anderen lijkt aanwezig, maar de behoefte om eigen data te delen stuit nog op terughoudendheid. Er is nu geen prikkel om alle informatie te delen en bovendien staan factoren als tijd, geld en concurrentiepositie dat ook in de weg. Bovendien ligt de focus nog voornamelijk op de presentatie van positieve en innovatieve onderzoeksresultaten; een direct gevolg hiervan is dat resultaten die minder aantrekkelijk zijn om te publiceren, (zoals negatieve data en replicatiestudies) niet worden gedeeld. Het risico hiervan is dat dierproeven waar niks uit komt, onnodig worden herhaald, of dat replicatiestudies die tegen vallen niet worden gedeeld. Daarom stimuleert ZonMw vanuit het MKMD-programma met kleine subsidies dat negatieve of neutrale dierexperimentele data wel worden gepubliceerd. Een andere oplossing die samen zou kunnen gaan met eerdergenoemde oplossingen is het bieden van een infrastructuur waarin onderzoekers successen en falen delen

⁴⁵ Zie publicaties: *Software tools for literature screening in systematic reviews in biomedical research*. Van der Mierden S et al. (2019), ALTEX, 36(3), pagina 508-517. en *An open source machine learning framework for efficient and transparent systematic reviews*. Van de Schoot R (2021) *Nat Mach Intell* Vol. 3, pagina 125–133.

⁴⁶ Bijvoorbeeld de RE-Place database en de Non Animal Technologies (NAT) database, met overzichten van proefdiervrije methoden, en TPI.tv, een videokanaal voor proefdiervrije innovaties.

met elkaar. Dit kan ook zorgen voor een (her)waardering van negatieve data, waardoor deze meer gepubliceerd en bekend worden. Het anders benoemen van negatieve data zou een eerste stap kunnen zijn.



Aanbevelingen:

- **Onderzoeksfinciers:** Stel het verplicht om de protocollen van gefinancierde dierstudies online te registreren in internationale databases (bv PreclinicalTrials.eu), zodat vindbaar is welke dierproeven er worden of zijn gedaan. In het verlengde hiervan is het belangrijk dat onderzoekers de onderzoeksgegevens en metadata van gefinancierde dierstudies online zetten in een gezamenlijke database die vrij toegankelijk is⁴⁷. Dit moet gedaan worden volgens een uniforme systematiek, waardoor data eenvoudig op te zoeken zijn en te gebruiken zijn.
- **TPI bureau/HealthRI/ELIXIR:** Zet een strategie op voor concrete aansluiting van proefdierrijvrij initiatieven met bestaande data-infrastructuren zoals HealthRI en ELIXIR.
- **Onderzoeksfinciers:** Stel het verplicht om, als data helemaal open maken geen optie is, gebruik te maken van het Safe Harbour principe. Hierin moeten consortiumpartners data binnen het project delen in een veilige omgeving.

⁴⁷ Het NCad heeft in 2015 een advies uitgebracht over data-opslag, getiteld: *Indicatoren, beheer en benutting van gegevens voor monitoren van proefdiergebruik en 3V-alternatieven*.





Wat de transitie nog
meer nodig heeft: rol
van politiek,
maatschappij
en cultuur

Waar hoofdstuk 2 is gericht op obstakels en oplossingen op technisch en/of academisch vlak, behandelen we in hoofdstuk 3 thema's die op maatschappelijk, politiek en cultureel vlak liggen. Het gaat daarbij om zaken die uitgebreide reflectie en/of inzet vergen om te leiden tot een culturomslag bij wetenschappers, beleidsmakers, het bedrijfsleven, onderwijs en de samenleving. Ook hier geven we aan waar de uitdagingen zitten binnen de verschillende onderwerpen en doen we concrete aanbevelingen om met deze uitdagingen aan de slag te gaan.

3.1 Educatie: de katalysator van de transitie

Onderwijs en bewustwording zijn twee cruciale factoren om de transitie naar proefdiervrije innovaties te faciliteren. Biomedisch onderwijs is erop gericht om studenten de juiste kennis over te brengen over de werking van het lichaam en het ontstaan van ziektes. Vanuit de geschiedenis wordt in dit onderwijs gebruik gemaakt van dierproeven, maar recentelijk is ook hier de realisatie ontstaan dat proefdieren niet altijd de juiste vertaalslag zijn naar de mens. Educatie biedt de mogelijkheid nieuwe denkwijzen en wetenschappelijke en ethische kaders omtrent dierproeven en proefdiervrije innovaties bij te brengen. Op die manier worden de huidige en nieuwe generatie onderzoekers in staat gesteld om een goede afweging te maken voor een dierproef of een proefdiervrije innovatie gegeven de nieuwste technieken en denkwijzen. Om proefdiervrije kennis en onderzoek te stimuleren, moet het onderwijs zich concentreren op een aantal belangrijke doelgroepen: scholieren vanaf de laatste klassen van de lagere school, leerlingen van middelbare scholen, studenten in het middelbaar- en hoger (beroeps)onderwijs, en (jonge) onderzoekers, maar ook beleidsmakers, dierenwelzijnsorganisaties, regulatoire instanties, Instanties van Dierenwelzijn (IvDs), de Dierexperimentencommissies (DECs) en de CCD⁴⁸. Daarbij moet zowel een top-down als bottom-up benadering worden genomen om het hele onderwijssysteem te door-dringen van de transitie (Figuur 5).

⁴⁸ Streefbeeld Onderwijs: Universiteiten van Nederland & Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (2022). *Ambition statement on innovation in higher education using fewer laboratory animals.*

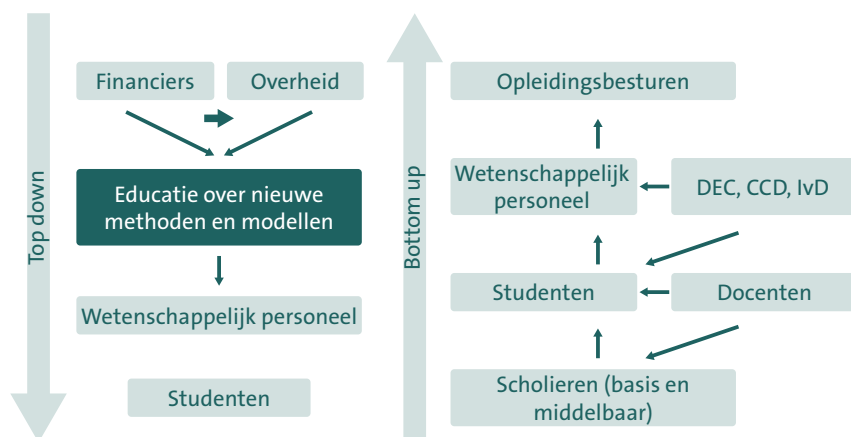
Belangrijke obstakels en oplossingen voor de transitie rondom onderwijs:

- *Er is een gebrek aan het delen van kennis rondom proefdiervrije innovaties.*
Er zijn bijvoorbeeld weinig cursussen rondom de mogelijkheden, beperkingen, het valideren en toepassen van proefdiervrije modellen, en rondom het verkrijgen van de juiste praktische skills⁴⁹. Ook is het lastig om een “goed” model te definiëren. Het huidige onderwijs in (bio)medische studies en diergeneeskunde is minder gericht op het ethisch reflecteren en verantwoord innoveren in proefdiervrije innovaties. Een oplossing hiervoor is om proefdiervrije innovaties als thema op te nemen in bestaande of nieuwe cursussen. Deze kunnen gecentreerd zijn rondom proefdiervrije modellen, maar deze kunnen ook breder getrokken worden naar biomedische modellen in zijn algemeenheid (proefdier en niet-proefdier). Dit biedt de mogelijkheid om te focussen op de vraag: hoe zoek je een model bij een vraagstelling en waar moet het model en de proefopzet aan voldoen? De voor- en nadelen van dierproeven en proefdiervrije modellen kunnen dan goed tegen elkaar worden afgewogen. Dit soort cursussen zou aangeboden moeten worden aan studenten en (jonge) onderzoekers, maar zijn ook interessant voor professionals binnen en buiten universiteiten, die met deze nieuwe proefdiervrije methodes aan de slag willen of betrokken zijn bij de (regulatoire) acceptatie ervan. Dit kan daarom ook in co-creatie met de industrie, als ook met partners van het TPI programma. Een inspirerend voorbeeld komt van het European Schoolnet dat een aantal initiatieven heeft ontwikkeld over de 3V's voor docenten van middelbare scholen, waaronder een Massive Open Online Course⁵⁰ en zes toegankelijke learning scenarios⁵¹.
- *Het proefdier staat te centraal in het denken over oplossingen voor biomedische onderzoeksvragen.*
Het onderwijzen van proefdiervrije innovaties alleen is niet genoeg. We zouden moeten streven naar een omslag in de benadering van biomedische onderzoeksvragen komen waarin de mens weer centraal komt te staan. Een oplossing is het aanbieden van multi- en interdisciplinaire opleidingen en/of cursussen, waar studenten leren integraal naar een probleem te kijken en methodes van verschillende disciplines samen te brengen. Dit kan zowel aangeboden worden binnen biomedisch onderwijs als vanuit de bestaande interdisciplinaire opleidingen. Meer aandacht voor dit nieuwe denkkader bij huidige onderzoekers kan ook komen via bijvoorbeeld conferenties, workshops en subsidieaanvragen.
- *Er is een gevoel dat er banen op het spel staan.* Mensen die werken met proefdieren kunnen weerstand voelen bij deze transitie in het onderwijs en onderzoek. Proefdiervverzorgers hebben een beroep waar in de toekomst mogelijk steeds minder behoefte aan is. Daarnaast kunnen (senior) onderzoekers, die hun carrière gemaakt hebben op basis van proefdieren, de opkomst van proefdiervrije alternatieven zien als bedreigend voor hun toekomst en expertise. Het is daarom belangrijk dat onderzoekers en (technisch) personeel van dierfaciliteiten ook geschoold worden in proefdiervrije methoden. Ook zou dit in opleidingen voor proefdiervorzorger/biotechnicus geïncorporeerd kunnen worden.

⁴⁹ Goede voorbeelden waar proefdiervrije innovaties wel reeds in het hoger onderwijs zijn opgenomen zijn *Proefdiervrij Next Level* (Universiteit Utrecht) en *Replacing Animal Testing (RAT) Challenge* (georganiseerd door TU Eindhoven, Wageningen Universiteit, en Universiteit Utrecht, in samenwerking met stichting Proefdiervrij en RIVM).

⁵⁰ MOOC van European Schoolnet: *What are the three principles to improve animal welfare in science?*

⁵¹ Het European Schoolnet heeft een aantal toegankelijke lesmethodes ter beschikking gesteld: *Six new learning scenarios from the 3Rs project ready to implement in your class!* Zie: www.scientix.eu.



Figuur 5: Top-down en bottom-up benadering voor educatie over proefdiervrije innovaties.



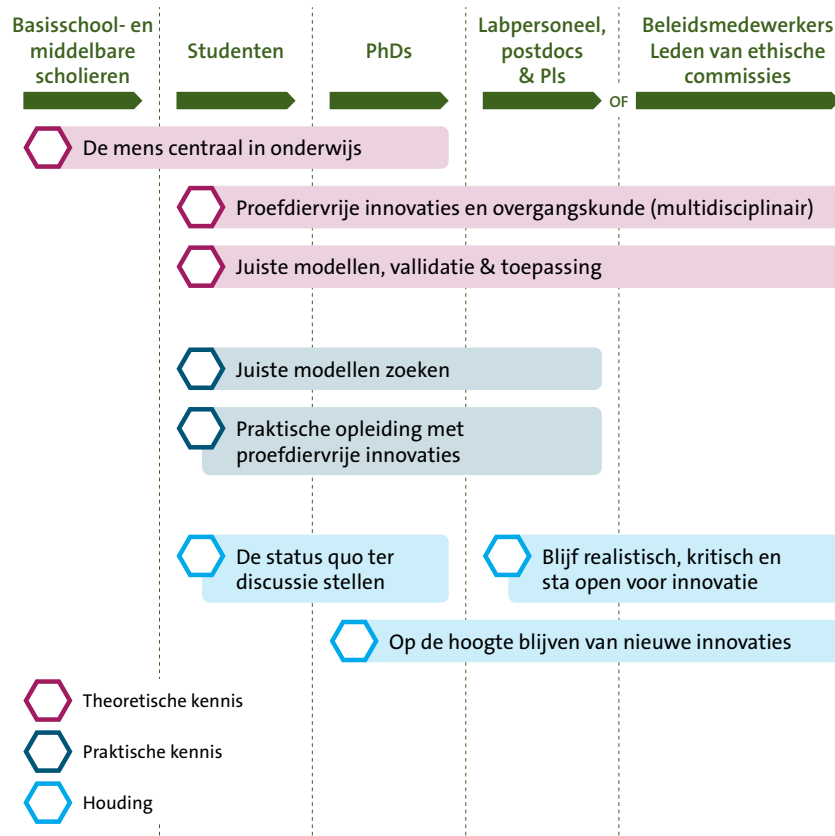
Aanbevelingen:

- Onderzoekers, expertgroepen (bv Oncode, Dutch Neurofederatie, Nationaal Plan Hoofdzaken, DCVA, NVVI etc) en TPI groepen in verschillende steden: Stimuleer de mindsetverandering onder de huidige en toekomstige generaties onderzoekers omtrent proefdiergebruik, door hun kennis, praktische skills, en inzicht in ethische achtergronden en proefdiervrije methoden te vergroten.
- Onderzoeksfinciers & opleidingsinstututen: Breng kennis en ervaring over het onderwijzen van proefdiervrije innovaties bijeen in een nationale kennisbank. Valideer deze kennis en organiseer activiteiten die kennisinteractie en -deling realiseren om de tradities te doorbreken.
- Opleidingsinstututen: Overweeg een herinrichting van huidige opleidingen en cursussen met integratie van het hele scala aan proefdiervrije innovaties, inclusief *in silico* systemen en/of introduceer een nieuwe denkwijze waar proefdieren een zo klein mogelijk deel van uit maken. Maak ook gebruik van reeds ontwikkelde internationale modules⁵². Daarnaast is het belangrijk dat zolang niet alle dierproeven kunnen worden vervangen, er biotechnisch personeel wordt opgeleid, dat voldoende is getraind in het uitvoeren van dierexperimentele handelingen.
- Universiteitsbesturen: Stel financiering beschikbaar om het huidige personeel te trainen en bij te scholen in proefdiervrije methodes. Er zijn goede modules beschikbaar⁵³ en steeds meer instellingen zijn bezig om onderwijsprogramma's op te zetten waar ook onderzoekers kunnen worden bijgeschoold⁵⁴. Benut hierbij het onderwijsstreefbeeld.
- Opleidingsinstututen: Creëer nieuwe multi- en interdisciplinaire programma's of breid bestaande cursussen uit, zodat een scala aan proefdiervrije methodes kan worden onderwezen. Deze programma's/cursussen/minors zouden zowel de theoretische als praktische kennis kunnen behandelen. Ook kunnen bedrijven betrokken worden voor het geven van workshops over hoe nieuw ontwikkelde methoden op grotere schaal gebruikt kunnen gaan worden.
- IvD's, DEC's en CCD: School de leden van de commissies bij omtrent proefdiervrije innovaties en/of zorg voor genoeg experts in de commissie op het gebied van deze innovaties⁴².
- Opleidingsinstututen: Zet een integrale benadering op voor educatie op dit thema met als uitgangspunt 'een leven lang leren' (Figuur 6).

52 Relevante internationale educatie modules zijn beschikbaar oa. bij het *Education and Training Platform for Laboratory Animal Science* (ETPLAS), waaronder module 52 en module 60, en de initiatieven van het Joint Research Programme (JRC) van de Europese commissie.

53 Norecopa heeft verschillende onderwijs initiatieven verzameld: *Education and training in laboratory animal science*. Zie: norecopa.no/education-training.

54 De Universiteit Utrecht biedt, als onderdeel van de Utrecht Summerschool, de cursus *Advanced In Vitro Models* aan aan professionals.



Figuur 6: Educatiedoelen per onderwijs- en carrièrefase.

