



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



Agenda *proefdiervrije innovaties in het regulatoire veld*

Inhoud



1. Inleiding

- Agenda 3
- Uitgangspunten 3

2. Proces

- Multi-Level Perspectief 4
- Aanpak 5

3. Thema's

- Bewustzijn over veiligheid 6
- Implementatie in wetgeving 8
- Veiligheidsbeoordeling voor de toekomst 9
- Vullen van de toolbox 11

4. Randvoorwaarden

- Commitment 12
- Coördinatie 12
- Continuïteit 12
- Coöperatie 12
- Communicatie 13
- Cost 13

5. Conclusie

- FOCUS! 14
- Samenhang 15

Bijlagen

- Bijlage 1: Naslagwerk 16
- Bijlage 2: Leden DOW 17
- Bijlage 3: Afkortingen 18

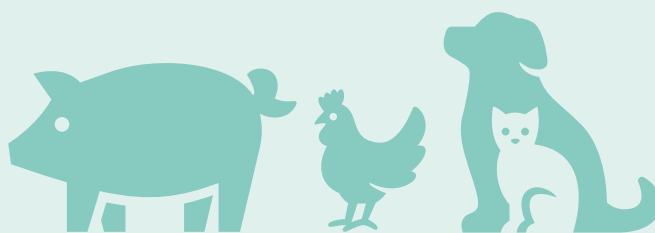


Voorwoord

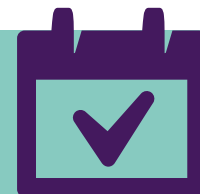
Het doel van deze Agenda is de stappen te beschrijven die nodig zijn om de transitie naar een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling te kunnen maken. In de loop van de ontwikkeling van de Agenda is door diverse nationale en internationale partijen vanuit de overheid, wetenschap en industrie benadrukt dat het bereiken van veiligheid op proefdiervrije wijze niet realiseerbaar is op korte termijn. Er zijn nog vele terreinen waarop de huidige kennis niet toereikend is om volledig van het proefdiergebruik af te stappen om de veiligheid van chemische stoffen en geneesmiddelen te bepalen.

De focus van de Agenda is daarom te kijken wat er wél mogelijk is. Met andere woorden, stel dat we ons doel van een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling hebben bereikt, welke stappen zijn dan gezet om daar te komen. Er valt dan veel winst te behalen wanneer er op een gestructureerde wijze fors geïnvesteerd en samengewerkt wordt op de activiteiten beschreven in deze Agenda.

Deze Agenda richt zich op proefdiervrije innovaties als volledige vervanging van dierproeven. Hierbij moet opgemerkt worden dat op de kortere termijn, wanneer volledige vervanging nog niet mogelijk is, inzet op verfijning en vermindering van dierproeven noodzakelijk blijft.



1. Inleiding



Agenda

“Nederland koploper proefdiervrije innovatie in 2025”. Deze transitie proefdiervrije innovaties (TPI) is de hoofdambitie die het ministerie van LNV met het kernteam TPI* gaat vormgeven. Doelstellingen van de transitie TPI zijn betere wetenschap, veiligheidsbeoordeling en gezondheid door de ontwikkeling van proefdiervrije concepten. RIVM is lid van het kernteam TPI en heeft van het ministerie van LNV de opdracht gekregen om de Agenda Transitie Proefdiervrije Innovaties voor verbetering van veiligheid** vorm te geven. Dit betreft verbetering van de veiligheid in de context van betere voorspelbaarheid door grotere relevantie voor mens, dier en ecosysteem van de effecten van blootstelling aan chemische stoffen en geneesmiddelen. Deze Agenda beschrijft thema’s en randvoorwaarden voor de transitie naar betere veiligheidsbeoordeling op basis van proefdiervrije innovaties. Dit leidt tot activiteiten die in verschillende momenten in de tijd gestart moeten worden en van elkaar afhankelijk zijn.

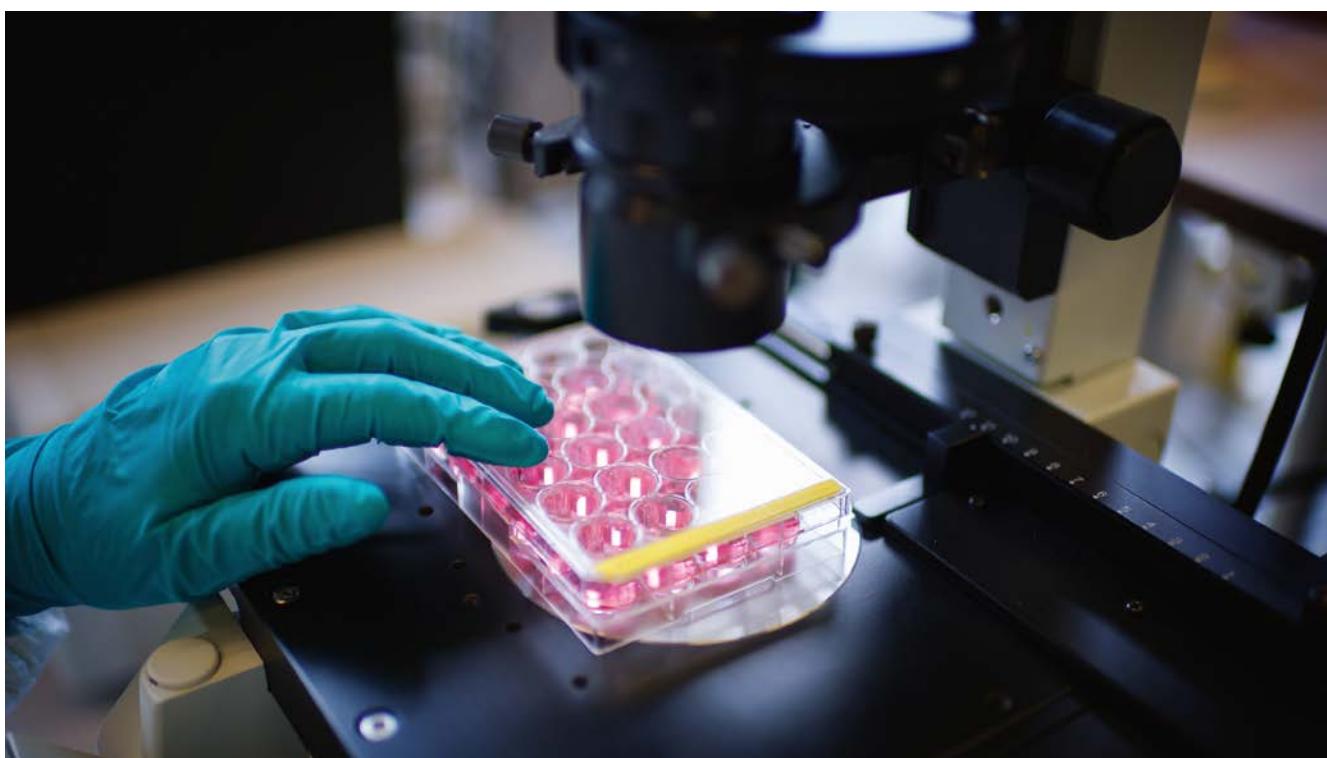
* Het kernteam TPI bestaat momenteel uit het ministerie van LNV, KNAW, ZonMW, NCad, RIVM, Samenwerkende Gezondheidsfondsen (SGF), Topsector Life Sciences & Health en Stichting Proefdiervrij. Meerdere partijen, waaronder industrie en/of brancheorganisaties zullen binnenkort deelnemen.

** Voor geneesmiddelen betreft dit tevens de TPI voor het testen van de werkzaamheid (potency) van biologische producten, inclusief vaccins.

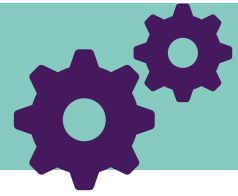
Uitgangspunten

De activiteiten in deze Agenda zijn vastgesteld in samenwerking met Nederlandse vertegenwoordigers van private partijen, maatschappelijke organisaties, beoordelende instanties, overheidsorganisaties en kennisinstellingen betrokken bij het regulatoire veld. De transitie proefdiervrije innovaties voor veiligheidsbeoordeling vindt plaats in een **complex internationaal regulatoir** veld. Het RIVM heeft met Nederlandse vertegenwoordigers gewerkt aan de Agenda door te kijken naar wat er mogelijk is. De belangrijkste uitgangspunten voor deze Agenda zijn veiligheid, dierenwelzijn en innovatie. Met proefdiervrije innovaties zetten we in op het verhogen van de kwaliteit van het onderzoek om een positief effect op veiligheid en gezondheid voor mens, dier en/of ecosysteem te verwezenlijken. Dit leidt tot een vermindering in proefdiergebruik en stimulering van economische groei. Hierbij geldt dat proefdiervrije innovaties alleen ingezet dienen te worden als het niveau van veiligheid minimaal gelijk blijft. Hierbij is de dierproef geen gouden standaard meer. Daarom gaat deze Agenda uit van:

“Veiligheid, op proefdiervrije, innovatieve wijze bereikt.”



