

5 mei 2014

Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven

**Een verkenning naar de mogelijkheden van de reductie van
proefdiergebruik**

- Kernrapport -



Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven

Een verkenning naar de mogelijkheden van de reductie van proefdiergebruik

- Kernrapport -

technopolis |group|, mei 2014

Anke Nooijen
Matthias Ploeg
Frank Zuidam
Caspar Roelofs
Rixt Komduur

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
1. Inleiding	10
1.1 Achtergrond van de studie	10
1.2 Businesscase Alternatieven voor Dierproeven	12
1.3 De opdracht	12
1.4 Methodologie en terminologie	12
1.5 Dankwoord	14
1.6 Leeswijzer	14
2. Nadere invulling van de businesscase	15
2.1 Inleiding	15
2.2 Missie van de businesscase	15
2.3 Doelstellingen	15
2.4 Activiteiten	17
2.5 Doelgroepen	20
2.6 Doelenboom	21
2.7 Input	21
3. Verkenning van beslisfactoren, voorwaarden en potentiële effecten	23
3.1 Beslisfactoren	23
3.2 Voorwaarden voor adoptie	24
3.3 Verkenning van de mogelijke effecten van activiteiten van de businesscase	26
4. Onderzoek haalbaarheid reductiedoelstellingen	29
4.1 Aanpak	29
4.2 Resultaten	30
4.3 Nadere analyse resultaten	33
5. Conclusies	37
5.1 Inleiding	37
5.2 Uitkomsten verkenning haalbaarheid reductiescenario's	37
5.3 Interpretatie van de resultaten	38
Bijlage A Methodologische verantwoording	40
Bijlage B Geïnterviewden	45
Bijlage C Literatuurlijst	46
Bijlage D Deelnemers workshops	49

Figuren

Figuur 1	Missie en doelstellingen businesscase	17
Figuur 2	Doelenboom businesscase AvD	21
Figuur 3	Redenen om 3V alternatieven NIET in te zetten	24
Figuur 4	Toepassing nieuwe 3V-methoden ter vervanging en vermindering per ontwikkelings- & acceptatie fase, en verwachte reductie t.o.v. huidige situatie wanneer aan alle randvoorwaarden is voldaan	25
Figuur 5	Uitkomsten (percentage reductie), per investeringsscenario & methode	31
Figuur 6	Analyse verwachte reductie in model bij verschillende mate van bereik en verbetering van randvoorwaarden (Scenario C, internationale acceptatie in wet- en regelgeving)	35
Figuur 7	Effecten op verfijning	36
Figuur 8	Werkontwikkeling	43

Tabellen

Tabel 1	Hoofdvragen van de studie	13
Tabel 2	Drie scenario's businesscase	15
Tabel 3	Budget baseline scenario 2014	21
Tabel 4	Verdeling budget over activiteiten	22
Tabel 5	Beslisfactoren	23
Tabel 6	Ontwikkeling technieken in baseline scenario	26
Tabel 7	Ontwikkeling technieken in exponentieel scenario	26
Tabel 8	Bereik technologieclusters met beschikbare budget onderzoek	27
Tabel 9	Overzicht beoogde effecten en assumpties set van activiteiten	28
Tabel 10	Onzekerheden	43

Samenvatting

Achtergrond van de studie

In Nederland worden jaarlijks ruim 590.000 dierproeven uitgevoerd. De wettelijke basis van dierexperimenteel onderzoek is vastgelegd in de Wet op de Dierproeven (Wod). Deze wet is gericht op de bescherming van het proefdier en schrijft het 'nee, tenzij-beleid' voor: het verrichten van dierproeven is verboden tenzij er geen alternatief is. Om verschillende redenen is er in het afgelopen decennium in toenemende mate aandacht gekomen voor alternatieven voor dierproeven. Deze aandacht heeft geleid tot diverse initiatieven van zowel de overheid als maatschappelijke en wetenschappelijke organisaties. Het overheidsbeleid gericht op het stimuleren van de ontwikkeling en toepassing van alternatieven voor dierproeven staat onder andere beschreven in de Kabinetsvisie alternatieven voor dierproeven uit 2008. Het uitgangspunt voor dit beleid zijn de drie V's: vervanging, vermindering en verfijning.

De businesscase Alternatieven voor Dierproeven

In 2010 is de businesscase Alternatieven voor Dierproeven: 'Meer kennis met minder proefdieren' opgesteld door een ZonMw-werkgroep. Deze werkgroep had de taak om in een korte periode een investeringsplan op te stellen als input voor het nieuwe regeerakkoord. De businesscase sluit aan bij de ambitie, zoals verwoord in de Kabinetsvisie Alternatieven voor dierproeven, om een significante daling in het proefdiergebruik te combineren met een verbetering in het gezondheidsonderzoek en in het wettelijk verplichte veiligheidsonderzoek van geneesmiddelen en stoffen.

De businesscase gaat uit van een drietal scenario's: baseline, lineair en exponentieel. In de businesscase wordt een aantal kenmerken genoemd dat onderdeel uitmaakt van de scenario's. Elk van de scenario's heeft vervolgens een beoogde reductie van het proefdiergebruik (respectievelijk <10% (baseline), 25% (lineair) en >40% (exponentieel)).

De opdracht en de aanpak

De opdracht van de studie luidde "het adequaat doorrekenen en hard onderbouwen van de scenario's uit de businesscase". Het doel van de opdracht was om zekerheid te verschaffen over de haalbaarheid van de diverse scenario's. Hoewel de focus van de businesscase met name ligt bij onderzoek en innovatie, moest in de onderbouwing ook de bredere context mee worden genomen. Dit betekent dat er naar een breder pallet van activiteiten is gekeken dan alleen onderzoek en innovatie.

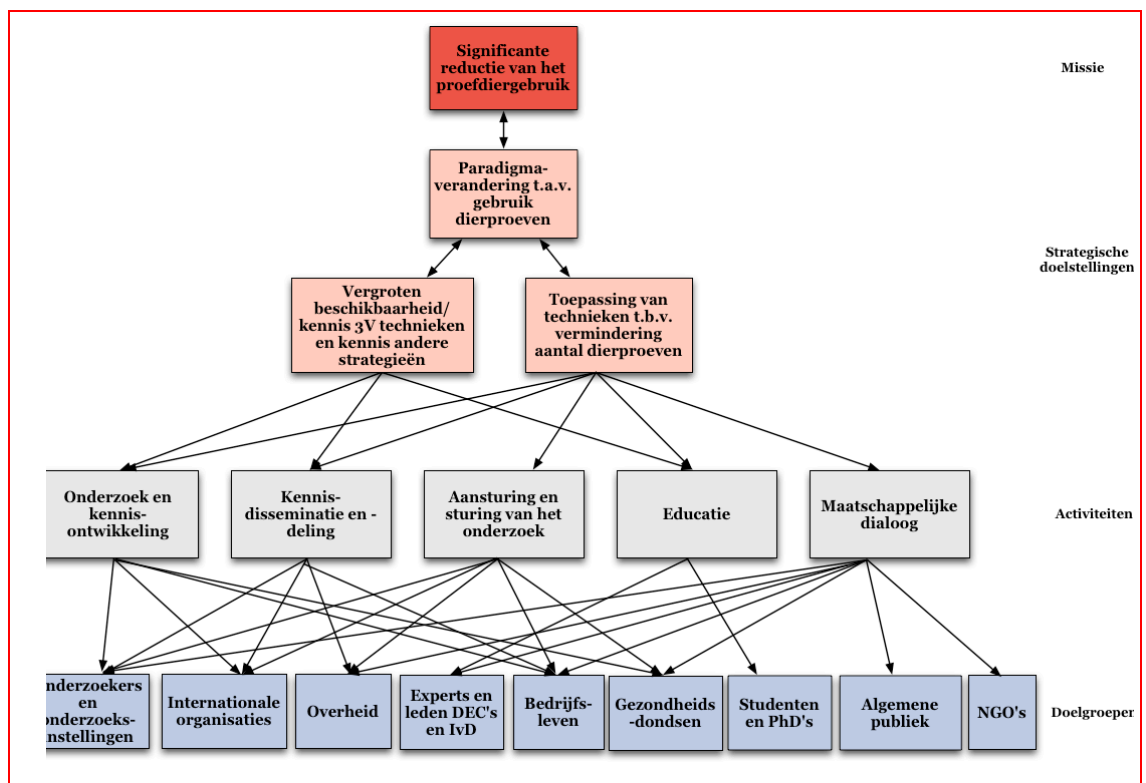
Onze aanpak bestaat uit vier hoofdonderdelen:

- Het invullen en uitwerken van de businesscase.
- Een onderzoek naar de effecten van de activiteiten van de businesscase op een versnelde ontwikkeling van 3V-alternatieven en een verbetering van de randvoorwaarden van de inzet van deze methoden en technieken (interventiekant).
- Een onderzoek naar de factoren waarop onderzoekers en andere professionals die beslissen over de inzet van dierproeven hun keuze voor een 3V-alternatief baseren (beslisserskant).
- Het bij elkaar brengen van al deze informatie in een kwantitatieve en kwalitatieve analyse, om zo tot een inschatting van mogelijke reductie in de verschillende scenario's te komen.

Voor deze studie is gebruik gemaakt van literatuuronderzoek, interviews met beslissers, overige deskundigen en beleidsmakers, een grootschalige enquête onder beslissers en twee expertworkshops.

Nadere invulling van de businesscase

De businesscase geeft op hoofdlijnen een aantal effecten die gerealiseerd kunnen worden met de groei van de beschikbare middelen. Het is echter niet duidelijk door middel van welke activiteiten deze effecten tot stand moeten worden gebracht en wat het exacte budget is voor de activiteiten. Om de relatie tussen de middelen (inputs), activiteiten en effecten (strategische doelen) in kaart te brengen, is de businesscase als het ware 'geconstrueerd'. Dat is gedaan door middel van literatuurstudie en interviews met de opstellers van de businesscase. En heeft geresulteerd in onderstaande doelenboom.



De opstellers van de businesscase hebben in het kader van deze studie per scenario de totale beschikbare investering verdeeld over de sets van activiteiten van de businesscase. In onderstaande tabel is die verdeling weergegeven.

	Onderzoek en kennisontwikkeling	Kennisdisseminatie en -deling	Aansturing en sturing onderzoek	Educatie	Maatschappelijke dialoog	Totaal beschikbaar
Baseline scenario	M€ 5,75	M€ 0,5	M€ 0,125	M€ 0,5	M€ 0,25	M€ 7,125
Lineair scenario	M€ 10,625	M€ 0,5	M€ 0,125	M€ 0,5	M€ 0,25	M€ 12
Exponentieel scenario	M€ 27	M€ 3	M€ 1,5	M€ 3,5	M€ 2	M€ 37

Beslisfactoren

Om te onderzoeken in welke mate reductie kan worden behaald, is het van belang om na te gaan hoe de beslissingen tot stand komen om al dan niet 3V-alternatieven in te zetten en welke factoren daarbij een rol spelen. Dit hebben we onderzocht door middel van literatuurstudie, interviews en de enquête. De onderstaande tabel geeft een overzicht van de factoren die een rol spelen bij de keuze om wel of niet 3V-alternatieven in te zetten.

Factor	Toelichting
Beschikbaarheid	Beschikbaarheid van methoden en technieken als 3V-alternatief (die breed inhoudelijk worden geaccepteerd, d.w.z. die zich in de laatste fase van technologieontwikkeling bevinden (zie hierboven)
Acceptatie regelgeving	De mate waarin het 3V-alternatief wordt geaccepteerd door regelgevers (nationaal, Europees en internationaal)
Technische kwaliteit	'Technische' kenmerken van een 3V-alternatief, waaronder de snelheid, reproduceerbaarheid en kosten.
Eigen kennis en ervaring	De mate waarin iemand over kennis en ervaring beschikt in relatie tot 3V-alternatieven en of deze persoon in staat is om deze kennis te gebruiken.
Toegang tot kennis en ervaring	Toegang tot kennis en ervaring binnen de organisatie (bijv. collega-onderzoekers) en daarbuiten (bijv. databanken of externe experts). Dit gaat dus over de mate waarin een persoon in staat is om toegang tot kennis te ontsluiten.
Attitude	De houding van de onderzoeker (de mate waarin een onderzoeker ethische bezwaren heeft tegen het werken met proefdieren); de maatschappelijke druk.
Maatschappelijke druk	De druk van de maatschappij/nabije omgeving tegen het doen van dierproeven.
Governance	Beleid van de organisatie t.a.v. proefdieren; Inrichting beslissingsproces (bijvoorbeeld consultaties met proefdierkundigen); financiële incentives.

Uit de resultaten blijkt dat beschikbaarheid en de acceptatie van 3V-alternatieven de belangrijkste factoren zijn. Het gebrek aan beschikbare alternatieven is de belangrijkste reden dat deze niet worden toegepast. De andere belangrijke factor, de acceptatie van 3V-alternatieven, betreft zowel de internationale acceptatie door de onderzoeksgemeenschap als de acceptatie in wet- en regelgeving.

Voorwaarden voor adoptie

Om een goed beeld te krijgen van wanneer beslissers 3V-alternatieven gaan gebruiken ('adopter'), is onderzocht aan welke voorwaarden voldaan moeten worden om over te gaan tot adoptie van 3V-alternatieven. We hebben beslissers gevraagd wanneer zij in het algemeen een methode en techniek ter vervanging en/of vermindering gaan toepassen:

- Het merendeel van onderzoekers zal de 3V-alternatieven niet of slechts voor een klein deel inzetten wanneer de exacte specificaties voor hun onderzoeksterrein niet bekend zijn.
- Een significant deel (22%-33%) gaat 3V-alternatieven grotendeels toepassen wanneer de methode beschikbaar is, maar nog niet op elk niveau van wet- en regelgeving is geaccepteerd.
- Ongeveer de helft van de beslissers geeft aan grotendeels over te stappen wanneer het 3V-alternatief alom beschikbaar en geaccepteerd is. Nog steeds 25% van de beslissers stapt in de situatie niet of nauwelijks over. Een significant deel van de respondenten geeft hiermee aan te verwachten dat dierproeven altijd een grote rol in hun toepassingsgebied zullen blijven spelen, ongeacht verdere technologische ontwikkelingen.

Naast de beschikbaarheid en acceptatie zijn ook andere beslisfactoren – de randvoorwaarden – van belang. De activiteiten van de businesscase buiten de onderzoekslijn zijn met name gericht op het wegnemen van belemmeringen in deze randvoorwaarden. De uitkomsten van deze studie laten zien dat op dit moment met name kennisdeling als een zwakke schakel wordt ervaren. Tegelijkertijd geven de respondenten aan dat hun eigen kennis en ervaring met 3V-alternatieven slechts volgens een klein deel (20% (zeer)) veel verbetering behoeft. Opmerkelijk is dat over het algemeen (behalve bij kennisdeling en toegang tot expertise) men vrij gematigd is in het oordeel over hoe belemmerend deze randvoorwaarden zijn. Bijna een derde vindt zelfs dat op dit moment al aan deze randvoorwaarden is voldaan.

Verkenning van de mogelijke effecten van activiteiten van de businesscase

Voor het doorrekenen van de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen van de businesscase, is het noodzakelijk dat er wordt nagegaan wat de potentiële effecten zijn van de sets van activiteiten (een ex-ante impact assessment). Hierbij hebben we gekeken naar het baseline scenario en het exponentiële scenario. Onderstaande tabel geeft de uitkomsten van de ex-ante impact assessment waarbij ook de assumpties zijn vermeld.

Activiteit	Inschatting en assumpties van effecten
Onderzoek	Verwachte effecten: versnelde beschikbaarheid van alternatieven voor dierproeven en betere (technische) kwaliteit van die methoden t.o.v. dierproeven Assumpties: er is voldoende geld beschikbaar om gericht in te zetten op de ontwikkeling van bestaande technologieën en technieken
Kennisdisseminatie en -deling	Verwachte effecten: meer kennis over alternatieve methoden, meer inzicht in meerwaarde van die methoden en een positievere houding t.a.v. alternatieven voor dierproeven Assumpties: de mogelijkheid om breed toegankelijke en adequate databanken te ontwikkelen, onderzoekers die kennis willen delen en tot zich nemen, UMCs die bereid zijn tot het organiseren van focuspunten en de werving van aansprekende ambassadeurs
Sturing van het onderzoek	Verwachte effecten: gezamenlijke internationale afspraken en nieuwe kaders onderzoek ten gunste van alternatieven, beter toezicht en handhaving regels, meer onderzoeksprojecten met alternatieve methoden. Assumpties: bereidheid tot nieuwe afspraken en samenwerking bij internationale partners, effectieve inrichting van Nationaal Comité en bereidheid bij organisaties om nieuwe beoordelingskader en verantwoording in te voeren en opnemen van incentives bij financiers.
Educatie	Verwachte effecten: studenten en PhD's die meer kennis hebben en een positievere houding hebben t.o.v. en meer gericht zijn op alternatieven en het kennisniveau van DEC-leden en experts blijft state-of-the-art. Assumpties: de bereidheid bij de kennisinstellingen tot invoering van nieuwe curricula en aanpassing van cursus Proefdierkunde en animo onder experts en DEC-leden voor na- en bijscholing.
Maatschappelijke dialoog	Verwachte effecten: onderzoekers zijn zich bewuster van houding burgers (maatschappelijke druk). Assumpties: bereidheid bij onderzoekers (en de ketenpartijen) om een rol te spelen in de maatschappelijke dialoog

We hebben in de enquête onder de beslissers gevraagd naar de effectiviteit van investeringen in bepaalde maatregelen. De respondenten geven aan dat zij investeringen in kennisdeling het meest effectief achten, gevolgd door investeringen in de verdere ontwikkeling van de diverse 3V-technieken.

Via literatuurstudie en een expert workshop is voor een viertal techniekclusters onderzocht wat het effect is van de investeringen op de technologie ontwikkeling. Hieruit bleek dat een substantiële investering in onderzoek in deze techniekclusters zal leiden tot een duidelijke versnelling van de ontwikkeling en de acceptatie van deze technieken als alternatief voor bestaande dierproeven.

Tijdens de validatieworkshop van 15 april 2014 bleek dat het budget in het exponentiële scenario voor onderzoek en kennisontwikkeling niet voldoende is om alle

technologieclusters over de volle breedte versneld te ontwikkelen. Met het budget in het exponentiële scenario kan volgens de experts maximaal de helft van de technologieclusters worden bereikt, dit komt ongeveer overeen met de gekozen prioritering in de programmeringsstudie. Er is dus meer geld nodig om een veel groter bereik van de techniekclusters te bewerkstelligen.

Uitkomsten verkenning haalbaarheid reductiescenario's

Voor de inschatting van de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen hebben we twee methoden gebruikt: een adoptiemodel en een eigen inschatting van de onderzoekers. De resultaten van beide methoden zijn als volgt:

- Voor het baseline scenario ligt de verwachte reductie gemiddeld rond de 9% volgens het adoptiemodel en rond de 5% volgens de eigen inschatting van de onderzoekers zelf.
- Voor het lineaire scenario ligt de verwachte reductie volgens het adoptiemodel rond de 13%, volgens de eigen inschatting van onderzoekers rond de 6%.
- Voor het exponentiële scenario ligt de verwachte reductie volgens het adoptiemodel tussen de 19% en 23%, afhankelijk van de mate van internationale acceptatie. Volgens de eigen inschatting van onderzoekers is dit rond de 6%.
- Het netto effect van de extra investering in het exponentiële scenario is daarmee ongeveer 10% wanneer uitgegaan van het adoptiemodel. Opvallend is dat in de schattingen van onderzoekers zelf in alle scenario's slechts een zeer gering netto effect is (kleiner dan 1%).
- De reductie komt ongeveer evenveel door vervanging als vermindering. Het grote merendeel van de onderzoekers ziet dit als een complementaire strategie waarbij 3V-alternatieven beiden goed kunnen faciliteren.

Tussen de uitkomsten van beide methodes zit een redelijk groot verschil. Op basis van een nadere analyse kan worden gesteld dat de uitkomsten van het adoptiemodel eerder iets te hoog dan te laag liggen en de schattingen van onderzoekers eerder te laag dan te hoog zijn. Als we deze uitgangspunten samen nemen, komen we tot de volgende verwachte reductiepercentages.

- In het baseline scenario ligt de verwachte reductie tussen de 5% en 10%.
- In het lineaire scenario ligt de verwachte reductie tussen de 8% en 15%.
- In het exponentiële scenario ligt de verwachte reductie tussen de 10% en 20%, oplopend tot 25% wanneer relevante methoden/technieken ook internationaal geaccepteerd zijn.