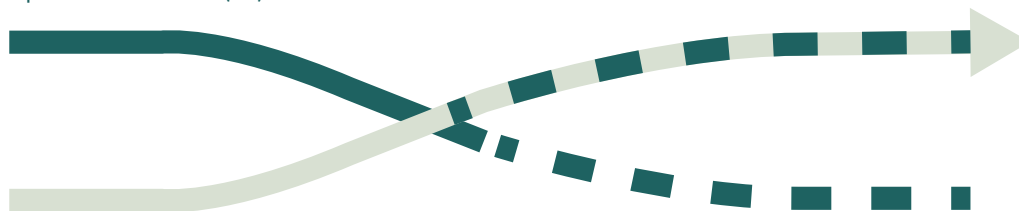
3.2 Mindset-verandering naar focus op translatie naar de mens

Het overgrote deel van het biomedisch onderzoek wordt gedaan ten behoeve van de mens. Hoewel resultaten uit dierproeven zich niet altijd even goed laten vertalen naar de mens en er dus onzekerheid is over de mate waarin proefdieren de juiste maatstaf zijn, is de ervaring dat dierproeven nog steeds worden gezien als de gouden standaard.

Veel onderzoekers zijn vanuit zichzelf al bezig met proefdiervrije innovaties of, zoals sommige onderzoekers het liever noemen, humane modellen. Toch moeten we ons ervan bewust zijn dat proefdieren als methode diep verankerd zitten in ons denken over oplossingen voor biomedische vraagstukken. Al sinds 1959 wordt er hard gewerkt aan de 3V's: Vervangen, Verminderen en Verfijnen van dierproeven⁵⁵. Maar aan dit denken ligt nog steeds het dier ten grondslag. Er zou een stap moeten worden gemaakt weg van het dier, of liever gezegd: een stap dichterbij de mens, als standaard voor humaan-gericht biomedisch wetenschappelijk onderzoek. Dit is ook het doel van de transitie naar proefdiervrije innovaties (Figuur 7). Een waardevolle methode in dit kader is het OMA-denken: zoek voor de Onderzoeksvraag de juiste Methode en Analyse. Daarbij staat de vraag die beantwoord moet worden centraal, en worden niet automatisch de bestaande, veelgebruikte methoden als uitgangspunt genomen.

⁵⁵ De 3V's zijn als eerste beschreven in 1959 door twee Engelse onderzoekers, W.M.S. Russell en R.L. Burch, en staan voor 'Vervanging, Vermindering en Verfijning' (de 3V's).

Optimaliseren beleid (3V)



TPI: Experimenteren, versnellen en implementeren

Figuur 7: Een versimpelde versie van de X-curve, toegepast op het 3V- en TPI denken en doen⁵⁶. De X-curve is een visualisatie van transitie, waarin het opkomen van een nieuw systeem hand in hand moet gaan met de afbraak van het oude systeem⁵⁷.

Belangrijke obstakels en oplossingen voor het veranderen van onze mindset:

- *De huidige mindset komt voort uit en wordt in stand gehouden door traditie en kennis.* Sommige onderzoekers doen dierproeven uit traditie, terwijl de specifieke redenatie voor deze keuze niet altijd helder of logisch is. Men is vertrouwd geraakt en heeft expertise opgedaan met bepaalde proefdiermodellen, en nog maar in beperkte mate met proefdiervrije methoden. Een inspirerende oplossing hiervoor zijn de TPI Helpathons, waarin voor één centrale vraag van een onderzoeker creatieve oplossingen zonder dierproeven worden aangereikt⁵⁸. Ook wanneer de kennis omtrent proefdiervrije alternatieven er wél is, is het vertrouwen in proefdiervrije modellen vaak nog laag. Een oplossing is een kritische herijking waar de dierproef wel en niet goed vertaalt. Daarbij is de focus niet dat koste wat kost onderzoek proefdiervrij moet. Waar dat niet mogelijk is (bv omdat er geen geschikte proefdiervrije methoden bestaan om de onderzoeksvraag experimenteel te beantwoorden) blijft de focus liggen op vermindering en verfijning. Bij de keuze van een onderzoeksopzet moet de mens als vertrekpunt worden genomen en moet de methode zoveel mogelijk fit-for-purpose zijn (d.w.z. geschikt zijn voor het gekozen doel), hetgeen goed aansluit bij het OMA-denken.
- *In het biomedisch onderwijs staan dierproeven nog centraal als onderzoeksmethode.* De huidige mindset bij de onderzoekers wordt ook via onderwijs doorgegeven aan de volgende generatie. De verandering hierboven moet daarom ook doorgevoerd worden in het onderwijs. Daarom zouden, naast kennis over dierproeven, ook proefdiervrije innovaties opgenomen moeten worden in het onderwijs, zodat ze meer gezien gaan worden als serieus alternatief om biomedische vraagstukken op te lossen³⁴ (zie ook Hoofdstuk 3.1).
- *Wetenschappelijke tijdschriften vragen vaak om dierproeven.* Wanneer een onderzoeksgroep alleen een proefdiervrije methode gebruikt om een onderzoeksvraag te beantwoorden, dan wordt er regelmatig gevraagd om de bevinding ook te bewijzen met een dierproef. Hierom zou de wetenschappelijke gemeenschap in discussie moeten gaan met de editors van wetenschappelijke tijdschriften om hen duidelijk te maken dat zij bijdragen aan het in stand houden van het huidige systeem en dat ze de mogelijkheid en verantwoordelijkheid hebben om te werken aan de transitie.
- *De regelgeving voor de toelating van medicijnen heeft nog geen consensus bereikt over de toegevoegde waarde van resultaten uit proefdiervrije innovaties.* Hoewel er welwillendheid is vanuit de regelgeving om proefdiervrije methoden te gebruiken, is er nog geen consensus bereikt over de consequenties van een uitslag van een proefdiervrije methode. Wanneer is een uitkomst uit een (serie) proefdiervrije innovatie(s) overtuigend genoeg dat op basis daarvan een betrouwbare uitspraak te doen is over effectiviteit of veiligheid van een stof?
Een oplossing hiervoor is stakeholders uit de wetenschap en regelgeving bij elkaar brengen om hier consensus over te bereiken.

⁵⁶ Deze x-curve is beschreven in het document *Transitie Proefdiervrije Innovatie: filosofie en werkwijze* uit juni 2018.

⁵⁷ Artikel in Sustainability Science: *An actionable understanding of societal transitions: the X-curve framework*. Hebinck, A et al. (2022) Sustain Sci 17, pagina's 1009–1021.

⁵⁸ *Helpathon voor proefdiervrije methoden*: Door 'georganiseerd toeval' bedenken deelnemers creatieve oplossingen voor proefdiervrije onderzoeksmethoden. Zie: www.helpathonhotel.org.



Aanbevelingen:

- **Onderzoeksfinanciers:** Besteed meer geld specifiek aan humaan (of humaan-relevant) onderzoek, en geef ruimte voor het vergelijken van humane modellen voor specifiek doeleinden, zoals regelgeving.
- **Opleidingscoördinatoren:** Zorg dat studenten leren over de voor- en nadelen van experimentele modellen, zowel voor dierproeven als proefdiervrije innovaties, en worden getraind in het maken van de juiste modelkeuze die past bij een onderzoeksvraag (OMA-denken).⁵⁹
- **Onderzoeksfinanciers/KNAW:** Ga, in internationaal verband, met editors van wetenschappelijke tijdschriften in gesprek over richtlijnen voor reviewers om niet zomaar extra dierproeven te vragen aan auteurs om een artikel te accepteren. Dit geldt ook voor referenten van onderzoeksvorstellen.
- **Regelgevers (zoals EMA):** Onderzoek of initiatieven zoals van de FDA (FDA Modernization Act 2.0⁶⁰) kunnen helpen bij het verlagen van de drempel voor academici en bedrijven om data over proefdiervrije innovaties te delen met regelgevers.

3.3 Samenwerking tussen domeinen en disciplines

Er is een groeiende bewustwording dat voor het onderzoeken van de complexe menselijke biologie veel wetenschappelijke disciplines nodig zijn die nauwer met elkaar gaan samenwerken. Daardoor is er behoefte aan bredere onderzoeksteams, dan wel samenwerkingsverbanden waarin meerdere expertises bijeen worden gebracht of aan elkaar worden gekoppeld. Dit kan plaatsvinden binnen één discipline (theoretisch en praktisch), tussen biomedische disciplines, tussen biomedische en andere disciplines (bv engineering, maar ook sociale wetenschappen) en tussen de wetenschapper en de eindgebruiker. Deze samenwerkingen moeten leiden tot een meer interdisciplinaire benadering van biomedische vraagstukken.

Obstakels en oplossingen voor betere samenwerking tussen domeinen en discipline:

- *Beoordeling van academische onderzoekers is van oudsher gericht op het functioneren van het individu, hetgeen eerder leidt tot competitie dan tot samenwerking.* Deze competitie wordt gevoeld door een te kort aan permanente aanstellingen en onderzoeksfinanciering⁶¹; onderzoekers kunnen zich profileren met 'eigen' kennis en een uniek onderzoeksprofiel, wat dan op gespannen voet kan staan met delen en samenwerken. Dit maakt dat samenwerkingen opzetten lastig kan zijn, terwijl er onder wetenschappers juist vaak wel de wens is om meer in consortia samen te werken. Deze consortia kunnen zich organiseren rondom gerelateerde ziektebeelden (bv dementie⁶² of cardiovasculaire aandoeningen⁶³), rondom technieken (bv hDMT⁶⁴ voor organ-on-chips en het iPSC hotel⁶⁵ voor stamcellen) of rondom complexe data-integratie (bv VHP4Safety⁶⁶). In zo'n consortium zouden onderzoekers moeten zitten van diverse disciplines en onderwijsinstellingen, wat het uitwisselen van expertise, kennis en eventueel weefsels makkelijker maakt. Niet alleen de bekende namen,

59 Streefbeeld Onderwijs: Universiteiten van Nederland & Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (2022). *Ambition statement on innovation in higher education using fewer laboratory animals.*

60 In September 2022 is in Amerika een wetsvoorstel goedgekeurd, waardoor er daar geen verplichting meer is om dierproeven te gebruiken in medicijnonderzoek: *The FDA Modernization Act 2.0 to End Animal Testing Mandates.*

61 In het stuk *Water aan de lippen* reflecteert NWO op een aantal adviesrapporten over de wetenschap in Nederland en de impact van de jarenlange onderfinanciering.

62 Binnen het *Onderzoeksprogramma Dementie* heeft ZonMw in 2022 vijf multidisciplinaire onderzoeks-consortia gehonoreerd.

63 De Hartstichting heeft in de afgelopen jaren met consortiumfinanciering voor onderzoeksgroepen de samenwerkingen in Nederland op cardiovasculair gebied gestimuleerd.

64 De missie van het hDMT (the Institute for human organ and Disease Model Technologies) is het ontwikkelen en kwalificeren van celweekmodellen, die gezonde en zieke menselijke weefsels nabootsen op basis van Organ-on-Chip technologie, als ook het faciliteren van de valorisatie en implementatie ervan. Zie: www.hdmt.technology.

65 Het LUMC hiPSC Hotel biedt het genereren van menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen van onderzoekskwaliteit aan, de genetische modificatie daarvan met CRISPR/Cas9 en andere diensten. Zie: www.lumc.nl/en/research/facilities/lumc-hipsc-hotel.

66 Door integratie van gegevens over de menselijke fysiologie, chemische kenmerken en verstoringen van biologische routes, hoopt het Virtual Human Platform for Satey Assessment (VHP4Safety) de voorspelling van de mogelijke schadelijke effecten van chemicaliën en geneesmiddelen te verbeteren. Zie: vhp4safety.nl.

maar juist ook nieuwkomers moeten kunnen aansluiten in deze consortia.

- *Er zit spanning in samenwerkingen aangaan tussen de academische wereld en bedrijven.* Doordat er beperkt wordt gecommuniceerd tussen deze domeinen kan het voorkomen dat innovaties die worden bedacht in de wetenschap maar matig aansluiten bij de behoefte van mogelijke eindgebruikers van de innovaties. Hier wordt, eventueel binnen de bovengenoemde consortia, veel potentie gezien in **publiek-private samenwerkingen**. Wanneer in de ontwikkelingsfase van een proefdiervrije innovatie partnerships moeten worden opgezet is niet eenduidig, maar zou in ieder geval moeten gebeuren voordat er uitgebreide validaties worden gedaan. Dit is vaak het moment dat de interesse vanuit de wetenschap afneemt, terwijl de proefdiervrije methode nog niet voldoende geschikt is voor een eindgebruiker. Er is behoefte aan een **infrastructuur** waarin het makkelijker is om met potentiële geïnteresseerde partijen in gesprek te komen. Een variatie hierop zijn bijvoorbeeld ‘shark tanks’, waarbij ondernemende wetenschappers hun innovaties kunnen pitchen aan geïnteresseerde investeerders, om zodoende een platform te creëren waar men elkaar ontmoet. Daarbij moet wel voldoende aandacht zijn voor winstdeling en het beschermen van het intellectueel eigendom.



Aanbevelingen:

- **Onderzoeksfinciers:** Advies om financiering ter beschikking te stellen voor het vormen van nieuwe inter- en transdisciplinaire consortia, als ook het continueren en verder uitbouwen van bestaande consortia op het gebied van proefdiervrije innovaties (voor ziektebeelden/organen en/of labtechnieken) en stel hier heldere voorwaarden aan. Geef ook voldoende ruimte aan vernieuwers in het veld of andere disciplines, en in het bijzonder aan de nieuwe generatie onderzoekers, zodat niet alleen de gevestigde orde hieraan deelneemt. Ook is het belangrijk dat er een financieringsstructuur komt voor individuele onderzoekers, die de onderlinge competitie voor posities vermindert en kan reguleren (bv rolling grants⁶⁷).
- **Universiteitsbesturen/UMC's/Kennisinstellingen:** Advies om gericht te investeren in het creëren van en verstevigen van multidisciplinaire teams, met mogelijkheden om experts (bv analisten, engineers) voor langere periode aan projecten te kunnen binden en door verbeterde continuïteit de kennis in huis te houden. Draag uit, dat de universiteit ervoor open staat om bij te dragen aan proefdiervrije innovaties, bijvoorbeeld door het gebruik van de benchmarktool BATI (Beyond Animal Testing Index)⁶⁸.
- **Topsector LSH/TNO/hDMT/UMC's:** Zet publiek-private samenwerkingen op voor gemeenschappelijk proefdiervrije innovaties. Stimuleer daadwerkelijke samenwerking door aantrekkelijke financieringsvoorwaarden voor de bedrijven te definiëren.
- **Health~Holland:** Werk een casus uit van een validatietraject in een publiek-private samenwerking constructie (zie ook Hoofdstuk 2.2)
- **RSNN/Hi-NL/ZonMw:** Voer rondetafelgesprekken met stakeholders om innovaties sneller naar de markt te krijgen, zoals Hi-NL deze heeft gevoerd voor medische hulpmiddelen (zie ook Hoofdstuk 2.2)⁶⁹. Eventuele samenwerking met de Proefdiervrij Venture Challenge⁷⁰ zou ook onderzocht kunnen worden.

67 De KNAW pleit voor een 'rolling-grantfonds', omdat deze vorm van financiering kan helpen om de 'projectificering' te bestrijden, ongebonden onderzoek te bevorderen, de druk op het wetenschapssysteem te verminderen, en continuïteit te garanderen.

68 De BATI is een transparante, objectieve en onafhankelijke benchmarktool, die inspanningen en prestaties van publieke onderzoeksorganisaties aan het licht brengt, waardoor organisaties en hun stakeholders meer inzicht krijgen in de kansen die ze hebben en de voortgang die ze maken naar onderzoek, dat verder gaat dan dierproeven. Zie: www.beyondanimaltesting.org.

69 De Round Table Service van Hi-NL is bedoeld om innovatoren op het gebied van medische technologie (waaronder eHealth, AI en diagnostiek) vroegtijdig inzicht te geven in de weg naar de markt en de behoeften van alle belanghebbenden onderweg. Zie: www.healthinnovation.nl/round-table-service.

70 Sinds 2021 organiseert Proefdiervrij de Proefdiervrij Venture Challenge, om de impact van proefdiervrij onderzoek op het gebruik van proefdieren te vergroten en te versnellen. Zie: proefdiervrij.nl/proefdiervrij-venture-challenge.