2. Proces



Multi-Level Perspectief

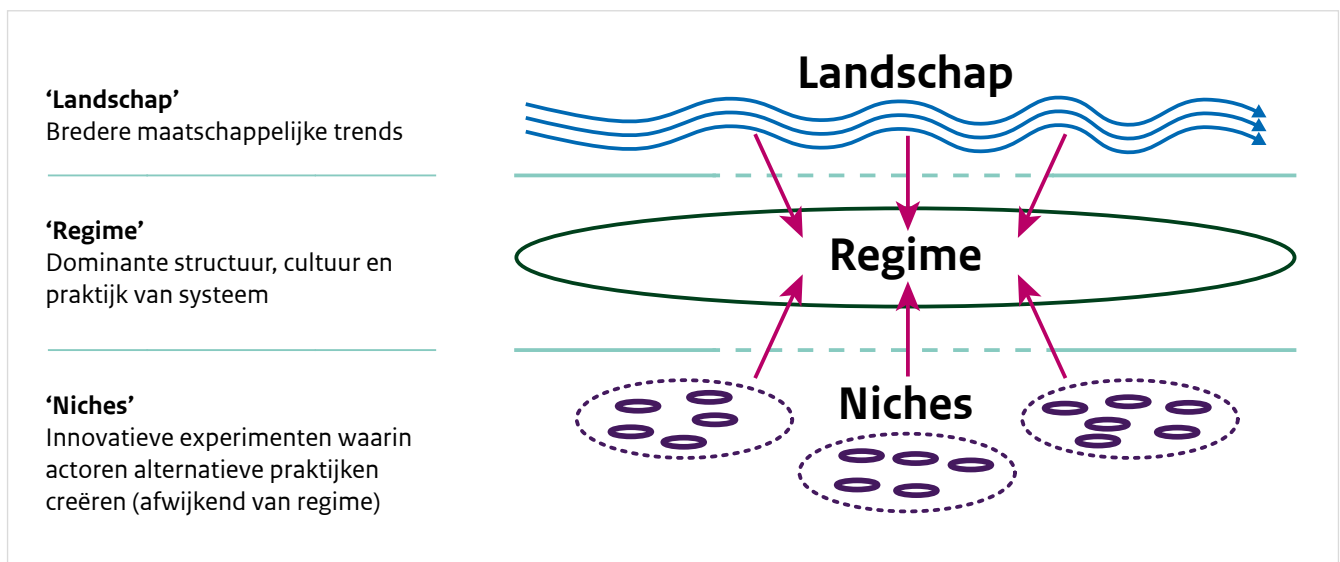
Binnen de transitiekunde wordt gebruik gemaakt van het multi-level perspective (MLP, meerlagenmodel) om de relevante omgeving in kaart te brengen. Volgens dit model wordt de transitie ingedeeld in de structuren “landschap”, “regime” en “niche”. Het “landschap” beschrijft grote maatschappelijke veranderingen of waarden en kenmerken die moeilijk te beïnvloeden zijn. Het “regime” bestaat uit de structuren die de context vormen van de dagelijkse praktijk. De “niches” zijn innovatieve ontwikkelingen die afwijken en afgeschermd zijn van het regime. In elke structuur vinden ontwikkelingen plaats die elkaar beïnvloeden en waarmee rekening gehouden moet worden voor een succesvolle transitie.

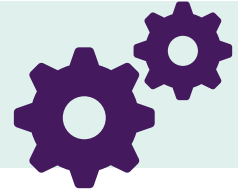
Voor de Agenda hebben we conform de opdracht het MLP model gebruikt om de transitie naar proefdiervrij onderzoek te beschrijven en analyseren. Wanneer we dit model vertalen naar onze vraagstelling zien we dat in het landschap waardegedreven discussies spelen over dierenwelzijn, mate van veiligheid en de kansen voor innovatie.

In de niches worden de proefdiervrije innovaties ontwikkeld. Het regulatoire veld (wettelijke kaders) is de gangbare praktijk en wordt beschreven in het “regime”. Zowel het landschap en de niche oefenen hier invloed op uit. Om tot een proefdiervrij regime te komen, zullen de veelbelovende innovaties een plek moeten krijgen in het, al dan niet aan te passen regime. De waardegedreven discussies in het landschap creëren hier het momentum voor.

Het MLP denkmodel helpt rekening te houden met de omgeving, de context van landschap, regime en niches. De verschillende niveaus hangen samen en dienen om de transitie naar een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling te maken integraal benaderd te worden. Voor de Agenda zijn daarom op elk niveau in het MLP thema's met bijbehorende activiteiten geformuleerd om de transitie naar proefdiervrije veiligheidsbeoordeling te versnellen. Deze thema's worden behandeld in het volgende hoofdstuk.

Figuur 1. Multi-Level Perspectief (Geels, 2002)





Aanpak

Domeinoverstijgende werkgroep (DOW)

De DOW bestaat uit belanghebbenden vanuit private partijen, maatschappelijke organisaties, beoordelende instanties, overheidsorganisaties en kennisinstellingen (zie bijlage 2). Zij zijn in 2017 drie maal samen gekomen om in werksessies inhoud te genereren voor de Agenda. De eerste maal is er over de randvoorwaarden (de 6C's) gesproken, deze inhoud is in de Agenda verwerkt. De tweede maal verdiepte de DOW de kennis en activiteiten van de vier thema's. De derde maal heeft de DOW het concept document van commentaar kunnen voorzien.

Paneldiscussie Seattle

De RIVM projectleider heeft op de World Conference on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (augustus 2017) een presentatie gegeven in een sessie over Roadmaps. Hier werd duidelijk dat Nederland niet de enige is die een roadmap uitwerkt voor het regulatorisch veld. Met name met de Roadmap van ICCVAM, het validatiecentrum van de Verenigde Staten, werd veel synergie gezien. De contacten zullen behouden blijven om wederzijds van te leren.

Workshop Conferentie EZ juni 2017

Tijdens de Conferentie 'Nederland wereldleider proefdiervrije innovaties' heeft het RIVM een workshop gegeven. Hierin werd uitgegaan van de vraag "Stel dat we het beleidsdoel gehaald hebben in 2025, wat (en wanneer) hebben we dan in de hier gepresenteerde thema's gedaan?" De deelnemers hebben voor de thema's een tijdslijn gemaakt, die in de thema's van de Agenda verwerkt is. Deelnemers konden zich opgeven om op het verloop van de Agenda op de hoogte te blijven. De deelnemers die niet in de DOW vertegenwoordigd zijn, hebben de 80% versie van de Agenda gekregen om op te reageren. Dit is ook ruim gebeurd. De feedback is verwerkt.

Toelichting:

De Agenda PIRV is opgebouwd tussen maart en december 2017 via een circulair proces met belanghebbenden. Iedere mogelijke bijeenkomst is benut om kennis op te halen. Hierdoor is deze agenda gemaakt in samenwerking met een breed scala individuen en partijen vanuit alle domeinen, zowel binnen als buiten het RIVM, binnen en buiten Nederland, vanuit de private sector, overheid, wetenschap en maatschappelijke organisaties.

Interdepartementale gesprekken

Er is gesproken met alle departementen die in de Interdepartementale Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven (IWAD) vertegenwoordigd zijn. Over de 2025-ambitie werd wisselend gedacht. De departementen gedachten variëren van 'onhaalbaar', tot 'we ondersteunen dit'. Er bestaan ook beelden dat belanghebbenden aanwezig zijn met de houding: 'we moeten eerst zien, dan geloven we'. Deze variatie van visie op de ambitie onderstreept wat ons betreft vooral de noodzaak tot grotere activatie van de IWAD en het goede gesprek daarin, en de instelling van een interdepartementale regiegroep.

De reactie van de departementen op de kernwaarden van het RIVM-project leverde interessante discussies op over de gewenste veiligheid in de samenleving voor verschillende groepen (voor de mens ligt het gewenste niveau hoger dan voor dieren in het milieu).

Internationaal: EC

Een teleconferentie werd gehouden tussen RIVM en de Europese Commissie. Hierin werd het project gepresenteerd en de ideeën van de EC opgehaald. Hieruit blijkt dat de EC zijn eigen rol vooral als versterker van de communicatie ziet. Hoewel het project welwillend bezien werd, lijkt het erop dat het commitment aan de ideeën uit de Agenda PIRV nog moet groeien.

RIVM interne bijeenkomsten

Medewerkers uit verschillende domeinen en hun leidinggevenden zijn expliciet betrokken in het proces. Het project is uitgewerkt door een RIVM kerngroep, met leden uit de betrokken RIVM onderdelen.

Kernteam TPI

Op directieniveau komt het kernteam iedere 3 maanden bijeen. Hieraan nemen deel Ministerie van LNV, KNAW, ZonMW, NCad, RIVM, Samenwerkende Gezondheidsfondsen (SGF), Topsector Life Sciences & Health en Stichting Proefdiervrij.

