



Op naar een betrouwbare veiligheidsbeoordeling met proefdiervrije innovaties

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Kader van de opdracht

Het RIVM neemt deel aan het versnellingsprogramma Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI), onder regie van het ministerie van LNV. In 2020 publiceerde het TPI programmabureau een terugblik, een evaluatie van het versnellingsprogramma Transitie naar Proefdiervrije Innovatie (1). Om de transitie proefdiervrije innovaties in de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen te versnellen, stelde het RIVM vanwege TPI in 2018 de Agenda Proefdiervrije Innovaties in het Regulatorische Veld (Agenda PIRV) op. Het RIVM deed dit samen met verschillende vertegenwoordigers uit het veld, van universiteiten, kennisinstellingen, industrie, maatschappelijke organisaties en van de overheid (2). Een van de vier thema's uit de Agenda PIRV is een 'veiligheidsbeoordeling voor de toekomst', waarbij de biologie en fysiologie van de mens het uitgangspunt is in plaats van het proefdier.

In opdracht van het TPI programmabureau heeft het RIVM dit thema gedetailleerder uitgewerkt als actielijn. Hierin worden meerdere afzonderlijke acties benoemd die bijdragen aan het brede samenhangende thema van deze actielijn. De missie en titel van deze actielijn is: 'Op naar een betrouwbare, veiligheidsbeoordeling met proefdiervrije innovaties'.

Op naar een betrouwbare veiligheidsbeoordeling met proefdiervrije innovaties

(Inter-)nationaal zijn er allerlei activiteiten en projecten aan de gang om het gebruik van dierproeven in de veiligheidsbeoordeling te vervangen. Deze richten zich vaak op *evolutie*: de stapsgewijze opname van innovatieve methoden in de wettelijke kaders voor de veiligheidsbeoordeling. Dit proces strekt zich uit van onderzoek en ontwikkeling van nieuwe methoden tot validatie en implementatie van deze methoden in de wetgeving. De actielijn die nu is gemaakt richt zich op *revolutie*: de ontwikkeling van een nieuwe werkwijze, waarbij de biologie en fysiologie van de mens het uitgangspunt is in plaats van het proefdier (veiligheidsbeoordeling voor de toekomst). Door het internationale veld wordt parallel gewerkt aan het verzamelen van kennis en gegevens over de biologie en fysiologie van de mens. Op basis van deze kennis en gegevens worden nieuwe methoden en benaderingen ontwikkeld om te testen of stoffen en geneesmiddelen veilig zijn voor de mens. Tegelijkertijd wordt onderzocht wat nodig is om deze nieuwe methoden en benaderingen op te nemen in de wettelijke kaders voor de veiligheidsbeoordeling. Op deze manier draagt de actielijn bij aan de ambitie van de Nederlandse overheid om voorloper te zijn.

VHP4Safety

In 2020 is het Virtual Human Platform for safety assessment (VHP4Safety) project toegekend, dat subsidie kreeg van de Nationale Wetenschapsagenda: Onderzoek op Routes door Consortia (NWA-ORC) (3). VHP4Safety biedt een belangrijke basis om te komen tot een betrouwbare veiligheidsbeoordeling met proefdiervrije innovaties. Dit project is een initiatief van de Universiteit Utrecht (coördinator), de Hogeschool Utrecht (mede coördinator) en het RIVM (mede-coördinator). Aan het project nemen universiteiten, kennisinstellingen, maatschappelijke organisaties en bedrijven deel, zowel nationaal als internationaal.

In VHP4Safety wordt een dataplatform gebouwd, het 'Virtual Human Platform', waarop kennis en gegevens worden verzameld over de biologie en fysiologie van de mens. Nieuwe concepten en methoden in de datawetenschappen (FAIR data, artificial intelligence) maken het mogelijk om het Virtual Human Platform te bouwen, dat werkt als een computermodel (*in silico*) van de mens. Om verschillende karakteristieken van de mens mee te nemen in de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen worden gegevens uit de biologie en toxicologie aangevuld met informatie vanuit verschillende disciplines. Voorbeelden zijn klinische gegevens, biomonitoring en genetica. Het streven hierbij is om op termijn een beoordeling op maat voor het individu uit te voeren. In VHP4Safety bouwen stakeholders samen aan een dataplatform gebaseerd op gegevens over de fysiologie en biologie van de mens (datawetenschappen). Ook worden deze data geïntegreerd voor gebruik in de risicobeoordeling (toxicologie), en wordt gewerkt aan ervaring met en vertrouwen in de nieuwe aanpak bij alle betrokken partijen (implementatie).