Wanneer we de resultaten over de verschillende hoofddoelen van het onderzoek vergelijken, valt op dat de onderzoekers die betrokken zijn bij farma- en toxicologisch onderzoek een hogere reductie verwachten ($\pm 5\%$ hoger) dan de onderzoekers uit overige onderzoeksdoelen. Tevens blijkt dat er voor beslissers die een hoger aantal proefdieren gebruiken minder reductie wordt verwacht dan voor hen die relatief weinig proefdieren gebruiken.

De reductiepercentages uit de businesscase voor het lineaire en het exponentiële scenario (respectievelijke 25% en $>40\%$) lijken te hoog ingeschat. Op basis van deze studie komen we tot lagere percentages voor beide scenario's. Hierbij moet worden opgemerkt dat de experts verwachten dat de investeringen vooral ná 2025 effect zullen hebben, doordat het voor sommige methoden en technieken (zoals cel- en weefselkweken) nog langer duurt voordat deze optimaal voor vervanging en vermindering kunnen worden benut. Het behalen van de doelstelling 40% reductie lijkt daarmee zeker niet onhaalbaar op de langere termijn na 2025. Het is duidelijk dat de beoogde investeringen van de businesscase de weg naar reductie wel degelijk kunnen versnellen, uitgaande van een inzet van beoogde middelen die effectief, gecoördineerd

en gefocust is. Grote externe onzekerheid bij de snelheid van reductie is met name de internationale acceptatie door vakgenoten en in wet- en regelgeving.

Uit deze studie komt naar voren dat de reductie bereikt wordt als investeringen in de versnelde ontwikkeling van nieuwe 3V-alternatieven worden gecombineerd met het verbeteren van de randvoorwaarden. Indien slechts op één van beide wordt ingezet, is het effect op reductie beperkt. Waarbij nog opgemerkt dient te worden dat de randvoorwaarden zelfstandig weinig impact hebben, maar wel versnellend kunnen werken op de implementatie van nieuwe 3v-alternatieven.

Op basis van deze studie kunnen we stellen dat er in theorie een reductie mogelijk is tussen de 50%-65% in 2025. Dit is geen realistisch scenario, want het gaat er vanuit dat alle voorwaarden optimaal vervuld zijn. Er is een aantal redenen waarom de verwachte reductie lager is dan het (theoretisch) potentieel:

- Een belangrijke reden is dat experts op het gebied van 3V-alternatieven niet verwachten dat al deze methoden en technieken in deze periodes volledig uit zijn ontwikkeld. Deze beschikbaarheid is juist een belangrijke factor en verlaagt de reductie dus aanzienlijk. Uit een nadere analyse blijkt dat dit effect wordt versterkt doordat de minst uitontwikkelde methodes in 2025 door onderzoekers als het meest belangrijk worden gezien om daadwerkelijk een vervangend en verminderend effect te hebben.
- Een tweede reden voor het niet volledig benutten van het potentieel is dat de noodzakelijke randvoorwaarden niet altijd zijn vervuld. In het baseline en het lineaire scenario blijkt dat door de suboptimale randvoorwaarden slechts 75% van de potentiële reductie kan worden bereikt. In het exponentiële scenario, waarbij er extra in de randvoorwaarden wordt geïnvesteerd, is dit toegenomen naar ongeveer 95%. Extra investeringen in de randvoorwaarden hebben dus daadwerkelijk een effect op het benutten van het potentieel voor reductie. Uit deze studie blijkt dat ook in het exponentiële scenario na 2025 de randvoorwaarden niet geheel vervuld kunnen worden. Uit de nadere analyses blijkt dat naast beschikbaarheid het gebrek aan (internationale) acceptatie een duidelijke beperking geeft.
- Een derde reden is het beperkte bereik van het geld voor fundamenteel en toegepast onderzoek naar 3V-alternatieven. Met het beschikbare budget in het exponentiële scenario kan slechts in een deel (30%-50%) van de toepassingsgebieden een versnelde ontwikkeling van 3V-alternatieven worden gerealiseerd. De helft of meer van de toepassingsgebieden valt hiermee buiten boord. Dit verkleint de verwachte reductie – afhankelijk van de exacte keuze van toepassingsgebieden – met de helft of meer.

Verfijning

Naast vervanging en vermindering heeft de businesscase ook als doel om een verdere toepassing van verfijning te bevorderen. Via de enquête is onderzocht of onderzoekers verwachten dat de voorgestelde investeringen een positief effect zullen hebben op de verdere toepassing van verfijning. Hieruit blijkt dat ruim de helft van de respondenten verwacht dat investeringen een positief effect zullen hebben op verfijning, hoewel ook ruim 30% denkt dat de activiteiten niet zullen helpen. De respondenten zijn in het algemeen positief over de ontwikkeling van verfijning: driekwart van de respondenten verwacht een vermindering van het ongerief bij dieren in de komende jaren. De meerderheid van de respondenten verwacht niet dat een focus op vermindering van dierproeven op gespannen voet staat met verfijning.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie is op basis van een veelheid aan informatie (zowel kwalitatief als kwantitatief) een verkenning gedaan van de haalbaarheid van de reductiepercentages die worden genoemd in de businesscase. Uit deze studie komt naar voren dat de reductiepercentages voor het lineaire en het exponentiële scenario te hoog zijn

ingeschat. Het ligt buiten de scope van deze studie om hier aanbevelingen voor toekomstig beleid te doen of andere (politieke) consequenties te formuleren. Desalniettemin willen we een aantal opmerkingen maken ten aanzien van de interpretatie van de uitkomsten.

- De studie heeft zich gericht op het bereiken van de reductiedoelstellingen in de periode tot en met 2025; er worden geen uitspraken gedaan over de periode daarna. Uit deze studie blijkt echter dat een deel van de beoogde effecten pas na 2025 plaats zullen vinden. Er is eenvoudigweg meer tijd nodig om die effecten te kunnen realiseren op sommige punten en/of in sommige domeinen.
- De studie richt zich primair op de reductiedoelstellingen van de businesscase. Een belangrijk uitgangspunt voor de businesscase was echter het bewerkstelligen van een paradigmaverandering ten aanzien van het gebruik van proefdieren. Het lijkt erop dat deze paradigmaverandering nog ver weg is. Een significant deel van de onderzoekers denkt altijd proefdieren nodig te hebben en geeft aan dat de activiteiten van de businesscase maar een beperkt effect zullen hebben op de reductie van (hun) proefdiergebruik. Het is op basis van deze studie niet te voorspellen in welke mate de investeringen in het exponentiële scenario precies bijdragen aan een dergelijke paradigmashift. Toch kan worden gesteld dat in een exponentieel scenario een mogelijke paradigmashift sneller zal worden bereikt dan wanneer er geen extra investeringen worden gedaan.
- Een van de belangrijkste uitgangspunten bij het in kaart brengen van de verwachte reductie is dat de investeringen in activiteiten effectief, doelmatig en goed onderling afgestemd zullen zijn. Om een optimaal resultaat te bereiken is met name deze coördinatie van eventueel toekomstig beleid van zeer groot belang.
- De conclusies ten aanzien van de reductie zijn primair gebaseerd op de inspanningen in Nederland. De spillover-effecten van de activiteiten en het beleid in het buitenland richting Nederland zijn niet in de berekeningen meegenomen. Een onverwachte extra zeer gerichte investering in de ontwikkeling van 3V-alternatieven in andere landen kan bijvoorbeeld een positief effect hebben op de reductie in Nederland. Vanzelfsprekend heeft de studie de algemene internationale technologische ontwikkeling op het gebied van 3V-alternatieven meegenomen, bijvoorbeeld via literatuuronderzoek en als onderdeel van de inschattingen van experts m.b.t. de volwassenheid van nieuwe technieken.
- De focus op de reductiedoelstellingen van de businesscase impliceert dat de economische en maatschappelijke impacts (spillover-effecten) van de investeringen uit de businesscase niet in kaart zijn gebracht. De businesscase bevat een aantal van die doelstellingen, zoals ‘versterking van de kenniseconomie’ en ‘meer maatschappelijke waardering’. Deze studie doet geen uitspraken over de mate waarin deze andere doelstellingen worden bereikt.
- Ten slotte is in de inleiding al gesteld dat we bij het doorrekenen van de scenario’s rekening hebben moeten houden met tal van onzekerheden en diverse assumpties hebben moeten doen. De onzekerheden zijn zo goed mogelijk in kaart gebracht en de assumpties zijn duidelijk onderbouwd en geëxpliciteerd. Daarnaast is gebruik gemaakt van twee complementaire meetmethodes. Dat laat onverlet dat er (onverwachte) ontwikkelingen kunnen zijn die invloed hebben op de assumpties (bijvoorbeeld majeure wijzigingen in wet- of regelgeving of de opkomst van nieuwe onderzoeksvelden). Dit kan weer gevolgen hebben voor de berekeningen en de uitkomsten van de verwachte reductie van het proefdiergebruik.

1. Inleiding

In dit hoofdstuk beschrijven we de achtergrond van de studie en de opdracht die door ZonMw aan Technopolis is verstrekt. In dit hoofdstuk gaan we tevens nader in op de door ons gevolgde methodologie en gehanteerde terminologie. Het hoofdstuk sluit af met een leeswijzer voor het rapport.

1.1 Achtergrond van de studie

1.1.1 Dierproeven in Nederland

In Nederland worden jaarlijks ruim 590.000 dierproeven uitgevoerd. De wettelijke basis van dierexperimenteel onderzoek is vastgelegd in de Wet op de Dierproeven (Wod). Deze wet is gericht op de bescherming van het proefdier en schrijft het 'nee, tenzij-beleid' voor: het verrichten van dierproeven is verboden tenzij er geen alternatief is.

Dierproeven worden verricht voor verschillende doeleinden. De Wet op de Dierproeven (Wod) maakt onderscheid tussen de volgende vijf hoofddoelen:

- A. Sera, vaccins, diagnostica of andere medische, veterinaire of biologische zelfstandigheden te produceren of te controleren, of biologische ijkingen uit te voeren (artikel 1, lid 1a Wod).
- B. Toxicologisch of farmacologisch onderzoek te verrichten (artikel 1, lid 1b Wod).
- C. Zwangerschap, ziekelijke of andere lichamelijke toestanden of lichamelijke kenmerken van mensen of dieren of overeenkomstige toestanden of kenmerken van planten te herkennen of op te sporen, anders dan in de uitoefening van de diergeneeskunde op het betrokken dier (artikel 1, lid 1c Wod).
- D. Kennis van het menselijke of dierlijke lichaam, of handvaardigheid in het verrichten van ingrepen daarop, te verschaffen of te ontwikkelen (artikel 1, lid 1d Wod).
- E. Een antwoord te verkrijgen op een wetenschappelijke vraag (artikel 1, lid 1e Wod).

In 2012 werd ongeveer de helft van het aantal dierproeven verricht met het doel een antwoord te verkrijgen op een wetenschappelijke vraag (hoofddoel E). Ongeveer 37% vond plaats in het kader van de ontwikkeling, productie, controle of ijking van sera, vaccins, geneesmiddelen en medische of veterinaire producten. De overige 11% procent vond plaats in het kader van onderwijs, diagnostiek en toxicologisch of farmacologisch onderzoek.

De Wet op de Dierproeven (Wod) schrijft voor dat, om een dierproef binnen een instelling te mogen verrichten, de instelling in het bezit moet zijn van een vergunning. Deze vergunning wordt verleend door de Minister van Economische Zaken (EZ) en wordt voor onbepaalde tijd afgegeven. Eind 2012 waren 78 instellingen in het bezit van een vergunning.

De Wet op de Dierproeven (Wod) stelt dat een vergunninghouder altijd een positiefadvies moet krijgen van een door de Minister van Economische Zaken erkende Dier Experimentele Commissie (DEC). Elke dierproef moet dus ter beoordeling worden voorgelegd aan een DEC. In 2012 waren er in Nederland 20 DEC's die in totaal circa 4000 adviezen hebben afgegeven.¹ De DEC beoordeelt de aanvraag voor een dierproef aan de hand van het onderzoeksplan op basis van de voorwaarden die zijn vastgelegd in de wet. Onderzoekers moeten in hun DEC-aanvraag aangeven waarom zij de proef die

¹ Zie NVWA, *Zodoende 2012*.

zij uitvoeren niet met minder ongerief, minder dieren dan wel met vervangende technologieën uit kunnen voeren. Als de DEC een positief advies afgeeft, dan kan het onderzoek worden uitgevoerd.

Als een DEC echter bepaalt dat een dierproef niet voldoet aan de voorwaarden die vastgelegd zijn door de Wod dan is het verboden de dierproef uit te voeren. Een vergunninghouder mag dan een verzoek om een advies indienen bij de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Als zij dan weer een negatief advies uitbrengt, mag de dierproef definitief niet worden uitgevoerd.

Voor de dierproeven die in het kader van onderwijs (hoofddoel D) plaatsvinden speelt een ander type actoren een rol in het beslissingsproces. Hier wordt de keuze voor een bepaald model namelijk bepaald door de docent die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het onderwijs. Dit gebeurt in toenemende mate ook in overleg met de verantwoordelijke voor het curriculum of de onderwijsdirecteur.

Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen wettelijk verplichte dierproeven en dierproeven die niet wettelijk verplicht worden gesteld. Dit heeft namelijk een grote impact op het beslissingsproces. Wettelijk verplicht onderzoek, hierna genoemd regulatorisch onderzoek, bestaat uit testen die stoffen moeten ondergaan alvorens zij op de markt mogen komen. De eisen die aan deze testen worden gesteld zijn vastgelegd in de nationale, Europese of internationale regelgeving. Op welk niveau dit is geregeld, is afhankelijk van het type stoffen, bijvoorbeeld in het geval van geneesmiddelen is dit de European Medicines Agency (EMA). Van het totaal aantal dierproeven dat jaarlijks wordt gedaan, vindt gemiddeld 23 procent (130.000 dierproeven) plaats in het kader van regulatorisch onderzoek. Regulatorisch onderzoek vindt alleen plaats binnen de hoofddoelen A en B. Ongeveer de helft van al de dierproeven binnen hoofddoel A worden gedaan in het kader van regulatorisch onderzoek. Binnen hoofddoel B wordt zelfs meer dan 95% van de dierproeven gedaan in het kader van wettelijk verplicht onderzoek.

1.1.2 Beleid ten aanzien van gebruik van proefdieren

Om verschillende redenen is er in het afgelopen decennium steeds meer aandacht gekomen voor alternatieven voor dierproeven. Deze aandacht heeft geleid tot diverse initiatieven van zowel de overheid als maatschappelijke en wetenschappelijke organisaties. Het overheidsbeleid is gericht op het stimuleren van de ontwikkeling en toepassing van alternatieven voor dierproeven en staat beschreven in de Kabinetsvisie Alternatieven voor Dierproeven (2008). Het uitgangspunt voor het Kabinetsbeleid zijn de drie V's: vervanging, vermindering en verfijning, hierna genoemd de 3Vs. De kabinetsvisie heeft onder meer geleid tot de oprichting van een Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor Dierproeven (NKCA) in 2009 en de publicatie van de Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven (in twee delen, in 2010 en 2011).

In 2010 verscheen ook de Trendanalyse Dierproeven in opdracht van de overheid. Hier staan de wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen en trends beschreven die op termijn (tot 2020) invloed kunnen hebben op het beleid rondom dierproeven, proefdieren en alternatieven voor dierproeven. Op basis van deze rapporten heeft de overheid in 2011 het Actieplan Alternatieven voor Dierproeven 2011-2021 opgesteld. Dit actieplan zet in op validatie, acceptatie en implementatie van alternatieven voor dierproeven. Het bevat een overzicht van in totaal 39 bestaande en nieuwe activiteiten op het gebied van onderwijs, onderzoek, kennisdeling, samenwerking en maatschappij en activiteiten in Europa en daarbuiten. De Trendanalyse en de Programmeringsstudie liggen ook aan de basis van het ZonMw-programma 'Meer Kennis met Minder Dieren'. Met dit programma stimuleert en financiert ZonMw de ontwikkeling van innovatieve 3V-alternatieven en de toepassing van bestaande en nieuwe 3V-alternatieven.

Parallel aan de bovenstaande ontwikkelingen is in 2010 ook de businesscase Alternatieven voor Dierproeven: 'Meer kennis met minder proefdieren' opgesteld. Deze businesscase is het onderwerp van deze opdracht.

1.2 Businesscase Alternatieven voor Dierproeven

De businesscase Alternatieven voor Dierproeven: ‘Meer kennis met minder proefdieren’ (hierna genoemd businesscase) is in 2010 opgesteld door een ZonMw-werkgroep. Deze werkgroep had de taak om in een korte periode een investeringsplan op te stellen als input voor het nieuwe regeerakkoord. De businesscase sluit aan bij het overheidsbeleid om een significante daling in het proefdiergebruik te combineren met een verbetering in het gezondheidsonderzoek en in het wettelijk verplichte veiligheidsonderzoek van geneesmiddelen en stoffen. De businesscase van de werkgroep beschrijft een drietal scenario’s voor de reductie van het aantal proefdieren: baseline, lineair en exponentieel. De scenario’s gaan uit van een bepaalde input in de vorm van een financiële investering met als resultaat een bepaalde output in de vorm van een reductie in het proefdiergebruik. De hoogte van de in- en outputs variëren tussen de scenario’s (het volgende hoofdstuk gaat nader in op de businesscase).

De businesscase was bedoeld als intern document voor de ministeries gericht op de besluitvorming over mogelijke investeringen tijdens de kabinetsformatie van Rutte I. De businesscase was nadrukkelijk een ‘vingeroefening’; er lag geen onderbouwing aan ten grondslag, anders dan de deskundigheid die de individuele leden van de werkgroep inbrachten. Van meet af aan is duidelijk geweest dat de businesscase nog nader onderbouwd moest worden.² Toen het onderwerp alternatieven voor dierproeven veelvuldiger op de politieke agenda kwam, kreeg ook de businesscase van ZonMw steeds meer de aandacht en ontstond er behoefte aan de onderbouwing hiervan.

Naar aanleiding van vragen die door de Tweede Kamer werden gesteld over de businesscase tijdens het Algemeen Overleg op 15 mei 2013 heeft de Staatssecretaris van het ministerie van Economische Zaken (EZ) aan ZonMw gevraagd om de businesscase nader te onderbouwen. ZonMw heeft hiervoor een opdracht bij Technopolis uitgezet.

1.3 De opdracht

De opdracht van de studie luidde “het adequaat doorrekenen en hard onderbouwen van de scenario’s uit de businesscase”. Het doel van de opdracht was om met een harde onderbouwing te komen, zodat er zekerheid is over de haalbaarheid van de diverse scenario’s. Hoewel de focus van de businesscase met name ligt bij onderzoek en innovatie, moest in de onderbouwing ook de bredere context mee worden genomen. Dit betekent dat er naar een breder pallet van activiteiten is gekeken. Voor de onderbouwing moest tevens gebruik worden gemaakt van de eerder verschenen rapporten, zoals de Trendanalyse, de Programmeringsstudie en het Actieplan. De looptijd van de studie was december 2013 – april 2014. De studie is begeleid door Urmila Gangaram Panday (ZonMw), Erica van Oort (ZonMw) en Sophie Deleu (NKCA).

1.4 Methodologie en terminologie

Alvorens het plan van aanpak van deze studie te beschrijven, achten we het van belang om kort stil te staan bij de terminologie die we in deze studie hanteren.

- **3V-alternatieven** zijn gedefinieerd als methoden en technieken die bijdragen aan de vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven.
- **Vervanging** betreft het (gedeeltelijk) uitvoeren van een proef zonder proefdieren. Dit kunnen bijvoorbeeld methoden zijn met humane cellijnen, maar ook methoden die dieren of dierlijk materiaal gebruiken die niet onder de Wod vallen, zoals ongewervelde diersoorten of slachtafval.
- **Vermindering** betreft het gebruiken van minder dieren binnen een bestaande proef. Dit kan bereikt worden door het delen van dieren, het beter statistisch ontwerpen van een studie en het vergroten van de relevantie van proefdieren voor het desbetreffende onderzoeksdoel.

² Zie Ministerie van VWS, Kamerbrief businesscase alternatieven voor dierproeven, 11 november 2010.