3.4 Goed geïnformeerde politiek en maatschappij

De transitie vindt niet plaats in een sociaal vacuüm. De politiek en het algemene publiek heeft een eigen positie (en/of belang) ten opzichte van proefdieronderzoek en de wens of noodzaak van het exploreren van proefdiervrije innovaties. Met uitzondering van een beperkte groep, lijkt dat het onderwerp niet sterk leeft in de publieke sfeer, omdat het voor velen een onderwerp is waar ze in het dagelijks leven weinig mee te maken hebben. Tegelijkertijd kan de maatschappij wel invloed hebben op het stimuleren van innovaties, bijvoorbeeld door het stemmen op een politieke partij, bewuste keuzes voor dierproefvrije schoonheidsproducten, het ondertekenen van petities, het ondersteunen van initiatieven op dit gebied d.m.v. crowdfunding en nog veel meer. Het stimuleren van een publieke dialoog kan meer nuance in het denken over proefdier(vrije) onderzoek aanbrengen.

Belangrijke barrières en oplossingen voor een beter geïnformeerde politiek en maatschappij:

- *De gemiddelde burger weet niet veel over proefdiergebruik en proefdiervrije innovaties.* Zo is het voor de meeste mensen onbekend dat er voor geneesmiddelen of andere producten dierproeven nodig waren om het op de markt te krijgen. Een vocale minderheid spreekt afschuw over dierproeven uit, maar het is niet duidelijk in welke mate dit door het grote publiek wordt gedeeld. Daarnaast lijkt het erop dat het onderwerp meer leeft onder Kamerleden dan in de maatschappij. Een oplossing is burgers beter informeren over en betrekken bij dierproeven en proefdiervrije innovaties in biomedische onderzoek. Onderwerpen die kunnen worden behandeld zijn het belang en de beperkingen van zowel proefdieren als proefdiervrije innovaties, met ruimte voor academische en toegepaste vraagstukken.
- *Het gesprek over de consequenties als geen of veel minder proefdieren gebruikt worden, wordt niet genoeg gevoerd in het publieke debat.* Een oplossing is om dit gesprek meer te gaan voeren in het publieke domein, mét burgers, waarbij morele dilemma's naar voren komen als gevolg van het stoppen van proefdiergebruik. Die discussies kunnen gevoerd worden over uiteenlopende thema's, zoals de risico's die we als burgers lopen wanneer medicijnen en chemische stoffen niet meer worden getest op proefdieren. Of de bereidheid om meer humaan-relevant onderzoek te doen door humane embryo's langer dan 14 dagen te kweken en daarop experimenten te doen?⁷¹ Of hoe kijken we als burgers naar onderzoek met synthetische embryo's die buiten een baarmoeder zijn gegenereerd met embryonale stamcellen?⁷² Hoe veel privacy willen we inleveren ten behoeve van biomedisch wetenschappelijk onderzoek? En tot slot: in hoeverre willen wij, als mens, zelf proefpersoon zijn (bv door het afstaan van cellen of weefsel, of deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek), gezien dit de transitie kan versnellen, proefdiergebruik kan verminderen en betere wetenschap zal stimuleren? (zie ook Hoofdstuk 2.4). Hier kan een rol liggen voor de overheid of de journalistiek, maar ook voor van niet-gouvernementele organisaties (NGOs), zoals gezondheidsfondsen of dierenwelzijnsorganisaties.



Aanbevelingen:

- *Overheid/journalisten/NGO's:* Meer goede voorlichting en informatieve stukken over proefdieren en proefdiervrije innovaties, waardoor maatschappelijke verwachtingen beter (bij) gesteld worden. Grijp een wetenschappelijke doorbraak aan om proefdiervrije innovaties op een gebalanceerde en realistische wijze voor het voetlicht te brengen.
- *TPI bureau:* Stimuleer het publieke debat over de voor- en nadelen van proefdier(vrij) onderzoek door bijvoorbeeld het organiseren van dialogen, publieksavonden en festivals. Organiseer een follow-up op het TPI congres in Utrecht⁷³.

71 In de kamerbrief van 17 oktober 2022 deelt de minister van VWS de kabinetsreactie op de 3e evaluatie van de Embryowet met de Tweede Kamer, waarin onder andere wordt gereflecteerd op hoe lang een humaan embryo gekweekt mag worden. Kenmerk: 3450883-1037966-PG.

72 Artikel in Cell: *Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs*. Shadi Tarazi et al. (2022), Cell, Vol. 185(18), pagina 3290-3306.

73 Van 27 tot en met 29 november 2019 vond in Utrecht de internationale TPI-conferentie plaats. Het nationale TPI-netwerk liet er de versnellingsaanpak in ons land zien. Minister Schouten riep de deelnemers op ook eigenaarschap te nemen en samen te werken aan een systeem van testen zonder dieren. Dit om beter te voorspellen over werkzaamheid van medicijnen en veiligheid van voedsel en chemische stoffen.

3.5 Behoeftte aan ‘Slow Science’

Het academische werkveld waarbinnen proefdieronderzoek plaatsvindt is voor een groot deel gefocust op het genereren van nieuwe ideeën, het beter in kaart brengen van het menselijk lichaam, en uiteindelijk het verbeteren van het menselijk leven door het ontwikkelen van betere behandelmethoden en nieuwe medicijnen. Het toekomstbeeld, gepersonaliseerde geneeskunde, lijkt dichterbij dan ooit. Die blik voorwaarts gaat tegelijkertijd gepaard met de wens om meer humane proefdiervrije modellen en methoden te gebruiken, die de mens en zijn gezondheid beter in kaart kunnen brengen.

Onderzoekers zien dat de huidige proefdiervrije innovaties nog in de kinderschoenen staan. Zeker voor complexere vraagstukken is er veel onzekerheid over de mate waarin proefdiervrije innovaties deze goed kunnen reflecteren. Tegelijkertijd wordt er uitgekeken naar multi-organ-on-a-chip of mogelijk een human-on-a-chip als proxy voor de gehele mens. Deze wens gaat echter ook gepaard met het besef dat onderzoek vaker gereproduceerd moet worden, dat methoden gevalideerd worden, en dat er door standaardisatie meer zekerheid komt om de kwaliteit van de modellen te vergroten. Bovendien heerst er een ‘publish or perish’ cultuur, waarin onderzoekers veel druk en competitie ervaren. Competitie is een belangrijk onderdeel van de wetenschap en heeft bijgedragen aan veel inzichten en doorbraken, maar teveel competitie en gebrek aan perspectief kan verlamdend werken⁷⁴. Hierdoor kunnen onderzoekers zich niet volledig concentreren op het zich eigen maken van alle proefdiervrije methoden of het verder brengen van bestaande, net ontwikkelde proefdiervrije innovaties (zie ook Hoofdstuk 2.2). Dit laatste noemen wetenschappers de behoefte aan ‘slow science’, waarin hen de ruimte wordt geboden en waarin ze worden gestimuleerd om huidige modellen te versterken, alvorens te snel vooruit te gaan⁷⁵.⁷⁶ Deze hang naar ‘slow science’ betekent niet zozeer dat de gehele wetenschap nu direct op de schop moet, maar het biedt wel een inspirerend denkkader om bijvoorbeeld via infrastructuur, financiering en educatie de transitie in betere banen te kunnen leiden. Hierbij kan het volgende worden nagestreefd met alle oplossingen en aanbevelingen die in de voorgaande hoofdstukken zijn gedaan:

- Het reproduceerbaar maken van onderzoek aan de hand van duidelijke richtlijnen, standaardisatie van (bouwblokken van) modelsystemen, data en methodes, en ook daadwerkelijk de tijd, financiering en waardering krijgen om replicatiestudies uit te voeren en deze te kunnen rapporteren. Dit dient ondersteund te worden met centrale biobanken en databanken, en efficiëntere manieren om informatie te ontsluiten. Bovendien is het belangrijk dat de huidige competitie in de academie voor permanente posities afneemt, omdat er anders weinig animo zal zijn voor dit type onderzoek.
- Naast de huidige focus voor individuele, competitieve studies en bevindingen (“sexy” wetenschap; publish & perish) is het goed om ook wetenschapsbeoefening te stimuleren die gericht is op het voortstuwen van het hele onderzoeksveld; hierbij kan gedacht worden aan het reproduceren en valideren van experimentele resultaten en methodes, ontwikkelingen van robuuste modellen (in plaats van enkel te focussen op resultaten), en het publiceren van negatieve data.
- Een mindset-verandering (in het wetenschappelijke discours, maar ook bijvoorbeeld via educatie van een jongere generatie en via training/scholing van de oudere generatie) naar een focus op **humaan-relevant onderzoek**, met daarbij de realistische focus dat de huidige technologische innovaties maar beperkt de menselijke complexiteit omvatten en dat daardoor investering in doorontwikkeling van huidige proefdiervrije modellen essentieel is en nodig blijft.
- **Combinatie van een korte termijn-focus en een lange-termijn focus**: wat is er nu al mogelijk, welke innovaties kunnen nu al gebruikt worden en wat zijn daar voordelen maar ook tekortkomingen van? En welke innovaties vragen een lange-termijn ontwikkeling richting kwalificatie, validatie, standaardisatie, productie en opschaling, en implementatie, waarbij tijdig samenwerking met de eindgebruiker wordt gezocht? Hier zou het hele actorenveld bij betrokken moeten worden, want ook industrie, financierders, en overheid hebben deze informatie nodig.
- Investerings gericht op het opzetten van **multi- en interdisciplinaire teams** waarin verschillende expertises gecombineerd worden en volop benut kunnen worden ten behoeve van kwalitatief goed

⁷⁴ In het stuk Water aan de lippen reflecteert NWO op een aantal adviesrapporten over de wetenschap in Nederland en de impact van de jarenlange onderfinanciering.

⁷⁵ In zijn opening speech aan het begin van het academisch jaar 2019/2020 bepleitte rector Jan Willem Duyvendak de meerwaarde van ‘slow science’.

⁷⁶ Artikel in Nature human behaviour: *Reward PhDs’ high-quality, slow science*. Stoevenbelt, A.H. (2019) Nat Hum Behav 3, pagina 1033.

onderzoek en waar tevens eindgebruikers en regulators al vanaf de start in het proces betrokken worden.

- Het opzetten van langdurige onderzoeksprogramma's waarbij een gedeelde focus ligt op het testen van nieuwe hypotheses en toezien op reproduceerbaarheid middels uitvoer van replicatiestudies. Dit biedt mogelijkheden om ondersteunend personeel (analisten) en onderzoekers voor langere tijd te verbinden aan een instelling, waardoor enerzijds de opgebouwde ervaring beter bewaard en benut wordt en anderzijds aan onderzoekers meer toekomstperspectief en rust geboden wordt.
- Discussie met het publiek en de politiek, rondom het belang van proefdieronderzoek, de huidige innovaties op het gebied van proefdiervrije alternatieven en de wijze waarop de transitie, wellicht langzamer dan wenselijk, vormgegeven wordt.



Aanbevelingen:

- *Universiteitsbesturen/UMC's/Kennisinstellingen*: Zorg dat personeel voor langere tijd verbonden kan blijven aan de universiteit, in plaats van opeenvolgende kortdurende, tijdelijke contracten, om zo continuïteit te bewaren. Daarmee wordt verlies van belangrijke wetenschappelijke en/of technische expertise voorkomen en geeft dit meer ruimte om ook diepte-investeringen in validatie te kunnen doen.
- *Opleidingscoördinatoren*: Onderwijs gericht op translatie, transition science, inter- en transdisciplinair onderzoek, als ook het onderwijzen in het maken van de juiste keuze van een onderzoeksmodel.
- *Ministerie van VWS/UMC's*: Zorg dat klinici in staat blijven om wetenschappelijk onderzoek te doen, nu dit in een tijd van schaarste onder druk komt te staan⁷⁷. Stimuleer dat zij aansluiting blijven zoeken met biomedische onderzoekers en vice versa, waardoor het uitvoeren van humaan-relevant onderzoek met patiëntenmateriaal/data mogelijk blijft.
- *Onderzoeksfinciers*: Verstrek subsidies die specifiek gericht zijn op humaan-relevant onderzoek, juist in vakgebieden waar nog veel proefdieren gebruikt worden. Ook subsidies, die de Valley of Death kunnen overbruggen (showcases), zullen de acceptatie en het gebruik van proefdiervrije innovaties versnellen.

⁷⁷ Met de bewustwordingscampagne 'De Zorg van Morgen' benoemt Zorginstituut Nederland de toekomstige problematiek van de zorg ten gevolge van een gebrek aan middelen en personeel.



A laboratory tray containing several glass vials. The vials are arranged in two columns. The left column contains vials with a light purple powder, and the right column contains vials with a bright red powder. The vials are held in a metal tray with a grid pattern. The text "Conclusies, Toekomst en Aanbevelingen" is overlaid on the image in white font.

Conclusies, Toekomst
en
Aanbevelingen

4.1 Conclusies

In deze Kennisagenda hebben we op verschillende vlakken geschetst welke obstakels er bestaan, die de transitie naar proefdiervrije innovaties vertragen. Dit zijn geen triviale problemen; ze zijn vaak complex, verstrekkend en veroorzaakt door en afhankelijk van een veelheid aan factoren. Veel van deze obstakels zijn de reden dat het hier gaat om een langdurig proces. Net zoals bij iedere transitie is er tijd nodig om het proces te doorlopen; hoewel een transitie versneld kan worden door goede initiatieven, moet deze niet geforceerd worden. In deze Kennisagenda hebben we tal van oplossingen geformuleerd, die op een constructieve wijze en met voldoende draagvlak uit het biomedisch onderzoeksveld kunnen bijdragen om de geïdentificeerde obstakels te overkomen. We realiseren ons dat dit niet de enige mogelijkheden zijn om de transitie te versnellen, en we nodigen iedere lezer uit om met ons mee te denken over alternatieve of parallele oplossingen.

Belangrijk om te constateren is dat deze aanbevelingen overeenkomsten vertonen met en passen in een trend van andere recente consultaties en onderzoeken die in Nederland zijn gedaan door bijvoorbeeld het *Vernieuwingsnetwerk Innovatief Gezondheidsonderzoek*⁷⁸ en in een recent artikel van een onderzoeksgroep uit Nijmegen⁷⁹. Dat meerdere groepen vergelijkbare aanbevelingen doen, bevestigt de legitimiteit van deze Kennisagenda en geeft aan dat er consensus is over de weg vooruit. Nu is het nog een kwestie van deze wegen inslaan om samen de transitie naar proefdiervrije innovaties te versnellen.

78 Vernieuwingsnetwerk Innovatief Gezondheidsonderzoek (2019). Vooruitgangsrapportage 2019: Het liefst proefdiervrij innoveren/Honderd procent proefdiervrij innoveren, Amsterdam: Meneer de Leeuw.

79 Artikel in het wetenschappelijke tijdschrift *Animals: Identifying Key Factors for Accelerating the Transition to Animal-Testing-Free Medical Science through Co-Creative, Interdisciplinary Learning between Students and Teachers*. Abarkan, F.Z. et al. (2022) *Animals*, Vol. 12(20), pagina 2757.

4.2 Toekomst

Tot slot: hoe gaat ZonMw nu verder? Voortbouwend op meer dan 20 jaar programmeren en signaleren op het gebied van proefdiervrije innovaties, ziet ZonMw met deze Kennisagenda een belangrijke rol voor zichzelf weggelegd om de transitie verder te helpen. Geïnspireerd door het academisch veld, en gemotiveerd door de wens van de politiek om de transitie te versnellen, wil ZonMw een ambitieus, langjarig kennis- en innovatieprogramma opzetten. Voor de benodigde financiering hiertoe zal ZonMw het gesprek met de betrokken ministeries aangaan. Met zo'n programma willen we concrete invulling geven aan de vele verschillende oplossingen, die worden gedaan in deze Kennisagenda, en zo een belangrijke aanjagende rol nemen in de transitie, zowel nationaal als internationaal. We willen dit doen in goed overleg met het TPI Partnerprogramma, waar de coördinatie ligt voor de transitie, om zo samen met de verschillende partners de te nemen acties op elkaar af te stemmen.