Transitiegroep TPI

Op medewerkerniveau zijn dezelfde organisaties vertegenwoordigd in maandelijks overleg. Het kernteam en de transitiegroep geven samen vorm aan de TPI, transitie proefdiervrije innovaties.

3. Thema's



Bewustzijn over veiligheid

Wanneer is iets veilig? Hoe gaan we om met risico's en onzekerheden? Hoe meten we veiligheid en risico's? Dit is een internationaal vraagstuk. Verschillende groepen in de maatschappij kunnen verschillende waarden en overtuigingen hebben als het gaat om veiligheid, dierenwelzijn en innovatie. Het gaat hierbij niet alleen om burgers, maar om alle betrokkenen bij het systeem van veiligheidsbeoordeling. Een proefdiervrij systeem hoeft ook niet in alle culturen hetzelfde gewaardeerd te worden. Bovendien is de gepercipieerde veiligheid, met name door een verschil in baten en mate van controle, anders voor de verschillende stoffen en toepassingen, zoals bijvoorbeeld voor chemische stoffen versus geneesmiddelen. Met alle partijen moet daarom de dialoog worden aangegaan, met als belangrijkste doel bewustwording van wat veiligheid inhoudt en hoe veiligheid bepaald wordt. Hierbij moet bewust omgegaan worden met (internationale) verschillen in waarden en overtuigingen, zowel politiek als cultureel. Ook moet rekening gehouden worden met verschillen in perceptie van veiligheid voor verschillende producten en toepassingen. Om commitment te krijgen van verschillende partijen moet op zoek gegaan worden naar verbindende waarden.

We hebben vertrouwen in en ervaring met het huidige systeem waarmee veiligheid ingeschat wordt en nog niet met een nieuw proefdiervrij systeem (zie Box 1). Het nieuwe systeem zal op een andere manier betrouwbaar zijn. 100% zekerheid en veiligheid bestaan niet. Hoe gaan mensen hiermee om? We hebben concrete voorbeelden nodig die bij alle belanghebbenden het vertrouwen in het nieuwe systeem kunnen onderbouwen. Al het bovenstaande kan gebruikt worden voor een communicatiestrategie.

Toelichting:

Het doel van dit thema is het creëren van bewustzijn over het concept veiligheid en de perceptie daarvan in de maatschappij in relatie tot het huidige en een proefdiervrij systeem voor veiligheidsbeoordeling.

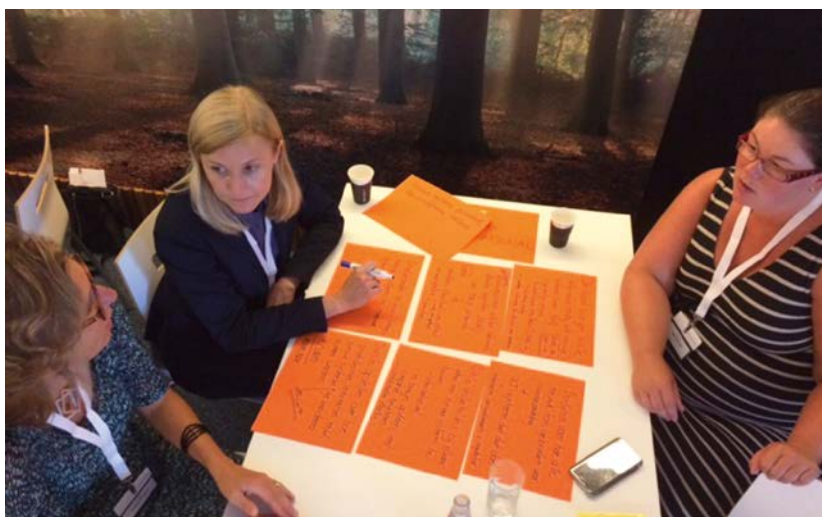
Belanghebbenden:

Maatschappij (burgers, patiëntengroepen), ngo's, bedrijven, overheden, kennisinstututen en academies.

Dit thema speelt zich af op landschapsniveau.

Activiteiten

- Inventariseer de waarden en overtuigingen van de verschillende groepen in de maatschappij en ga op zoek naar de verbindende waarden.
- Definieer de kernpunten voor de dialoog in de samenleving.
- Identificeer voorbeelden die het vertrouwen in het nieuwe versus het oude systeem illustreren.
- Trek op met andere ministeries die voor veiligheid in de context van betere voorspelbaarheid door grotere relevantie voor mens, dier en ecosysteem van de effecten van blootstelling aan chemische stoffen en geneesmiddelen van belang zijn, zoals I&W, SZW en VWS.
- Zet een communicatiestrategie op, op nationaal, Europees en mondiaal niveau en sluit aan bij lopende initiatieven.



Deelnemers in actie tijdens de workshop "Proefdiervrije Innovaties in het Regulatorische Veld, waar liggen de kansen?" die gehouden is tijdens het nationale congres "Nederland wereldleider proefdiervrije innovaties" op 27 juni 2017.



Box 1. Vertrouwen in een proefdiervrije benadering voor veiligheidsbeoordeling

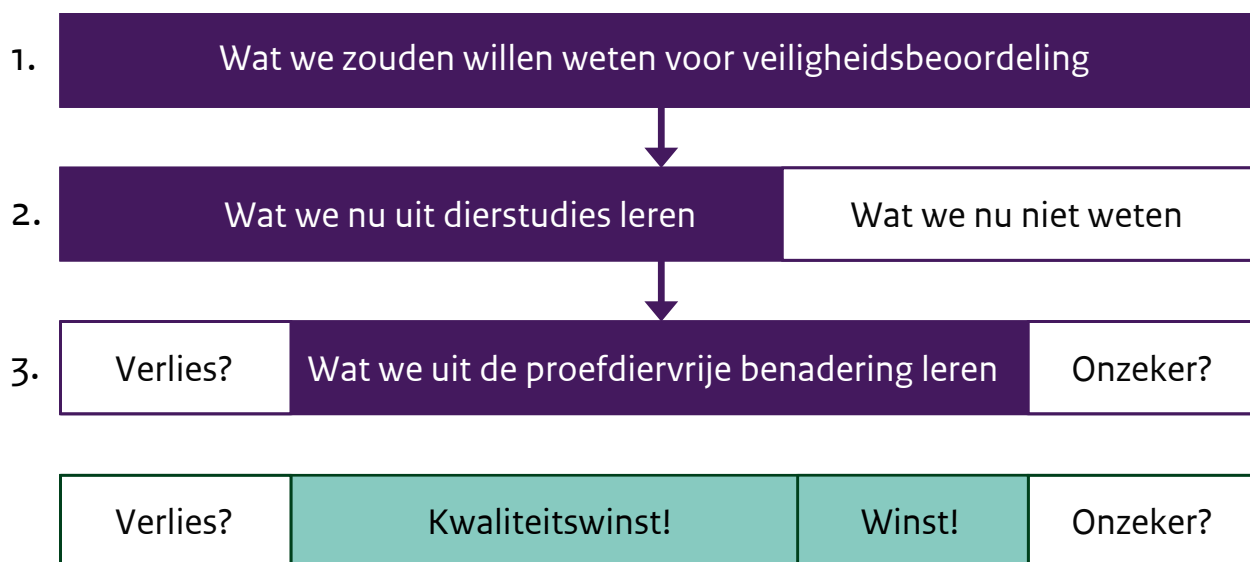
De dierstudie was in de vorige eeuw de best denkbare en logische keuze en wordt ook nu nog voor de meeste eindpunten in de veiligheidsbeoordeling toegepast. Er wordt veel energie gestoken in vervanging, vermindering en verfijning. De meeste eindpunten kunnen nog niet volledig proefdiervrij worden beoordeeld. Om huidige ontwikkelingen in wetenschap en maatschappij recht te doen in de veiligheidsbeoordeling is een innovatieve benadering vereist die uitgaat van mechanismen waarlangs stoffen schade kunnen toebrengen en zich richt op de mens*. Kennis van de biologie van de mens in combinatie met bijvoorbeeld *in vitro* en *in silico* methoden en informatie uit biomonitoring en de epidemiologie bieden hiervoor mogelijkheden. In de nieuwe benadering kunnen ook eindpunten zoals immuuneffecten, cardiovasculaire effecten,

neurologische aandoeningen etc. worden meegenomen die momenteel niet of niet goed worden gedekt met het huidige systeem en waar de mogelijke impact op de ziektelast en ziektekosten aanzienlijk zijn. Evenals de bestaande benadering heeft ook elke innovatieve benadering een onzekerheid in zich over wat we niet weten. Voor de maatschappij is het uitgangspunt het behoud van minimaal hetzelfde veiligheidsniveau. Vanuit wetenschappelijk perspectief wordt ingezet op mechanistisch onderzoek met op de mens gebaseerde modellen die betere voorspellingen opleveren.