- **Verfijning** betreft het zo opzetten van een dierproef dat proefdieren het minste ongerief ervaren. Voorbeelden van verfijning zijn betere huisvesting voor de dieren en de toepassing van pijnbestrijding.³
- **Onderzoekers** zijn in de context van deze studie gedefinieerd als personen uit de publieke en/of private sector die dierproeven verrichten of alternatieven voor dierproeven gebruiken.
- **Beslissers** zijn personen die zelf (grotendeels) beslissen over het al dan niet inzetten van dierproeven of alternatieven hiervoor (zoals bijvoorbeeld een senior onderzoeker bij een universiteit of een onderzoeksleider bij een R&D-afdeling).

Om de opdracht te kunnen beantwoorden is deze in onderstaande tabel vertaald in een aantal gerichte hoofdvragen die gezamenlijk ons in staat stellen de haalbaarheid van de businesscase te onderzoeken.

Tabel 1 Hoofdvragen van de studie

	Inzet methodes
1. Wat zijn de beoogde activiteiten, resultaten, doelstellingen en impacts van de businesscase?	<ul style="list-style-type: none"> • Interviews met alle opstellers van de businesscase • Literatuuronderzoek (onder andere Programmeringsstudie en het Actieplan) • Reconstructie van de interventielogica door een 'logical framework analysis'
2. Wie maken de beslissingen rondom de inzet van dierproeven en/of alternatieven hiervoor en welke factoren spelen bij deze beslissing een rol?	<ul style="list-style-type: none"> • Literatuuronderzoek (onder andere de Trendanalyse en Schifffers) • Semi-gestructureerde interviews met onderzoekers vanuit de verschillende doelgroepen • Uitgebreide elektronische vragenlijst onder 419 beslissers
3. Wat zijn de verwachte haalbare effecten van de businesscase op deze beslisfactoren?	<ul style="list-style-type: none"> • Workshop met experts op het gebied van methoden en technieken die bijdragen aan vervanging, vermindering en verfijning • Literatuuronderzoek
4. Onder welke voorwaarden gaan beslissers over tot adoptie van 3V-alternatieven?	<ul style="list-style-type: none"> • Uitgebreide elektronische vragenlijst onder 419 beslissers
5. Welke reductie van dierproeven is haalbaar met deze businesscase, en onder welke voorwaarden?	<ul style="list-style-type: none"> • Kwantitatief analytisch model • Onzekerheidsanalyse • Synthese kwalitatieve en kwantitatieve bronnen • Validatieworkshop met experts

Uit bovenstaande tabel blijkt dat een breed scala aan kwalitatieve en kwantitatieve onderzoeksmethodes is gebruikt voor het beantwoorden van deze hoofdvragen. In de bijlagen vindt u een uitgebreide verantwoording van de inzet van deze methodes, evenals lijsten van bronnen, geïnterviewde personen en deelnemers van workshops.

1.4.1 Kanttekeningen bij de opdracht

De opdracht bestaat uit het hard onderbouwen van de businesscase en het doorrekenen van de daarin gekozen scenario's. Bij de opdracht past een aantal kanttekeningen. In de eerste plaats gaat het niet alleen om het onderbouwen, maar tevens om het *reconstrueren en nader invullen* van de businesscase. De businesscase van de werkgroep zelf geeft te weinig houvast voor de gevraagde onderbouwing. Het geeft feitelijk alleen de inputs en de verwachte effecten weer van de drie scenario's. Zo ontbreekt de nadere uitwerking van de activiteiten en een toewijzing van een budget aan die activiteiten. Deze ontbrekende informatie is in het kader van de opdracht nader

³ Zie voor definities: Stichting Informatie Proefdieren.

ingevuld op basis van desk research en interviews. De gereconstrueerde businesscase is gevalideerd door de opstellers van de oorspronkelijke versie.

Het tweede punt is dat de reductie van het aantal gebruikte proefdieren als de primaire hoofddoelstelling van de businesscase is gekozen. In de investeringsscenario's komt de V van verfijning minder aan de orde. De investeringsscenario's zijn meer gericht op de andere 2 V's. Bovendien is verfijning in de gehanteerde werkwijze en modellen moeilijk te kwantificeren. De directe *effecten* op verfijning zijn daarom geen onderdeel van deze studie. De analyse focust op het *gebruik* van proefdieren. De fok van deze dieren is ook slechts beperkt meegenomen. Verder is uitgegaan van de huidige wijze waarop dierproeven en proefdieren worden geregistreerd.⁴

Ten derde dient vermeld te worden dat bij het onderbouwen van de scenario's gericht op reductie van het aantal dierproeven zeer veel onzekerheid en externe factoren een rol spelen. Zo wordt het aantal uitgevoerde dierproeven onder andere beïnvloed door het onderzoeksvolume in relevante sectoren, door internationale ontwikkelingen en onderhandelingen rondom wet- en regelgeving, door het (vaak onvoorspelbare) proces van innovatie bij de ontwikkeling van nieuwe methoden en technieken, door politieke veranderingen in het nationale kader van wet- en regelgeving en door het economische klimaat. Deze studie brengt deze onzekerheden zo goed mogelijk expliciet in kaart en geeft daarmee de best mogelijke informatie om op dit moment de haalbaarheid van de businesscase te beoordelen.

Ten vierde richt de businesscase zich op Nederland. Het gaat uit wat er in Nederland gedaan kan worden om het proefdiergebruik te reduceren. In deze studie wordt de invloed van activiteiten en beleid in het buitenland niet meegenomen. In het kader van de studie is wel gekeken naar internationale ontwikkelingen (bijvoorbeeld in het onderzoek) en wordt ook het belang van de internationale context onderkend. Er is echter geen berekening gemaakt van de spillover-effecten van de activiteiten en het beleid in buitenland richting Nederland.

Ten slotte is het belangrijk te benoemen dat de inzet van dierproeven een gevoelig onderwerp is waarbij wetenschappelijke, economische en ethische factoren een rol spelen. De afweging tussen deze verschillende belangen is een politieke keuze waar deze studie geen standpunt in inneemt.

1.5 Dankwoord

Aan deze studie hebben – naast de uitvoerders en de begeleidingscommissie – heel veel mensen meegewerkt. We konden steeds een beroep doen op de vele experts in dit domein, onder andere voor diverse workshops en interviews. De mensen van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) zijn we ook dankbaar voor hun medewerking. Tevens willen we alle (419) mensen bedanken die onze enquête hebben ingevuld. Daardoor hebben wij een schat aan informatie en hebben we een solide basis om uitspraken te doen.

1.6 Leeswijzer

Dit rapport is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 2 introduceren we de businesscase en vullen we die nader in. Hoofdstuk 3 bevat een verkenning van beslisfactoren, voorwaarden en de potentiële effecten van de activiteiten van de businesscase. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de studie naar de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen gepresenteerd. In hoofdstuk 5 ten slotte zetten we de belangrijkste conclusies nog eens op een rijtje.

De kernrapport beschrijft kort en bondig de aanpak en resultaten van het onderzoek. Deze staan uitgebreid beschreven in het afzonderlijk beschikbare technische rapport.

⁴ De Wet op de Dierproeven (Wod) wordt op dit moment herzien als gevolg van de implementatie van de Europese dierproevenrichtlijn (2010/63/EU). In de herziene Wod zullen veranderingen in de registratie systematiek plaatsvinden omdat ook andere dieren onder de registratie zullen vallen.

2. Nadere invulling van de businesscase

2.1 Inleiding

De businesscase gaat uit van een drietal scenario's: baseline, lineair en exponentieel. In de businesscase wordt een aantal kenmerken genoemd die onderdeel uitmaken van de scenario's. Elk van de scenario's heeft vervolgens een beoogde reductie van het proefdiergebruik (respectievelijk <10%, 25% en >40%). In onderstaande figuur zijn de kenmerken en de daarbij behorende scenario's uit de businesscase beschreven.

Tabel 2 Drie scenario's businesscase

Kenmerk	Baseline scenario	Lineair scenario	Exponentieel scenario
Ontwikkeling van nieuwe 3V methodieken	√	√	√
Ketenbenadering 3V ontwikkeling	√	√	√
Aanpassing onderwijscurricula	√	√	√
Bewerkstelligen trendwijzigingen onderzoek		√	√
Aanpassing beheers- en begeleidingsstructuren		√	√
Interventiemogelijkheden		√	√
Private participatie		√	√
Versterking kenniseconomie		√	√
Maatschappelijke waardering		√	√
Internationaal: participatie en imago		√	√
Reductie proefdiergebruik	< 10%	25%	> 40%

Bron: Businesscase Meer kennis met minder proefdieren

De businesscase geeft op hoofdlijnen een aantal effecten die gerealiseerd kunnen worden met de groei van de beschikbare middelen. Het is echter niet duidelijk door middel van welke activiteiten (en daarmee gepaard gaande middelen) deze effecten tot stand moeten worden gebracht. Dit wordt in dit hoofdstuk nader uitgewerkt; de businesscase wordt als het ware gereconstrueerd. De nadere invulling is gedaan aan de hand van literatuuronderzoek en interviews met betrokkenen bij de businesscase (de opstellers) en experts. De opstellers van de businesscase hebben de uitwerking ook gevalideerd en een budgetverdeling gemaakt voor de sets van activiteiten.

De nadere invulling is geconstrueerd door middel van een Logical Framework Analysis (LFA) of doelenboom. In een LFA worden de missie, doelstellingen en activiteiten geëxpliciteerd en tevens in samenhang tot elkaar gezien. Op die manier kan worden nagegaan of er een coherent geheel is van doelen en activiteiten.

2.2 Missie van de businesscase

De missie van de businesscase luidt als volgt: "Een significante reductie van het proefdiergebruik in Nederland"

Bovenliggend aan de missie is er de houding van de Nederlandse maatschappij. De rationale voor reductie van het aantal dieproeven is immers de verminderde maatschappelijke acceptatie van het gebruik van proefdieren. Deze verminderde acceptatie moet wel worden gezien in de context van de wens van garanties voor de veiligheid van stoffen en geneesmiddelen en een optimale gezondheidszorg.

2.3 Doelstellingen

De overkoepelende doelstelling van de businesscase is de paradigmaverandering ten aanzien van het gebruik van proefdieren. Dit gaat over het bewerkstelligen van een fundamenteel andere benadering van het biomedisch onderzoek. Die andere

benadering houdt in dat het doen van dierproeven niet meer als de gouden standaard wordt beschouwd, maar dat het uitgangspunt is dat alternatieve methoden net zulke goede en betrouwbare – zo niet veel betere – resultaten kunnen opleveren. De verandering van het paradigma is dus gedreven vanuit de wetenschap en de erkenning dat dierproeven duidelijke beperkingen kunnen hebben. De wetenschappelijke vooruitgang, bijvoorbeeld op het terrein van genomics, systeembioïogie of stamcelonderzoek maakt het mogelijk om nieuwe en betere modellen te ontwikkelen voor het biomedisch onderzoek.

De paradigmaverandering houdt volgens de businesscase ook in dat wetenschappers open staan voor de inzet van alternatieven voor dierproeven en daar ook proactief naar zoeken. Dit is meer een kwestie van attitude waarbij ethische overwegingen en de verminderde maatschappelijke acceptatie van de inzet van dierproeven een belangrijke rol spelen.

In de businesscase worden verder nog twee andere strategische doelstellingen onderscheiden:

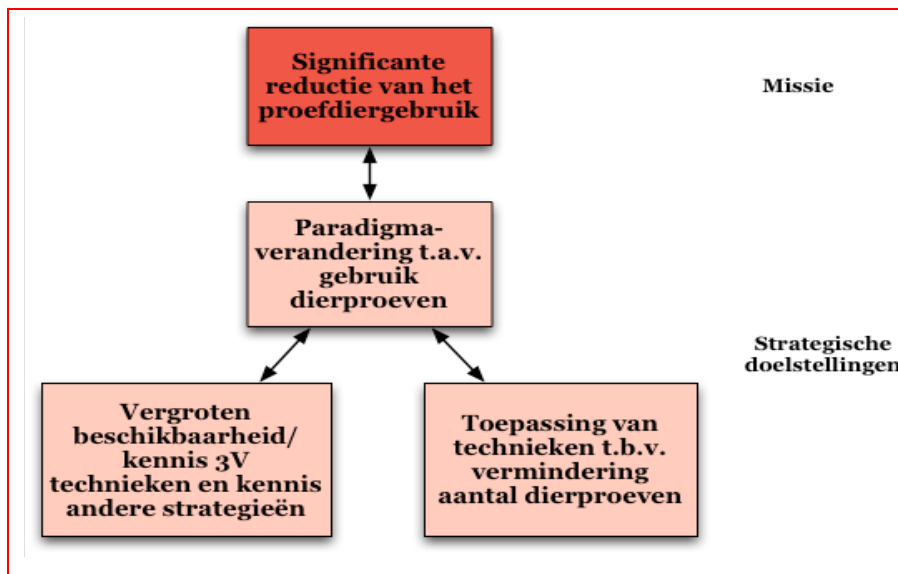
- **Het vergroten van de beschikbaarheid van innovatieve 3V-technieken.** Dit betreft de ontwikkeling van nieuwe kennis op het terrein van 3V-technieken. Dat gebeurt onder meer door het financieren van specifieke projecten op het terrein van 3V (bijvoorbeeld in het kader van het ZonMw-programma Meer Kennis met Minder Dieren), maar ook door middel van onderzoeksprojecten bij onderzoeksinstituten als Intravacc en RIVM en als uitkomst van meer fundamenteel onderzoek (bijvoorbeeld op het gebied van Genomics of Systeembioïogie).
- **Het vergroten van het toepassen van technieken ten behoeve van de vermindering van het aantal dierproeven en het faciliteren daarvan.** Het gaat niet alleen om de ontwikkeling van nieuwe kennis van 3V-technieken, uiteindelijk is de toepassing daarvan essentieel. De beschikbare kennis moet worden omgezet in technieken en methodieken die onderzoekers in de praktijk ook daadwerkelijk kunnen en willen gebruiken. Het gaat er daarbij om de kennis en technieken te selecteren die het meest relevant zijn en de meeste impact kunnen hebben. De toepassing daarvan moet gefaciliteerd worden, dit kan door middel van meer toepassingsgericht onderzoek, maar bijvoorbeeld ook via kennisdeling of eisen die worden gesteld aan de disseminatie van de resultaten van het onderzoek met behulp van dierproeven.

Naast deze strategische doelen zijn er nog een tweetal meer operationele doelen te formuleren, te weten:

- **Een gerichtere aansturing van het onderzoek gericht op minder gebruik van proefdieren.** Dit gaat over de wijze waarop het hele onderzoekssysteem wordt aangestuurd. Dit betreft aansturing op verschillende niveaus. Op nationaal niveau gaat het om wet- en regelgeving voor het biomedisch onderzoek en de veiligheid van stoffen en producten, de eisen aan het kennisniveau van betrokkenen en de prikkels (incentives) die er zijn voor onderzoekers. Op meer lokaal niveau gaat dit over het management van het onderzoek, bijvoorbeeld de begeleiding en opleiding van onderzoekers.
- **Sterke positionering van Nederland op het terrein van 3V.** Dit betreft enerzijds het feit dat de toepassing van 3V-methoden een sterke internationale dimensie heeft en Nederland zal dus actief in allerlei relevante internationale netwerken (zoals EU, OECD of ECOPA) moeten participeren. Anderzijds gaat het om de internationale positionering van Nederland op het terrein van alternatieven voor dierproeven en de aantrekkingskracht van Nederland op basis van de kennis en kunde van 3V-technieken.

In onderstaande figuur zijn de missie en de verschillende strategische doelen weergegeven.

Figuur 1 Missie en doelstellingen businesscase



Bron: analyse Technopolis

2.4 Activiteiten

Voor de onderbouwing van de businesscase hebben we de activiteiten in kaart gebracht die mogelijk invulling zouden kunnen geven aan de doelstellingen zoals die hier boven genoemd zijn. In de businesscase zelf zijn de activiteiten niet systematisch opgesomd en geordend. Voor de inventarisatie hebben we daarom gebruik gemaakt van diverse andere bronnen (Actieplan, Programmeringsstudie, etc.). Tevens hebben we een clustering in activiteiten aangebracht. Hieronder zetten we de vijf belangrijkste clusters van activiteiten uiteen: onderzoek en kennisontwikkeling, kennisdisseminatie/deling, (aan)sturing van het onderzoek, educatie en maatschappelijke dialoog. Hieronder zullen we nader ingaan op deze clusters.

Onderzoek en kennisontwikkeling

- Initiëren en financiering van onderzoeksprogramma's gericht op vervanging en vermindering van het aantal dierproeven (o.a. ZonMw, TNO, RIVM, etc.). Dit gaat zowel om meer fundamentele als toegepaste kennis.
- Het vertalen van de resultaten van fundamenteel onderzoek, over bijvoorbeeld de werking van het menselijk lichaam, naar kennis die gebruikt kan worden voor de ontwikkeling van 3V alternatieven. Dit betreft dus een aanpak waarbij kennis van een breed scala aan onderzoek disciplines - niet per se gerelateerd aan het verfijnen, verminderen en vervangen van dierproeven - wordt geïntegreerd.
- Onderzoeksprojecten gericht op implementatie en opschaling van 3V-technieken (optimalisatie technieken, pilotprojecten, onderzoek naar inpasbaarheid in wet- en regelgeving).
- De integratie van diverse (nieuwe) technieken en methoden gericht op vermindering en vervanging (en verfijning) van dierproeven/aantal proefdieren (bijvoorbeeld combinatie van methoden voor een testbatterij).

Op basis van het literatuuronderzoek en de interviews kan een aantal vormen van onderzoek worden onderscheiden die bijdragen aan de ontwikkeling van 3Vs. Dat is in de eerste plaats fundamenteel onderzoek naar technologieën en het in kaart brengen van biologische processen die leiden tot ziekte of gezondheid. Dit betreft dus geen onderzoek dat specifiek gericht is op 3Vs, maar de ontwikkeling van die kennis kan wel weer een goede basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe 3V-technieken. De

tweede vorm van onderzoek is het gericht ontwikkelen van nieuwe 3V-technieken. Dit is (verkenkend) onderzoek naar mogelijk nieuwe methoden en technieken. De derde vorm is meer toegepast onderzoek gericht op de verdere ontwikkeling en de implementatie van de ontwikkelde technieken. Ten slotte is er nog een andere vorm van onderzoek dat in het MKMD-programma van ZonMw is omschreven als kennisinfrastructuur voor de 3 V's (genaamd Module Amendement 21). Hierbij krijgen onderzoekers training in het uitvoeren van een Synthesis of Evidence⁵ en krijgen zij financiering om wetenschappelijk goed opgezette studies waaruit negatieve resultaten of neutrale resultaten komen, te publiceren als open acces publicaties. Er is een gebrek aan interesse van gerenommeerde tijdschriften om dergelijke uitkomsten te publiceren waardoor dierstudies mogelijk onterecht worden uitgevoerd of onnodig worden herhaald.

Kennisdisseminatie / kennisdeling

- Verder uitbouwen en integreren van digitale data-, bio- en kennisbanken over 3V-technieken, zowel op nationaal als internationaal niveau. Tevens betreft dit de uitwisseling van gebruikte methode en data (daarbij ook bedrijfsleven betrekken) en knelpunten en aansluiten bij structuren die worden opgezet voor humaan onderzoek.
- Bekostigen en uitvoeren van Synthesis of Evidence (SE): dit betreft een gestructureerde en transparante methode om reeds uitgevoerde studies op een grondige manier te analyseren. Dit betreft een grondige analyse van verrichte en gepubliceerde studies binnen een bepaald onderzoeksveld. Een belangrijke vraag daarbij is welk model, bijvoorbeeld welke proefdiersoort of juist geen diermodel, de beste manier zou kunnen zijn om de beoogde vraagstelling te kunnen beantwoorden.
- Eisen stellen aan verspreiding van de resultaten van publiek en privaat (denk daarbij aan gezondheidsfondsen) gefinancierd onderzoek waarbij proefdieren worden gebruikt.
- Instellen van focuspunten op Universitair Medische Centra (UMC's) en bij andere onderzoeksinstellingen die over specifieke expertise beschikken op het terrein van 3V-technieken en als vraagbaak voor onderzoekers voor de inzet van 3V-methoden (op strategisch en inhoudelijk vlak) kan fungeren.
- Organiseren van (internationale) workshops, bijeenkomsten en expertmeetings over inzet van 3V-methoden. Tevens netwerkvorming rond 3V-technieken.
- Bekostigen en positioneren van ambassadeurs voor 3V's (mensen met status en een groot netwerk).