Bijdrage aan een snellere transitie

De transitie naar de Virtual Human vraagt niet alleen om de technische ontwikkeling van nieuwe testen, waar in veel initiatieven en projecten aan wordt bijgedragen. Het vraagt bovenal om een vernieuwing van de werkwijze om tot een veiligheidsbeoordeling voor de mens te komen. Door innovaties in datawetenschappen, menselijke weefselkweekmodellen en transitie management te integreren, wordt de transitie naar proefdiervrije veiligheidsbeoordeling in een stroomversnelling gebracht. Het streven is dat op termijn gegevens uit proefdieronderzoeken niet meer gebruikt hoeven worden om de veiligheid van chemische stoffen voor de mens te beoordelen.

Activiteiten onder de vlag van TPI

Er lopen verschillende activiteiten onder de vlag van TPI die de overgang naar een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling kunnen versnellen.

Het RIVM en de Transitie Proefdiervrije Innovaties

Het RIVM werkt aan de transitie proefdiervrije innovaties in opdracht van het ministerie van LNV in het project 'Keten alternatieven voor dierproeven regulator'. Het doel van het project is de acceptatie van proefdiervrije methoden in de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen te versnellen. Het RIVM werkt hiervoor aan kennis- en methodiekontwikkeling en kennisintegratie, geeft beleidsondersteuning binnen en buiten Nederland, en bouwt aan multidisciplinaire netwerken.

Kennis- en methodiekontwikkeling en kennisintegratie

Het RIVM onderzoekt hoe de schadelijkheid van chemische stoffen en geneesmiddelen in proefdiervrije innovaties onderzocht kan worden. Het RIVM werkt bijvoorbeeld aan *in vitro*-modellen om schadelijke effecten op het zenuwstelsel en de luchtwegen/longen te meten. Ook onderzoekt het RIVM manieren om blootstelling en kinetiek *in vitro* te modelleren. En hoe mathematische modellering kan worden gebruikt om betrouwbare uitkomsten voor de veiligheidsbeoordeling te verkrijgen.

(Inter)nationale samenwerking en netwerken

Het RIVM is vertegenwoordigd in internationale organisaties die betrokken zijn bij de veiligheidsbeoordeling: OECD, JRC ECVAM, diverse advisory boards waaronder EUROoCS (European Organ-on-chip Society). In diverse netwerken en projecten

werkt het RIVM met andere partijen aan een proefdiervrije veiligheidsbeoordeling. Een voorbeeld is het Innovative Medicines Initiative (IMI) project VAC2VAC om de kwaliteitscontrole tijdens de productie van vaccins proefdiervrij te maken (tetanusvaccin, kinkhoestvaccin). Ook wordt in dit project aansluiting gezocht bij internationale netwerken, zoals EU3Rnet, een Europees netwerk voor 3V's (vervangen, verminderen, verfijnen van dierproeven). Daarnaast worden geregeld gesprekken gevoerd met onder andere het College voor de Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb) en Wageningen Food Safety Research (WFSR).

Communicatie

Het RIVM onderhoudt de websites <http://www.rivm.nl/3Vs> en www.rivm.nl/3Rs. Vier keer per jaar brengt RIVM de 3R Quarterly uit. In deze nieuwsbrief deelt het RIVM relevante activiteiten voor 3V's in de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen met het internationale netwerk. Het RIVM is trekker van de opdracht TPI.tv, een netwerk platform voor experts die werken aan proefdiervrije innovaties in brede zin, binnen zowel de veiligheidsbeoordeling als het fundamenteel wetenschappelijke veld.

Projecten

Onder de vlag van TPI wordt bijgedragen aan verschillende projecten.

Binnen de opdracht van het ministerie van LNV aan het RIVM wordt vanaf 2021 voor een belangrijk deel verbinding gelegd met VHP4Safety. Het VHP4Safety bouwt een platform gebaseerd op data over de fysiologie en biologie van de mens (datawetenschappen). Ook worden deze data geïntegreerd voor gebruik in de risicobeoordeling (toxicologie), en wordt gewerkt aan vertrouwen in de nieuwe aanpak (implementatie).