* Lees overal waar "mens" staat ook "doeldier", omdat de Agenda ook veiligheidsbeoordeling van diergeneesmiddelen en voor het ecosysteem omvat.

Figuur 2. Vertrouwen in een proefdiervrije benadering voor veiligheidsbeoordeling geeft

1. de ideale gewenste informatie voor veiligheidsbeoordeling weer
2. de huidige beperkte kennisomvang uit dierstudies
3. een innovatieve proefdiervrije benadering gericht op het doel voor veiligheidsbeoordeling (mens, dier, ecosysteem), met informatie- en kwaliteitswinst maar mogelijk met andere beperkingen; dit levert de winst- en verliesrekening (onderste balk) waarbij elke benadering een onbepaalde restonzekerheid in zich heeft.



NB. dit figuur is bedoeld ter illustratie en is een schematische weergave, de grootte van de balken is niet gelijk aan de mate van onzekerheid. De daadwerkelijke onzekerheid is niet te kwantificeren.



Implementatie in wetgeving

Methoden die gebruikt worden voor veiligheidsbeoordeling, zo ook proefdiervrije innovaties, moeten worden vastgelegd in richtlijnen (zie Box 2).

Uit eerder onderzoek blijkt dat er, over het algemeen, geen wettelijke belemmeringen zijn voor het gebruik van proefdiervrije innovaties. Waar het om gaat is dat deze methoden goed wetenschappelijk onderbouwd moeten zijn. Om nieuwe methoden en strategieën internationaal geaccepteerd te krijgen en op te laten nemen in richtlijnen is (een vorm van) validatie nodig. Het implementatietraject vereist dat er aan heldere performance criteria voldaan moet worden, zoals reproduceerbaarheid binnen en tussen laboratoria, een heldere definitie van het toepassingsdomein (applicability domain), relevantie voor de mens en helderheid over onzekerheden en technische beperkingen.

Daarnaast is het belangrijk dat er heldere afspraken gemaakt worden over de besluiten die genomen worden op basis van de resultaten van een test(strategie) zodat ook de juridische consequenties duidelijk zijn. De belemmeringen voor het gebruik van proefdiervrije innovaties zitten met name in het feit dat deze stappen niet of onvoldoende zorgvuldig genoeg genomen worden.

Wat zal helpen bij de implementatie van proefdiervrije innovaties in wetgeving is wanneer ontwikkelaars van testen zich al in een vroeg stadium bewust zijn van de vereisten van validatie en daardoor de testen/teststrategieën op een goede manier kunnen onderbouwen.

Bovendien is er een goede set aan positieve en negatieve stoffen nodig om de toepasbaarheid van een nieuwe methode aan te tonen. Ook zijn de huidige internationale validatietrajecten tijdrovend en kostbaar. Om het proces te versnellen zijn daarom tevens extra inzet en middelen nodig en moet gewerkt (blijven) worden met internationale partners (regulatoir en industrie) om samen op te trekken, zowel Europees als mondiaal (ECVAM, EFSA, ECHA, OECD, WHO, VN).

In het geneesmiddelen domein wordt de term validatie niet gehanteerd. Hiervoor moeten de richtlijnen flexibel worden opgesteld en moet aangegeven worden aan welke eisen een test(batterij) moet voldoen. Om dit te bereiken moeten allianties worden gesloten met internationale partners (regulatoir en industrie) om samen op te trekken Europees en mondiaal, in ICH verband en richting EMA.

Toelichting:

Het doel van dit thema is het benutten van kansen en slechten van barrières om de opname van proefdiervrije innovaties in het regime voor veiligheidsbeoordeling te versnellen.

Belanghebbenden:

Registratieautoriteiten, kennisinstituten, beleidsmakers, bedrijven.

Dit thema speelt zich af op het niveau van het regime.

Activiteiten

- Onderzoek waar overeenkomsten en verschillen zitten in proefdiervrije methoden die door verschillende registratieautoriteiten en binnen verschillende wettelijke kaders geaccepteerd zijn en stimuleer wederzijdse acceptatie.
- Richt, in de eerste instantie voor stoffen die toegelaten worden, zoals gewasbeschermingsmiddelen, “safe harbour” initiatieven in. Een safe harbour is een veilige omgeving waarbinnen fabrikanten parallel aan de reguliere toelating data van proefdiervrije innovaties kunnen indienen, die niet automatisch worden meegenomen in de beoordeling. De registratieautoriteit kan dan, parallel aan het reguliere proces, op basis van enkel proefdiervrije innovaties kijken welke besluiten over maatregelen en consequenties genomen kunnen worden. Gewasbeschermingsmiddelen, waarvoor de verantwoordelijkheid in Nederland bij LNV ligt, kan hiervoor als casus dienen.
- Zet proefdiervrije innovaties op de politieke internationale agenda om voor alle domeinen implementatie in wetgevingen te stimuleren.
- Versterk gerichte samenwerking binnen OECD, ICH en Europese Farmacopee verband om geharmoniseerde richtlijnen te ontwikkelen en om de robuuste testbatterijen en/of strategieën binnen de wet- en regelgeving te stimuleren en te versnellen.
- Zorg dat er afspraken gemaakt worden over maatregelen en consequenties van testuitkomsten.
- Onderzoek de mogelijkheid om op een vroeger moment in de geneesmiddelenontwikkeling advies te vragen aan de regulatoire autoriteiten voor een geschikte test strategie. Dit kan onnodige dierstudies voorkomen.



Box 2. Wet- en regelgeving

De veilige toepassing van chemische stoffen in onder andere (consumenten)producten en (in de productieketen van) voedingsmiddelen en geneesmiddelen is geregeld in verscheidene wettelijke kaders. Zo is er bijvoorbeeld aparte wetgeving voor industriële chemische stoffen (REACH), biociden, gewasbeschermingsmiddelen, nieuwe voedingsmiddelen en diergeneesmiddelen.

De methoden en strategieën voor testen, evalueren, managen en/of toelaten van stoffen in alle categorieën zijn vastgelegd in richtlijnen en -snoeren. Voor chemische stoffen en chemische stoffen in voedsel zijn dit OECD richtlijnen, voor geneesmiddelen ICH/VICH, EMA, en Europese Farmacopee richtlijnen. Biologische producten zoals vaccins vallen onder de richtlijnen voor

geneesmiddelen. Voor deze producten zijn er van overheidswege onafhankelijke nationale controlelaboratoria (OMCLs). In deze OMCLs kan voordat een partij vaccins wordt vrijgegeven volgens richtlijnen van OCABR besloten worden testen voor veiligheid en/of potency te herhalen.

Wet- en regelgeving wordt op nationaal niveau uitgevoerd en gecontroleerd door Bureau REACH, NVWA, Ctgb, en CBG. In Europa wordt dit gedaan door het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA), de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA), en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Internationale organisaties op dit terrein zijn onder andere de VN met het GHS, WHO, FAO en Codex Alimentarius.

Veiligheidsbeoordeling voor de toekomst

Voor een proefdier vrije veiligheidsbeoordeling moet een conceptuele benadering worden opgesteld waarbij de fysiologie en biologie van de mens en de mogelijke effecten van (chemische) stoffen hierop centraal staat. Dit in tegenstelling tot de huidige eindpuntbenadering en de dierproef als gouden standaard. Er zullen nieuwe afspraken, onderbouwd met wetenschappelijke kennis, gemaakt moeten worden om vast te stellen welke gebeurtenissen of veranderingen op moleculair, cel of weefsel/orgaanniveau relevant zijn, ofwel, voorspellend zijn voor toxische effecten en het ontstaan van ziekten door blootstelling aan een stof. Voordeel ten opzichte van het huidige systeem met proefdieren is dat er hier ook aandacht geschonken kan worden aan gebeurtenissen of veranderingen die leiden tot voor de mens specifieke gezondheidseffecten, zoals hoofdpijn en Alzheimer.

Voor een dergelijke benadering zijn strategieën (zie het thema vullen van de toolbox) nodig die kunnen bestaan uit een combinatie van *in silico* en *in vitro* methoden, biomonitoringsgegevens en epidemiologische data, en die case-by-case kunnen worden aangepast om uiteindelijk te kunnen voldoen aan het doel waarvoor de veiligheidsbeoordeling wordt uitgevoerd.

Doelen van veiligheidsbeoordeling zijn bijvoorbeeld het in beeld brengen van gevaareigenschappen van een stof voor onder andere veilig transport, of het reguleren van

Toelichting:

Het doel is dat er gezamenlijk een nieuw ontwerp wordt gemaakt voor veiligheidsbeoordeling*.

Dit nieuwe ontwerp vraagt om een paradigma-verandering omdat er op een nieuwe manier, gebaseerd op de biologie van de mens of het dier, naar veiligheid gekeken zal worden.

Dit thema is sterk verbonden met en afhankelijk van de activiteiten beschreven in het thema vullen van de toolbox.