Uit de interviews kwam naar voren dat met name de (digital) data- en kennisbanken een belangrijke rol kunnen spelen bij kennisdisseminatie en -deling. Daarbij werd wel aangetekend dat dit in internationaal verband moet worden gedaan. Op Europees niveau zou zo veel mogelijk kennis en kunde op dit terrein bijeengebracht moeten worden en toegankelijk worden gemaakt voor onderzoekers.

Aansturing en sturing onderzoek

Op internationaal niveau

⁵⁵ Onder Synthesis of Evidence wordt het volgende verstaan: 'Synthesis of evidence' refers to structured and transparent methods to thoroughly analyse studies already conducted and published in a particular field. Bij SE worden aan de hand van de beoogde (specifieke) vraagstelling alle studies over de vraagstelling gestructureerd verzameld, geselecteerd, beoordeeld en geëvalueerd op een transparante manier.

- Afstemming en samenwerking in internationaal verband, inbreng Nederland in internationale platforms en organisaties (EU, OECD, ECOPA, etc.), agendering onderzoek 3V op EU-niveau.
- Aanpassen belemmerende wet- en regelgeving (bijvoorbeeld vergroten van de mogelijkheden gebruik van Humaan materiaal voor onderzoek, hogere ethische normen, aanpassen richtlijnen voor testen veiligheid van stoffen en geneesmiddelen, etc.)

Op nationaal niveau

- Vorm geven van Nationaal Comité voor de bescherming van dieren die gebruikt worden voor wetenschappelijke doeleinden: o.a. coördinatie en vaststellen richtlijnen. Invulling geven aan ‘competent authority’.
- Incentives ontwikkelen voor onderzoekers voor inzet 3V-alternatieven.
- Frequenter inspecteren door de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA) van het aantal proefdieren in voorraad en de wijze waarop proefdieren worden gedood bij onderzoekinstellingen.

Op intermediair niveau

- Voorwaarden stellen aan publiek gefinancierd onderzoek (3V bevorderende voorwaarden).

Bij de instelling

- Ontwikkeling nieuw beoordelingskader binnen de onderzoekinstellingen (de dierexperimentele commissie, DEC) waarbij er meer nadruk komt op de impact en slagingskans van de inzet van dierproeven c.q. van 3V-alternatieven.
- Een optimale opzet en ontwikkeling van de Instantie voor Dierwelzijn (IvD).
- Eis dat – indien relevant – in elk proefschrift een uitgebreide verantwoording komt over de inzet van proefdieren: wat is de rationale, welke afwegingen zijn er gemaakt, welke alternatieven er overwogen zijn, etc.

Bij de sturing en aansturing van het onderzoek hebben we een onderscheid gemaakt tussen de verschillende niveaus: van het internationale niveau tot en met lokaal (de instelling). Ook hier werd in de interviews weer benadrukt dat de verbinding met het internationale niveau heel belangrijk is, zeker voor bedrijven geldt dat zij sterk afhankelijk zijn van internationale regelgeving. Verder gaat het voor een deel om het implementeren van de nieuwe Europese richtlijnen. De aansturing van het onderzoek kan bijdragen aan de paradigmaverandering zoals geschetst bij de strategische doelen. De sturing kan meer gericht worden op de inzet van 3V-alternatieven en een andere cultuur en attitude. In dit verband werd er bijvoorbeeld ook opgemerkt dat de sterke nadruk op publiceren in high impact journals (soms) ten koste kan gaan van de inzet van 3V-alternatieven (eisen t.a.v. methodologie). Sturing van het onderzoek zou ook aan dit soort zaken aandacht kunnen schenken (door andere afrekenregels, incentives, etc.).

Educatie

- Aanpassen curricula onderwijs: meer aandacht voor het doen van biomedisch onderzoek zonder het gebruik van dierproeven (kennis en attitude).
- Aanpassen cursus Proefdierkunde voor jonge onderzoekers: meer aandacht voor opzet onderzoek zonder dierproeven en inzet van 3V-technieken.

- Opzetten en financieren van structurele na- en bijscholing voor onderzoekers en experts op het terrein van alternatieven voor dierproeven (inclusief DEC's).

De acties op het terrein van educatie richten zich voor een deel op de toekomst: mensen die in de toekomst onderzoekers worden en mogelijk gebruik maken van dierproeven. Aanpassing van het onderwijs zou mede moeten bijdragen aan de eerder genoemde paradigmaverandering. Verder is het van belang om de huidige generatie onderzoekers te blijven scholen. Het gaat daarbij zowel om jonge onderzoekers (in opleiding) als meer ervaren onderzoekers die worden bijgeschoold. Ten slotte is het tevens van belang om ook de experts op het terrein van dierproeven (o.a. leden van de DEC) nascholing aan te bieden.

Maatschappelijke dialoog

- Deelname aan publieke debat over proefdieren door onderzoekers.
- Dialoog tussen alle betrokkenen (overheid, onderzoekers, onderzoeksinstituten, gezondheidsfondsen, bedrijven, NGO's zoals patiëntenorganisaties en dierenwelzijnsorganisaties, etc.) over nut en noodzaak inzet van dierproeven.

Ten slotte worden ook activiteiten voor een maatschappelijke dialoog van belang geacht. Het gaat daarbij om de interactie tussen alle relevante stakeholders zoals hierboven benoemd.

2.5 Doelgroepen

De activiteiten die hierboven zijn opgesomd, adresseren diverse doelgroepen. Het geheel van activiteiten is gericht op alle ketenpartners. Het gaat daarbij om alle direct betrokkenen bij het publieke onderzoek (onderzoekers, management, DEC-leden, experts) en het onderwijs aan de kennisinstellingen (aan studenten en PhD's). Gezondheidsfondsen zijn ook een doelgroep: zij zijn betrokken bij de financiering van onderzoek en bijvoorbeeld bij programma's van ZonMw, net als sommige dierenwelzijnsorganisaties. Verder zijn de nationale overheid, internationale organisaties en het bedrijfsleven (denk ook aan PPS-constructies o.a. in Topsectoren) belangrijke spelers. Ten slotte hebben het algemene publiek en NGO's invloed, onder meer als deelnemers aan de maatschappelijke dialoog.

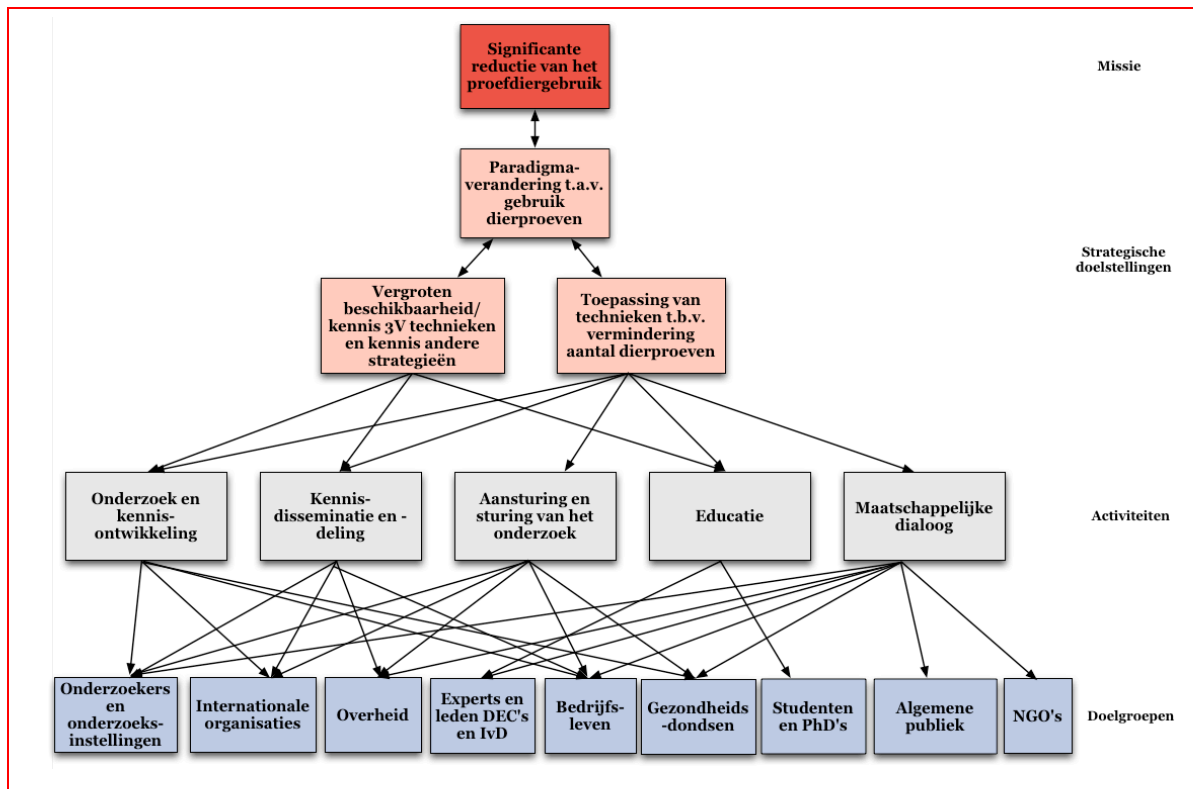
Meer concreet gaat het om:

- onderzoekers (in alle doelgroepen, publiek en privaat) en onderzoeksinstituten (vergunninghouders);
- studenten en PhD's en onderwijsorganisaties;
- leden DEC's en experts op het terrein van alternatieven voor dierproeven;
- gezondheidsfondsen;
- overheid (beleidsmakers en wet- en regelgeving);
- internationale organisaties (EU, OECD, etc.);
- bedrijfsleven (management en R&D-afdelingen);
- het algemene publiek;
- NGO's zoals patiëntenorganisaties en dierenwelzijnsorganisaties.

2.6 Doelenboom

In onderstaande figuur is een volledige doelenboom opgenomen.

Figuur 2 Doelenboom businesscase AvD



Bron: analyse Technopolis

2.7 Input

Ten slotte hebben we voor het maken van de Logical Framework Analysis gekeken naar de inputs, dat wil zeggen het budget dat beschikbaar is voor de activiteiten van de businesscase. Naast een baseline scenario is er voor het lineaire scenario gerekend met 12 miljoen euro extra per jaar en voor het exponentiële scenario gerekend met een extra investering van 37 miljoen euro per jaar.

Tabel 3 Budget baseline scenario 2014

Doel	Budget
Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor Dierproeven	€ 700.000,-
RIVM kennisvragen	€ 350.000,-
Intensiveringsmiddelen t.b.v. stimuleren AvD en activiteiten actieplan AvD	€ 675.000,-
Middelen Intravacc (voorheen Nederlands Vaccin Instituut)	€ 1.700.000,-
Middelen TNO deelprogramma dierproeven binnen Biomedische innovaties	€ 1.000.000,-
Het onderzoeksprogramma 'Meer Kennis met Minder Dieren' (MKMD) van ZonMw	€ 2.675.000,-
Totaal	€ 7.125.000,-

Bron: Ministerie van EZ en ZonMw

We hebben tevens in kaart gebracht wat er op dit moment aan publieke investeringen worden gedaan in het kader van het programma Alternatieven voor Dierproeven. Voor 2014 komen we uit op een bedrag van ruim zeven miljoen euro. In bovenstaande tabel is een nadere uitsplitsing gemaakt.

In het kader van deze studie is het tevens van belang om de bedragen uit de drie scenario's nader toe te delen aan de sets van activiteiten van de businesscase. We hebben de opstellers van de businesscase gevraagd de bedragen toe te delen.⁶ In onderstaande tabel staat die verdeling per scenario.

Tabel 4 Verdeling budget over activiteiten

	Onderzoek en kennis-ontwikkeling	Kennisdisseminatie en -deling	Aansturing en sturing onderzoek	Educatie	Maatschappelijke dialoog
Baseline scenario: 7,125 miljoen euro	M€ 5,75	M€ 0,5	M€ 0,125	M€ 0,5	M€ 0,25
Lineair scenario: 12 miljoen euro	M€ 10,625	M€ 0,5	M€ 0,125	M€ 0,5	M€ 0,25
Exponentieel scenario: 37 miljoen euro	M€ 27	M€ 3	M€ 1,5	M€ 3,5	M€ 2

In het baseline scenario is er 7,125 miljoen euro per jaar beschikbaar, waarvan het overgrote deel naar onderzoek gaat. In het lineaire scenario is er per jaar 12 miljoen euro beschikbaar. De extra middelen ten opzichte van de baseline worden in dat scenario volledig ingezet op onderzoek en kennisontwikkeling. In het exponentiële scenario is er gemiddeld 37 miljoen euro per jaar beschikbaar waarbij de middelen op een meer omvattend geheel van activiteiten worden ingezet.

In de validatieworkshop van 15 april 2014 is ook de toedeling van het budget naar de sets van activiteiten besproken. De bedragen die in de diverse scenario's zijn toebedeeld aan de sets van activiteiten werden over het algemeen adequaat geacht. De deelnemers aan de workshop vonden wel de bedragen in het exponentiële scenario voor educatie te laag en voor maatschappelijke dialoog te hoog.

⁶ We hebben het gemiddelde genomen van de bedragen die door alle leden individueel zijn genoemd

3. Verkenning van beslisfactoren, voorwaarden en potentiële effecten

In dit hoofdstuk wordt verkend welke factoren een rol spelen bij het al dan niet inzetten van 3V-alternatieven. Concreet gaat het om een verkenning van hoe beslissingen tot stand komen en welke factoren daarbij een rol spelen. Verder is verkend aan welke voorwaarden moet worden voldaan om over te gaan tot de inzet van 3V-alternatieven. Ten slotte is gekeken naar wat de potentiële effecten kunnen zijn van de activiteiten zoals voorgesteld in de businesscase (zie het vorige hoofdstuk). Informatie over beslisfactoren, voorwaarden en mogelijk effecten zijn nodig om tot een uiteindelijke inschatting te komen van de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen van de businesscase.

3.1 Beslisfactoren

Om te onderzoeken in welke mate reductie kan worden behaald, is het van belang om na te gaan hoe de beslissingen tot stand komen om al dan niet 3V-alternatieven in te zetten en welke factoren daarbij een rol spelen. Dit hebben we onderzocht door middel van literatuurstudie, interviews en een online vragenlijst. De onderstaande tabel geeft een overzicht van de factoren die een rol spelen bij de keuze om wel of niet 3V-alternatieven in te zetten

Tabel 5 Beslisfactoren

Factor	Toelichting
Beschikbaarheid	Beschikbaarheid van methoden en technieken als 3V-alternatief (die breed inhoudelijk worden geaccepteerd, d.w.z. die zich in de laatste fase van technologieontwikkeling bevinden, zie hierboven)
Acceptatie regelgeving	De mate waarin het 3V-alternatief wordt geaccepteerd door regelgevers (nationaal, Europees en internationaal)
Technische kwaliteit	'Technische' kenmerken van een 3V-alternatief, waaronder de snelheid, reproduceerbaarheid en kosten.
Eigen kennis en ervaring	De mate waarin iemand over kennis en ervaring beschikt in relatie tot 3V-alternatieven en of deze persoon in staat is om deze kennis te gebruiken.
Toegang tot kennis en ervaring	Toegang tot kennis en ervaring binnen de organisatie (bijv. collega-onderzoekers) en daarbuiten (bijv. databanken of externe experts). Dit gaat dus over de mate waarin een persoon in staat is om toegang tot kennis te ontsluiten.
Attitude	De houding van de onderzoeker (de mate waarin een onderzoeker ethische bezwaren heeft tegen het werken met proefdieren); de maatschappelijke druk.
Maatschappelijke druk	De druk van de maatschappij/nabije omgeving tegen het doen van dierproeven.
Governance	Beleid van de organisatie t.a.v. proefdieren; inrichting beslissingsproces (bijvoorbeeld consultaties met proefdierkundigen); financiële incentives.

Bron: Technopolis, 2014

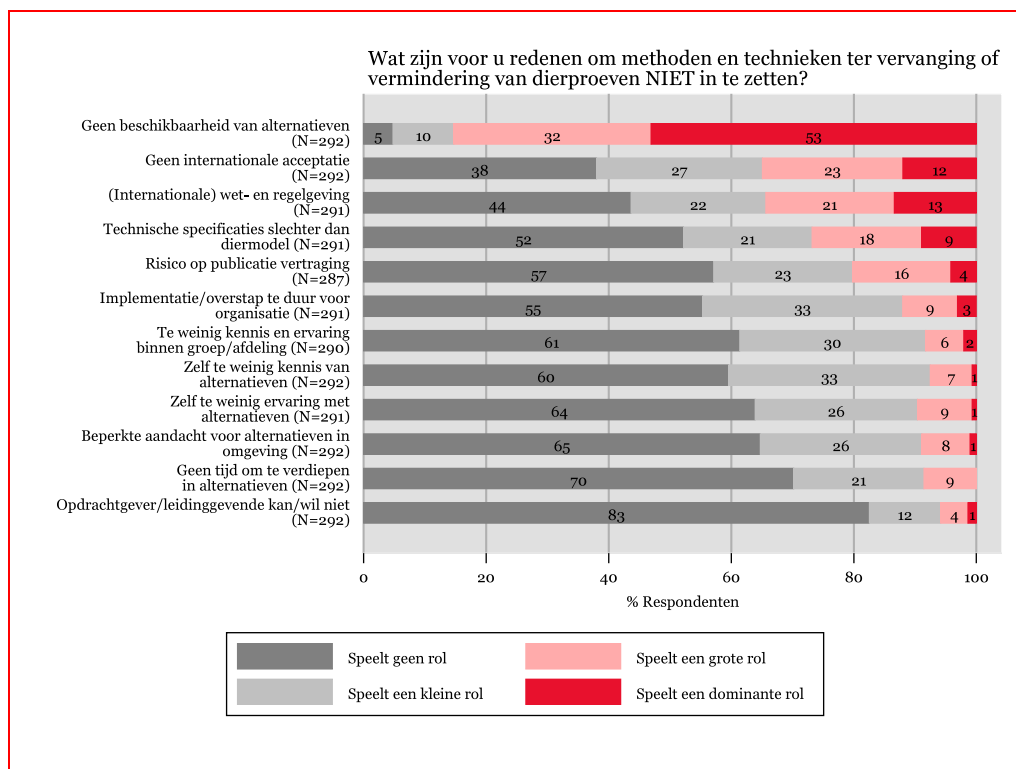
Middels een enquête hebben we onderzocht in welke mate deze factoren een rol spelen voor onderzoekers bij hun beslissing om wel of niet 3V-alternatieven in te zetten.

Uit de enquête blijkt dat het gebrek aan beschikbare alternatieven de belangrijkste reden is dat deze niet worden toegepast (zie Figuur 3). De andere factor die van groot belang blijkt te zijn is de acceptatie van 3V-alternatieven. Dit is zowel de internationale acceptatie door de onderzoeksgemeenschap als de acceptatie in wet- en regelgeving.

We hebben tevens onderzocht wat het gedrag is van onderzoekers op dit moment. Uit de resultaten van de enquête bleek dat ongeveer driekwart van de respondenten regelmatig tot zeer regelmatig gebruik maakt van 3V-alternatieven. Het meest wordt

gebruik gemaakt van cel- en weefselkweken ter vervanging en vermindering van dierproeven. Ook geeft een ruime meerderheid van de respondenten aan regelmatig een systematisch literatuuronderzoek uit te voeren, hun strategie te bespreken met een proefdierdeskundige en/of onderzoek te doen naar het meest efficiënte statistische model. In veel mindere mate worden negatieve resultaten gepubliceerd, ruwe data vrij gegeven en/of wordt gebruik gemaakt van ruwe data van anderen.