Vanaf 2020 zet Nederland in op het Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals (PARC), dat wordt voorbereid vanwege het Europese onderzoeksprogramma Horizon Europe (4), dat in 2022 start. Het belangrijkste doel van PARC is de inrichting van een Europees netwerk voor kennisontwikkeling voor een efficiëntere en effectievere risicobeoordeling van chemische stoffen en producten. In PARC werken de ministeries van VWS/VGP, IenW, SZW en LNV samen en dragen bij aan de financiering. Verder zijn verschillende Nederlandse organisaties aangesloten. Hierdoor kunnen we als Nederland gezamenlijk kansen voor kennisontwikkeling benutten die concreet bijdragen om de doelstellingen van de Green Deal te halen. Voor het ministerie van LNV en het TPI programma is het belangrijk de inzet op proefdiervrije innovaties te verbinden met de doelstellingen van PARC. In 2021 wordt het onderzoeksprogramma opgesteld. PARC zal tussen 2022 en 2028 worden uitgevoerd.

Vanaf 2021 zal de thematische NWA call voor actielijn 2 'proefdiervrije veiligheidsbeoordeling' uitgezet worden. Deze call is opgesteld op basis van beleidsvraagstukken van de Interdepartementale Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven (IWAD), waaraan verschillende ministeries deelnemen.

Projecten	Subsidieverstrekker	Trekker
Keten alternatieven voor dierproeven regulator	LNV	RIVM
NWA project VHP4Safety	NWO (actielijn 1 NWA-ORC)	UU
Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals (PARC)	Europese Commissie, H2020	French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES); RIVM namens Nederland
Thematische NWA call voor actielijn 2 "proefdiervrije veiligheidsbeoordeling"	NWO (actielijn 2 NWA)	NWO/ZonMw in samenspraak met IWAD

Activiteiten buiten TPI

Het RIVM signaleert verschillende (inter-)nationale activiteiten buiten TPI die de transitie naar een betrouwbare veiligheidsbeoordeling voor de mens met proefdiervrije innovaties kunnen versterken.

In 2020 heeft de Europese Commissie twee nieuwe Horizon 2020-projecten gehonoreerd die relevant zijn voor deze actielijn (5). Dit zijn RISK-HUNT3R (RISK assessment of chemicals integrating Human centric Next generation Testing strategies promoting the 3Rs, coördinerend instituut: Universiteit Leiden) en ONTOX (Ontology-driven and artificial intelligence-based repeated dose toxicity testing for chemicals next generation risk assessment, coördinerend instituut: Vrije Universiteit Brussel). Binnen VHP4Safety wordt verbinding met deze projecten gelegd.

Een mogelijke manier om het aantal dierproeven te verminderen is (veiligheids)data te delen tussen industrie, overheid en academici. In het 'Keten alternatieven voor dierproeven regulator'-project en VHP4Safety wordt een werkwijze voor datasharing ontwikkeld. Er zijn verschillende initiatieven voor dataïntegratie en -sharing, zowel nationaal en internationaal. Initiatieven waarmee aansluiting gezocht wordt zijn Health-RI (<https://www.health-ri.nl/>) en ELIXIR-Europe (<https://elixir-europe.org/>). Ook valt veel te leren van ervaringen op dit gebied in de nanotechnologie, onder andere in het H2020-project NanoCommons (<https://www.nanocommons.eu/>).

Omgevingsanalyse

Het RIVM adviseert om de omgevingsanalyse voor de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen (6) te actualiseren. De omgevingsanalyse helpt om de organisaties in kaart te brengen die cruciaal zijn om deze actielijn uit te dragen en verder te brengen. In 2017 heeft het RIVM al een omgevingsanalyse uitgevoerd. Dat resulteerde in een overzicht van organisaties die betrokken zijn bij het ketenproces van onderzoek, ontwikkeling, validatie, acceptatie en implementatie van 3V-methoden in wet- en regelgeving voor de risicobeoordeling van chemische stoffen, het 'Landschap 3V-methoden risicobeoordeling chemische stoffen' (6).

Op basis van de nieuwe omgevingsanalyse kan een gedetailleerde lijst worden gemaakt van de huidige partijen en initiatieven, de inhoudelijke bijdrage en relevante contactpersonen. Het gaat om internationale gremia, zoals de Europese Commissie (DG ENV, DG SANTE), Joint Research Centre, European Chemicals

Agency (ECHA), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA). Ook staat erin aangegeven welke organisaties in Nederland binnen deze gremia in relevante commissies zitten. Dit kunnen beleidsdepartementen of de diverse Nederlandse regelgevende instanties en/of kennisinstellingen zijn, zoals CBG, Ctgb, WFSR, TNO en het RIVM.