Belanghebbenden:

Regelgevende autoriteiten, beleidsmakers, bedrijven, wetenschappers.

Dit thema speelt zich voornamelijk af op het niveau van het regime.

blootstelling (bijvoorbeeld via normstelling). Dat wil zeggen, dat in sommige gevallen minder complexe methoden afdoende antwoord kunnen geven, terwijl bij complexere vraagstukken ook complexere methoden ingezet moeten worden. Behalve met het directe doel van de veiligheidsbeoordeling moet bij het opzetten van deze strategieën ook rekening gehouden worden met het feit dat de uitkomst van een veiligheidsbeoordeling door kan werken in andere kaders dan het (wettelijk) kader waarbinnen de beoordeling is uitgevoerd (bijvoorbeeld het gebruik bij calamiteiten, voor de werkplek en rampenbestrijding).



Uiteindelijk moet deze conceptuele benadering in de wet- en regelgeving voor onder andere de diverse beoordelingskaders verankerd worden om beslissingen en maatregelen omtrent veiligheid van stoffen te kunnen nemen. De verankering in wet en regelgeving, en daarmee ook de ontwikkeling van een nieuwe veiligheidsbeoordeling, is een internationale aangelegenheid. Het is daarom belangrijk dat op internationaal niveau de aanwezige innovatieve kennis over toekomstige veiligheidsbeoordeling gebundeld wordt en verder uitgewerkt wordt om tot een nieuw ontwerp te komen. Daarnaast moet hieraan worden gewerkt door alle belanghebbenden, zodat de uiteindelijke benadering bruikbaar en acceptabel is. Uiteindelijk zal de nieuwe conceptuele benadering getoetst moeten worden op juridische haalbaarheid en wederzijdse acceptatie. Binnen gerichte case studies kan hier alvast aan gewerkt worden.

Voor producten als geneesmiddelen geldt dat voor elk product een ander benefit-risk profiel bestaat. Het inrichten van case studies rondom een product maakt het mogelijk hier met de verschillende belanghebbenden het gesprek over de haalbaarheid en acceptatie van de proefdiervrije veiligheidsbeoordeling aan te gaan.



Activiteiten

- Ontwikkel een conceptuele benadering voor veiligheidsbeoordeling op basis van de humane fysiologie en biologie en effecten hierop door blootstelling aan stoffen. Gebruik hiervoor internationale kennis en initiatieven over nieuwe conceptuele benaderingen voor proefdiervrije veiligheidsbeoordeling.
- Toets de conceptuele benadering regelmatig aan de uiteindelijke doelen van veiligheidsbeoordeling. Houdt hierbij tevens rekening met het feit dat uitkomsten van de beoordeling niet alleen binnen één kader maar binnen meerdere kaders kunnen doorwerken.
- Maak afspraken, gestoeld op wetenschappelijke kennis, op internationaal niveau betreffende welke veranderingen op moleculair, cel- of weefselniveau voorspellend zijn voor toxische effecten en het ontstaan van ziekten door blootstelling aan een stof.
- Ontwikkel binnen deze conceptuele benadering strategieën die kunnen bestaan uit (combinaties van) *in silico* en *in vitro* methoden, biomonitoring en epidemiologische gegevens en case-by-case aangepast kunnen worden op basis van het doel van de veiligheidsbeoordeling. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van bestaande relevante *in vivo* data.
- Gebruik gerichte case studies om te werken aan juridische houdbaarheid en wederzijdse acceptatie van de nieuwe benadering. Werk hiervoor samen met alle belanghebbenden en draag best practices uit.
- Ontwikkel voor potency- en veiligheidsbeoordeling van biologische (medische) producten een productspecifieke proefdiervrije teststrategie. Gebruik hiervoor *in vitro*, *in silico* en fysisch- en immunochemische methoden.

Deelnemers in actie tijdens de workshop “Proefdiervrije Innovaties in het Regulatorische Veld, waar liggen de kansen?” die gehouden is tijdens het nationale congres “Nederland wereldleider proefdiervrije innovaties” op 27 juni 2017.



Vullen van de toolbox

Met toolbox worden *in silico* en *in vitro* methoden en technieken zoals biomonitoring en omics bedoeld die nodig zijn voor veiligheidsbeoordeling gebaseerd op de fysiologie en biologie van de mens. De toolbox is op dit moment nog verre van compleet en is, binnen het huidige systeem, vooral ver ontwikkeld voor acute toxische eindpunten, terwijl voor systemische toxiciteit amper proefdiervrije methoden beschikbaar zijn. Het is belangrijk om op internationaal niveau te komen tot een overzicht van beschikbare en in ontwikkeling zijnde proefdiervrije innovaties. De verschillende databases over proefdiervrije innovaties moeten gebundeld worden in een publiek beschikbaar informatieportaal.

Op basis van de behoefte vanuit de nieuwe veiligheidsbeoordeling kan beoordeeld worden welke tools er beschikbaar zijn en welke nog (door)ontwikkeld moeten worden. Denk hierbij aan tools om complexere toxische effecten te bepalen, tools om de kinetiek te bepalen en tools voor de mens specifieke toxische effecten gerelateerd aan ziektelast en publieke gezondheid. Deze moeten ontwikkeld worden op basis van de fysiologie van, en toxicokinetiek en -dynamiek in de mens.

Risicobeoordelaars moeten vanaf het begin van de selectie of ontwikkeling betrokken worden om de toepasbaarheid van nieuwe tools voor veiligheidsbeoordeling te kunnen garanderen. Zo moeten de tools voor de meeste doelen van veiligheidsbeoordeling kwantitatieve uitleesparameters opleveren om maatregelen te kunnen nemen. Bij de ontwikkeling van nieuwe tools moet kennis uit andere vakgebieden dan de toxicologie worden geïntegreerd. Dit betreft onder andere kennis uit de chemie, de biologie, de geneeskunde (kliniek, medische technologie), de wiskunde en (bio)informatica. Om nieuwe tools te kunnen gebruiken in de veiligheidsbeoordeling moet worden voldaan aan heldere performance criteria, zie hiervoor het thema implementatie in wetgeving.

Om meer tools te kunnen beoordelen, en dit ook sneller te kunnen doen, moet de capaciteit van het validatie/ implementatie proces verhoogd worden.



Toelichting:

Het doel is om een goed overzicht te krijgen van proefdiervrije innovaties die ingezet kunnen worden voor de veiligheidsbeoordeling en daarbij vast te stellen wat er is, en wat er nog mist.

Belanghebbenden:

Testontwikkelaars, beoordelaars, gebruikers (bedrijven, contract research organisaties).

Dit thema speelt zich af op niche niveau.

Activiteiten

- Creëer een informatieportaal waarin informatie over proefdiervrije innovaties uit alle werkvelden en disciplines publiek beschikbaar wordt gesteld om brede toepasbaarheid van proefdiervrije benaderingen en methodieken, o.a. voor veiligheidsbeoordeling, mogelijk te maken. Sluit aan bij bestaande internationale informatieportalen en databases.
- Kijk op basis van de behoefte vanuit de nieuwe veiligheidsbeoordeling met behulp van het informatieportaal welke tools er beschikbaar zijn en welke nog (door) ontwikkeld moeten worden. Denk hierbij aan tools om complexere toxische effecten te bepalen, tools om de kinetiek te bepalen en tools voor de mens specifieke toxische effecten gerelateerd aan ziektelast en publieke gezondheid.
- Stimuleer de (door)ontwikkeling van tools door platforms en netwerkorganisaties in te richten op verschillende niveaus (regionaal, nationaal, internationaal). Zoals op een science park regionaal, en/of (inter)nationaal, waarin belanghebbenden (ontwikkelaars, industrie, beoordelaars) met elkaar in contact komen om te werken aan proefdiervrije innovaties of rondom een specifiek thema (zoals een toxisch effect). Betrek hierbij expliciet kennis uit vakgebieden anders dan de toxicologie/farmacologie, zoals de chemie, de biologie, de geneeskunde (kliniek, medische technologie), de wiskunde en (bio)informatica.
- Stel voor nieuwe tools met alle belanghebbenden gezamenlijk zorgvuldig heldere performance criteria vast voor gebruik van deze tools in de veiligheidsbeoordeling, sluit hierbij aan bij discussies en initiatieven bij bestaande gremia, zoals EURL-ECVAM, OECD en ICH.
- Betrek alle belanghebbenden bij de interpretatie van de uitkomsten in relatie tot de veiligheidsbeoordeling zodat de tools bruikbaar en acceptabel zijn. Denk hierbij aan toxicologen/farmacologen, risicobeoordelaars en industrie, en ook aan nieuwe disciplines zoals ontwikkelaars en bioinformatici.