Figuur 3 Redenen om 3V alternatieven NIET in te zetten



Bron: Technopolis enquête 2014

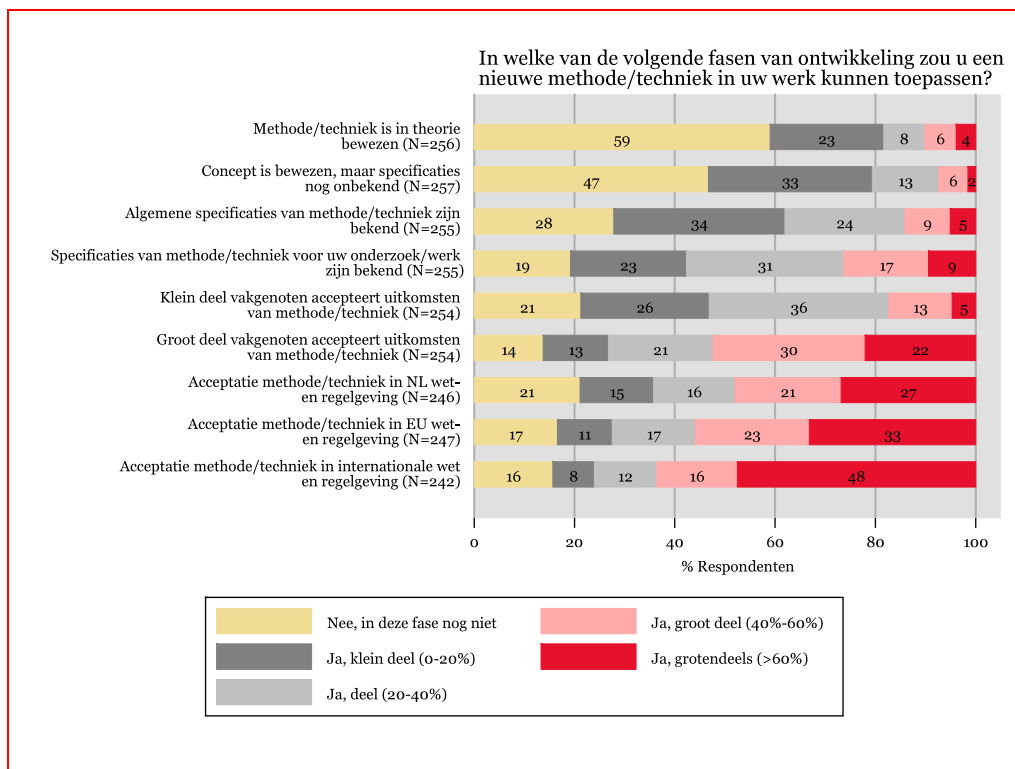
3.2 Voorwaarden voor adoptie

De vorige paragraaf gaf een beeld van welke factoren momenteel de inzet van 3V-alternatieven belemmeren. Om een goed beeld te krijgen van wanneer beslissers wél 3V-alternatieven gaan gebruiken, is in de enquête onderzocht aan welke voorwaarden voldaan moet worden om over te gaan tot adoptie van een 3V-alternatief (met een vervangend/verminderend effect).

Om het effect van de activiteiten op de beslisfactoren en daarmee uiteindelijk op de beslissingen van onderzoekers in kaart te brengen, is het nuttig een onderscheid aan te brengen in respectievelijk *beschikbaarheid & acceptatie* aan de ene kant en *randvoorwaardelijke factoren* aan de andere kant.

In het algemeen kunnen onderzoekers nieuwe methoden en technieken die bijdragen aan vervanging en vermindering pas toepassen als de technische ontwikkeling voor hun specifieke doel een bepaalde ‘maturiteit’ of ‘volwassenheid’ heeft. Deze benodigde volwassenheid verschilt vaak per type beslisser. Zo zullen bepaalde wetenschappelijke onderzoekers graag gebruik maken van methodes en technieken waarvan de ontwikkeling zich nog in een prille fase bevindt, terwijl bijvoorbeeld onderzoekers in het regulatoire domein pas een vervangende methode/techniek gaan gebruiken wanneer deze internationaal erkend is in wet- en regelgeving. Door middel van de enquête is onderzocht wanneer de beslissers in het algemeen een methode en techniek ter vervanging en/of vermindering kunnen gaan toepassen. De resultaten hiervan staan in onderstaande figuur.

Figuur 4 Toepassing nieuwe 3V-methoden ter vervanging en vermindering per ontwikkelings- & acceptatie fase, en verwachte reductie t.o.v. huidige situatie wanneer aan alle randvoorwaarden is voldaan



Bron: Technopolis enquête 2014

Er zijn een aantal duidelijke kantelpunten te onderscheiden:

- Het merendeel van de onderzoekers zal de 3V-alternatieven niet of slechts voor een klein deel inzetten wanneer de exacte specificaties voor hun onderzoeksterrein niet bekend zijn.
- Een significant deel (22%-33%) gaat 3V-alternatieven grotendeels toepassen wanneer de methode beschikbaar is, maar nog niet op elk niveau van wet- en regelgeving is geaccepteerd.
- Ongeveer de helft van de beslissers geeft aan grotendeels over te stappen wanneer het 3V-alternatief alom beschikbaar en geaccepteerd is. Nog steeds 25% van de beslissers stapt in de situatie niet of nauwelijks over. Een significant deel van de respondenten geeft hiermee aan te verwachten dat dierproeven altijd een grote rol in hun toepassingsgebied zullen blijven spelen, ongeacht verdere technologische ontwikkelingen.

Zoals verwacht verschillen de uitkomsten tussen onderzoekers in het regulatoire domein met die in het niet-regulatoire domein. Onderzoekers in het regulatoire domein geven aan pas een techniek ter vervanging en/of vermindering te gaan toepassen als het in internationale wet- en regelgeving is geaccepteerd. Beslissers in het niet-regulatoire domein geven aan dit al eerder te doen; als het door een klein deel van de vakgenoten is geaccepteerd.

Naast de beschikbaarheid en acceptatie zijn ook randvoorwaarden van belang. De activiteiten van de businesscase naast de onderzoekslijn zijn met name gericht op het wegnemen van belemmeringen in deze randvoorwaarden. Om een beter beeld te krijgen van de mate waarin deze randvoorwaarden verbetering behoeven, is de respondenten gevraagd aan te geven welke randvoorwaarden (die direct gerelateerd zijn aan de beslisfactoren) moeten worden verbeterd.

De uitkomsten hiervan laten zien dat op dit moment met name kennisdeling als een zwakke schakel wordt ervaren. Tegelijkertijd geven de respondenten aan dat hun eigen kennis en ervaring met 3V-alternatieven slechts volgens een klein deel (20% (zeer)) veel verbetering behoeft. Opmerkelijk is dat over het algemeen (behalve bij kennisdeling en toegang tot expertise) men eigenlijk vrij gematigd is in het oordeel over hoe belemmerend deze randvoorwaarden worden gevonden. Bijna een derde vindt zelfs dat op dit moment al aan deze randvoorwaarden is voldaan.

3.3 Verkenning van de mogelijke effecten van activiteiten van de businesscase

Een eerste stap in de verkenning van de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen is gedaan via een ex-ante impact assessment. Hierbij inventariseren we wat de outputs en effecten zouden (kunnen) zijn als de activiteiten van de businesscase ook daadwerkelijk worden geïmplementeerd.

3.3.1 Technologieontwikkeling

Als eerste hebben we gekeken naar de ontwikkeling van clusters van technologieën die van belang zijn voor de vervanging en vermindering (en verfijning) van dierproeven. In een workshop op 11 februari 2014 hebben experts een inschatting gemaakt van twee elementen: de fase van ontwikkeling van de technologieën (maturatie en acceptatie) en de mate van de technische kwaliteit van de technologieën als alternatief voor dierproeven. In de workshop is ervoor gekozen om de mate van ontwikkeling in te delen in een vijftal fasen:

- A. fundamenteel onderzoek (methode / techniek alleen in theorie bewezen);
- B. ontwikkeling (ontwikkeling van de methode / proof of concept);
- C. demonstratie en technische validatie (uitwerken specificaties voor diverse onderzoeksvelden en uittesten methode in de praktijk);
- D. inhoudelijke acceptatie in een niche (klein deel van de onderzoeksgemeenschap (niches) accepteert de methode en de uitkomsten daarvan inhoudelijk);
- E. brede inhoudelijke acceptatie (een groot deel van de onderzoeksgemeenschap accepteert de methode en de uitkomsten daarvan inhoudelijk).

In onderstaande tabellen zijn de uitkomsten van de workshop weergegeven voor de diverse clusters van technieken voor zowel het baseline scenario als voor het exponentiële scenario.

Tabel 6 Ontwikkeling technieken in baseline scenario

	2014 - 2016	2017 - 2019	2020 - 2022	2023 - 2025	2025 >
3D printing, weefselkweken	B	B	B	B	B/C
Computational modelling, -omics en systeembio	B	B	B	B	B/C
Fysisch-chemische en immuno-chemische technieken	B	C	D	D	E
Beeldvormende en telemetrische technieken	B/C	B/C	D	E	E

A = fundamenteel onderzoek; B = ontwikkeling; C = demonstratie en technische validatie; D = inhoudelijke acceptatie in niche; E = brede inhoudelijke acceptatie

Tabel 7 Ontwikkeling technieken in exponentieel scenario

	2014 - 2016	2017 - 2019	2020 - 2022	2023 - 2025	2025 >
3D printing, weefselkweken	B	B	C	D	E
Computational modelling,	B	B	C	C/D	E

-omics en systeembiologie					
Fysisch-chemische en immuno-chemische technieken	B/C	B/C	D	E	E
Beeldvormende en telemetrische technieken	C	D	E	E	E

A = fundamenteel onderzoek; B = ontwikkeling; C = demonstratie en technische validatie; D = inhoudelijke acceptatie in niche; E = brede inhoudelijke acceptatie

Voor de eerste twee techniekclusters wordt in het baseline scenario weinig vooruitgang voorzien. Het zal volgens de experts zeker tot na 2015 duren alvorens deze technieken voldoende uitontwikkeld zijn en breed geaccepteerd worden als alternatief voor bestaande dierproeven. Als er substantieel wordt geïnvesteerd in de ontwikkeling van deze technologieën zal dit volgens de experts leiden tot een duidelijke versnelling. In dat geval zal implementatie en acceptatie naar verwachting in de periode na 2020 plaatsvinden. Voor de laatste twee clusters zal de implementatie en acceptatie van de technologieën ook in een baselinescenario op relatief korte termijn kunnen plaatsvinden (tussen 2017 en 2020). Een substantiële investering in onderzoek zal in deze clusters ook leiden tot een versnelling. In de komende jaren kan dan de validatie en implementatie op grote schaal plaatsvinden.

Ten aanzien van de genoemde technologieën gaven de experts aan dat met name de integratie van diverse technieken tot vernieuwing en verbetering leidt. Het gaat dus niet enkel om de technieken *an sich*, maar zeker ook om de integratie en het combineren van de diverse technieken.

In de workshop is vervolgens gevraagd naar de ontwikkeling van de technische kwaliteit van de technologieën als alternatief voor bestaande dierproeven. Technische kwaliteit werd beschreven in termen van toepasbaarheid, reproduceerbaarheid, snelheid en kosten. De experts in de workshop gaven aan dat de technische kwaliteit van de technologieën over het algemeen hoger is dan de bestaande dierproeven. Alleen bij de fysisch-chemische en immuno-chemische technieken is de kwaliteit de komende jaren nog gelijk. Verder laten de uitkomsten van de workshop zien dat er geen grote verschillen zitten tussen het baseline scenario en het exponentiële scenario. Wel is het zo dat bij het exponentiële scenario er veel eerder een significante verbetering van de kwaliteit kan optreden, aldus de experts.

Een belangrijke assumptie in de workshop was dat er voldoende geld beschikbaar is (in het exponentiële scenario) voor de ontwikkeling van een bepaald cluster technologieën. Tijdens de workshop hebben de experts benadrukt dat versnelling alleen mogelijk is als er voldoende geld gericht in bepaalde toepassingsgebieden wordt ingezet. In de validatieworkshop van 15 april 2014 is deze assumptie vervolgens besproken met experts. De vraag was of het beschikbare bedrag in het exponentiële scenario voor kennisontwikkeling en onderzoek voldoende is om alle techniekclusters te ontwikkelen of dat slechts een deel van die clusters gericht verder ontwikkeld kan worden. De conclusie is dat het budget in het exponentiële scenario voor onderzoek en kennisontwikkeling niet voldoende is om alle technologieclusters over de volle breedte versneld te ontwikkelen. Met het budget in het exponentiële scenario kan volgens de experts maximaal de helft van de technologieclusters worden bereikt, dit komt ongeveer overeen met de gekozen prioritering in de programmeringsstudie. Er is dus meer geld nodig om een veel groter bereik van de techniekclusters te bewerkstelligen. In onderstaande tabel staan de uitkomsten volgens de experts.

Tabel 8 Bereik technologieclusters met beschikbare budget onderzoek

	Bereik technologieclusters
Baseline scenario	NVT
Lineair scenario	10 – 30%
Exponentieel scenario	30 – 50%

3.3.2 Effecten andere activiteiten

We hebben ook een ex-ante impact assessment uitgevoerd van de andere sets van activiteiten. In onderstaande tabel staan daarvan de uitkomsten, waarbij ook steeds de assumpties zijn vermeld die nodig zijn om de maximale effecten te kunnen bereiken.

Tabel 9 Overzicht beoogde effecten en assumpties set van activiteiten

Activiteit	Inschatting en assumpties van effecten
Kennisdisseminatie en -deling	Verwachte effecten: meer kennis over alternatieve methoden, meer inzicht in meerwaarde van die methoden en een positievere houding t.a.v. alternatieven voor dierproeven Assumpties: de mogelijkheid om breed toegankelijke en adequate databanken te ontwikkelen, onderzoekers die kennis willen delen en tot zich nemen, UMC's die bereid zijn tot het organiseren van focuspunten en de werving van aansprekende ambassadeurs.
Aansturing en sturing van het onderzoek	Verwachte effecten: gezamenlijke internationale afspraken en nieuwe kaders onderzoek ten gunste van alternatieven, meer toezicht en handhaving regels, meer onderzoeksprojecten met alternatieve methoden. Assumpties: bereidheid tot nieuwe afspraken en samenwerking bij internationale partners, effectieve inrichting van Nationaal Comité en bereidheid bij organisaties om nieuwe beoordelingskader en verantwoording in te voeren en opnemen van incentives bij financiers.
Educatie	Verwachte effecten: studenten en PhD's die meer kennis hebben en een positievere houding hebben t.o.v. en meer gericht zijn op alternatieven en het kennisniveau van DEC-leden en experts blijft state-of-the-art. Assumpties: de bereidheid bij de kennisinstellingen tot invoering van nieuwe curricula en aanpassing van cursus Proefdierkunde en animo onder experts en DEC-leden voor na- en bijscholing.
Maatschappelijke dialoog	Verwachte effecten: onderzoekers zijn zich bewuster van houding burgers (maatschappelijke druk). Assumpties: bereidheid bij onderzoekers (en de ketenpartijen) om een rol te spelen in de maatschappelijke dialoog

In de validatieworkshop van 15 april 2014 hebben we de deelnemers gevraagd naar de haalbaarheid van de omschreven effecten voor de bovenstaande sets van activiteiten. Over het algemeen gaven de deelnemers aan dat de bedragen realistisch zijn om de ingeschatte effecten te bereiken, al werd aangegeven dat het bedrag voor maatschappelijke dialoog relatief hoog was en voor educatie relatief laag.

Kennisdisseminatie en -deling en educatie werden het meest van belang geacht. Verder hebben we in de enquête onder de beslissers gevraagd naar de effectiviteit van investeringen in bepaalde maatregelen. De investeringen in kennisdeling worden door de respondenten als het meest effectief gezien.

4. Onderzoek haalbaarheid reductiedoelstellingen

In dit hoofdstuk wordt de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen van de verschillende scenario's van de businesscase onderzocht. Dat doen we door onze analyse van de verwachte effecten van de activiteiten van de businesscase te koppelen aan het beslisgedrag (beslisfactoren en voorwaarden) van onderzoekers. Het onderzoek wordt gevoed door de input die we hebben gekregen in de enquête onder beslissers (met 419 respondenten).

4.1 Aanpak

De businesscase benoemt drie investeringsscenario's en formuleert bij elk scenario een te verwachten reductie:

- A (baseline): het huidige investeringsniveau blijft behouden.
- B (lineair): totaal bedrag is 12 miljoen euro per jaar. Extra investering in onderzoek & ontwikkeling naar 3V-alternatieven, geen extra investering in verbetering van de randvoorwaarden.
- C (exponentieel): grote jaarlijkse investering in onderzoek & ontwikkeling naar 3V-alternatieven (27 miljoen euro) en een extra investering in verbetering van de randvoorwaarden zoals kennisdeling, educatie etc. (10 miljoen euro).

Een van de doelen van deze studie is om de haalbaarheid en waarschijnlijkheid van deze genoemde reductiepercentages nader te onderzoeken. De haalbaarheid wordt door middel van twee verschillende methodes onderzocht:

- Een **adoptiemodel** (Methode M): deze methode koppelt de onafhankelijk onderzochte potentiële effecten van de extra investeringen (hoofdstuk 3) aan het gedrag van onderzoekers rondom de *adoptie* van nieuwe 3V-alternatieven.
- **Eigen inschatting van onderzoekers/beslissers zelf** (Methode S): de onderzoekers die werken met dierproeven gaven hun eigen inschatting op basis van de investeringsscenario's.

Door twee methodes te gebruiken die een zeer verschillende insteek hebben, wordt de betrouwbaarheid van de geschatte reductie vergroot. Beide methoden zijn deels gebaseerd op de enquête onder beslissers, waarvan één onderdeel gericht was op het beslissingsgedrag van de onderzoekers (voor het adoptiemodel); het andere onderdeel vroeg de onderzoekers expliciet om hun eigen inschatting.

Let op: in de hier gevolgde aanpak verwijst de term 3V-alternatieven naar methoden en technieken die bijdragen aan vervanging of vermindering van dierproeven. Dit betekent dat er *niet* is uitgegaan van één-op-één vervanging van dierproeven voor alternatieve methoden, maar juist dat in het geheel van de gebruikte methoden en technieken de alternatieven een steeds grotere rol spelen.

Hoe werkt het adoptiemodel?

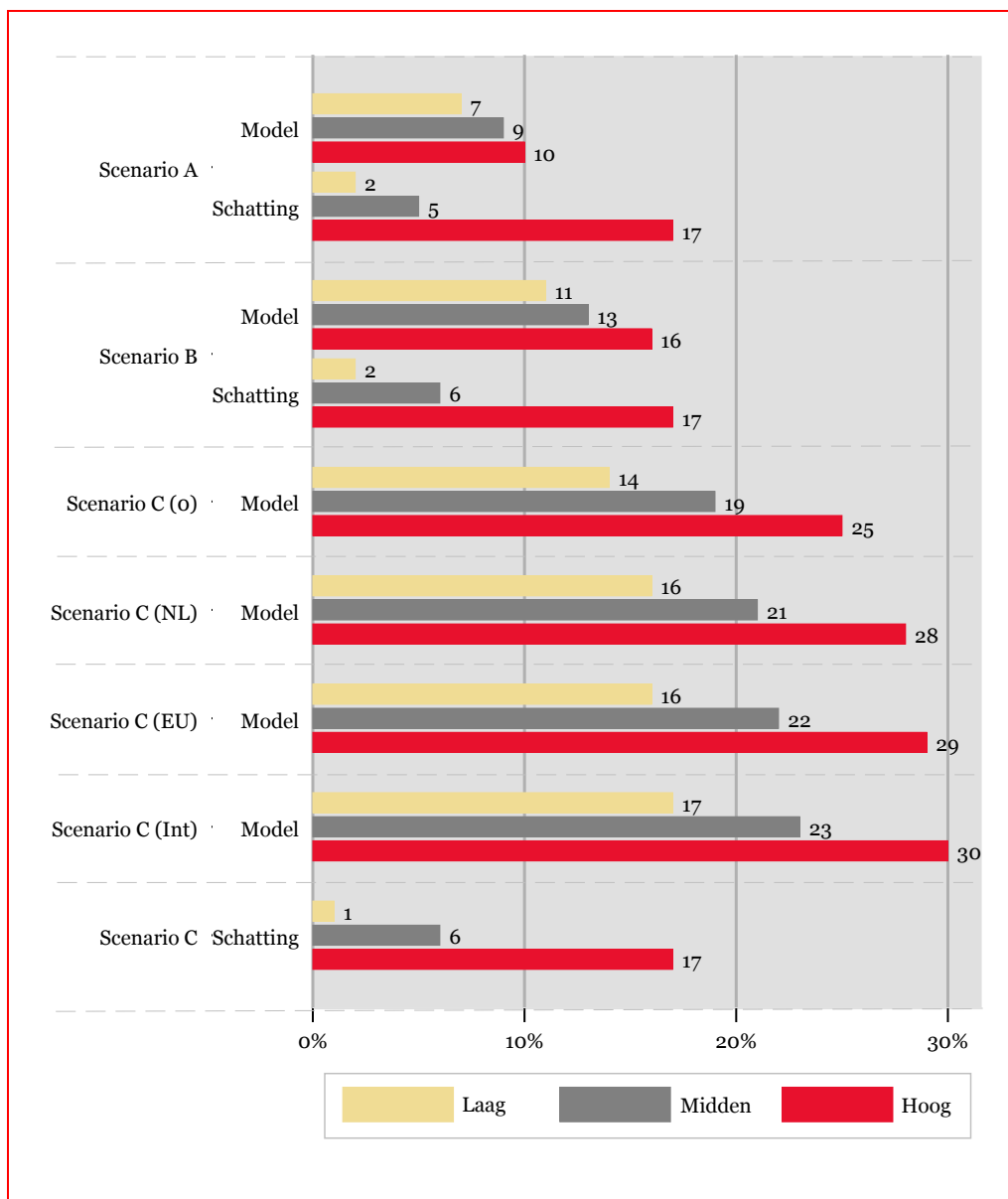
In het technologie-adoptiemodel (Methode M) wordt onderzocht wanneer onderzoekers/beslissers een nieuwe methode of techniek in hun toepassingsgebied kunnen en willen gaan gebruiken. De voorwaarden hiervoor verschillen van onderzoeker tot onderzoeker.