Daarnaast willen we in dit kennis- en innovatieprogramma aansluiting zoeken met andere belangrijke initiatieven die relevant zijn voor de transitie. Zo zijn er in de afgelopen jaren belangrijke aanvragen gehonoreerd door het Nationaal Groeifonds, zoals RegMed-XB⁸⁰, BiotechBooster, PharmaNL en OncodePact⁸¹; in deze projecten worden biotechnologische en infrastructurele innovaties ontwikkeld of opgezet om deze in nauwe interactie met het bedrijfsleven (verder) te implementeren. Hoewel deze initiatieven niet primair focussen op proefdiervrije initiatieven, zijn ze wel gericht op humane gezondheid en veelal zonder het gebruik van proefdieren. De oplossingen zoals die in deze Kennisagenda zijn geformuleerd kunnen daarom in synergie werken met deze ambitieuze Groeifonds projecten. Daarnaast zal ZonMw ook inzetten op internationale ontwikkelingen, omdat de transitie alleen succesvol kan zijn als ook andere landen participeren en internationale regelgeving hierop goed wordt afgestemd. Europese programmering van onderzoeksfinanciering en publiek-private samenwerkingen bieden veel mogelijkheden om de validatie en implementatie van proefdiervrije innovaties verder te versterken. Vanuit de goede ervaring hiermee binnen het MKMD-programma zal ZonMw dan ook de samenwerking opzoeken met andere Europese onderzoeksfinanciers om als katalysator te fungeren en zo de transitie ook op internationaal vlak te versnellen.

4.3 Aanbevelingen

De problematiek van de transitie naar proefdiervrije innovaties heeft een brede reikwijdte en deze Kennisagenda heeft daarom vanuit veel verschillende perspectieven obstakels en oplossingen bloot gelegd. Om duiding te geven aan hoe deze oplossingen gerealiseerd kunnen worden, hebben we concrete aanbevelingen geformuleerd, gericht aan één of meerdere partijen die hiermee aan de slag kunnen, inclusief ZonMw zelf als financier van biomedisch onderzoek. In onderstaande tabel hebben we alle in deze Kennisagenda gedane aanbevelingen gegroepeerd op de partij/organisatie aan wie de aanbeveling (mede) wordt gedaan, inclusief een verwijzing naar het respectievelijke hoofdstuk. We hopen dat alle aangesproken partijen invulling willen en kunnen geven aan de respectievelijke aanbeveling, waar nodig of gewenst in samenwerking met ZonMw. We hopen ook dat deze organisaties de krachten zullen bundelen en in samenspraak hun plannen en strategieën verder zullen ontwikkelen. Het TPI partnerprogramma kan daarvoor een goed startpunt zijn, omdat daar veel van de relevante partijen al in vertegenwoordigd zijn. Natuurlijk kan het zijn dat andere partijen ook een mogelijkheid zien om met een van deze aanbeveling aan de slag te gaan en te werken aan een oplossing; dit juichen we uiteraard van harte toe. We hopen dat deze Kennisagenda een kantelpunt markeert in de transitie naar proefdiervrije innovaties en een nieuw tijdperk inluidt met meer waardevol humaan-relevant onderzoek met zo min mogelijk dierproeven.

⁸⁰ RegMed XB staat voor 'Regenerative Medicine Crossing Borders'. RegMed XB is een publiek-private partnerschap dat regeneratieve medische oplossingen aan patiënten wil aanbieden en een nieuwe industriële sector in de deelnemende regio's wil creëren.

⁸¹ BiotechBooster, PharmaNL en OncodePact zijn projecten die zijn gehonoreerd in ronde 2 van het Nationaal Groeifonds, waarin infrastructurele oplossingen op het gebied van biotechnologische innovaties worden ontwikkeld voor het testen van medicijnen en/of de bestrijding van ziekten, zoals kanker.

Tabel met aanbevelingen per organisatie (een aanbeveling kan gedaan worden aan meerdere organisaties):

Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
ATEX	Onderzoek hoe biobanken voor dierweefsels in te richten met eventueel een nationaal portaal.	HS2.4
BBMRI	Onderzoek hoe biobanken voor humane iPSC's in te richten met een nationaal portaal en hoe de procedure tot het verkrijgen van humaan weefsel vergemakkelijkt/ gestroomlijnd kan worden.	HS2.4
	Vereenvoudiging van regelgeving, logistiek en administratie omtrent het verkrijgen van biobankmaterialen t.b.v. onderzoek.	HS2.4
CCD	Onderzoek hoe biobanken voor dierweefsels in te richten met eventueel een nationaal portaal.	HS2.4
	School de leden van de commissies bij omtrent proefdiervrije innovaties en/of zorg voor genoeg experts in de commissie op het gebied van deze innovaties.	HS3.1
DEC's	School de leden van de commissies bij omtrent proefdiervrije innovaties en/of zorg voor genoeg experts in de commissie op het gebied van deze innovaties.	HS3.1
ELIXIR	Zet een strategie op voor concrete aansluiting van proefdiervrij initiatieven met bestaande data-infrastructuren zoals HealthRI en ELIXIR.	HS2.5
Expertgroepen	Stimuleer de mindsetverandering onder de huidige en toekomstige generaties onderzoekers omtrent proefdiergebruik, door hun kennis, praktische skills, en inzicht in ethische achtergronden en proefdiervrije methoden te vergroten.	HS3.1
hDMT	Zet publiek-private samenwerkingen op voor gemeenschappelijk proefdiervrije innovaties. Stimuleer daadwerkelijke samenwerking door aantrekkelijke financieringsvoorwaarden voor de bedrijven te definiëren.	HS3.3
Health~Holland	Werk een casus uit van een validatietraject in een publiek-private samenwerkingen constructie (zie ook Hoofdstuk 2.2).	HS3.3
HealthRI	Zet een strategie op voor concrete aansluiting van proefdiervrij initiatieven met bestaande data-infrastructuren zoals HealthRI en ELIXIR.	HS2.5
HI-NL	Voer rondetafelgesprekken met stakeholders om innovaties sneller naar de markt te krijgen, zoals HI-NL deze heeft gevoerd voor medische hulpmiddelen (zie ook Hoofdstuk 2.2). Eventuele samenwerking met de Proefdiervrij Venture Challenge zou ook onderzocht kunnen worden.	HS3.3
IvD's	Onderzoek hoe biobanken voor dierweefsels in te richten met eventueel een nationaal portaal.	HS2.4
	School de leden van de commissies bij omtrent proefdiervrije innovaties en/of zorg voor genoeg experts in de commissie op het gebied van deze innovaties.	HS3.1
Journalisten	Meer goede voorlichting en informatieve stukken over proefdiervrije en proefdiervrije innovaties, waardoor maatschappelijke verwachtingen beter (bij)gesteld worden. Grijp een wetenschappelijke doorbraak aan om proefdiervrije innovaties op een gebalanceerde en realistische wijze voor het voetlicht te brengen.	HS3.4

Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
Kennisinstellingen	Stimuleer fundamenteel biologisch onderzoek om de fysiologie van het lichaam te kunnen begrijpen. Het is belangrijk om ook onderzoek te stimuleren dat deze complexe informatie verwerkt in het ontwikkelen van nieuwe proefdier vrije modellen die complexe biologische systemen en ziektemechanismen simuleren.	HS2.1
	Advies om gericht te investeren in het creëren van en verstevigen van multidisciplinaire teams, met mogelijkheden om experts (bv analisten, engineers) voor langere periode aan projecten te kunnen binden en door verbeterde continuïteit de kennis in huis te houden. Draag uit, dat de universiteit ervoor open staat om bij te dragen aan proefdier vrije innovaties, bijvoorbeeld door het gebruik van de benchmarktool BATI (Beyond Animal Testing Index).	HS3.3
	Zorg dat personeel voor langere tijd verbonden kan blijven aan de universiteit, in plaats van opeenvolgende kortdurende, tijdelijke contracten, om zo continuïteit te bewaren. Daarmee wordt verlies van belangrijke wetenschappelijke en/of technische expertise voorkomen en geeft dit meer ruimte om ook diepte-investeringen in validatie te kunnen doen.	HS3.5
KNAW	Onderzoek hoe biobanken voor humane iPSC's in te richten met een nationaal portaal en hoe de procedure tot het verkrijgen van humaan weefsel vergemakkelijkt/ gestroomlijnd kan worden.	HS2.4
	Ga, in internationaal verband, met editors van wetenschappelijke tijdschriften in gesprek over richtlijnen voor reviewers om niet zomaar extra dierproeven te vragen aan auteurs om een artikel te accepteren. Dit geldt ook voor referenten van onderzoeksvoorstellen.	HS3.2
Ministerie van EZK	Stimuleer het toepassen van de al beschikbare kennis over proefdier vrije innovaties, onder andere door te zorgen dat generiek beleid voor valorisatie en impact relevant is voor proefdier vrije innovaties.	HS2.2
Ministerie van OCW	Stimuleer het toepassen van de al beschikbare kennis over proefdier vrije innovaties, onder andere door te zorgen dat generiek beleid voor valorisatie en impact relevant is voor proefdier vrije innovaties.	HS2.2
Ministerie van VWS	Stimuleer het toepassen van de al beschikbare kennis over proefdier vrije innovaties, onder andere door te zorgen dat generiek beleid voor valorisatie en impact relevant is voor proefdier vrije innovaties.	HS2.2
	Onderzoek hoe biobanken voor humane iPSC's in te richten met een nationaal portaal en hoe de procedure tot het verkrijgen van humaan weefsel vergemakkelijkt/ gestroomlijnd kan worden.	HS2.4
	Vereenvoudiging van regelgeving, logistiek en administratie omtrent het verkrijgen van biobankmaterialen t.b.v. onderzoek.	HS2.4
	Zorg dat klinici in staat blijven om wetenschappelijk onderzoek te doen, nu dit in een tijd van schaarste onder druk komt te staan. Stimuleer dat zij aansluiting blijven zoeken met biomedische onderzoekers en vice versa, waardoor het uitvoeren van humaan-relevant onderzoek met patiëntenmateriaal/data mogelijk blijft.	HS3.5

Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
NCad	Laat streefbeelden opstellen voor meer vakgebieden waar veel proefdieren worden gebruikt, er dierproeven gedaan worden met hoge mate van ongerief en/of de complexiteit van de onderzoeksvragen het lastig maken om de dierproeven te vervangen door proefdiervrije alternatieven .	HS2.2
NGO's	Meer goede voorlichting en informatieve stukken over proefdieren en proefdiervrije innovaties, waardoor maatschappelijke verwachtingen beter (bij)gesteld worden. Grijp een wetenschappelijke doorbraak aan om proefdiervrije innovaties op een gebalanceerde en realistische wijze voor het voetlicht te brengen.	HS3.4
Onderzoekers	Betrek eindgebruikers al in een vroege fase van wetenschappelijk onderzoek rondom de ontwikkeling of toepassing van proefdiervrije innovaties. Het gaat daarbij niet alleen om de vroege start van het project zelf, maar ook al bij het schrijven van het onderzoeksvoorstel. Onderzoeksfinanciers kunnen hier een belangrijke rol in spelen, zowel bij het schrijven van de oproepteksten en het beoordelen van de onderzoeksvorstellen, als ook in de voortgangs- en eindrapportages. Benut hierbij de NCad streefbeelden om kansrijke initiatieven te identificeren.	HS2.2
	Stimuleer de mindsetverandering onder de huidige en toekomstige generaties onderzoekers omtrent proefdiergebruik, door hun kennis, praktische skills, en inzicht in ethische achtergronden en proefdiervrije methoden te vergroten.	HS3.1

Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
Onderzoeks- financiers	Stimuleer fundamenteel biologisch onderzoek om de fysiologie van het lichaam te kunnen begrijpen. Het is belangrijk om ook onderzoek te stimuleren dat deze complexe informatie verwerkt in het ontwikkelen van nieuwe proefdier vrije modellen die complexe biologische systemen en ziektemechanismen simuleren.	HS2.1
	Interdisciplinair onderzoek financieren op snijvlak van biomedische wetenschappen en modellering/informatica. Een samenwerking tussen onderzoekers die een diep begrip hebben van respectievelijk de biologie en in silico mogelijkheden, kunnen samen de juiste experimenten opzetten voor het bouwen van goed voorspellende in silico modellen en complexe <i>in vitro</i> kweken. Daarbij kan ook gedacht worden aan vernieuwde kweekmethoden waarvoor geen dierlijke ingrediënten (zoals fetal calf serum of matrigel) meer nodig zijn. Overweeg ook specifieke calls voor combinaties met andere disciplines, zoals engineering of epidemiologie.	HS2.1
	Financier standaardisatie en replicatiestudies van proefdier vrije modellen.	HS2.2
	Betrek eindgebruikers al in een vroege fase van wetenschappelijk onderzoek rondom de ontwikkeling of toepassing van proefdier vrije innovaties. Het gaat daarbij niet alleen om de vroege start van het project zelf, maar ook al bij het schrijven van het onderzoeksvorstel. Onderzoeksfinciers kunnen hier een belangrijke rol in spelen, zowel bij het schrijven van de oproepteksten en het beoordelen van de onderzoeksvorstellen, als ook in de voortgangs- en eindrapportages. Benut hierbij de NCad streefbeelden om kansrijke initiatieven te identificeren.	HS2.2
	Financier onderzoek naar generieke verbetering van cel- en orgaankweek, zoals beter gedefinieerde, diervrije ingrediënten, invloed van zuurstofspanning en energiemetabolisme. Ook moet daarbij aandacht zijn voor de aanschaf van specifieke apparatuur.	HS2.2
	Stel hogere rapportagestandaarden of -richtlijnen op voor beschrijving van in vitro en <i>in silico</i> methoden en promoot Open science verder.	HS2.2
	Onderzoek de mogelijkheden voor (verplicht) vroegtijdig overleg tussen indieners van onderzoeksvorstellen en beoordelaars/autoriteiten over teststrategieën, zodat deze voldoen aan de informatievereisten.	HS2.3
	Bied financiering aan voor het valideren van proefdier vrije innovaties, bijvoorbeeld door middel van parallelstudies.	HS2.3
	Stel als subsidievoorwaarde dat aanvragers al voor de indiening van een projectvoorstel regelgevers betrekken bij onderzoeksaanvragen. Dit is reeds succesvol gedaan in bv de Aspis-cluster projecten, PARC en VHP4Safety.	HS2.3

Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
Onderzoeks-financiers	Stel het verplicht om de protocollen van gefinancierde dierstudies online te registreren in internationale databases (bv PreclinicalTrials.eu), zodat vindbaar is welke dierproeven er worden of zijn gedaan. In het verlengde hiervan is het belangrijk dat onderzoekers de onderzoeksgegevens en metadata van gefinancierde dierstudies online zetten in een gezamenlijke database die vrij toegankelijk is. Dit moet gedaan worden volgens een uniforme systematiek, waardoor data eenvoudig op te zoeken zijn en te gebruiken zijn.	HS2.5
	Stel het verplicht om, als data helemaal open maken geen optie is, gebruik te maken van het Safe Harbour principe. Hierin moeten consortiumpartners data binnen het project delen in een veilige omgeving.	HS2.5
	Breng kennis en ervaring over het onderwijzen van proefdier-vrije innovaties bijeen in een nationale kennisbank. Valideer deze kennis en organiseer activiteiten die kennisinteractie en -deling realiseren om de tradities te doorbreken.	HS3.1
	Besteed meer geld specifiek aan humaan (of humaan-relevant) onderzoek, en geef ruimte voor het vergelijk van humane modellen voor specifiek doeleinden, zoals regelgeving.	HS3.2
	Ga, in internationaal verband, met editors van wetenschappelijke tijdschriften in gesprek over richtlijnen voor reviewers om niet zomaar extra dierproeven te vragen aan auteurs om een artikel te accepteren. Dit geldt ook voor referenten van onderzoeksvoorstellen.	HS3.2
	Advies om financiering ter beschikking te stellen voor het vormen van nieuwe inter- en transdisciplinaire consortia, als ook het continueren en verder uitbouwen van bestaande consortia op het gebied van proefdier-vrije innovaties (voor ziektebeelden/organen en/of labtechnieken) en stel hier heldere voorwaarden aan. Geef ook voldoende ruimte aan vernieuwers in het veld of andere disciplines, en in het bijzonder aan de nieuwe generatie onderzoekers, zodat niet alleen de gevestigde orde hieraan deelneemt. Ook is het belangrijk dat er een financieringsstructuur komt voor individuele onderzoekers, die de onderlinge competitie voor posities vermindert en kan reguleren (bv rolling grants).	HS3.3
	Verstrek subsidies die specifiek gericht zijn op humaan-relevant onderzoek, juist in vakgebieden waar nog veel proefdieren gebruikt worden. Ook subsidies, die de Valley of Death kunnen overbruggen (showcases), zullen de acceptatie en het gebruik van proefdier-vrije innovaties versnellen.	HS3.5
Opleidings-coördinatoren	Zorg dat studenten leren over de voor- en nadelen van experimentele modellen, zowel voor dierproeven als proefdier-vrije innovaties, en worden getraind in het maken van de juiste modelkeuze die past bij een onderzoeksvraag (OMA-denken).	HS3.2
	Onderwijs gericht op translatie, transition science, inter- en transdisciplinair onderzoek, als ook het onderwijzen in het maken van de juiste keuze van een onderzoeksmodel.	HS3.5

Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
Opleidingsinstituten	Breng kennis en ervaring over het onderwijzen van proefdiervrije innovaties bijeen in een nationale kennisbank. Valideer deze kennis en organiseer activiteiten die kennisinteractie en -deling realiseren om de tradities te doorbreken.	HS3.1
	Overweeg een herinrichting van huidige opleidingen en cursussen met integratie van het hele scala aan proefdiervrije innovaties, inclusief in silico systemen en/of introduceer een nieuwe denkwijze waar proefdieren een zo klein mogelijk deel van uit maken. Maak ook gebruik van reeds ontwikkelde internationale modules. Daarnaast is het belangrijk dat zolang niet alle dierproeven kunnen worden vervangen, er biotechnisch personeel wordt opgeleid, dat voldoende is getraind in het uitvoeren van dierexperimentele handelingen.	HS3.1
	Creëer nieuwe multi- en interdisciplinaire programma's of breid bestaande cursussen uit, zodat een scala aan proefdiervrije methodes kan worden onderwezen. Deze programma's/cursussen/minors zouden zowel de theoretische als praktische kennis kunnen behandelen. Ook kunnen bedrijven betrokken worden voor het geven van workshops over hoe nieuw ontwikkelde methoden op grotere schaal gebruikt kunnen gaan worden.	HS3.1
	Zet een integrale benadering op voor educatie op dit thema met als uitgangspunt 'een leven lang leren'.	HS3.1
Regelgevers	Onderzoek de mogelijkheden voor (verplicht) vroegtijdig overleg tussen indieners van onderzoeksvoorstellen en beoordelaars/autoriteiten over teststrategieën, zodat deze voldoen aan de informatievereisten.	HS2.3
	Onderzoek of initiatieven zoals van de FDA (FDA Modernization Act 2.0) kunnen helpen bij het verlagen van de drempel voor academici en bedrijven om data over proefdiervrije innovaties te delen met regelgevers.	HS3.2
RIVM	Breng het implementatietraject in kaart voor proefdiervrije innovaties die gebruikt kunnen worden voor de goedkeuring van geneesmiddelen naar het Landschap voor chemische stoffen.	HS2.3
RSNN	Breng het implementatietraject in kaart voor proefdiervrije innovaties die gebruikt kunnen worden voor de goedkeuring van geneesmiddelen naar het Landschap voor chemische stoffen.	HS2.3
	Voer rondetafelgesprekken met stakeholders om innovaties sneller naar de markt te krijgen, zoals HI-NL deze heeft gevoerd voor medische hulpmiddelen (zie ook Hoofdstuk 2.2). Eventuele samenwerking met de Proefdiervrij Venture Challenge zou ook onderzocht kunnen worden.	HS3.3
TNO	Zet publiek-private samenwerkingen op voor gemeenschappelijk proefdiervrije innovaties. Stimuleer daadwerkelijke samenwerking door aantrekkelijke financieringsvoorwaarden voor de bedrijven te definiëren.	HS3.3
Topsector LSH	Zet publiek-private samenwerkingen op voor gemeenschappelijk proefdiervrije innovaties. Stimuleer daadwerkelijke samenwerking door aantrekkelijke financieringsvoorwaarden voor de bedrijven te definiëren.	HS3.3

Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
TPI bureau	Verkrijg overzicht van de (inter)nationale actoren die invloed hebben op de implementatie en daadwerkelijke toepassing van de standaardisatierichtlijnen en zet hier actief op in. Er zijn al actoren actief op dit gebied, bijvoorbeeld het gebied van organ-on-chips (EUROoCs) en <i>in silico</i> modellen (Virtual Physiological Human, VPH) voor een goede inbedding van deze modellen in beleid voor biomedisch onderzoek.	HS2.2
	Zet een strategie op voor concrete aansluiting van proefdiervrij initiatieven met bestaande data-infrastructuren zoals HealthRI en ELIXIR.	HS2.5
	Meer goede voorlichting en informatieve stukken over proefdieren en proefdiervrije innovaties, waardoor maatschappelijke verwachtingen beter (bij)gesteld worden. Grijp een wetenschappelijke doorbraak aan om proefdiervrije innovaties op een gebalanceerde en realistische wijze voor het voetlicht te brengen.	HS3.4
	Stimuleer het publieke debat over de voor- en nadelen van proefdier(vrij) onderzoek door bijvoorbeeld het organiseren van dialogen, publieksavonden en festivals. Organiseer een follow-up op het TPI congres in Utrecht.	HS3.4
TPI groepen	Stimuleer de mindsetverandering onder de huidige en toekomstige generaties onderzoekers omtrent proefdiergebruik, door hun kennis, praktische skills, en inzicht in ethische achtergronden en proefdiervrije methoden te vergroten.	HS3.1
UMC's	Onderzoek hoe biobanken voor humane iPSC;s in te richten met een nationaal portaal en hoe de procedure tot het verkrijgen van humaan weefsel vergemakkelijkt/ gestroomlijnd kan worden.	HS2.4
	Faciliteer het verkrijgen van en werken met menselijk weefsel voor brede vraagstellingen in plaats van alleen project-gerelateerd onderzoek (informed consent niet beperken tot één specifieke studie, waardoor meer onderzoek mogelijk is).	HS2.4
	Advies om gericht te investeren in het creëren van en verstevigen van multidisciplinaire teams, met mogelijkheden om experts (bv analisten, engineers) voor langere periode aan projecten te kunnen binden en door verbeterde continuïteit de kennis in huis te houden. Draag uit, dat de universiteit ervoor open staat om bij te dragen aan proefdiervrije innovaties, bijvoorbeeld door het gebruik van de benchmarktool BATI (Beyond Animal Testing Index).	HS3.3
	Zet publiek-private samenwerkingen op voor gemeenschappelijk proefdiervrije innovaties. Stimuleer daadwerkelijke samenwerking door aantrekkelijke financieringsvoorwaarden voor de bedrijven te definiëren.	HS3.3
	Zorg dat personeel voor langere tijd verbonden kan blijven aan de universiteit, in plaats van opeenvolgende kortdurende, tijdelijke contracten, om zo continuïteit te bewaren. Daarmee wordt verlies van belangrijke wetenschappelijke en/of technische expertise voorkomen en geeft dit meer ruimte om ook diepte-investeringen in validatie te kunnen doen.	HS3.5
	Zorg dat klinici in staat blijven om wetenschappelijk onderzoek te doen, nu dit in een tijd van schaarste onder druk komt te staan. Stimuleer dat zij aansluiting blijven zoeken met biomedische onderzoekers en vice versa, waardoor het uitvoeren van humaan-relevant onderzoek met patiëntenmateriaal/data mogelijk blijft.	HS3.5

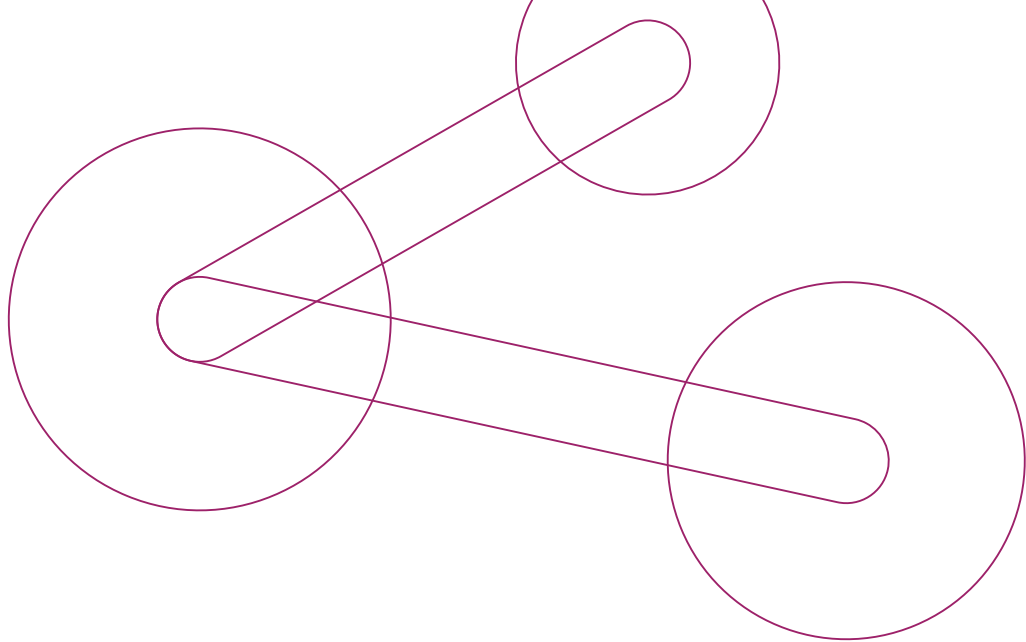
Organisatie	Aanbeveling	Hoofdstuk
Universiteitsbesturen	Stel financiering beschikbaar om het huidige personeel te trainen en bij te scholen in proefdiervrije methodes. Er zijn goede modules beschikbaar en steeds meer instellingen zijn bezig om onderwijsprogramma's op te zetten waar ook onderzoekers kunnen worden bijgeschoold. Benut hierbij het onderwijsstreefbeeld.	HS3.1
	Advies om gericht te investeren in het creëren en verstevigen van multidisciplinaire teams, met mogelijkheden om experts (bv analisten, engineers) voor langere periode aan projecten te kunnen binden en door verbeterde continuïteit de kennis in huis te houden. Draag uit, dat de universiteit ervoor open staat om bij te dragen aan proefdiervrije innovaties, bijvoorbeeld door het gebruik van de benchmarktool BATI (Beyond Animal Testing Index).	HS3.3
	Zorg dat personeel voor langere tijd verbonden kan blijven aan de universiteit, in plaats van opeenvolgende kortdurende, tijdelijke contracten, om zo continuïteit te bewaren. Daarmee wordt verlies van belangrijke wetenschappelijke en/of technische expertise voorkomen en geeft dit meer ruimte om ook diepte-investeringen in validatie te kunnen doen.	HS3.5
Wetenschappelijke tijdschriften	Stel hogere rapportagestandaarden of -richtlijnen op voor beschrijving van in vitro en <i>in silico</i> methoden en promoot Open Science verder.	HS2.2
ZonMw	Voer rondetafelgesprekken met stakeholders om innovaties sneller naar de markt te krijgen, zoals HI-NL deze heeft gevoerd voor medische hulpmiddelen (zie ook Hoofdstuk 2.2). Eventuele samenwerking met de Proefdiervrij Venture Challenge zou ook onderzocht kunnen worden.	HS3.3



4



Achter-
gronden en
totstand-
koming van de
Kennisagenda



5.1 Wat vooraf ging aan deze Kennisagenda

Deze Kennisagenda is zeker niet het eerste initiatief om de transitie naar proefdiervrije innovaties in kaart te brengen of te bespoedigen. Om de context en het voortraject ervan te duiden, blikken we hier terug op eerdere stappen die in de afgelopen jaren al zijn genomen in de transitie, die geleid hebben tot deze Kennisagenda (Figuur 8).

In navolging van een Europese richtlijn is in 2014 het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) opgericht om het Nederlandse kabinet te adviseren over de vermindering van het proefdiergebruik. Op basis van advies van het NCad heeft de staatssecretaris van Economische Zaken in 2016 opdracht gegeven aan het RIVM om samen met andere relevante instituten een Agenda Proefdiervrije Innovatie op te stellen⁸². Concrete uitwerking van dit advies kwam met het opzetten van het **partnerprogramma Transitie naar Proefdiervrije Innovatie (TPI)**, een groot samenwerkingsverband van partners uit overheid en maatschappij, bedrijfsleven en wetenschap⁸³. Onder regie van het ministerie van LNV en in samenwerking met de departementen van OCW, VWS, EZK en IenW, werken ZonMw, YoungTPI, Health~Holland, NFU, RIVM, SGF, Proefdiervrij, UNL, KNAW en NCad nauw samen om ruimte te maken voor de ontwikkeling van proefdiervrije modellen en het vertrouwen hierin te vergroten. ZonMw draagt hierin bij door zitting in zowel de transitie- als de kerngroep van TPI. Daarnaast levert ZonMw een belangrijke bijdrage aan het veld vanuit het **onderzoekprogramma 'Meer Kennis met Minder Dieren' (MKMD)**⁸⁴, dat al loopt sinds 2011, en een vervolg is op het programma 'Dierproeven Begrensd' (2000 tot 2011). Het MKMD-programma past uitstekend in de missie van TPI, omdat hierin projecten worden gefinancierd waarin proefdiervrije innovaties worden ontwikkeld en de toepassing van bestaande proefdiervrije innovaties wordt gestimuleerd. ZonMw voert dit programma uit in opdracht van het ministerie van LNV en werkt daarbij samen met Stichting Proefdiervrij, Topsector Life Science and Health, en de Stichting Gezondheids Fondsen. In de afgelopen jaren zijn vele projecten gefinancierd in het MKMD-programma, die hebben geleid tot veelbelovende technische innovaties. Mede door middel van dit programma wordt in Nederland met passie en enthousiasme gewerkt aan innovaties, die kunnen leiden tot een reductie van de hoeveelheid uitgevoerde dierproeven. Nederlandse onderzoeksgroepen hebben een goede naam in dit veld en het Nederlandse onderzoekslandschap is breed en divers met een groot portfolio aan proefdiervrije activiteiten en initiatieven.

⁸² Brief van de staatssecretaris van Economische Zaken aan de Tweede Kamer uit december 2016, waarin hij in gaat op het advies van het NCad en aan het RIVM vraagt om samen met andere relevante instituten een Agenda Proefdiervrije Innovatie op te stellen voor het domein van wettelijk verplichte veiligheidstesten. Dossier- en ondernummer: 32336 nr. 64.

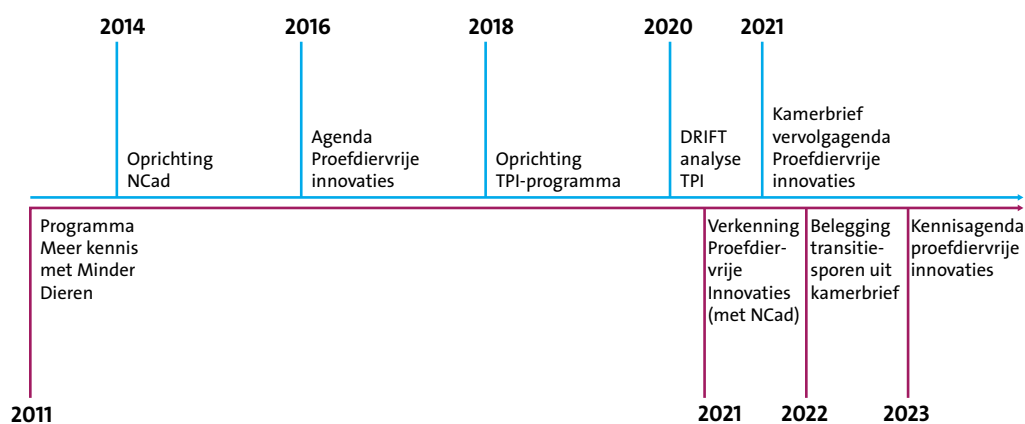
⁸³ Meer informatie over het TPI partnerprogramma is te vinden op www.transitieproefdiervrijeinnovatie.nl.

⁸⁴ Op de ZonMw website (www.zonmw.nl) staat het Programma Meer Kennis met Minder Dieren in meer detail beschreven.