Samenwerking

De geactualiseerde omgevingsanalyse biedt kansen voor nieuwe samenwerkingsverbanden voor een snellere transitie naar een betrouwbare veiligheidsbeoordeling met proefdiervrije innovaties. TPI-partners en IWAD-leden kunnen hieraan bijdragen, door bijvoorbeeld verbinding te leggen met initiatieven binnen de topsectoren of beleidsdomeinen bij andere ministeries. Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) kan helpen om de actielijn uit te dragen bij de Europese Commissie en de Nationale Comités van de andere lidstaten. Voorbeelden van raakvlakken zijn Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) en Humane Meetmodellen 2.0.

Samen met het CBG wil het RIVM verder werken aan proefdiervrije richtlijnen voor Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Dit zijn nieuwe gen- en celtherapieproducten waarvoor dierstudies geen relevante informatie over de veiligheid lijken op te leveren. Het is daarom van belang om hiervoor nieuwe richtlijnen te ontwikkelen voor een proefdiervrije beoordeling voor de mens. In 2019 hebben het CBG en het RIVM hiervoor een opdracht voor VWS-GMT afgerond om nationaal consensus te krijgen over de ontwikkeling van een proefdiervrije richtlijn. Vanaf 2021 wordt gekeken hoe dit internationaal verder gebracht kan worden, in de context van en samen met de European Medicines Agency (EMA).

Het NWO-domein Toegepaste en Technische Wetenschappen (TTW), de Samenwerkende Gezondheidsfondsen (SGF), ZonMw en Topsector Life Sciences & Health (LSH; Health Holland) stellen gezamenlijk 5,55 miljoen euro beschikbaar om meetmodellen voor de mens te ontwikkelen en valideren. Dit wordt gedaan binnen het onderzoeksprogramma Humane Meetmodellen 2.0: voor gezondheidsonderzoek naar ziekte en preventie (7). Binnen het onderzoeksprogramma wordt via publiek-private samenwerkingen bijgedragen aan effectiever gezondheidsonderzoek voor de mens dat minder afhankelijk wordt van proefdieronderzoek. Indiening op een toekomstige call biedt de mogelijkheid om extra casestudies voor VHP4Safety uit te voeren.

Tot slot

Voor de totstandkoming van deze actielijn heeft het RIVM tussen november 2020 en januari 2021 een overzicht gemaakt van activiteiten die de transitie proefdiervrije innovaties in de veiligheidsbeoordeling van chemische stoffen en geneesmiddelen kunnen versnellen. De uitwerking van de actielijn is een momentopname. Hij dient als startpunt om steeds meer initiatieven en organisaties op internationaal niveau met elkaar te verbinden.

Bronvermelding

1. TPI. Terugblik op TPI 2018-2020. Zelfevaluatie van het versnellingsprogramma Transitie naar Proefdiervrije Innovatie. Redactie: Ministerie van LNV, TPI-programmabureau. <https://www.transitieproefdiervrijeinnovatie.nl/>. Geraadpleegd: maart 2021.
2. RIVM. Agenda proefdiervrije innovaties in het regulatoire veld (2018). Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. <https://www.rivm.nl/documenten/agenda-proefdiervrije-innovaties-in-regulatoire-velld>. Geraadpleegd: maart 2021.
3. VHP4Safety. Virtual Human Platform for Safety Assessment. Awards NWA-ORC 2019. NWO. <https://www.nwo.nl/en/researchprogrammes/dutch-research-agenda/research-along-routes-consortia-orc/awards-nwa-orc-0>. Geraadpleegd: maart 2021.
4. PARC. Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals. Draft proposal for a European Partnership under Horizon Europe. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_he-partnerships-chemical-risk-assessment.pdf. Geraadpleegd
5. New Health Horizon 2020 research projects. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/research_by_area/documents/ec_rtd_new-health-h2020-projects.pdf
6. RIVM. Landschap 3V-methoden risicobeoordeling chemische stoffen. https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/009624_101384_Organisatie_en_regelgeving_TG.pdf
7. Humane Meetmodellen 2.0: voor gezondheidsonderzoek naar ziekte en preventie. NWO. <https://www.nwo.nl/onderzoeksprogrammas/partnership/partnership-programmas/humane-meetmodellen-20-voor>