- In de enquête is aan elke onderzoeker/beslisser gevraagd, voor elke fase van technologische ontwikkeling, in welke mate hij/zij de nieuwe methodes ter vervanging of vermindering kan inzetten. Aan de onderzoekers is ook gevraagd welke randvoorwaarden moeten verbeteren voordat men deze 3V-alternatieven optimaal kan inzetten.
- Onderzoekers zijn gevraagd om de mate van potentie voor vervanging en vermindering van de vier technologieclusters (zie hoofdstuk 3) voor hun specifieke toepassingsgebied aan te geven.
- Door middel van een consultatie van experts op het gebied van 3V-alternatieven is onderzocht wat de verwachte versnelling van de technologische ontwikkeling van 3V-alternatieven zal zijn in de verschillende investeringsscenario's. Ook is een inschatting gemaakt hoe de randvoorwaarden voor de adoptie van 3V-alternatieven zich gaan verbeteren met de voorstelde alternatieven.
- Deze informatie geeft gezamenlijk een *model* van hoe onderzoekers/beslissers reageren op een vergroting van de *beschikbaarheid* van 3V-alternatieven en de verbetering van de *randvoorwaarden*. Deze informatie is voor alle onderzoekers individueel gekoppeld aan de te verwachte verbetering van beschikbaarheid en randvoorwaarden. Hierdoor biedt het model inzicht in de te verwachten reductie voor iedere individuele onderzoeker (en de totale set aan onderzoekers), voor verschillende niveaus van beschikbaarheid van en randvoorwaarden voor 3V-alternatieven.
- In het model is ook rekening gehouden met de inschatting van de ontwikkeling van het werkvolume in de komende 10 jaar. Vervolgens is de informatie gewogen en geaggregeerd om zo een representatief beeld van het totale Nederlandse proefdiergebruik te geven.
- Meer informatie over de methodologie is te vinden in het technische rapport.

4.2 Resultaten

De resultaten van zowel het adoptiemodel (M) als de inschatting van experts (S) voor de verschillende investeringsscenario's (A, B en C) zijn weergegeven in onderstaande figuur.

Figuur 5 Uitkomsten (percentage reductie), per investeringsscenario & methode



o/nl/eu/int is de acceptatie in wet- en regelgeving: nergens/Nederland/Europa/wereldwijd

De resultaten, uitgegaan van de gemiddelde (realistische) varianten zijn:

- Voor investeringsscenario A (baseline) ligt de verwachte reductie gemiddeld rond de 9% volgens het adoptiemodel en rond de 5% volgens de eigen inschatting van de onderzoekers zelf.
- Voor investeringsscenario B (lineair) ligt de verwachte reductie volgens het adoptiemodel rond de 13%, volgens de eigen inschatting van onderzoekers rond de 6%.
- Voor investeringsscenario C (exponentieel) ligt de verwachte reductie volgens het adoptiemodel tussen de 19% en 23%, afhankelijk van de mate van internationale acceptatie. Volgens de eigen inschatting van onderzoekers is dit rond de 6%.
- Het netto effect van de extra investering in het exponentiële scenario is daarmee ongeveer 10% wanneer uitgegaan wordt van het adoptiemodel. Opvallend is dat in de schattingen van onderzoekers zelf er in alle scenario's slechts een zeer gering netto effect is (kleiner dan 1%).

- De reductie komt ongeveer evenveel door vervanging als vermindering. Het grote merendeel van de onderzoekers ziet dit als een complementaire strategie waarbij 3V-alternatieven beiden goed kunnen faciliteren.

Hierbij valt het op dat er, met name bij het exponentiële scenario en bij de berekening van het netto effect, er een redelijk groot verschil zit tussen de uitkomsten van de twee methodes. De gemiddelde uitkomst via het model is enigszins vergelijkbaar met het optimistische scenario van de eigen inschatting. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat het adoptiemodel te optimistisch is, of de inschattingen van de onderzoekers zelf te pessimistisch. Uit de analyse van de interviews, open commentaren in de enquête en de opmerkingen tijdens de validatieworkshop, blijken dat beiden deels het geval zijn:

- Bij de inschatting van onderzoekers zelf, zijn onderzoekers gevraagd om een verwachting van de gemiddelde reductie in hun toepassingsgebied te geven. Zij geven hiermee niet zozeer een oordeel over hun eigen toekomstig gedrag, maar met name over de algemene verwachtingen van de implementatie van methoden en technieken in hun toepassingsgebied. Hieruit blijkt dat zij geen grote veranderingen verwachten in de beschikbaarheid en acceptatie van nieuwe methoden en technieken die bijdragen aan vervanging of vermindering. Zij zijn sceptischer dan de wetenschappelijke experts op het gebied van deze 3V-alternatieven, die juist wel ontwikkelingen zien in de komende 10 jaar. Een goede verklaring hiervoor is dat de gemiddelde onderzoeker niet dagelijks bezig is met opkomende methoden en technieken die wellicht over vijf jaar relevant gaan worden. Zij gaan in hun schatting gemiddeld gesproken vaker uit van een status quo m.b.t. de mogelijke 3V-alternatieven. Ook is er in het adoptiemodel vanuit gegaan dat de beschikbare middelen met een zeer sterke focus op enkele toepassingsgebieden worden ingezet. Het is waarschijnlijk dat de onderzoekers in hun schatting dit uitgangspunt niet geheel hebben meegenomen. Concluderend kan worden gesteld dat de eigen schattingen (met name de pessimistische en realistische schattingen) waarschijnlijk enigszins aan de lage kant zijn.
- Het adoptiemodel is gebaseerd op vragen die onderzoekers confronteert met toekomstige situaties (namelijk een bepaalde mate van ontwikkeling van nieuwe technieken en methodes) en vraagt naar hun eigen beslissing (implementeren of niet). Feitelijk wordt dus niet het beslisgedrag zelf, maar de eigen inschatting van toekomstig beslisgedrag gemeten. Ondanks de zeer nauwkeurige neutrale bewoordingen die gebruikt zijn in de enquête, zijn mensen over het algemeen geneigd hier – bewust of niet – een te ‘optimistisch’ beeld van eigen toekomstig handelen te schetsen⁷. Gezien het type bevrageden, de veilige en anonieme context waarin de enquête zich afspeelde en de duidelijke vraagstelling is niet te verwachten dat dit effect zeer groot zal zijn. Dit effect kan desalniettemin een deel van het verschil verklaren. Ook zijn bepaalde mogelijke ontwikkelingen op het gebied van dierproeven zelf die een verdere reductie zouden kunnen beperken – met name bijvoorbeeld een grotere inzet van genetisch gemodificeerde dieren – niet meegenomen in het model. Bepaalde onderzoekers kunnen dit gegeven wel bij hun eigen schatting hebben meegenomen. Concluderend kan worden gesteld dat de uitkomsten van het adoptiemodel waarschijnlijk enigszins aan de hoge kant zijn.

Al met al kunnen we stellen dat de uitkomsten van het adoptiemodel eerder iets te hoog dan te laag liggen en de schattingen van onderzoekers eerder te laag dan te hoog

⁷ Dit ‘met mij gaat het goed – met ons gaat het slecht’-effect is een vaak voorkomend fenomeen in sociaalwetenschappelijk onderzoek rondom attitude, beslissingen en gedrag. Zie Kahneman D., Slovic P., and Tversky, A. (Eds.) (1982) *Judgment Under Uncertainty: Heuristics and Biases* en Shepperd, James; Malone, Wendi, Sweeny, Kate (2008). "Exploring Causes of the Self-serving Bias". *Social and Personality Psychology Compass* 2 (2): 895–908.

zijn. Als we deze uitgangspunten samen nemen, komen we tot de volgende verwachte reductiepercentages.

- In scenario A (baseline) ligt de verwachte reductie tussen de 5% en 10%.
- In scenario B (lineair) ligt de verwachte reductie tussen de 8% en 15%.
- In scenario C (exponentieel) ligt de verwachte reductie tussen de 10% en 20%, oplopend tot 25% wanneer relevante⁸ methoden/technieken ook internationaal geaccepteerd zijn in wet- en regelgeving.

Wanneer we de resultaten over de verschillende hoofddoelen van het onderzoek vergelijken, valt op dat de onderzoekers die betrokken zijn bij farma- en toxicologisch onderzoek een hogere reductie verwachten ($\pm 5\%$ hoger) dan de onderzoekers uit overige onderzoeksdoelen. Ten slotte blijkt dat er voor beslissers die een hoger aantal proefdieren gebruiken minder reductie wordt verwacht dan voor hen die relatief weinig proefdieren gebruiken. Ook de eigen inschattingen van deze groep zijn lager.

De conclusie is dat de inschattingen die de businesscase maakt ten aanzien van de verwachte reductie (scenario's met $<10\%$, 25% en $>40\%$ reductie) te hoog zijn. Daarentegen is wel te zien dat de investeringen een effect op reductie hebben, doordat de investeringen daadwerkelijk de beschikbaarheid van 3V-alternatieven en de randvoorwaarden zullen verbeteren. Hierbij moet worden opgemerkt dat de experts verwachten dat de investeringen vooral ná 2025 effect zullen hebben, doordat het voor sommige methoden en technieken (zoals cel- en weefselkweken) nog langer duurt voordat deze optimaal voor vervanging en vermindering kunnen worden benut. Het behalen van de doelstelling 40% reductie lijkt daarmee zeker niet onhaalbaar op de langere termijn na 2025. Het is duidelijk dat de beoogde investeringen van de businesscase de weg naar reductie wel degelijk kunnen versnellen, uitgaande van een inzet van middelen die effectief, gecoördineerd en gefocust is. Grote externe onzekerheid bij de snelheid van reductie is met name de internationale acceptatie door vakgenoten en in wet- en regelgeving.

4.3 Nadere analyse resultaten

In het vorige hoofdstuk werden de voorwaarden voor de adoptie en implementatie van 3V-alternatieven door onderzoekers in kaart gebracht. Als we de resultaten uit Figuur 5 vertalen naar een 'optimaal potentieel' komt dit uit op een theoretische reductie van tussen de 50%-65% in 2025. Dit is alleen in het hypothetische geval dat aan alle voorwaarden is voldaan. De uitkomsten uit de analyse laten echter zien dat dit optimaal potentieel in geen van de investeringsscenario's kan worden bereikt.

Wat zijn nu de redenen dat de verwachte reductie zoveel lager is dan het totale potentieel? Een belangrijke reden is dat experts op het gebied van 3V-alternatieven niet verwachten dat al deze methoden en technieken in deze periodes volledig uit zijn ontwikkeld (zie ook hoofdstuk 3). Dit verlaagt de verwachte reductie al fors; de beschikbaarheid van 3V-alternatieven is een zeer belangrijke factor (zie hoofdstuk 3). Ter illustratie: voor een methode en techniek die zich nog in de fase C (onderzoek specificaties methodes en technieken voor specifieke toepassingen) bevindt, is slechts een reductie van 18% - 37% te verwachten. Uit een nadere analyse van het model blijkt dat dit effect wordt versterkt doordat de minst uitontwikkelde methodes in 2025 - cel- en weefselkweektechnieken en -omics - computational modeling en systeembioogie – door onderzoekers juist als het meest belangrijk worden gezien. Hoewel dit voor iedere onderzoeker anders is, is het gemiddelde belang als volgt verdeeld (totaal is 100%):

- Cel- en weefselkweektechnieken: 32%
- -Omics, computational modeling en systeembioogie: 26%

⁸ Relevant zijn hier die methoden die reeds in de fase zijn van brede inhoudelijke acceptatie (fase E), in dit geval zijn dat fysisch- en immunochemische methoden en beeldvormende en telemetrische technieken.

- Fysisch – en immunochemische methoden: 16%
- Beeldvormende en telemetrische technieken: 26%

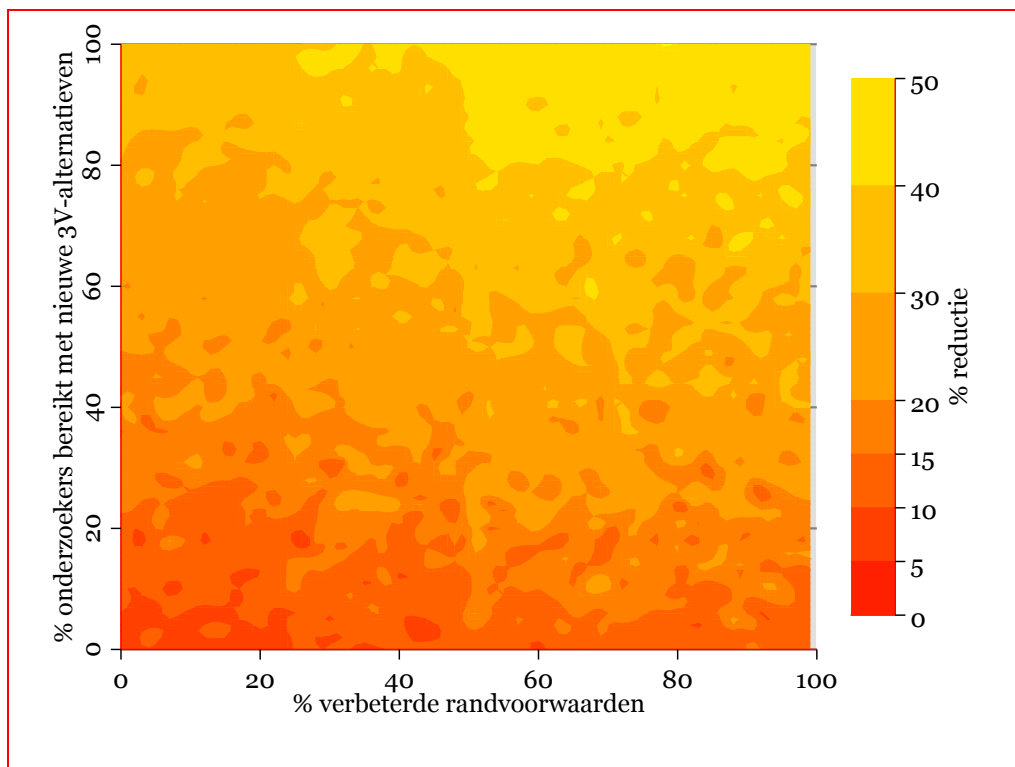
Een tweede reden voor het niet volledig benutten van het potentieel is dat de noodzakelijke randvoorwaarden niet altijd zijn vervuld. Uit een analyse van de enquêteresultaten en het model blijkt dat in alle scenario's deze randvoorwaarden niet voor iedereen volledig zijn vervuld. In het baseline en het lineaire scenario blijkt dat door de suboptimale randvoorwaarden slechts 75% van de potentiële reductie kan worden bereikt. In het exponentiële scenario, waarbij er extra in de randvoorwaarden wordt geïnvesteerd, is dit toegenomen naar ongeveer 95%. Extra investeringen in de randvoorwaarden hebben dus daadwerkelijk een effect op het benutten van het potentieel voor reductie. Uit het model – waarin dit potentieel wordt gekoppeld aan de daadwerkelijke verwachte ontwikkeling van technieken en randvoorwaarden – blijkt echter wel dat dit potentieel in de periode tot 2025 ook voor de exponentiële investeringsscenario's niet geheel vervuld kan worden.

Uit de analyses van het adoptiemodel, maar ook uit de vele open commentaren die bij de enquête werden geleverd, kwam duidelijk naar voren dat naast *beschikbaarheid* het gebrek aan (internationale) acceptatie een duidelijke beperking legt op de implementatie van nieuwe methoden en technieken. Voor beslissers die dierproeven inzetten geldt met name dat internationale acceptatie van vakgenoten een belangrijke voorwaarde is voor grootschalige implementatie. Dit komt vooral tot uitdrukking in de eisen die worden gesteld bij internationale peer-reviewed journals, die voor wetenschappers vrijwel altijd een zeer belangrijke factor zijn. Voor onderzoekers/beslissers die werken binnen een regulatorisch kader is met name de internationale acceptatie in wet- en regelgeving van belang. Een eventueel uitblijven van acceptatie in wet- en regelgeving in Nederland, Europa en wereldwijd is verantwoordelijk voor 5% meer of minder reductie in 2025. De grootte van dit getal is beperkt, doordat in Nederland relatief weinig regulatorisch onderzoek wordt gedaan.

Een derde reden is het beperkte *bereik* van het geld voor fundamenteel en toegepast onderzoek naar 3V-alternatieven. Met het beschikbare budget in het exponentiële scenario kan slechts in een deel (30%-50%) van de toepassingsgebieden een versnelde ontwikkeling van 3V-alternatieven worden gerealiseerd. De helft of meer van de toepassingsgebieden valt hiermee buiten boord. Dit verkleint de verwachte reductie – afhankelijk van de exacte keuze van toepassingsgebieden – met de helft of meer.

Onderstaande figuur illustreert het effect van een hoger bereik van onderzoekers uit de verschillende toepassingsgebieden. In de figuur staan de verschillende simulaties uit het model in één figuur weergegeven voor scenario C, uitgaande van internationale acceptatie in wet- en regelgeving van reeds uitontwikkelde 3V-alternatieven (wellicht dus enigszins optimistisch).

Figuur 6 Analyse verwachte reductie in model bij verschillende mate van bereik en verbetering van randvoorwaarden (Scenario C, internationale acceptatie in wet- en regelgeving)



Bron: analyse Technopolis

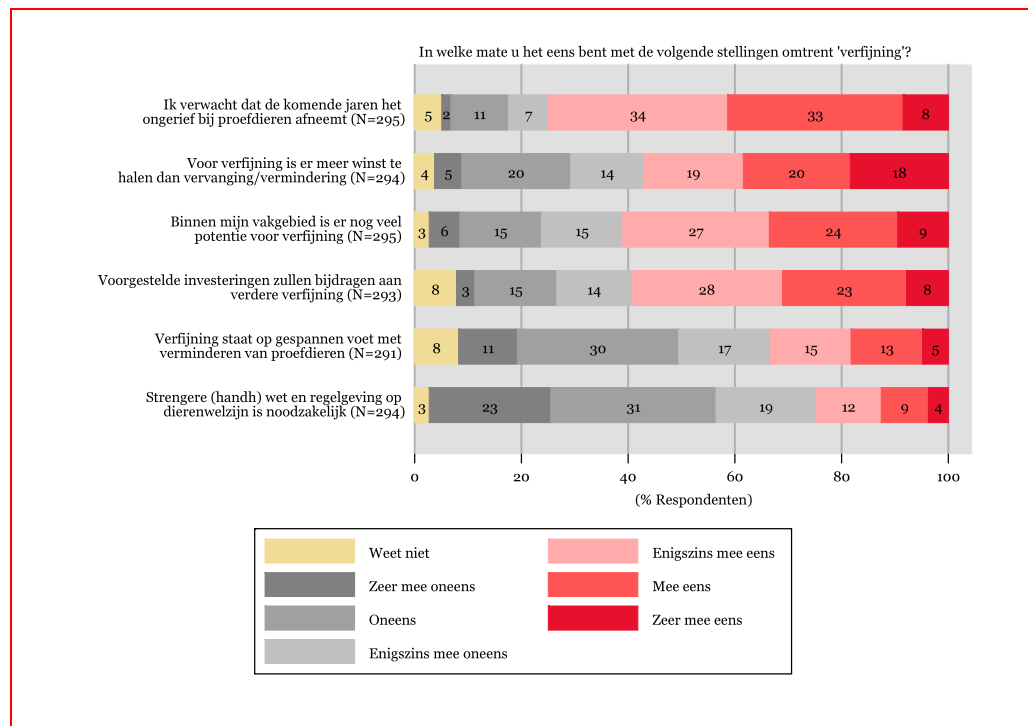
Op de horizontale as staat de mate waarin de randvoorwaarden voor beslissers zijn vervuld (dankzij activiteiten). Op de verticale as staat het deel van de toepassingsgebieden – en daarmee het deel van de onderzoekers/beslissers – dat met de huidige voorgestelde financiering kan worden bereikt. Duidelijk is dat met name dit bereik een grote invloed heeft op de verwachte reductie. Bij een bereik van 100% is een reductie van boven de 30% zeker te verwachten, terwijl bij een bereik van 10% een reductie van meer dan 5% niet haalbaar lijkt. Doordat het verwachte bereik voor het exponentiële scenario tussen de 30%-50% ligt, komt de verwachte reductie uit tussen de 15% en 25%. Over alle scenario's heen blijkt dat een verhoging van het bereik met 10% zorgt voor een hogere reductie van gemiddeld 2,2%.