4. Randvoorwaarden



Commitment

Commitment is nodig voor het ontwerpen en implementeren van een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling. De politiek, regulatorische autoriteiten, academies, industrie en maatschappelijke organisaties adresseren op internationaal niveau de drie waarden van de Agenda Proefdiervrije innovaties in het regulatorische veld: veiligheid, dierenwelzijn en innovatie. Het vaststellen van een gedeelde langetermijnvisie waarin deze waarden terugkomen, zoals nu wordt vastgesteld door de kerngroep Transitie Proefdiervrije Innovatie, helpt bij het bereiken van commitment. Met name commitment van de overheid is nodig om deze langetermijnvisie vast te houden, te faciliteren en te bewaken.

Commitment van de industrie kan onder andere bereikt worden door het instellen van incentives. Denk hierbij voor het geneesmiddeldomein bijvoorbeeld aan verlenging van de dossier beschermingsperiode bij aanvragen waarbij alleen proefdiervrije innovaties ingezet zijn mits minimaal hetzelfde niveau van veiligheid voor de mens geborgd is. Dit genereert kosten voor overheid en consument. Voor biologische producten binnen het geneesmiddeldomein kan gedacht worden aan het verkorten van de acceptatieperiode van de wijziging in het registratiedossier, wanneer geschikte proefdiervrije innovaties zijn gebruikt.

Coördinatie

Coördinatie is vooral noodzakelijk tussen industrie, de wetenschappelijke gremia en regulatorische professionals op continue basis en op internationaal niveau. De activiteiten in deze Agenda moeten gecoördineerd worden met de activiteiten binnen de coördinerende organisaties. Belangrijke coördinerende internationale organisaties zijn onder andere ECHA, EFSA, EMA, OECD, ICH en EURL ECVAM.

Continuïteit

Continuïteit moet vanuit de overheid gegeven worden door een langetermijn visie en beleid, zodat de inzet in capaciteit en middelen die in dit transitie traject gestoken wordt behouden blijft. Wat daarbij zou helpen is het aanstellen van een boegbeeld, ambassadeur of gezant die de ambitie (internationaal) uitdraagt en op de politieke agenda houdt.

Toelichting:

Er is veel overleg en uitproberen gaande op het gebied van alternatieven voor dierproeven voor veiligheidsbeoordeling. Hiervoor zijn verschillende gremia ingericht. Deze Agenda heeft als doel om dit proces te versnellen met de beschreven activiteiten.

De randvoorwaarden waaronder deze transitie succesvol kan zijn, kunnen worden samengevat onder de zes C's. Dit zijn: Commitment, Coördinatie, Continuïteit, Communicatie, Coöperatie en Cost. Deze randvoorwaarden zijn belangrijk voor het regulatorische veld en moeten daarom alle geadresseerd worden.

Het huidige regime heeft 50 jaar van ontwikkeling achter de rug. Dit betekent dat het denken en de belangen van mensen in dat regime stevig gevestigd zijn. Verder is het gevoel van (gebrek aan, wens tot) veiligheid in de samenleving meer en meer aanwezig. De beoogde transitie moet aan het gevoel van veiligheid in de samenleving blijven beantwoorden.

Coöperatie

Coöperatie of samenwerking tussen alle stakeholders internationaal klinkt als een open deur om uit te voeren, tegelijkertijd is het niet de realiteit. Zeker de samenwerking met eindgebruikers is essentieel in de ontwikkeling van nieuwe benadering voor veiligheidsbeoordeling. De samenwerking kan vormgegeven worden binnen de bestaande coördinerende organisaties. Internationaal worden hier vaak case studies voor ingericht, waarin alle stakeholders vertegenwoordigd zijn, zoals bijvoorbeeld binnen het IMI project VAC2VAC. Samenwerking moet gestimuleerd worden via uitwisseling van kennis. Werk interdisciplinair; integreer voor het ontwikkelen van proefdiervrije innovaties kennis uit andere vakgebieden dan de toxicologie, zoals kennis uit de chemie, biologie, geneeskunde, wiskunde, (bio)informatica. Maak alle kennis over proefdiervrije methoden publiek beschikbaar. Heb ook in dit samenwerkingstraject voldoende aandacht voor de wettelijke verankering en juridische consequenties en vindt overeenstemming over welke besluiten op welke resultaten genomen kunnen worden.

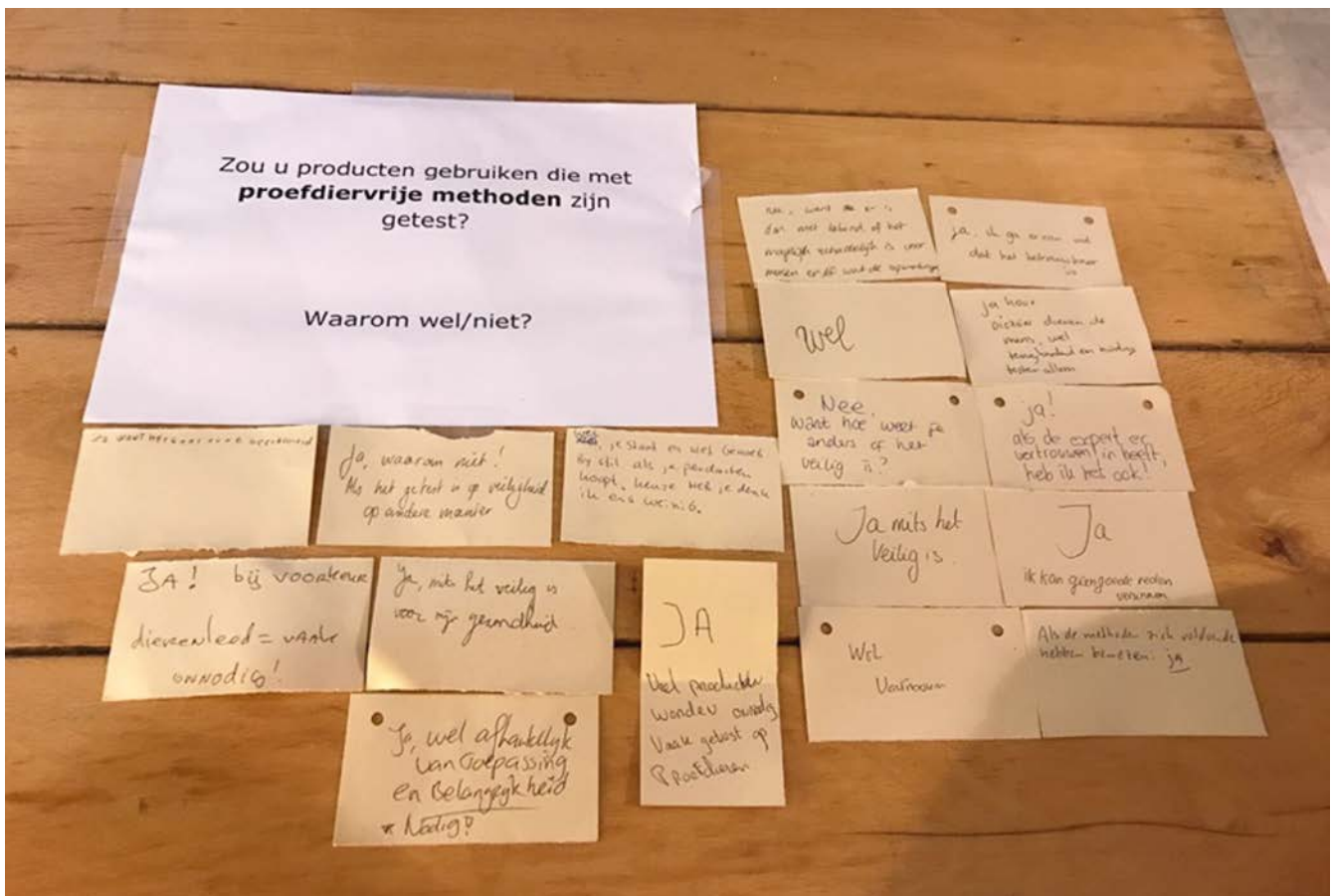


Communicatie

Communicatie gaat over de interactie met de samenleving en over interactie tussen professionele groepen met verschillende culturen. Communicatie met de samenleving houdt een dialoog in over veiligheid en de rol van dierproeven daarin. Gevoel daarin kan dubbel zijn (zie foto, bron: RIVM Kennisparade): aan de ene kant zijn burgers zich ervan bewust dat totale veiligheid niet realistisch is, maar zij willen wel een zo groot mogelijke veiligheid gerealiseerd zien. Communicatie tussen professionals zou moeten worden gestimuleerd met als doel het beter leren kennen van elkaars drijfveren.

Cost

De **kosten** van de activiteiten in deze Agenda zijn bijzonder hoog, geschat in orde van grootte miljarden. Kosten zullen gedragen moeten worden door de overheid, industrie en maatschappij. Voor elke specifieke actie zal goed gekeken moeten worden in hoeverre deze met bestaande of extra middelen uitgevoerd kan worden. Gecoördineerde inzet zal daarbij al de nodige winst opleveren. Verder zal gekeken moeten worden of acties in nationale of internationale subsidieprojecten opgenomen kunnen worden. Denk hierbij o.a. aan de NWA, fondsen voor proefdiervrije innovaties, Innovative Medicines Programma en het Horizon2020 programma.