In 2020 heeft het Dutch Research Institute For Innovations (DRIFT) in opdracht van het TPI-bureau van het ministerie van LNV onderzocht hoe de transitie naar proefdiervrije innovaties zich ontwikkelt. DRIFT heeft daarvoor met diverse TPI-partners een aantal problemen en oplossingsrichtingen geschetst⁸⁵. Een van de concrete voorstellen was het opzetten van een nationaal kennisinstituut, om daarmee de ontwikkeling en translatie van proefdiervrije methodes te verbeteren. Op basis van dat voorstel heeft ZonMw in 2021, in samenwerking met het NCad, eerst een verkenning uitgevoerd om de haalbaarheid van en wenselijkheid voor zo'n landelijk onderzoeksconsortium te onderzoeken. De conclusie van deze verkenning was om af te zien van een landelijk consortium, maar vooral in te zetten op een programma voor kennis en innovatie, met veel aandacht voor netwerkvorming en regievoering⁸⁶. In juni 2021 is deze **Verkenning Proefdiervrije Innovaties** door ZonMw en NCad aan de minister van LNV aangeboden. De minister heeft vervolgens de kern uit de verkenning overgenomen in haar kamerbrief van juli 2021⁸⁷ met de ambitie om tot een grotere vervolgagenda Proefdiervrije Innovaties te komen. In deze kamerbrief worden de volgende vijf sporen geïdentificeerd om daarmee de transitie te versnellen:

1. Onderwijs aan toekomstige onderzoekers;
2. Uitwerking van een casus in een publiek-private samenwerking voor validatie in de EU;
3. Verkenning van opkomende wetenschappelijke ideeën;
4. Doorontwikkeling van modellen met een laag technology readiness level (TRL);
5. Ronde tafels over implementatie van cases met diverse belanghebbenden.

Als vervolg hierop is ZonMw gestart met een inventarisatie om invulling te geven aan en eigenaarschap te beleggen voor elk van deze vijf transitie sporen.



Figuur 8: Tijdslijn met belangrijke beleidsmaatregelen in de afgelopen 11 jaar, met boven de tijdslijn de initiatieven uit het brede TPI veld, en onder de tijdslijn initiatieven waar ZonMw een belangrijke rol in heeft gespeeld.

Uitwerking van de vijf transitie sporen Proefdiervrije Innovaties

Vanuit de oorspronkelijke doelstelling vanuit het DRIFT rapport kunnen de vijf sporen worden gerelateerd aan een verbeterde implementatie van nieuwe modellen in de praktijk. Om te kijken hoe deze sporen zich hiertoe verhouden, maakt ZonMw gebruik van de methodologie van Technology Readiness Levels (TRLs). Daarmee kan de rijpheid/volwassenheid van nieuwe technieken en modellen worden bepaald en worden beschreven aan de hand van verschillende stadia van ontwikkeling: van basaal onderzoek, via toegepast onderzoek en ontwikkeling, naar prototyping en uiteindelijk toetreding tot de markt cq. de onderzoekspraktijk. De aanjagers van ontwikkelingen verschillen per fase, evenals de financiering ervan. Bovendien kent elke stap zijn eigen voorwaarden, belemmeringen en beperkingen (Box 7).

⁸⁵ Het Dutch Research Institute For Innovations (DRIFT) onderzocht waar de transitie naar proefdiervrije innovatie (TPI) nu staat, en hoe die zich verder kan ontwikkelen. In nauwe samenwerking met mensen en organisaties uit het TPI-netwerk heeft DRIFT een aantal problemen en oplossingsrichtingen geschetst. Het resultaat van dit onderzoek is kort samengevat in het document "Samen kansrijke transitiepaden inslaan naar proefdiervrije innovatie", dat is te vinden op de TPI website (www.transitieproefdiervrijeinnovatie.nl).

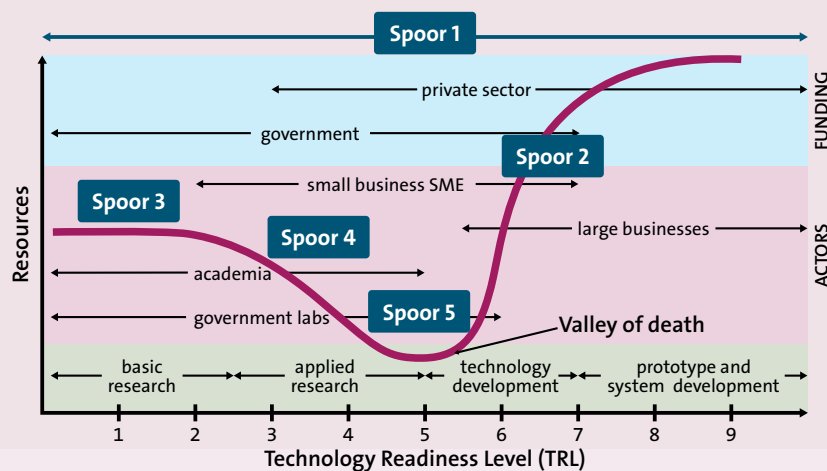
⁸⁶ ZonMw rapport "Verkenning naar de wenselijkheid en haalbaarheid van een Nederlands onderzoeksconsortium ter bevordering van diervrije innovaties".

⁸⁷ Op 21 juli 2021 informeert minister Schouten de Tweede Kamer over het vervolg in 2021-2023 van het TPI programma, waarin het advies van het NCad en ZonMw voor een vijfledige programmering voor onderzoek en innovatie wordt overgenomen.

Box 7: Relatie van de vijf transitiesporen tot de beschikbaarheid van middelen om een proefdiervrije innovatie verder te ontwikkelen en naar de commerciële markt te brengen.

In de eerste fases van een nieuw product of technologische ontwikkeling zien we dat er vanuit de overheid of wetenschap veelal voldoende subsidies zijn om deze technologie te ontwikkelen. Echter, wanneer dit succesvol is en de technologie de weg vindt naar het meer toegepaste onderzoek, is er vaak weinig financiering beschikbaar en stagneert de weg richting validatie en implementatie. Een andere reden voor de stagnatie is dat er in dit stadium nog veel onzekerheid is met betrekking tot (de kwaliteit van) het eindproduct, mogelijke patenten (en hun remmende werking) en zelfs belangen tussen de wetenschappers en private partijen. De uiteindelijke vertraging of stagnatie van een innovatie naar (grootschalige) implementatie wordt ook wel de ‘Valley of Death’ genoemd. Wanneer er meer financiële steun vanuit overheid, private sector en/of bedrijfsleven komt, kan verdere technische ontwikkeling plaatsvinden, en kan de Valley of Death overgestoken worden om het product naar de markt te brengen.

Door de vijf transitiesporen uit de kamerbrief op deze TRL-curve te positioneren wordt het belang en de samenhang van deze sporen inzichtelijker. De verkenning van opkomende wetenschappelijke ideeën (spoor 3) zorgt voor een gecoördineerde inzet op een constante aanvoer van nieuwe proefdiervrije technologieën en modellen. Voor de doorontwikkeling van deze opkomende technieken (spoor 4) is validatie, humane relevantie en voorspellende waarde van groot belang. Rondetafelgesprekken over implementatie van cases met diverse belanghebbenden (spoor 5) kunnen mogelijk een oplossing bieden om voor nieuwe ontwikkelingen de Valley of Death te doorkruisen en zo verder ontwikkeld, gevalideerd en eventueel vercommercialiseerd te kunnen worden. Daarnaast kan de uitwerking van een succesvolle validatie-casus in een publiek-private samenwerking een voorbeeld zijn voor nieuwe innovaties die onderweg zijn en een vergelijkbare traject nog moeten doorlopen (spoor 2). Tot slot is onderwijs aan toekomstige onderzoekers (spoor 1) meer universeel en relevant in alle fases van dit proces.



Figuur 9: De vijf transitiesporen in relatie tot de beschikbaarheid van middelen voor de ontwikkeling van nieuwe producten op verschillende technology readiness level (TRLs). De kloof in het midden wordt ook wel de “Valley of Death” genoemd. Originele figuur afkomstig van Hensen et al. (2015) REHVA Journal. 52. 58-62.

Om invulling en eigenaarschap voor ieder van deze vijf transitiepunten te beleggen, heeft ZonMw in de tweede helft van 2021 gesproken met diverse TPI-partners en andere stakeholders (Figuur 10). De conclusies van deze inventarisatie zijn als volgt:

Spoor 1: Onderwijs

Omschrijving	Conclusie
Doel/Middel:	Proefdiervrije innovaties inbedden in het hoger onderwijs. De twee streefbeelden (universitair en MBO/HBO) brengen uitdagingen en mogelijkheden in kaart en doen aanbevelingen voor de toekomst.
Eigenaarschap:	KNAW, NFU, UNL & VH; NCad (implementatie streefbeelden).
Stakeholders:	Universiteiten en hoger en middelbaar beroepsonderwijs.
Beoogde resultaten:	Cultuurverandering onder toekomstige generaties onderzoekers omtrent proefdiergebruik door hun kennis van ethische achtergronden en pallet aan alternatieve methoden te vergroten.

Spoor 2: Validatie door casusuitwerking in publiek-private samenwerking (PPS)

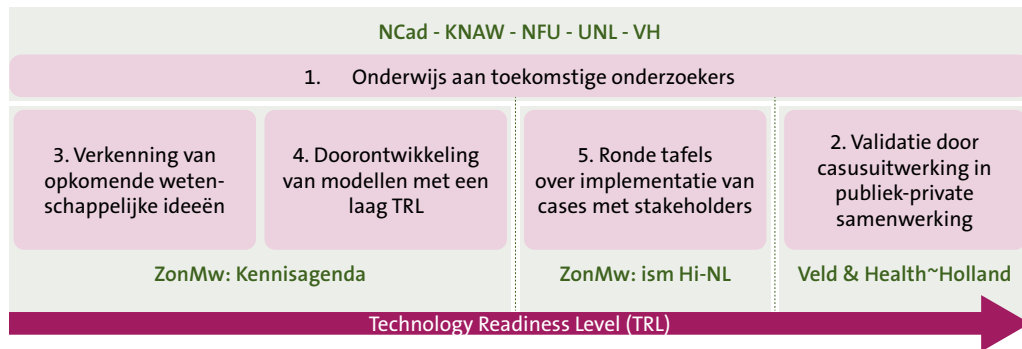
Omschrijving	Conclusie
Doel/Middel:	Met een ambitieus, stevig PPS-verband een succesvolle casus uitwerken voor validatie in internationaal verband.
Eigenaarschap:	Initiatief vanuit het veld, in samenwerking met Health~Holland.
Stakeholders:	Gevestigde orde binnen TPI (en andere velden met sterke modellen/technieken), plus nieuwe generatie onderzoekers.
Beoogde resultaten:	Ontwikkelen van sterke Nederlandse TPI-onderzoeksinfrastructuur in PPS-verband dat internationaal leidend is en een voorbeeldfunctie heeft voor validatie van andere modellen.

Spoor 3: Verkenning van opkomende wetenschappelijke ideeën. Spoor 4: Doorontwikkeling van modellen met een laag TRL (*Omdat deze sporen dicht in elkaars verlengde liggen, zijn ze hierin samengenomen.*)

Omschrijving	Conclusie
Doel/Middel:	Door nieuwe ideeën uit te werken en bestaande modellen door te ontwikkelen kan de transitie worden versneld; een Kennisagenda kan daarbij obstakels blootleggen en oplossingen aandragen.
Eigenaarschap:	ZonMw, samen met het academisch en toegepast onderzoeksveld.
Stakeholders:	Alle partijen in het brede TPI-onderzoeksveld.
Beoogde resultaten:	Gezaghebbende, breed gedragen Kennisagenda met een claim voor een ambitieuze onderzoeksprogrammering.

Spoor 5: Ronde tafels over implementatie van cases met stakeholders

Omschrijving	Conclusie
Doel/Middel:	Proefdiervrije methodes waarvan de doorontwikkeling of implementatie stagneert verder helpen door betrokken stakeholders en beoordelaars met elkaar in gesprek te brengen (Ronde Tafel-aanpak van HI-NL).
Eigenaarschap:	ZonMw in samenwerking met HI-NL.
Stakeholders:	Onderzoeksveld en de waardeketen rondom proefdiervrije Innovaties.
Beoogde resultaten:	Doorbraken realiseren voor veelbelovende innovaties door huidige belemmeringen weg te nemen.



Figuur 10: Voor elk van de vijf transitie sporen (in roze) is eigenaarschap (in groen) belegd voor concrete invulling van het betreffende spoor.

Voorgaande conclusies zijn in februari 2022 gepresenteerd aan de Kerngroep van het TPI Partnerprogramma, vanwaar het eigenaarschap voor elk van deze sporen is belegd. ZonMw is vervolgens gestart om invulling te geven aan Spoor 3 & 4 door een gezaghebbende, breed gedragen Kennisagenda op te stellen, die zicht biedt op een ambitieus onderzoeks- en innovatieprogramma. Dat is het document dat u nu leest. Bezien vanuit Spoor 3 & 4 focussen we in deze agenda op de ontwikkelingen in de lage TRLs, en blijven daarmee voornamelijk binnen het academisch onderzoeksveld. Hoewel Spoor 1 uitgebreid aan bod komt in een tweetal streefbeelden (zie Hoofdstuk 5.2.1), is besloten om Spoor 1 ook in deze Kennisagenda te verweven. Onderwijs is namelijk een belangrijk startpunt voor het bijbrengen van kennis en kunde rondom proefdiervrije innovaties, maar kan ook helpen bij een verandering in de mindset rondom de inzet van dierproeven⁸⁸. Daarnaast maken we in deze Kennisagenda waar mogelijk ook verwijzingen naar de andere sporen, zoals initiatieven om stakeholders al in een vroege fase te betrekken (Spoor 5) of aanbevelingen voor infrastructurele oplossingen, die ook voor bedrijven relevant zijn (Spoor 2). Vanuit dat perspectief hopen we dat de hele kennis- en waardeketen rondom de transitie naar proefdiervrije innovaties aansluiting vindt bij deze Kennisagenda.

5.2 Belangrijke politieke initiatieven rondom de transitie

In de afgelopen jaren wordt vanuit verschillende politieke en maatschappelijke richtingen steeds meer de urgentie gevoeld om de transitie naar proefdiervrije innovaties te versnellen. Omdat dit relevant is voor zowel de inhoud als de meerwaarde van deze Kennisagenda, beschrijven we hier een aantal van deze ontwikkelingen:

5.2.1 De NCad Streefbeelden

Om de transitie naar proefdiervrij onderzoek te versnellen heeft het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) in haar transitieadvies uit 2016 het initiatief ‘*Streefbeelden Proefdiervrij Onderzoek*’ gelanceerd. In een streefbeeld worden zowel kwantitatieve als kwalitatieve beschrijvingen van ambitieuze en tegelijk realistische transitiedoelen voor proefdiervrije innovatie en vermindering proefdiergebruik in de komende tien jaar gegeven⁸⁹. Een streefbeeld wordt ontwikkeld door een wetenschapsveld zelf; de wetenschappers uit dat veld weten immers wat wel en wat niet mogelijk lijkt op de middellange termijn en voor hen is het uiterst relevant dat nieuwe proefdiervrije modellen minstens zulke goede resultaten opleveren als de oude proefdierenmodellen. Ook kunnen zij als experts het beste inschatten waar dierproeven wel of juist niet vervangen kunnen worden.

⁸⁸ Artikel in PLOS One: *The impact of conducting preclinical systematic reviews on researchers and their research: A mixed method case study.* Menon JML et al. (2021) PLoS ONE Vol. 16(12): e0260619.

⁸⁹ Publicatie van het NCad uit maart 2021 over *Streefbeelden proefdiervrij onderzoek*.

Op advies van het NCad zijn binnen de volgende wetenschapsdomeinen een streefbeeld of in ontwikkeling:

- Academisch en postacademisch onderwijs
- MBO en HBO onderwijs
- Neurowetenschappelijk onderzoek
- Cardiovasculair onderzoek
- Immunologisch onderzoek

Elk streefbeeld heeft zijn eigen aanpak, tempo en ambitie. Maar wat ze gemeen hebben is dat er door inhoudelijke experts, en in nauw overleg met de eigen achterban, veel is nagedacht over de mogelijkheden en onmogelijkheden van proefdiervrije innovaties binnen het desbetreffende veld. Om die reden zijn voor deze ook Kennisagenda wetenschappers aangehaakt, die nauw betrokken zijn (geweest) bij de totstandkoming van deze streefbeelden, om op die manier de belangrijkste bevindingen mee te kunnen nemen. Wie dat zijn en wat hun rol is geweest, staat nader beschreven in Hoofdstuk 5.3.3.