Uit het figuur blijkt ook dat een verbetering van randvoorwaarden vooral effect heeft wanneer onderzoekers/beslissers ook daadwerkelijk worden bereikt met nieuwe methoden en technieken.

4.3.1 Verwachte effecten op verfijning

Naast vervanging en vermindering heeft de businesscase ook als doel om een verdere toepassing van verfijning te bevorderen. Zoals in de inleiding gesteld, is verfijning in deze studie slechts zijdelings meegenomen. Vervanging en vermindering stonden centraal in de verkenning van de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen. Wel hebben we in de enquête onderzocht of men verwacht dat de voorgestelde investeringen een positief effect zullen hebben op verdere toepassing van verfijning (zie ook onderstaande figuur). Hieruit blijkt dat ruim de helft van de respondenten dit inderdaad verwacht, hoewel ook ruim 30% denkt dat de activiteiten niet zullen helpen. Toch is men in het algemeen positief over de ontwikkeling van verfijning: driekwart van de respondenten verwacht een vermindering van het ongerief bij dieren in de komende jaren. De meerderheid van de respondenten verwacht niet dat een focus op vermindering van dierproeven op gespannen voet staat met verfijning, hoewel toch een derde dit wel verwacht.

Figuur 7 Effecten op verfijning



Bron: Technopolis enquête 2014

5. Conclusies

5.1 Inleiding

Deze studie heeft tot doel om de scenario's uit de businesscase "adequaat door te rekenen en hard te onderbouwen". In voorgaande hoofdstukken zijn de stappen geschetst om uiteindelijk tot uitspraken te komen over de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen van de drie scenario's (<10% voor de baseline, 25% voor het lineaire scenario en >40% voor het exponentiële scenario. Hieronder zullen we kort de belangrijkste conclusies ten aanzien van de haalbaarheid van die doelstellingen op een rij zetten.

5.2 Uitkomsten verkenning haalbaarheid reductiescenario's

Voor de inschatting van de haalbaarheid van de reductiedoelstellingen hebben we twee methoden gebruikt: een adoptiemodel en een eigen inschatting van de onderzoekers. De resultaten van beide methoden zijn als volgt:

- Voor investeringsscenario A (baseline) ligt de verwachte reductie gemiddeld rond de 9% volgens het adoptiemodel en rond de 5% volgens de eigen inschatting van de onderzoekers zelf.
- Voor investeringsscenario B (lineair) ligt de verwachte reductie volgens het adoptiemodel rond de 13%, volgens de eigen inschatting van onderzoekers rond de 6%.
- Voor investeringsscenario C (exponentieel) ligt de verwachte reductie volgens het adoptiemodel tussen de 19% en 23%, afhankelijk van de mate van internationale acceptatie. Volgens de eigen inschatting van onderzoekers is dit rond de 6%.
- Het netto effect van de extra investering in het exponentiële scenario is daarmee ongeveer 10% wanneer uitgegaan van het adoptiemodel. Opvallend is dat in de schattingen van onderzoekers zelf er slechts een zeer gering netto effect is (kleiner dan 1%).
- De reductie komt ongeveer evenveel door vervanging als vermindering. Het grote merendeel van de onderzoekers ziet dit als een complementaire strategie waarbij 3V-alternatieven beiden goed kunnen faciliteren.

Tussen de uitkomsten van beide methodes zit een redelijk groot verschil. Op basis van een nadere analyse kan worden gesteld dat de uitkomsten van het adoptiemodel eerder iets te hoog dan te laag liggen en de schattingen van onderzoekers eerder te laag dan te hoog zijn. Als we deze uitgangspunten samen nemen, komen we tot de volgende verwachte reductiepercentages.

- In scenario A (baseline) ligt de verwachte reductie tussen de 5% en 10%.
- In scenario B (lineair) ligt de verwachte reductie tussen de 8% en 15%.
- In scenario C (exponentieel) ligt de verwachte reductie tussen de 10% en 20%, oplopend tot 25% wanneer relevante methoden/technieken ook internationaal geaccepteerd zijn.

Wanneer we de resultaten over de verschillende hoofddoelen van het onderzoek vergelijken, valt op dat de onderzoekers die betrokken zijn bij farma- en toxicologisch onderzoek een hogere reductie verwachten ($\pm 5\%$ hoger) dan de onderzoekers uit overige onderzoeksdoelen. Tevens blijkt dat er voor beslissers die een hoger aantal proefdieren gebruiken minder reductie wordt verwacht dan voor hen die relatief weinig proefdieren gebruiken.

De reductiepercentages uit de businesscase voor het lineaire en het exponentiële scenario (respectievelijke 25% en >40%) lijken te hoog ingeschat. Op basis van deze studie komen we tot lagere percentages voor beide scenario's. Hierbij moet worden opgemerkt dat de experts verwachten dat de investeringen vooral ná 2025 effect zullen hebben, doordat het voor sommige methoden en technieken (zoals cel- en weefselkweken) nog langer duurt voordat deze optimaal voor vervanging en vermindering kunnen worden benut. Het behalen van de doelstelling 40% reductie lijkt daarmee zeker niet onhaalbaar op de langere termijn na 2025. Het is duidelijk dat de beoogde investeringen van de businesscase de weg naar reductie wel degelijk kunnen versnellen, uitgaande van een inzet van beoogde middelen die effectief, gecoördineerd en gefocust is. Grote externe onzekerheid bij de snelheid van reductie is met name de internationale acceptatie door vakgenoten en in wet- en regelgeving.

Uit de studie blijkt dat de reductie bereikt wordt als investeringen in de versnelde ontwikkeling van nieuwe 3V-alternatieven worden gecombineerd met het verbeteren van de randvoorwaarden. Indien slechts op één van beide wordt ingezet, is het effect op reductie beperkt. Waarbij nog opgemerkt dient te worden dat de randvoorwaarden zelfstandig weinig impact hebben, maar wel versnellend kunnen werken op de implementatie van nieuwe 3v-alternatieven.

Op basis van de resultaten kunnen we stellen dat er in theorie een reductie mogelijk is tussen de 50%-65% in 2025. Dit is geen realistisch scenario, want het gaat er vanuit dat alle voorwaarden optimaal vervuld zijn. Er is een aantal redenen waarom de verwachte reductie lager is dan het (theoretisch) potentieel:

- Een belangrijke reden is dat experts op het gebied van 3V-alternatieven niet verwachten dat al deze methoden en technieken in deze periodes volledig uit zijn ontwikkeld. Deze beschikbaarheid is juist een belangrijke factor en verlaagt de reductie dus aanzienlijk. Uit een nadere analyse blijkt dat dit effect wordt versterkt doordat de minst uitontwikkelde methodes in 2025 door onderzoekers als het meest belangrijk worden gezien om daadwerkelijk een vervangend en verminderend effect te hebben.
- Een tweede reden voor het niet volledig benutten van het potentieel is dat de noodzakelijke randvoorwaarden niet altijd zijn vervuld. In het baseline en het lineaire scenario blijkt dat door de suboptimale randvoorwaarden slechts 75% van de potentiële reductie kan worden bereikt. In het exponentiële scenario, waarbij er extra in de randvoorwaarden wordt geïnvesteerd, is dit toegenomen naar ongeveer 95%. Extra investeringen in de randvoorwaarden hebben dus daadwerkelijk een effect op het benutten van het potentieel voor reductie. Uit deze studie blijkt dat ook in het exponentiële scenario na 2025 de randvoorwaarden niet geheel vervuld kunnen worden. Uit de nadere analyses blijkt dat naast beschikbaarheid het gebrek aan (internationale) acceptatie een duidelijk beperking geeft.
- Een derde reden is het beperkte bereik van het geld voor fundamenteel en toegepast onderzoek naar 3V-alternatieven. Met het beschikbare budget in het exponentiële scenario kan slechts in een deel (30%-50%) van de toepassingsgebieden een versnelde ontwikkeling van 3V-alternatieven worden gerealiseerd. De helft of meer van de toepassingsgebieden valt hiermee buiten boord. Dit verkleint de verwachte reductie – afhankelijk van de exacte keuze van toepassingsgebieden – met de helft of meer.

5.3 Interpretatie van de resultaten

Het ligt buiten de scope van deze studie om hier aanbevelingen voor toekomstig beleid te doen of andere (politieke) consequenties te formuleren. Desalniettemin willen we een aantal opmerkingen maken ten aanzien van de interpretatie van de uitkomsten.

- De studie heeft zich gericht op het bereiken van de reductiedoelstellingen in de periode tot en met 2025; er worden geen uitspraken gedaan over de periode daarna. Uit deze studie blijkt echter dat een deel van de beoogde effecten pas na

2025 plaats zullen vinden. Er is eenvoudigweg meer tijd nodig om die effecten te kunnen realiseren op sommige punten en/of in sommige domeinen.

- De studie richt zich primair op de reductiedoelstellingen van de businesscase. Een belangrijk uitgangspunt voor de businesscase was echter het bewerkstelligen van een paradigmaverandering ten aanzien van het gebruik van proefdieren. Het lijkt erop dat deze paradigmaverandering nog ver weg is. Een significant deel van de onderzoekers denkt altijd proefdieren nodig te hebben en geeft aan dat de activiteiten van de businesscase maar een beperkt effect zullen hebben op de reductie van (hun) proefdiergebruik. Het is op basis van deze studie niet te voorspellen in welke mate de investeringen in het exponentiële scenario precies bijdragen aan een dergelijke paradigmashift. Toch kan worden gesteld dat in een exponentieel scenario een mogelijke paradigmashift sneller zal worden bereikt dan wanneer er geen extra investeringen worden gedaan.
- Een van de belangrijkste uitgangspunten bij het in kaart brengen van de verwachte reductie is dat de investeringen in activiteiten effectief, doelmatig en goed onderling afgestemd zullen zijn. Om een optimaal resultaat te bereiken is met name deze coördinatie van eventueel toekomstig beleid van zeer groot belang.
- De conclusies ten aanzien van de reductie zijn primair gebaseerd op de inspanningen in Nederland. De spillover-effecten van de activiteiten en het beleid in het buitenland richting Nederland zijn niet in de berekeningen meegenomen. Een onverwachte extra zeer gerichte investering in de ontwikkeling van 3V-alternatieven in andere landen kan bijvoorbeeld een positief effect hebben op de reductie in Nederland. Vanzelfsprekend heeft de studie de algemene internationale technologische ontwikkeling op het gebied van 3V-alternatieven wel meegenomen, bijvoorbeeld via literatuuronderzoek en als onderdeel van de inschattingen van experts m.b.t. de volwassenheid van nieuwe technieken.
- De focus op de reductiedoelstellingen van de businesscase impliceert dat de economische en maatschappelijke impacts (spillover-effecten) van de investeringen uit de businesscase niet in kaart zijn gebracht. De businesscase bevat een aantal van die doelstellingen, zoals ‘versterking van de kenniseconomie’ en ‘meer maatschappelijke waardering’. Deze studie doet geen uitspraken over de mate waarin deze andere doelstellingen worden bereikt.
- Ten slotte is in de inleiding al gesteld dat we bij het doorrekenen van de scenario’s rekening hebben moeten houden met tal van onzekerheden en diverse assumpties hebben moeten doen. De onzekerheden zijn zo goed mogelijk in kaart gebracht en de assumpties zijn duidelijk onderbouwd en geëxpliciteerd. Daarnaast is gebruik gemaakt van twee complementaire meetmethodes. Dat laat onverlet dat er (onverwachtse) ontwikkelingen kunnen zijn die invloed hebben op de assumpties (bijvoorbeeld majeure wijzigingen in wet- of regelgeving of de opkomst van nieuwe onderzoeksvelden die van belang zijn voor 3V-alternatieven). Dit kan weer gevolgen hebben voor de berekeningen en de uitkomsten van de verwachte reductie van het proefdiergebruik.

Bijlage A Methodologische verantwoording

A.1 Interviews

De selectie van interviewees vond plaats in overleg met de opdrachtgever. De beslisserscriteria die een rol spelen bij het al dan niet inzetten en ontwikkelen van 3Vs worden sterk beïnvloed door het doel waarmee een dierproef wordt gedaan. Om die reden hebben we gezocht naar een vertegenwoordiging van interviewees uit alle hoofddoelen die de Wet op de Dierproeven onderscheid⁹. We hebben gesproken met verschillende type personen:

- Personen die vanuit hun eigen functie in de rol van beslissers zitten;
- Personen die vanuit hun expertrol een overzicht hebben van het veld;
- Personen die door eigen onderzoek inzicht hebben in beslissingsfactoren.

De interviews waren semi-gestructureerd.

A.2 Enquête

Een belangrijk onderdeel van de dataverzameling heeft plaatsgevonden via een elektronische enquête onder de 'beslissers'. De enquête was gericht op hen die betrokken zijn bij de beslissingen rondom de inzet van dierproeven en/of alternatieven hiervoor. Deze groep is bereikt via twee verschillende routes, met elk verschillende kanalen waarlangs de enquête is gecommuniceerd:

- Een gerichte uitnodiging via email aan:
 - Deelnemers enquête trendanalyse
 - Contactenlijst NKCA
 - Aanvragers voor financiering bij ZonMw met een DEC-aanvraag
 - Deelnemers bijeenkomsten ZonMw en SLIM
 - Interviewees
- Een open weblink, verspreid via:
 - De website en Twitter van ZonMw en NKCA
 - De Nederlandse Vereniging van Proefdierdeskundigen
 - HollandBio
 - SYRCLE, Radboud University Nijmegen Medical Centre
 - Algemene doorstuuruitnodiging (sneeuwbalmethode)

De enquête heeft open gestaan van 25 februari tot en met 24 maart 2014. Een eerste uitnodiging tot deelname aan de enquête is op 25 februari verzonden naar 947

⁹ a) sera, vaccins, diagnostica of andere medische, veterinaire of biologische zelfstandigheden te produceren of te controleren, of biologische ijkingen uit te voeren; b) toxicologisch of farmacologisch onderzoek te verrichten; c) zwangerschap, ziekelijke of andere lichamelijke toestanden of kenmerken van planten te herkennen of op te sporen, anders dan in de uitoefening van de diergeneeskunde op het betrokken dier; d) kennis van het menselijke of dierlijke lichaam, of handvaardigheid in het verrichten van ingrepen daarop, te verschaffen of te ontwikkelen; e) een antwoord te verkrijgen op een wetenschappelijke vraag;

ontvangers. Een tweede uitnodiging is op 28 februari verzonden naar nog eens 7 ontvangers. Op 4 maart is een herinnering verzonden naar 736 reeds benaderde ontvangers, en een uitnodiging verzonden naar nog eens 30 ontvangers. Van de in totaal 984 uitnodigingen zijn er 57 gebouncet, 4 afgewezen, en zijn er 923 goed ontvangen. Van deze 923 ontvangers hebben 165 (18%) respondenten aan de enquête deelgenomen.

In totaal hebben 419 respondenten aan de enquête deelgenomen, waarvan 165 (39%) via de directe uitnodiging per mail en 254 (61%) via de open weblink/sneeuwbal methode. De meeste respons is binnen gekomen gedurende het begin van de respons periode van 25 februari tot 5 maart (zie: figuur 1).

In de enquête zijn vragen gesteld om te controleren of de juiste doelgroep ook daadwerkelijk is bereikt. Naast een analyse van de vertegenwoordiging uit de verschillende type onderzoeksdoelen en organisaties, is ook gecontroleerd of de respondenten ook daadwerkelijk beslissers waren. Uiteindelijk bleken 333 respondenten (bijna 80%) hier volledig aan te voldoen, zij werden meegenomen in de uiteindelijke kwantitatieve resultaten. De overige 86 respondenten werden wel meegenomen in de algemene resultaten (dus uitgezonderd de doorrekening van het model), omdat zij wel op een relevante manier betrokken waren maar dit moment (nog) niet zelf de beslissingen rondom inzet van dierproeven en/of alternatieven hiervoor maken.

Een volledig overzicht van de enquêtevragen en resultaten is te vinden in de bijlage van het technische rapport.

A.3 Model

Het technisch rapport bevat een uitgebreide beschrijving van het adoptiemodel. De data voor onderliggende aan het model is gebaseerd op een combinatie van de enquêtedata en de geaggregeerde, geanonimiseerde gegevens van de NVWA omtrent proefdiergebruik in Nederland. Hieronder is de technische specificatie van het model beschreven.

$$Reductiepercentage_{ism} = RVW_{is}(a_m) \cdot Bereikt_{im}(a_m) \cdot \sum_t Relbelang_{ti} \cdot FaseReductie_{ism}$$

$$Reductiepercentage_{is} = 1/m \cdot \sum Reductiepercentage_{ism}$$

$$Dierproeven2024_{is} = \frac{1}{m} \cdot \sum_m Gewicht_{im} \cdot Dierproevennu_{im} \cdot Werkontwikkeling_{im} \cdot (100 - Reductiepercentage_{ism})$$

$$Gewicht_{im} = \frac{(Dierproevennu_{im} / \sum_g Dierproevennu_{mg}) \cdot (Dierproevennugroep_{total_g})}{(Dierproevennugroep_{total_g})}$$

$$Reductiepercentage_s = (\sum_i Dierproeven2024_{is}) / 589^{10}$$

- i = individuele respondent
 - Alleen personen die aangegeven zelf te beslissen over de inzet van dierproeven of hier over mee beslissen zijn meegenomen voor dit deel van de analyse.
 - Respondenten die voor een specifieke enquêtevraag ‘weet niet’ hebben ingevuld, zijn niet meegenomen in de kwantitatieve analyse.
- t = techniek/methode cluster
- s = het investeringsscenario (A, B of C)

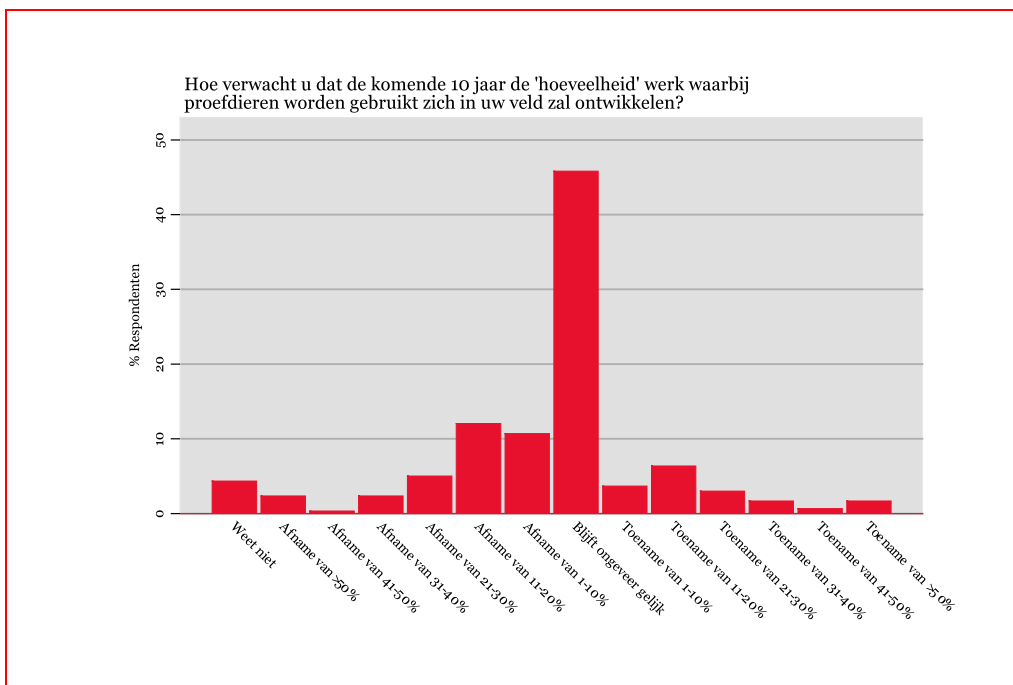
¹⁰ Dit is het aantal dierproeven (in duizendtallen) in 2013