Reacties van publiek tijdens de RIVM Kennisparade, oktober 2017

5. Conclusie



Voor de transitie proefdiervrije innovatie (TPI) voor de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen is nodig:

1. Een paradigmaverschuiving naar een andere benadering om veiligheid te toetsen. Om dit te bereiken vergt dit:
2. Het verenigen van verschillende belangen, verschillende percepties van veiligheid, verschillende graden van acceptatie. Hierover moet een maatschappelijke dialoog gestart worden. Tegelijkertijd is nodig:
3. Een verdere ontwikkeling van *in vitro* en *in silico* testen en dan met andere of toegevoegde eindpunten, waarbij nagedacht moet worden over de volgorde of “work-flow” van deze testen in het nieuwe systeem en hoe ze aan de doelen voor veiligheidsbeoordeling beantwoorden. Hierbij moet rekening gehouden worden met:
4. De implementatie in van deze nieuwe benadering met proefdiervrije testen in de regelgeving, liefst kaderoverstijgend en hoe aan deze testen maatregelen en consequenties verbonden kunnen worden.
5. Ten slotte is er grote capaciteit nodig voor het versnellen van de TPI voor veiligheid. Deze Agenda geeft aan dat dit gedaan moet worden op internationaal niveau, met inachtneming van de 6 C's: Commitment, Coördinatie, Continuïteit, Coöperatie, Communicatie en Cost.
6. Om Nederland koploper proefdiervrije innovaties te maken in 2025, wordt vanuit Nederland geïnvesteerd in het inrichten van tijdelijke vernieuwingsnetwerken* rondom deze acties. De leden van de DOW (bijlage 2) vormen een eerste groep die benaderd kan worden voor het inrichten van deze tijdelijke vernieuwingsnetwerken.

* Het ministerie van LNV heeft aangegeven voor een aantal acties binnen de TPI zogenaamde tijdelijke vernieuwingsnetwerken in te willen richten. Een tijdelijk vernieuwingsnetwerk verbindt en ondersteunt pioniers om samen binnen een veilige omgeving grenzen te verkennen, te verleggen en te overschrijden. Vernieuwers worden op vrijwillige basis uitgenodigd en geholpen om hun initiatieven in proefdiervrije innovaties verder te ontwikkelen en uit te proberen.

FOCUS!

In de Transitie Proefdiervrije Innovatie beoogt Nederland in 2025 koploper proefdiervrije innovatie te zijn. Deze Agenda beschrijft hiervoor 4 thema's, 6 randvoorwaarden en verschillende activiteiten.

Er valt in het regulatorische veld veel winst te behalen wanneer er op een gestructureerde wijze fors geïnvesteerd en samengewerkt wordt. Rondom deze activiteiten moeten daarom netwerken worden ingericht met de verschillende belanghebbenden.

In deze Agenda is nog niet vastgesteld welke belanghebbenden bij welke activiteiten betrokken dienen te worden.

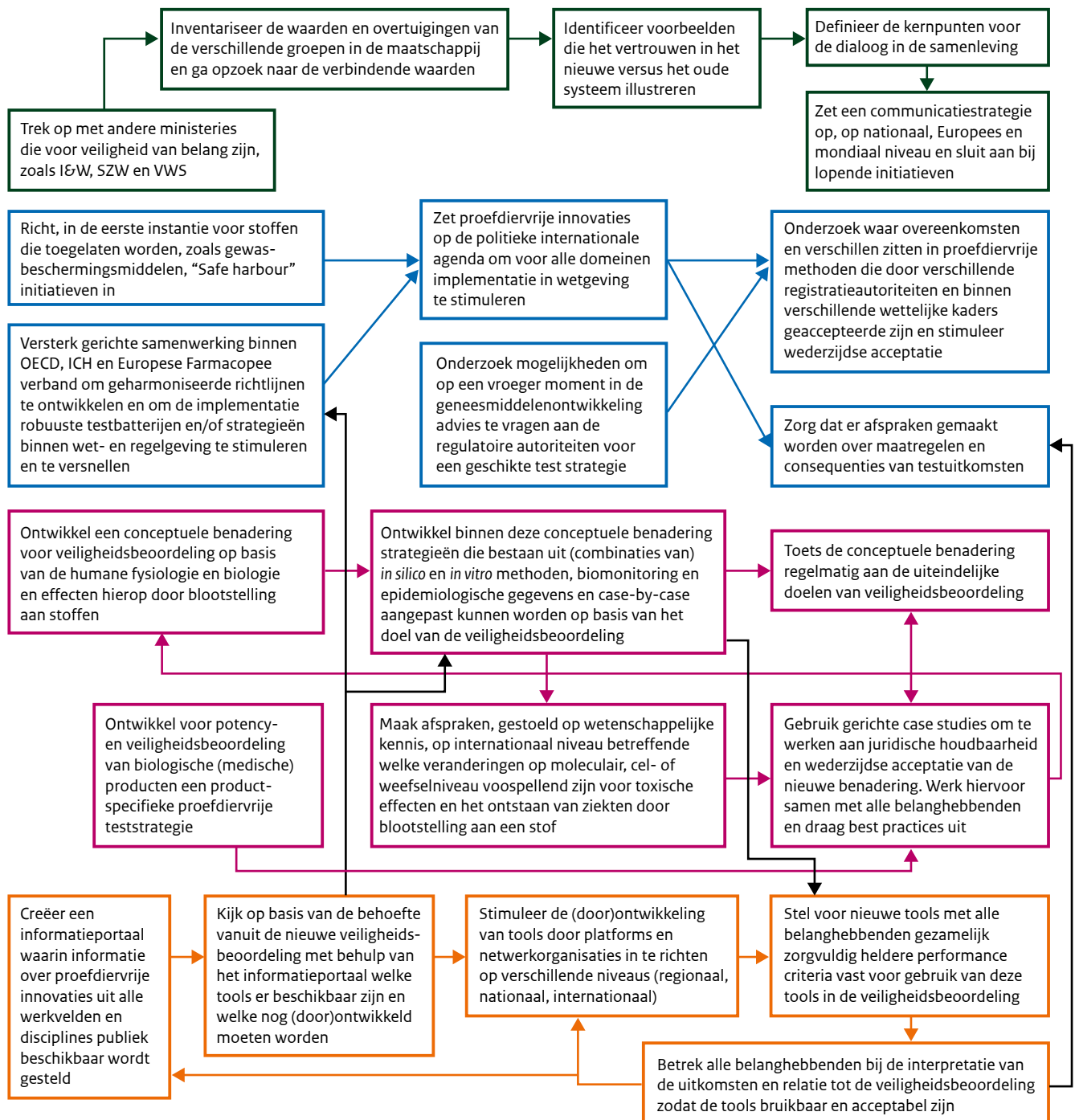
In deze focus staan 4 activiteiten waarmee in 2018 direct gestart kan worden om in deze transitie alvast voortvarend aan de slag te gaan. Dit laat onverlet dat de andere activiteiten die in dit document genoemd worden, gestart moeten worden, of zoals de 3V activiteiten, doorgang moeten blijven vinden.

1. **Ontwikkel een conceptuele benadering voor veiligheidsbeoordeling op basis van de humane fysiologie en biologie en effecten hierop door blootstelling aan stoffen.** Gebruik hiervoor internationale kennis en initiatieven over nieuwe conceptuele benaderingen voor proefdiervrije veiligheidsbeoordeling. Toets deze benadering regelmatig aan de uiteindelijke doelen van veiligheidsbeoordeling.
2. **Richt, in de eerste instantie voor stoffen die toegelaten worden, zoals gewasbeschermingsmiddelen, “safe harbour” initiatieven in.** De registratieautoriteit kan dan, parallel aan het reguliere proces, op basis van enkel proefdiervrije innovaties kijken welke besluiten over maatregelen en consequenties genomen kunnen worden. Gewasbeschermingsmiddelen, waarvoor de verantwoordelijkheid bij LNV ligt, kan hiervoor als casus dienen.
3. **Creëer een informatieportaal waarin informatie over proefdiervrije innovaties uit alle werkvelden en disciplines publiek beschikbaar wordt gesteld om brede toepasbaarheid van proefdiervrije benaderingen en methodieken, o.a. voor veiligheidsbeoordeling, mogelijk te maken.** Sluit aan bij bestaande internationale informatieportalen en databases.
4. **Stimuleer de (door)ontwikkeling van tools door platforms en netwerkorganisaties in te richten op verschillende niveaus (regionaal, nationaal, internationaal).** Betrek hierbij expliciet kennis uit vakgebieden anders dan de toxicologie/farmacologie, zoals de chemie, de biologie, de geneeskunde (kliniek, medische technologie), de wiskunde en (bio)informatica.



Samenhang

De activiteiten in dit overzicht zijn afkomstig uit de vier thema's.
Op deze pagina wordt de samenhang tussen deze activiteiten aangeduid.