5.2.2 Acht moties rondom dierproeven aangenomen in de Tweede Kamer

- Ook bij diverse politieke partijen staat de transitie naar proefdiervrije innovaties hoog op de agenda, gezien de vele moties die in de afgelopen jaren door de Tweede Kamer zijn aangenomen. De druk op de regering werd in 2022 verder opgevoerd, toen er, naar aanleiding van het commissiedebat Dierproeven op 21 april 2022⁹⁰ en het daaropvolgende tweeminutendebat Dierproeven op 7 juni 2022, op 14 juni acht van de twaalf ingediende moties werden aangenomen⁹¹. Hierin wordt de regering verzocht:
 - om in kaart te brengen welke dierproeven weinig tot geen voorspellende waarde hebben, en te onderzoeken hoe deze *slecht transleerbare dierproeven* kunnen worden uitgefaseerd. (motie nr. 32336-128)
 - de verdere *ontwikkeling van kunstmatige intelligentie* te stimuleren, om zo het zoeken naar alternatieven snel, eenvoudig en effectief te maken en daarmee te kunnen voldoen aan de wet en het aantal overbodige dierproeven te verminderen. (motie nr. 32336-129)
 - om in het kader van de transitie naar proefdiervrije innovaties Nederlandse initiatieven die bijdragen aan een onmiddellijke daling van het aantal dierproeven, *voorrang te geven* bij het verstrekken van de benodigde financiering. (motie nr. 32336-132)
 - om een tijdpad te maken om *dierproeven voor veiligheidstesten te beëindigen*, en de Kamer hierover zo spoedig mogelijk te informeren. (motie nr. 32336-137)
 - om binnen de Transitie Proefdiervrije Innovatie werk te maken van het *OMA-model*, waarbij niet de dierproef, maar de onderzoeksvraag en de daarvoor meest succesvolle methode centraal staat. (motie nr. 32336-138)
 - in kaart te brengen hoe de *knelpunten op de route van laboratorium naar praktijk* voor proefdiervrije innovaties kunnen worden weggenomen en waar mogelijk knelpunten op de route van lab naar praktijk op te lossen (motie nr. 32336-139)
 - om met een actieplan te komen om tot een snelle verlaging van het aantal in *voorraad gedode proefdieren* te komen. (motie nr. 32336-140)
 - om met een *plan van aanpak* te komen om de transitie naar proefdiervrije innovaties te versnellen, om zo een bijdrage te leveren aan beter onderzoek, betere medicijnen en een significante vermindering van het aantal proefdieren. (motie nr. 32336-141)
- Hoewel deze moties niet de directe aanleiding waren voor deze Kennisagenda, zien we dat een aantal ervan goed aansluit bij de obstakels en/of oplossingen die we in deze Kennisagenda hebben geïdentificeerd.

5.2.3 Verhoogde urgentie vanuit Europese Commissie

Ook in de Europese politieke arena is er veel aandacht voor dierproeven en proefdiervrije innovaties. Een belangrijke ontwikkeling hierin is de resolutie die op 16 september 2021 is aangenomen in het Europees Parlement (664 stemmen voor, 4 tegen en 16 onthoudingen) over plannen en acties om de transitie

⁹⁰ Verslag van een commissiedebat, gehouden op 21 april 2022, over Dierproeven; document 32336-127.

⁹¹ Stemningsuitslagen Tweede Kamer n.a.v. de moties ingediend bij het tweeminutendebat Dierproeven in juni 2021 documenten 32336-128/141.

naar proefdiervrije innovaties te versnellen⁹². Volgens de resolutie is de vervanging van dierproeven door geavanceerde proefdiervrije methoden noodzakelijk om de ambitieuze gezondheids- en milieudoelstellingen van de Europese Commissie te verwezenlijken. Het Parlement roept de Europese Commissie dan ook op om een EU-breed actieplan voor de transitie op te stellen en meer financiering beschikbaar te stellen voor de ontwikkeling, validatie en invoering van proefdiervrije modellen, met name op toxicologisch vlak. In de resolutie wordt benadrukt dat de private sector actief moet worden betrokken bij dit plan, met name bedrijven die bereid zijn over te stappen op niet-dierlijke modellen, als ook start-ups die deze modellen ontwikkelen en perfectioneren. Tot slot wordt het belang benadrukt van het trainen van onderzoekers in het gebruik van geavanceerde proefdiervrije modellen en dat academische instellingen een essentiële rol moeten spelen bij de bevordering en verspreiding van deze innovaties in wetenschappelijke disciplines. Ook in dit kader zijn er grote parallellen te trekken tussen de aanbevelingen van deze Kennisagenda en de ideeën zoals ze zijn geformuleerd door het Europees Parlement. Hoewel de Europese Commissie in haar antwoord op deze resolutie⁹³ wat behoudend heeft gereageerd, geeft ze aan dat de transitie het best wordt ondersteund door de huidige inspanningen te concentreren en te intensiveren, en bestaande structuren en netwerken te versterken; ook deze aanbeveling resoneert op diverse vlakken in deze Kennisagenda.

Naast politici roepen ook burgers de Europese Commissie op om de transitie naar proefdiervrije innovaties te versnellen. Op 1 september 2022 bleek dat er meer dan 1,4 miljoen handtekeningen zijn verzameld voor het Europese burgerinitiatief '*Cosmetica zonder dierenleed, maak Europa dierproefvrij*'⁹⁴. Hiermee wordt de Europese commissie opgeroepen om onder andere de wetgeving aan te passen om consumenten, werknemers en het milieu te beschermen met betrekking tot alle cosmetica-ingredienten, zonder enige vorm van dierproeven. (Deze aanpassing dicht een maas in de Cosmeticawet uit 2013, die mogelijk maakte dat de ingrediënten voor cosmetica wel op dieren getest mochten worden.) Dit burgerinitiatief heeft veel weerklank gevonden, want het aantal opgehaalde handtekeningen is veel hoger dan de één miljoen die nodig was om de Europese Commissie het verzoek in overweging te laten nemen.

Al deze initiatieven en ontwikkelingen benadrukken het belang, de urgentie en het draagvlak van deze Kennisagenda.

5.3 Hoe deze Kennisagenda tot stand is gekomen

5.3.1 Doelgroep

De doelgroep van deze kennisagenda strekt zich uit over het hele biomedische veld in Nederland, zowel in fundamenteel als translationeel/toegepast onderzoek. Het betreft hier onderzoekers die werkzaam zijn bij Nederlandse universiteiten, hogescholen, universitaire medische centra, onderzoeksinstellingen, kleine en grote bedrijven, maar ook subsidieverstrekkers bij fondsen. Daarnaast worden diverse ontwikkelingen geagendeerd die belangrijk zijn voor verschillende ministeries, in het bijzonder de ministeries van VWS (verbetering van de volksgezondheid), OCW (geven van onderwijs en het doen van excellent wetenschappelijk onderzoek), en LNV (dierenwelzijn, dierproeven reduceren en proefdiervrije innovaties stimuleren).

5.3.2 Werkwijze

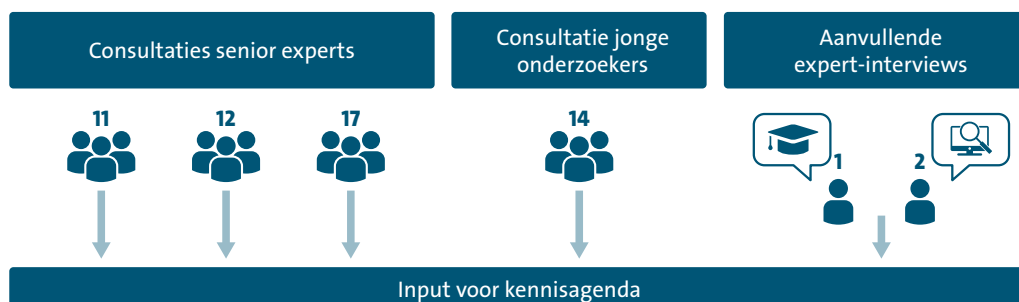
De Kennisagenda is opgesteld door ZonMw met ondersteuning van het RIVM. Om in deze complexe setting de juiste kennis op te halen én te zorgen voor een breed draagvlak, hebben we een zo breed mogelijk pallet aan wetenschappelijke experts hierbij betrokken, zowel qua vakgebieden als in de fases van de carrière. De inhoud van de kennisagenda is daarmee gebaseerd op input en expertise uit een zo breed mogelijk aandeel van het biomedische onderzoeksveld. Hoewel door de focus op Spoor 1, 3 & 4

⁹² *Resolution on plans and actions to accelerate the transition to innovation without the use of animals in research, regulatory testing and education*. Resolutie van het Europees Parlement; document 2021/2784(RSP).

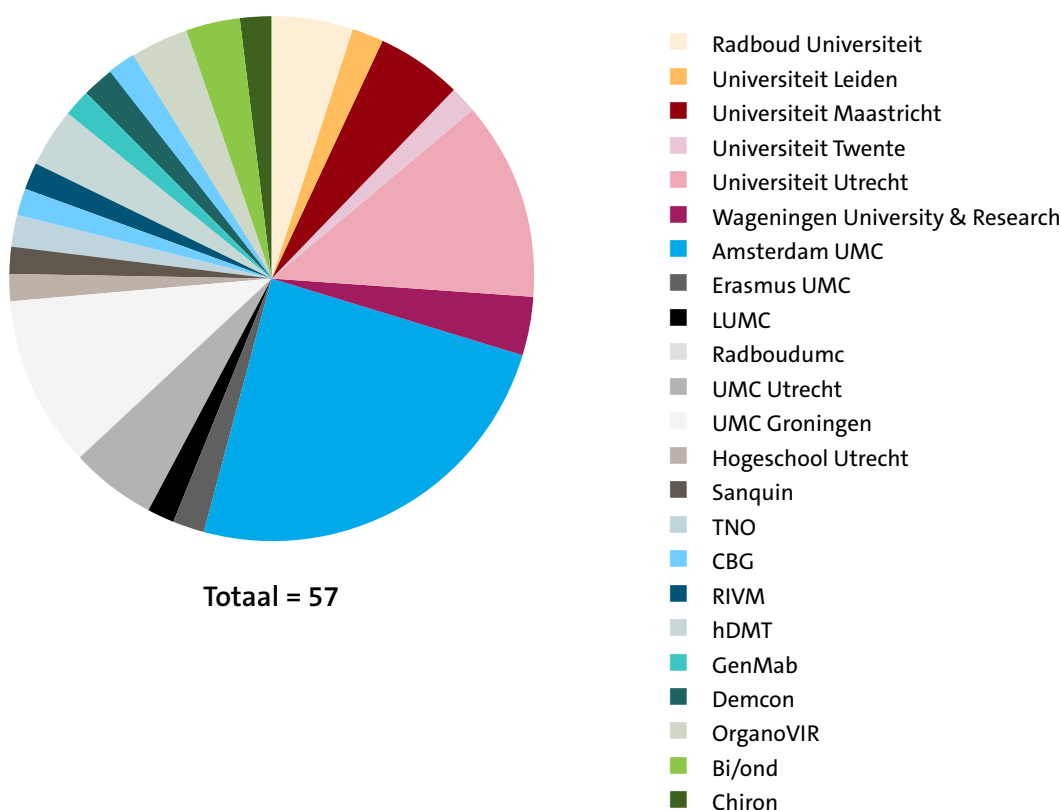
⁹³ Naar aanleiding van de resolutie van het Europees Parlement volgt op 10 februari 2022 de inhoudelijke reactie van de Europese Commissie hierop. Document: SP(2021)787.

⁹⁴ Europees burgerinitiatief *Voor cosmetica zonder dierenleed, Maak Europa dierproefvrij*. Registratienummer van de Europese Commissie: ECI(2021)000006.

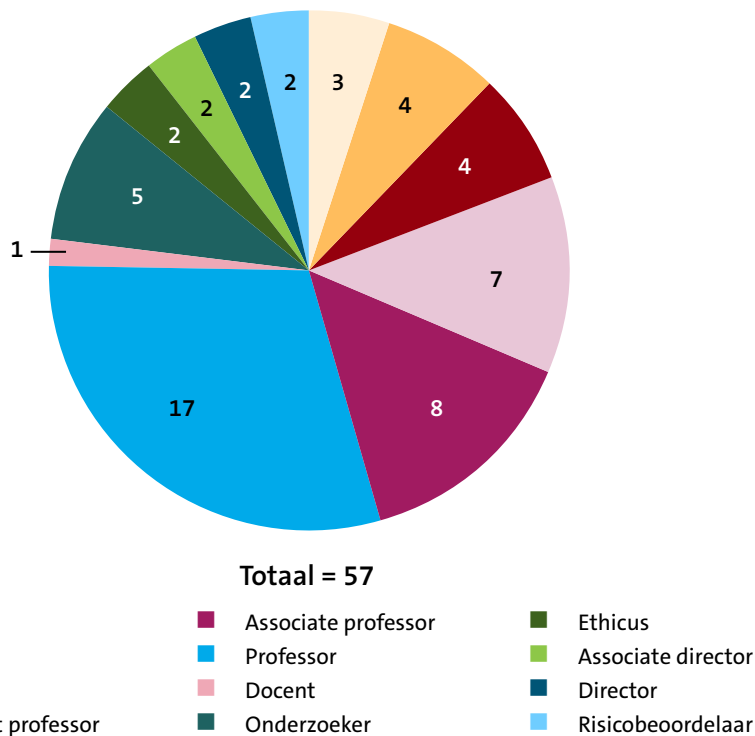
het zwaartepunt van deze Kennisagenda vooral ligt bij academisch en toegepast onderzoek, hebben we ook diverse biotech-bedrijven en kennisinstituten kunnen laten participeren, zodat we ook hun perspectief en ervaringen hebben kunnen betrekken. Alle input is opgehaald in drie consultatiesessies met (senior) experts, één consultatiesessie met jonge onderzoekers en studenten, en aanvullende interviews met specifieke experts (Figuur 11). Er zijn in totaal 150 mensen uitgenodigd voor deze sessies en interviews, waarvan er uiteindelijk 57 hebben deelgenomen. Hierbij is gezorgd voor een brede afvaardiging van de affiliatie van de deelnemers (Figuur 12), als ook hun functie (Figuur 13).



Figuur 11: Schematische weergave van het ophalen van input voor de kennisagenda. De getallen duiden het aantal deelnemers per sessie aan.



Figuur 12: Taartdiagram met de verschillende affiliaties van de deelnemers, die input hebben geleverd voor deze Kennisagenda.



Figuur 13: Taartdiagram met een uiteenzetting van de functies die de deelnemers hadden toen zij om input werden gevraagd voor de Kennisagenda.

5.3.3 Voorbereiding

Zoals in hoofdstuk 2.3.1 is toegelicht is er in het kader van de NCad Streefbeelden binnen het neuro-wetenschappelijk, cardiovasculair en immunologisch onderzoek al veel nagedacht over het gebruik van proefdiervrije innovaties. Om de inzichten en uitkomsten uit deze vakgebieden op efficiënte wijze mee te nemen in de Kennisagenda, hebben we drie wetenschappers, die nauw betrokken zijn geweest bij het opstellen van deze streefbeelden, actief betrokken in de voorbereiding van de Kennisagenda en de opzet van de consultatiesessies. Dit waren prof. dr. Elly Hol (neurowetenschappelijk onderzoek), prof. dr. Robert Passier (cardiovasculair onderzoek) en prof. dr. Theo Geijtenbeek (immunologisch onderzoek). Daarnaast is bij de consultatie van jonge onderzoekers Young TPI betrokken; dit is een recent opgericht netwerk van jonge professionals, promovendi en studenten die deel willen uitmaken van de transitie naar een wereld zonder proefdieren⁹⁵. Voor een professionele begeleiding van de consultatiesessies is het communicatiebureau Tabula Rasa uit Den Haag aangetrokken.