- m = het aantal iteraties via monte-carlo analyse (2000)
- g = de groep waarin de respondent zich bevindt, op basis van type doelstelling · type organisatie.
- $Reductiepercentage_s$ = Het verwachte reductie percentage voor scenario s (A, B of C)
- $Reductiepercentage_{ism}$ = het verwachte individuele reductiepercentage in 2024/2025 voor scenario s en iteratie m
- $Dierproeven2024_{is}$ = het verwachte aantal dierproeven in 2024/2025 voor respondent i en scenario s .
- $Gewicht_{im}$ = de wegingsfactor om het aandeel dierproeven dat de respondent vertegenwoordigd in het geheel in Nederland
- $FaseReductie (s)$ = de verwachte reductie (in procenten) die de respondent aangeeft te kunnen bereiken door vervangen en vermindering met inzet een van methode/techniek bij de bereikte fase van het scenario (s).
 - De reductie is door respondenten als een bereik opgegeven (bijvoorbeeld 20%-40%) In de simulatie wordt een willekeurig getal binnen dit bereik gekozen (uniforme distributie).
- $RelBelang_t$ is het relatieve belang dat de respondent dat de respondent aan techniek cluster t geeft, berekend als $RelBelang_t = Potentie_t / \sum_t Potentie_t$. Dat betekent dat $\sum_t Relbelang_t = 1$, waardoor deze als een wegingsfactor werkt.
 - $Potentie_t$ is de potentie met betrekking tot vervanging en vermindering die de respondent bij specifieke technologie t heeft aangegeven (Bron: Enquête) Hierbij is de volgende weging aangehouden:
 - Zeer veel potentie: 100%; veel potentie: 95%; enige potentie: 50%; weinig potentie: 25%. Dit is een 'vaste' assumptie
- $Bereikt_i (a_m)$ is 0 of 1, afhankelijk of deze respondent volgens het model met de nieuwe methode/techniek ook daadwerkelijk toegang krijgt tot de nieuwe methode/techniek.
 - De toewijzing geschiedt via de waarschijnlijkheidsfunctie $P(1) = p_{bm}$, $P(0) = 1 - p_{bm}$, waarbij p_b elke simulatiesessie m een nieuwe p_b uit een uniforme distributie tussen 0 en 1 wordt gekozen. P_b wordt meegenomen in de analyse als 'open assumptie', en is naar aanleiding van de validatieworkshop nader ingevuld.
 - Wanneer $Bereikt_i (a_m) = 0$, dan wordt krijgt de respondent als *Fasereductie* de desbetreffende fases uit het baselinescenario (A) toegewezen. De respondent kan namelijk alsnog gebruik maken van de autonome ontwikkeling. Omdat in het baselinescenario (A) enkele methoden/technieken op hetzelfde ontwikkelingsniveau blijven (B), is hiervoor de huidige reductie afgetrokken van de geschatte verwachting, omdat het reeds bestaande methoden/technieken betreft.
- RVW_{is} is de mate waarin de randvoorwaarden vervuld zijn om inzet van alternatieven volgens *FaseReductie (s)* inderdaad tot zijn recht te laten komen. Dit is een getal tussen 0 en 1 dat als een wegingsfactor werkt, en is gedefinieerd als het gewogen gemiddelde van de mate waarin aan de beslisfactoren volgens de respondent verbetering behoeven binnen scenario s .
 - Hierbij geldt 'reeds aan voldaan' als 100%, verbetering nodig 75%, veel verbetering nodig 50% en zeer veel verbetering nodig 25%.
 - De mate waarin de acties uit de businesscase er in slagen om deze verbeteringen te realiseren. hier is een willekeurig getal p_r uit een uniforme distributie van 0% tot 100% gekozen voor elke iteratie m . Wanneer de betreffende wegingsfactor lager is dan de gekozen p_r wordt de betreffende wegingsfactor 'opgewaard' tot 100%. Het model is voor verschillende

waarden van P_r geanalyseerd, hier zijn de uitkomsten van de validatieworkshop in meegenomen.

- $Dierproevenu_{im}$ = Het aantal dierproeven (in duizendtallen per jaar waarbij de respondent betrokken is. Bron hiervoor is de enquête (zie bijlage in technische rapport). Omdat de respondenten dit via een bereik aangegeven, wordt elke iteratie m een willekeurig getal uit dit bereik gekozen.
- $Werkontwikkeling_{im}$ = De verwachte ontwikkeling voor persoon i van het werkvolume in de komende 10 jaar. Zie ook onderstaand Figuur 8. Overigens valt op dat voor de meeste personen dit ongeveer gelijk blijft. Ook hier wordt voor elke iteratie m een willekeurig getal uit het bereik gekozen
- $Dierproevengroeptotaal_g$ = Het totaal aantal dierproeven (in duizendtallen) waarvoor de groep g op dit moment bij betrokken is in Nederland. Daardoor geldt $\sum_g \text{dierproevengroeptotaal}_g = 589$, het aantal dierproeven in Nederland in duizendtallen in 2013¹¹

Figuur 8 Werkontwikkeling



Bron: Enquête Technopolis Group (2014)

Tabel 10 Onzekerheden

Onzekerheden	Modellen	Gevolgde mitigatiestrategie
Exact aantal gebruikte proefdieren per jaar van respondenten (enquête gebruikt categorieën met een bepaald bereik)	M, S	De variabelen die zijn gemeten via bereiken, en waarvan dus de individuele waarden niet bekend zijn, zijn meegenomen in een monte-carlo analyse, waarbij een groot aantal keer (2.000) er voor elke respondent een willekeurig getal binnen dit bereik wordt gekozen, waarna het model verder wordt doorgerekend. Zo ontstaat een continuüm van resultaten waarvan de afgeleide parameters (zoals standaarddeviatie) kunnen worden meegenomen in
De eigen inschatting van de verwachte ontwikkeling van het algemeen werkvolume gebruikt categorieën met een bepaald bereik	M, S	
Eigen inschatting van verwachte reductie	M, S	

¹¹ Bron: Zodoende 2013. NVWA. De specifieke totalen per groep zijn vertrouwelijk en worden niet in dit rapport vermeldt.

Onzekerheden	Modellen	Gevolgde mitigatiestrategie
door respondenten maakt ook gebruikt van categorieën met een bepaald bereik.		de interpretatie van de resultaten.
Het is onzeker wat het te verwachten bereik is van de nieuw ontwikkelde methodes en technieken.	M, S	In Methode M baseren we de uitkomsten op basis van de resultaten van de validatieworkshop (zie hoofdstuk 3). In Methode S maken respondenten zelf een inschatting of ze verwachten dat eventuele nieuwe methoden en technieken hen zullen bereiken. Om dit nader te duiden is respondenten gevraagd dit in te vullen voor een realistisch, pessimistisch en optimistisch scenario.
Het is onzeker hoe de regulatoire acceptatie van alternatieven zich zal ontwikkelen.	M, S	In Model M worden de resultaten gepresenteerd voor verschillende acceptatieniveaus: geen, alleen in Nederland, alleen in Europa, en internationaal. In Methode S maken respondenten zelf een inschatting waarbij ze deze onzekerheid voor hun persoonlijk meenemen.
Het succes van de overheidsacties gericht op het verbeteren van de randvoorwaarden rondom het gebruik van 3V-methoden.	M, S	In het adoptiemodel maken we gebruik van een analyse van verschillende niveaus van effectiviteit van de overheid, ook zijn hierin de uitkomsten van de validatieworkshop meegenomen In Model S maken respondenten zelf een inschatting waarbij ze deze onzekerheid voor hun persoonlijk meenemen.

Bron: Technopolis

Bijlage B Geïnterviewden

L. Boon	Bioceros
F. De Man	EATRIS
M. Fentener van Vlissingen	Erasmus MC
R. From	NVWA
B. Hakkert	RIVM
I. Hartgers	Ministerie van Economische Zaken
T. Hartung	John Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing
C. Hendriksen	Institute for Translational Vaccinology
R. Hukema	Erasmus MC
M. Hylkema	UMC Groningen
K. Klarenbeek	NKI-AVL
H. Koëter	Orange House Partnership
C. Krul	TNO
M. Leenaars	Radboud Universiteit
M. Ritskes-Hoitinga	Radboud Universiteit
H.J. Roest	Centraal Veterinair Instituut
B. Sangster	ASAT foundation
M.J. Schiffelers	Universiteit Utrecht
L. Sluis	Ministerie van Economische Zaken
S. Spijker	Vrije Universiteit
M. ter Veld	InnoSer
J.W. van der Laan	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
J. van der Valk	Universiteit Utrecht
M. Van Raaij	RIVM
B. Van Zutphen	Universiteit Utrecht
I. Vijn	HollandBio
M. Zuidgeest	Proefdiervrij

Bijlage C Literatuurlijst

- Baba, J.S., Endres, C.J., Foss, C.A., Nimmagadda, s., Jung, h. Goddard, j.S, Lee, S., McKisson J., smith, M.F., Stolin, A.V., Weisenberger, A.G., Pomper, M.G. Molecular Imaging of Conscious, unrestrained Mice with Awake Spect, *Journal of Nuclear Medicine*, 2013vol 54 (6) 969-676
- Baumans, V. (2005), Environmental Enrichment for Laboratory Rodents and Rabbits: Requirements of Rodents, Rabbits, and Research, *ILAR Journal*: 162-170
- Carbone, L. (2011), Pain in Laboratory Animals: The ethical and regulatory imperatives, *PLoS*, 6(9):e21578
- Code of Practice Welzijnsbewaking van proefdieren (2001), nVWA
- Collin, C. (2004), Animal pain, *Noûs* 38(4):617-643
- Davis, M (2008), Noninvasive bioimaging of Laboratory Animals, *ILAR Journal* Volume 49(1)
- Deleu, S.A.M. en van Boxel, M.M.F., Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven-deel 1 Samen vervangen, verminderen en verfijnen, RIVM briefrapport 380001002/2011
- Deleu, S.A.M., van Boxel, M.M.F., Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven-deel 2 Samen vervangen, verminderen en verfijnen, RIVM Briefrapport 380001002/2011
- De Vries, R.B.M., Leenaars, M., Tra, J., Huijbregtse R., Bongers E., Jansen, J.A., Gordijn, B., Ritskes-Hoitinga, M. (2013), The potential of tissue engineering for developing alternatives to animal experiments; a systematic review, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* DOI: 10.1002/term
- De Wever, B., Fuchs, H.W., Gaca, M., Krul, c., Mikulowski, S., Poth, A., Roggen, E., Vila, M.R. (2012), Implementation challenges for designing Integrated In vitro Testing Strategies (ITS) aiming at reducing and replacing animal experimentation, *Toxicology in vitro* 26: 526-534
- Dickens, M.J., Delehanty, D.J, Michael Romeo, L. (2010), *Biological Conservation*, 143:1329-1341
- Fenwick, N., Danielson, P., Griffin, G. (2011), Survey of Canadian Animal-Based Researchers' Views on the Three Rs: Replacement, Reduction and Refinement, *Plos one* 6(8)
- Hendriksen C.F.M., Arciniaga J.L., Bruckner L., Chevalier M., Coppens E., Descamps J., Duchene M., Dusek D.M., Halder M., Kreeftenberg H., Maes A., Redhead K., Ravetkar S.D., Spieser J-M, Swam H. (2008) The consistency approach for the quality control of vaccines. *Biologicals* 36 (1): 73-77
- Hendriksen, C., Komduur, R.,(2009) Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven, NCA, Utrecht
- Hilbe, T., Helms, R.M., Mikus, G., Katus, H.A. Zugck, C., Telemetry in the clinical setting (2008) *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 19(3) 146-154
- Hildebrandt, I.J., Su, H., Weber, W.A. Anesthesia and Other Considerations for in vivo Imaging small Animals, *ILAR Journal* Volume 49(1) 17-26
- Hooijmans and Ritskes-Hoitinga (2013), Progress in Using Systematic Reviews of Animal Studies to Improve Translational Research, *PLOS medicine*, 10(7)
- Jaworska, J., Hoffman, S., (2010) Integrated testing strategy (ITS)- Opportunities to better use existing data and guide future testing in toxicology, *Altex*4/10

- Kramer, K and Kinter L.E (2003). Evaluation and applications of radiotelemetry in small laboratory animals, *Physiol Genomics* 3(3): 197-2005.
- Leenaars, M. B Savenije, N., Nagtegaal, A., van der Vaart, L., and Ritskes- Hoitinga, M., (2009) Assessing the Search for and Implementation of the Three Rs: A Survey among Scientists, *ATLA* 37, 297-303,
- Liebsch M., Grune, B., Seiler, A., Butzke, D., Oelgeschläger, M., Pirow, R., Adler S., Riebeling, C., Luch, A., Alternatives to animal testing, current status and future perspectives (2011), *Arch Toxicol* 85: 841-858
- Ministerie van Economische Zaken (2013) Nader rapport wijziging van de Wet op de dierproeven
- Ministerie van Economische Zaken (2013) Wijziging van de Wet op de dierproeven in verband met implementatie van richtlijn 2010/63/EU
- Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (2011) Actieplan Dierproeven en alternatieven 2011-2021
- Nagel, t. (1974) What is it like to be a bat, *The Philosophical Review* LXXXIII, 4: 435-50
- Mason, G.J. and Latham, N.R. (2004), Can't stop, won't stop: is stereotypy a reliable animal welfare indicator, *Animal Welfare*, 13:S57-69
- Ramirez, T., Daneshian, M., Kamp, H., et al. (2013) Metabolomics in Toxicology and Preclinical Research, *altex* 30, 2/13
- Richter, S.H., Garners, J.P., Würbel, H., Environmentak standardization: cure or cause of poor reproducibility in animal experiments? *Nature Methods* 6(4) DOI:10.1038/NMETH.1312
- Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PbEU 2010, L 276)
- Russell W.M.S. and Burch R.L, *The Principles of Humane Experimental technique*. London: Methuen, 1959
- Schiffelers, M., Blaauboer, B., Fentener van Vlissingen, M., Kuil, J., Remie, R., Thuring, J., Vaal, M., Hendriksen, C. (2007) Factors stimulating or obstructing the implementation of the 3Rs in the regulatory process, *ALTEX* 24, 4/07
- Schiffelers, M., Blaauboer, B., Hendriksen, C., and Bakker, W., (2012) Regulatory Acceptance and Use of 3R Models: a Multilevel Perspective, *Altex* 29, 3/12
- Scholz, S., Renner, P., Belanger, S.E Busquet, F., Davi R., Demeneix, B.A., Leonard, M., Villeneuve, D.L., Embry, M.R., Alternatives to in vivo tests to detect endocrine disrupting chemicals (EDCs) in fish and amphibians-screening dor estrogen, androgen and thyroid hormone disruption (2013) *Critical Reviews in Toxicology* 1-28
- Stokes, w.S., *Humane Endpoints for laboratory animals used in regulatory testing* (2002), *ILAR journL* 43(1):S31-S38
- Strähle, U., Scholz, s., Geisler, R., Greiner, P., Hollert, H., Rastgar, S., Schumacher, A., Selderslaghs, i., Weiss, c., Witters, H., Braunbeck, T., Zebrafish embryos as an alternative to animal experiments- A commentary on the definition of the onset of protected life stages in animal welfare regulations (2012) *Reproductive Toxicity* 33: 128-132
- ter Riet, G., Korevaar, D., Leenaars, M., Sterk, P., van Noorden, C., Bouter, L., Lutter, R., Oude Elferink, R., Hooft, L. (2012) Publication Bias in Laboratory Animal Research: A Survey on Magnitude, Drivers, Consequences and Potential Solutions, *Plos one*, 7(9)
- Thole, 2005 *Genomics & Alternatives to Animal Use*. Netherlands Gemomics Initiative, The Hague, The Netherlands. P 17, 26

- Trammell, R.A. and Toth, L.A. (2011) Markers for predicting death as an outcome for mice used in infectious disease research, *Comp Med*, 61(6):492-498
- van Luijk, j., Cuijpers, Y., van der Vaart, L., Coenen de Roo, T., Leenaars, M., and Ritskes, M., (2013) Assessing the application of the 3Rs: a survey among animal welfare officers in The Netherlands, *Lab Anim*, 47: 210
- van Luijk, J. and Leenaars, M. (2012) Outcomes of a Dutch workshop on improvements for the 3Rs in daily practice, *workshopreports, Altex* 29, 4/12
- van Luijk, J., Cuijpers, Y., van der Vaart, L., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., (2011) Assessing the Search for Information on Three Rs Methods, and their Subsequent Implementation: A National Survey among Scientists in The Netherlands, *ATLA* 39, 429-447
- Workman, P., Aboagye E.O, Balkwill, F., Balmain, A., Chaplin, D.J., Double, J.A., Everitt, J., Farningha, D.A.H., Glennie, M.J., Kelland, L.R., Robinson, V., Stratford, I.J., Tozer, G.M., Watson, S., Wedge, S.R., Eccles, S.A., (2010) *British Journal of Cancer*, 102, 1555-1577
- Zeisberger, S.M., Weber, B., Hoerstrup, S., (2013) Biobanking and Cryopreservation of obstetrical cell sources for cardiovascular tissue engineering: implications for future therapies, *Human Fetal Tissue Transplantation*: 423-437
- Zhou, D., Lavery, S.B., Hsu, F-F, Wang, P.G., Teneberg, S., Almeida, I.C., Li, Y., Xu, H., Wang, L-X, Xia, C., Ibrahim, NK., Michael, K., Immunologic mapping of glycomes: implications for cancer diagnosis and therapy, (2011) *Front Biosci*; 3:1520-1532
- Zo doende, 2000-2012, NVWA
- ZonMw (2010) Trendanalyse Dierproeven
- ZonMw (2011) Alternatieven voor Dierproeven-Vervanging, Vermindering en Verfijning-Analyse 2001-2011
- ZonMw (2011-2013) Verscheidene publicaties ZonMw Programma 'Meer Kennis met Minder Dieren'
- Zwart, H. (2005) "Wat is genomics? Een filosofische profielschets". *Filosofie & Praktijk* 26(1): 28-37.

Bijlage D Deelnemers workshops

Deelnemers workshops technologieën, 11 februari 2014

R. Beijersbergen	NKI/AvL
B. Blaauboer	UU
E.J. Bos	VUMC
S. Deleu	NKCA
U. Gangaram Panday	ZonMw
S. Gibbs	VUMC
D. de Groot	TNO
C. Hendriksen	UU
G. Kersten	LUMC
J. Kleinjans	Maastricht University
G.J. Mulder	Forbion
A. Piersma	RIVM
E. van Oort	ZonMw

Deelnemers validatieworkshop, 15 april 2014

M. Boer	Samenwerkende Gezondheidsfondsen
J. De Boer	ZonMw
F. De Man	EATRIS
S. Deleu	NKCA
M. Fentener van Vlissingen	Erasmus MC
U. Gangaram Panday	ZonMw
I. Hartgers	Ministerie van Economische Zaken
C. Hendriksen	Institute for Translational Vaccinology
E. Klasen	Leids Universitair Medisch Centrum
C. Krul	TNO
M. Kuil	Dierenbescherming
M. Leenaarts	Radboud Universiteit
A. Nielen	Ministerie van Economische Zaken
A. Piersma	RIVM
B. Plooyer	Beroepsgroep Proefdierdeskundigen
E. Rijke	MSD
M. Ritskes-Hoitinga	Radboud Universiteit
M.J. Schiffelers	Universiteit Utrecht
C. Schuttevaer	ZonMw

D. Tommel	Voorzitter ZonMw-programmacommissie
J.W. Van der Laan	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
J. Van der Valk	Universiteit Utrecht
D. Van Gent	Erasmus Medisch Centrum
H. Van Luenen	NKI-AvL
E. Van Oort	ZonMw
B. Van Zutphen	Universiteit Utrecht
H. Westerhoff	Universiteit van Amsterdam

technopolis |group| The Netherlands
Herengracht 141
1015 BH Amsterdam
The Netherlands
T +31 20 535 2244
F +31 20 428 9656
E info.nl@technopolis-group.com
www.technopolis-group.com