Legenda:

- De groen omrande activiteiten komen voort uit thema *Bewustzijn over veiligheid*
- De blauw omrande activiteiten komen voort uit thema *Implementatie in wetgeving*
- De violet omrande activiteiten komen voort uit thema *Veiligheidsbeoordeling voor de toekomst*
- De oranje omrande activiteiten komen voort uit thema *Vullen van de toolbox*



Bijlage 1: Naslagwerk

- Busquet F, Hartung T (2017). The need for strategic development of safety sciences. *ALTEX* 34(1): 3-21.
- Cronin M (2017). *Non-animal approaches, the way forward*. Report on a European Commission Scientific Conference held on 6-7 December 2016 at The Egg, Brussels, Belgium. Beschikbaar via: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/3r/pdf/scientific_conference/non_animal_approaches_conference_report.pdf.
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017). *An end to testing on animals, how close are we?* ECHA News letter May 2017. Geraadpleegd via: <https://newsletter.echa.europa.eu/home/-/newsletter/entry/an-end-to-testing-on-animals-how-close-are-we->.
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017). *The use of alternatives to testing on animals for the REACH Regulation*. Third report under Article 117(3) of the REACH Regulation. Beschikbaar via: https://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives_test_animals_2017_en.pdf.
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017). *Non-animal approaches, current status of regulatory applicability under the REACH, CLP and Biocidal Products regulations*. Beschikbaar via: https://echa.europa.eu/nl/view-article/-/journal_content/title/echa-weekly-22-november-2017.
- Geels FW (2002). Technological transitions as evolutionary reconfiguration processes: a multi-level perspective and a case-study. *Research Policy* 31: 1257-74.
- Heringa MB, de Wit-Bos L, Bos PMJ, Hakkert B (2014). *Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing?* RIVM briefrapport Nr. 2014-0148. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Nederland. Beschikbaar via: http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2015/februari/Do_current_EU_regulations_for_the_safety_assessment_of_chemical_substances_pose_legal_barriers_for_the_use_of_alternatives_to_animal_testing.
- Hoorzitting/ rondetafelgesprek Ontwikkeling van proefdiervrije onderzoeksmethoden, 14 september 2017. Bijdrage Aldert Piersma en Theo Vermeire. Geraadpleegd via: https://www.tweedekamer.nl/debat_en_vergadering/commissievergaderingen/details?id=2017Ao2149.
- ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) (2017). *Vision mission strategic goals and draft objectives*. Version 25 May 2017. The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) of the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) under the National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). Beschikbaar via: https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/about_docs/visionmissiongoalsobjectives-draft25may.pdf.
- ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) (2017). *The U.S. Strategic Roadmap: New Approaches to Evaluate the Safety of Chemicals and Medical Products*. Draft version of 30 August 2017. The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) of the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) under the National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). Beschikbaar via: <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/natl-strategy/index.html>.
- Kamerbrief voortgangsrapportage Plan van Aanpak Dierproeven en alternatieven (2016). Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2016/12/15/kamerbrief-voortgangsrapportage-plan-van-aanpak-dierproeven-en-alternatieven>.
- Kooijman M (2014). *Waarom dierproeven nog steeds worden gebruikt in medicijnontwikkeling. Een innovatiesysteem perspectief*. (Proefschrift).
- Kooijman M, Hekkert MP, van Meer PJK, Moors EHM, Schellekens H (2017). How institutional logics hamper innovation: The case of animal testing. *Technological Forecasting & Social Change* 118:70-9.
- Mudde, T. (02 december 2017). *Waarom fantastische ideeën zoals de revolutionaire wasmachine vaak niet concreet worden*. *De Volkskrant*. Geraadpleegd via: <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/blijjant-idee-maar-we-gaan-het-toch-niet-doen~a4542647/>.
- NCad (Nationaal Comité advies dierproevenbeleid) (2016). *Transitie naar proefdiervrij onderzoek. Over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie*. Advies van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) in opdracht van de staatssecretaris van Economische Zaken. Beschikbaar via: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/uitgebrachte-adviezen>.



- Piersma AH, van Benthem J, Ezendam J, Kienhuis AS (2018). Validation redefined. *Toxicology in Vitro* 46: 163–5.
- Pijnappel MC (2016). *Lost in technification. Uncovering the latent clash of societal values in the Dutch public policy discourse animal-testing alternatives*. (Proefschrift).
- Rathenau instituut (2017). *Verkenning van Aap naar Beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen*. Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2017/01/17/van-aap-naar-beter>.
- Schiffelers MJ (2016). *Animal testing, 3R models and regulatory acceptance. Technology Transition in a Risk-averse Context*. (Proefschrift).
- TU Delft (09 oktober 2017). *Ongeluk door zelfrijdende auto's als erger ervaren*. Geraadpleegd via: <https://www.tudelft.nl/2017/tu-delft/ongeluk-door-zelfrijdende-auto-als-erger-ervaren/>.
- Vonk RAA, van de Laar CWE, Hegger I, Ezendam J, Janssen SWJ, Hoebert JM (2015). *Legal barriers for the use of alternatives to animal testing: do current EU regulations and guidelines for regulatory acceptance of medicinal products pose legal barriers?* RIVM briefrapport Nr. 2015-0084. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Nederland. Beschikbaar via: http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2015/juli/Legal_barriers_for_the_use_of_alternatives_to_animal_testing_do_current_EU_regulations_and_guidelines_for_regulatory_acceptance_of_medicinal_products_pose_legal_barriers.

Bijlage 2: Leden DOW

De leden van de DOW bestaan uit private partijen, maatschappelijke organisaties, beoordelende instanties, overheidsorganisaties en kennisinstellingen.

Deelnemers zijn:

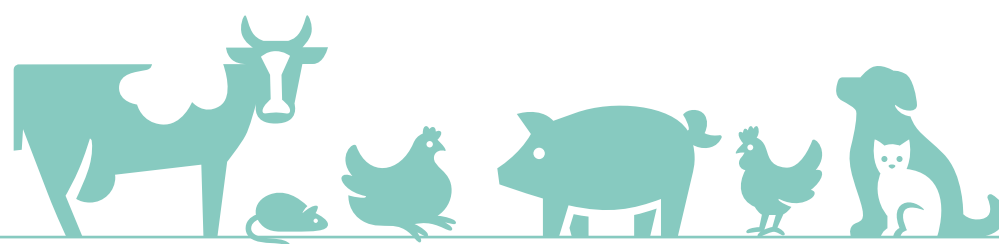
- Vereniging Nederlandse Chemische Industrie
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
- Charles Rivers
- Shell
- Intravacc
- Dierenbescherming
- Stichting Proefdiervrij
- Samenwerkende Gezondheids Fondsen
- Bureau REACH
- College Toelating Gewasbeschermingsmiddelen en Biociden
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
- Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit
- ZonMw (agendalid)
- RIVM
- TNO
- Universiteit van Leiden
- Wageningen Universiteit
- Hogeschool Utrecht





Bijlage 3: Afkortingen

Agenda PIRV	Agenda Proefdiervrije Innovaties in het Regulatorisch Veld
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Codex Alimentarius	De Codex Alimentarius is een verzameling van standaarden en richtlijnen met betrekking tot voedsel, productie van levensmiddelen en voedselveiligheid.
Ctgb	College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen
DOW	Domeinoverstijgende Werkgroep
EC	Europese Commissie
ECHA	European Chemicals Agency/ Europees Chemicaliënagentschap
EFSA	European Food Safety Authority / Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid
EMA	European Medicines Agency/ Europees Geneesmiddelen Bureau
ESAC	European statistical advisory committee
EURL ECVAM PARERE	Network for Preliminary Assessment of Regulatory Relevance
EURL-ECFAM	European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing
FAO	Food and Agriculture Organisation (UN)
GHS	Globally Harmonised System of Classification and Labelling
I&W	Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
ICCVAM	Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements
ICT	Informatie- en communicatietechnologie
IWAD	Interdepartementale Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
MLP	Multi-Level Perspective
NCad	Nationaal Comité Advies Dierproevenbeleid
NVWA	Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
NWA	Nationale Wetenschaps Agenda
OCABR	Official Control Authority Batch Release
OECD	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
OMCL	Onafhankelijke nationaal controlelaboratorium
QSAR	Quantitative structure-activity relationship
REACH	Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals/ Registratie, Evaluatie, Autorisatie en restrictie van Chemische stoffen
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SGF	Samenwerkende Gezondheidsfondsen
SZW	Ministerie voor Sociale Zaken en Werkgelegenheid
TPI	Transitie Proefdiervrije Innovatie
3V	Vervanging, Vermindering, Verfijning
VAC ₂ VAC	Vaccine batch to vaccine batch comparison by consistency testing
VN	Verenigde Naties
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WHO	World Health Organization/ Wereldgezondheidsorganisatie
ZonMw	Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie



Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

maart 2018

De zorg voor morgen begint vandaag