5.3.4 Consultatiesessies

Er zijn drie consultatiesessies met 45 senior experts uitgevoerd. Onder de deelnemers was een brede vertegenwoordiging van:

- Organisaties (zes academische ziekenhuizen, vijf universiteiten, verschillende onderzoeksinstellingen, bedrijven, een koepelorganisatie en regelgevende instantie);
- Carrièrefasen in de academie (postdoc t/m professor);
- Expertisevelden;
- Ervaring met proefdieren, proefdiervrije technieken, of patiënten(materiaal).

De senior experts zijn bevraagd op twee hoofdonderwerpen, namelijk waarom bestaande proefdiervrije innovaties hun weg niet vinden naar implementatie, in bijvoorbeeld de regelgeving of kliniek (spoor 4) en welke innovaties/behoefte er nog zijn (spoor 3). Tot slot is er ook input gevraagd op andere belangrijke aspecten die een rol spelen bij een succesvolle transitie, zoals onderwijs (spoor 1), ontsluiting van reeds bestaande kennis omtrent proefdiervrije alternatieven en huidige en gewenste infrastructuur. Vervolgens is er ook een consultatiesessie gehouden met 13 jonge onderzoekers en studenten in

⁹⁵ Op de TPI website legt Young TPI uit wie ze zijn en waar ze voor staan. Zie hiervoor: www.transitieproefdiervrijeinnovatie.nl/wie-tpi-vormen/youngtpi.

samenwerking met Young TPI. In deze sessie is input gevraagd op twee hoofdonderwerpen, namelijk de bijdrage van onderwijs in deze transitie (spoor 1) en waarom implementatie van bestaande proefdier-vrije innovaties stagneert (spoor 4).

5.3.5 Interviews

In aanvulling op de consultatiesessies zijn drie experts op specifieke gebieden individueel geïnterviewd: prof. dr. Daniela Salvatori (Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht) en dr. Ronald Vlasblom (Institute for Life Sciences & Chemistry, Hogeschool Utrecht) zijn geïnterviewd over onderwijs vanuit hun rol als trekkers van de streefbeelden voor het gebruik van proefdiervrije innovaties in respectievelijk het universitair en HBO/MBO onderwijs. Dr. Aurelie Carlier (MERLN Institute for Technology-Inspired Regenerative Medicine, Universiteit Maastricht) is geconsulteerd omtrent de problematiek en oplossingen inzake *in silico* methodieken.

5.3.6 Opstellen van de Kennisagenda

Van de drie consultatiesessies met de senior experts is er een uitgebreide tekstuele verslaglegging gedaan door Tabula Rasa. Tevens is er door Young TPI een verslag gemaakt met de resultaten van de consultatiesessie met de jonge onderzoekers. Op basis van deze twee verslagen heeft ZonMw met ondersteuning van het RIVM de Kennisagenda geschreven, uitgebreid met inzichten uit de interviews met de drie experts. Het hieruit ontstane document is gecorrigeerd en aangevuld door Tabula Rasa, een tiental deelnemers uit de consultatiesessies, bestuursleden van Young TPI, en de drie eerdergenoemde streefbeeld-trekkers. Aanvullende adviezen van experts van ZonMw, NWO, Universiteit Utrecht, Universiteit van Amsterdam, het NCad, RIVM, de ministeries van OCW en VWS, als ook het TPI Bureau van het ministerie van LNV zijn in de Kennisagenda verwerkt. De uiteindelijke versie van deze Kennisagenda is geaccordeerd door het ZonMw bestuur.

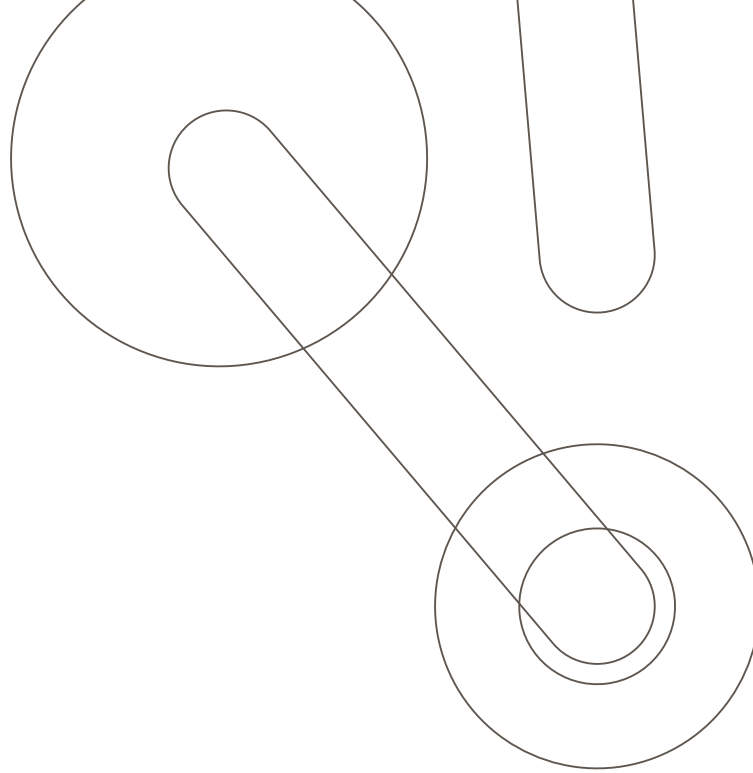


B3

Bijlagen

C3





6.1 Met complimenten en dank

Deze Kennisagenda is tot stand gekomen met de inzet van een heleboel mensen. Als ZonMw bedanken we allereerst de inzet van dr. Victoria de Leeuw (RIVM) voor haar grote creatieve en constructieve bijdrage gedurende het hele traject. Verder bedanken we prof. dr. Elly Hol, prof. dr. Robert Passier en prof. dr. Theo Geijtenbeek voor hun goede adviezen en inbreng tijdens het hele proces. Complimenten aan Christine Swankhuisen, Bart de Vos en Nina Meijer van communicatiebureau Tabula Rasa voor hun grote, professionele bijdrage en dank voor de fijne samenwerking. We zijn dankbaar voor de bijdrage van de enthousiaste onderzoekers van Young TPI, als ook prof. dr. Daniela Salvatori en dr. Ronald Vlasblom voor hun inzichten en feedback omtrent de obstakels en oplossingen binnen het onderwijs. We bedanken dr. Aurelie Carlier voor haar inzichten en adviezen inzake *in silico* methodieken. Martijn Nolte wil zijn ZonMw collega's Jos Zandvliet, Marja Berendsen, Monique Lamine en directeur Veronique Timmerhuis bedanken voor de fijne samenwerking en het ZonMw bestuur voor waardevolle input voor en discussie over deze Kennisagenda.

Daarnaast willen we de volgende mensen graag heel hartelijk danken voor hun input bij één van de consultatiesessies en/of het kritisch meelesen van de tekst van deze Kennisagenda:

Naam	Organisatie
Adithya Sridhar	OrganoVIR/Amsterdam UMC
Anne Kienhuis	RIVM
Anne-Floor de Kanter	UMC Utrecht
Bart Eggen	UMCG
Bart Spee	Universiteit Utrecht
Bea van Golen	Ministerie LNV
Berend van Meer	LUMC & Demcon biovitronix
Birgit Goversen	Amsterdam UMC
Carlo Alberto Paggi	Chiron
Cinzia Silvestri	Bi/ond
Coenraad Hendriksen	NCad
Dasja Pajkr	OrganoVIR
Debby Weijers	Stichting ProefdierVrij
Dirk Lefeber	Radboudumc
Dorien Lanting	Ministerie OCW
Elga de Vries	Amsterdam UMC
Emilcar Contreras	Universiteit Utrecht
Emma van Bodegraven	UMC Utrecht
Erica van Oort	Ministerie LNV
Esther Nolte-'t Hoen	Universiteit Utrecht
Fatima Abarkan	Radboud Universiteit
Ferenc Scheeren	LUMC
Frank Flier	Ministerie VWS
Frank Wagener	Radboudumc
Gunter Kenis	Universiteit Maastricht
Han van de Sandt	TNO
Harsha Devalla	Amsterdam UMC
Henk Smid	NCad
Henriette Bout	Universiteit van Amsterdam
Henrique Nogueira Pinto	Amsterdam UMC
Jaap van Buul	Sanquin
Janine Ezendam	RIVM
Janny van den Eijnden	hDMT
Jeffrey Bajramovic	Universiteit Utrecht
Jelle Vriend	RIVM
Jolanda van der Velden	Amsterdam UMC
Joost Sluijter	UMC Utrecht
Judith Homberg	Radboud UMC
Julia Menon	Preclinical Trials.eu
Luc van der Laan	Erasmus UMC
Luuk Klomp	NWO
Marcel Karperien	Universiteit Twente
Merel Ritskes-Hoitinga	Universiteit Utrecht
Michiel van der Vlist	UMC Utrecht

Naam	Organisatie
Miranda Nabben	Universiteit Maastricht
Monique Nijhuis	UMC Utrecht
Monique Wolvekamp	Radboud Universiteit
Neeltje Kootstra	Amsterdam UMC
Nick Beijer	RIVM
Nienke Ruijter	RIVM
Nikolas Gaio	Bi/ond
Nynke Kramer	Wageningen Universiteit
Peter Boross	GenMab
Peter van Meer	CBG
Rebecca van Eijden	Radboud Universiteit
Remco Westerink	Universiteit Utrecht
Richard Groen	Amsterdam UMC
Roos Masereeuw	Universiteit Utrecht
Sipko Mülder	Ministerie VWS
Sonja de Vries	Wageningen Universiteit
Stan van de Graaf	Amsterdam UMC
Stephanie Beekhuis-Hoekstra	Amsterdam UMC
Sue Gibbs	Amsterdam UMC & ACTA
Tamara Danilyuk	Universiteit Leiden
Tessel Wijne	Universiteit Utrecht
Vanessa Donega	Amsterdam UMC
Vivi Heine	Amsterdam UMC
Wiep Scheper	Amsterdam UMC
Wouter Dhert	Universiteit Utrecht

6.2 Afkortingen

- AI: Artificiële intelligentie
- BATI: Beyond Animal Testing Index
- CCD: Centrale Commissie Dierproeven
- CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
- DEC: Dierexperimentencommissie
- ETPLAS: Education and Training Platform for Laboratory Animal Science
- EURL ECVAM: EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing
- EUROoCS: European Organ-on-Chip Society
- FAIR: Findable, Accessible, Interoperable en Reusable.
- hDMT: Institute for human organ and Disease Model Technologies
- HI-NL: Health Innovation Netherlands
- IvD: Instantie voor Dierenwelzijn
- LNV: Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
- KNAW: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
- NCad: Nationaal Comité advies dierproevenbeleid
- NFU: Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
- NGO: Niet-gouvernementele organisatie
- NWO: Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek

- RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- RSNN: Regulatory Science Network Nederland
- SGF: Samenwerkende Gezondheidsfondsen
- TPI: Transitie Proefdiervrije innovaties
- UMC: Universitair Medisch Centrum
- UNL: Universiteiten van Nederland
- VH: Vereniging Hogescholen

6.3 Begrippen

Biobanken

Verzamelingen van biologische materialen waaronder weefsels (zoals hersenmateriaal, bloed, biopten) en monsters (zoals speeksel, bloed, urine, feces, etc). Dit materiaal kan komen van dieren (zoals proefdieren, fokoverschotten of huisdieren) of van mensen (zoals van patiënten of donaties van gezonde (proef)personen of overledenen).

Databanken

Databanken zijn informatieportalen waar (ruwe) (meta)data in te zien is over bijvoorbeeld de onderzoeksopzet (bv preclinicaltrials.eu, PROSPERO, ICTRP), data uit specifieke modellen (bv MGI, ZFIN), technieken (bv GEO, array-express), ziektebeelden (OMIM, Netherlands Neurogenetics database), en heel veel specifieke toepassingen. NIH suite, STRING, ELIXIR.

In homine

In het Latijn betekent dit: “in de mens”; het is een door ons bedachte term, in navolging van andere Latijnse termen als In vivo, In vitro of In silico. Het gaat hierbij om een proces of onderzoek dat gebaseerd is op data die direct in de mens is gemeten.

In silico

In het Latijn betekent dit: “in silicium” (verwijzing naar een computerchip, die veelal van silicium is gemaakt). Het gaat hierbij om het uitvoeren van wetenschappelijke experimenten door middel van computerberekeningen of -modellen, die een stukje biologie kunnen nabootsen.

In vitro

In het Latijn betekent dit: “in glas”; het gaat hierbij om een proces dat buiten een intact organisme plaats vindt, zoals in een kweekfles of petrischaal.

In vivo

In het Latijn betekent dit: “binnen (in het) leven”; het gaat hierbij om een proces dat in het complete levende lichaam van een organisme plaatsvindt.

Kwalificatie

In plaats van de term ‘validatie’ wordt binnen het medicijn- en organ-on-chip veld de term kwalificatie gebruikt. Hierbij wordt een bepaalde methode voor een specifieke toepassing gekeurd (context of use).

Literaturodatabanken

Informatieportaal waar naar wetenschappelijke literatuur kan worden gezocht. Er zijn publieke (bv PubMed) en commerciële (bv EMBASE) literaturodatabanken voor biomedische onderwerpen en algemene literaturodatabanken (Scopus, Web of Science).

Negatieve resultaten

Resultaten uit een experiment die de nul-hypothese niet verwerpen, oftewel resultaten die geen effect laten zien t.o.v. de controle.

OMA-model

Model waarin de Onderzoeksvraag centraal staat, gevolgd door het selecteren van de Methode, en vervolgens het Analyseren.

Reproduceerbaarheid

Een onderzoek is reproduceerbaar als iemand bestaande data opnieuw analyseert volgens dezelfde methode en daarmee dezelfde resultaten behaalt. Dit toont aan dat de analyse eerlijk en juist is uitgevoerd.

Repliceerbaarheid

Een onderzoek is repliceerbaar (herhaalbaar) als iemand een onderzoek opnieuw uitvoert volgens dezelfde methode en op basis van de nieuwe data dezelfde resultaten behaalt. Dit toont aan dat het onderzoek betrouwbaar is.

Replicatiestudie

Een replicatiestudie is onderzoek dat door anderen is uitgevoerd op dezelfde wijze herhalen.

Standaardisatie

Het proces om te komen tot samenwerking (interoperabiliteit) door middel van (bindende) afspraken om zo een gedeeld doel te bereiken. De afspraken gaan bijvoorbeeld over het ontwerp, de uitvoer, de analyse, en de verslaglegging, die kunnen worden vastgelegd in bijvoorbeeld meetstandaarden, standaarden voor uitwisseling en kwaliteitsstandaarden.

Validatie

Letterlijk betekent validatie 'het geldig maken/ het geldig verklaren'. Er bestaan verschillende betekenissen van het woord binnen verschillende onderzoeksdomeinen, maar over het algemeen komt het neer op het controleren van een waarde of methode op geldigheid of juistheid.

6.4 Verantwoording van de gebruikte foto's

Fotograaf: Ivar Pel

Human model for bone metastases

Prof. dr. J.P.T.M. van Leeuwen & Dr. M.J.J.E. van Driel, Erasmus Medical Centre
Voorpagina, pagina's 61, 50 en 74.

***C. elegans* testing for Developmental and Reproductive Toxicology (DART)**

Dr. R.H.H. Pieters, University of Applied sciences Utrecht
Pagina 16 en 37.

Layer-by-layer developing joint regenerative implants

Dr. R. Levato, University Medical Centre Utrecht
Pagina's 38 en 49.

In-vitro model for testing neurotoxicity of chemical compounds

Dr. R.H.S. Westerink, University Utrecht
Pagina 62.

Human 3D cell culture model: let's show some guts!

Dr. K.C. Wolthers, AMC
Pagina 73.

2-REAL-GUTS, intestinal organoids models

Dr. R.H.H. Pieters, University of applied sciences Utrecht (HU)
Pagina 22.

Deze kennisagenda is een initiatief van het ZonMw-programma
Meer Kennis met Minder Dieren (MKMD).

Met dit onderzoeksprogramma stimuleert ZonMw de ontwikkeling van
nieuwe proefdiervrije modellen en de acceptatie en implementatie van
bestaande proefdiervrije onderzoeksmethoden. Zo dragen we bij aan
een versnelling van de transitie naar proefdiervrij onderzoek.

ZonMw stimuleert
gezondheidsonderzoek en
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl

