



**CONSEIL DE LA POLITIQUE SCIENTIFIQUE
RAAD VOOR HET WETENSCHAPSBELEID**

RÉGION DE BRUXELLES-CAPITALE - BRUSSELS HOOFDSTEDELIJK GEWEST

Advies nr. 48

Betreffende de principenota over een substantiële vermindering van het aantal dierproeven in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest

Dit advies werd opgemaakt door de werkgroep Dierproeven en goedgekeurd op 16 mei 2018.

Voorwoord

Overeenkomstig artikel 4 § 1, lid 2 van de Ordonnantie van 10 februari 2000 (BS 16.03.2000), heeft de Regering van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest via haar Staatssecretaris voor Dierenwelzijn en haar Staatssecretaris voor Wetenschappelijk Onderzoek bij de Raad voor het Wetenschapsbeleid van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest een adviesaanvraag aanhangig gemaakt betreffende de principenota rond een substantiële vermindering van het aantal dierproeven in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest. De principenota werd door de Brusselse Regering op 19 oktober 2017 aangenomen.

Het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (BHG) wil sterk inzetten op de bescherming van proefdieren en daarin een voortrekkersrol binnen België spelen. Daarbij voorziet het Regeerakkoord van 2014 om de proeven op dieren tot het strikt noodzakelijke te beperken en om proeven op primaten geleidelijk te verbieden. De principenota is gebaseerd op een Nederlands rapport waarin Nederland streeft om tegen 2025 wereldleider te worden in proefdiervrij onderzoek.

De Raad voor het Wetenschapsbeleid van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (BHG) werd in januari 2018 geïnstalleerd en het advies hier neergelegd is een weergave van discussies met experts op het gebied van dierproeven, werkzaam in zowel universitair als farmaceutisch industrieel onderzoek. De Raad heeft ook kennisgenomen van de adviezen over deze nota van de Economische en Sociale Raad voor het BHG, de Brusselse Raad voor dierenwelzijn en de Brusselse Commissie voor dierproeven en ondersteunt grotendeels die adviezen.

Deze adviesnota wil het belang van een goede samenwerking tussen de drie gewesten en een gecoördineerd wetenschapsbeleid onder de aandacht brengen om de toppositie die België bekleedt in fundamenteel onderzoek en farmaceutische activiteiten in Europa te behouden. Daarbij reikt deze nota ook een aantal elementen aan voor een doordacht, economisch verantwoord beleid met betrekking tot dierproeven.

Advies van de RWB^{BHG}

1. Specificiteit van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest

Sinds 2014 zijn de gewesten bevoegd voor dierenwelzijn en kunnen ze hun eigen beleid in die materie voeren. Dat leidt tot een aantal belangrijke verschillen tussen de gewesten die ernstige gevolgen zullen hebben en die ons daarom zorgen baren:

- Een strengere aanpak in de afbouw van dierproeven in het BHG t.o.v. Vlaanderen of Wallonië kan ertoe leiden dat de onderzoeksactiviteiten die gebruikmaken van proefdieren naar Vlaanderen of Wallonië verhuizen, of zelfs naar het buitenland. Het is de bedoeling om dierproeven te verminderen, niet om die activiteiten te verplaatsen.
- Samenwerking van een Brusselse universiteit met Vlaamse of Waalse collega's wordt bemoeilijkt en betekent een zwaardere administratieve last. Een typisch voorbeeld daarvan is het bekomen van ontheffingen .

- De principenota vermeldt 84 erkende instellingen in het BHG die werken met proefdieren. Het betreft voor de meerderheid laboratoria aan universitaire instellingen. Die situatie is fundamenteel verschillend in vergelijking met de overige twee regio's, waar grote farmaceutische bedrijven aanwezig zijn. We willen hieraan toevoegen dat er ook sterke samenwerkingen bestaan tussen universitaire laboratoria gelokaliseerd in het BHG en ondernemingen uit de andere gewesten.

2. Vergelijking met Nederland

Cijfers over dierproeven vergelijken tussen verschillende landen is niet realistisch in een context van internationale samenwerking en handel. Bovendien brengt een strengere Belgische aanpak met betrekking tot het proefdier het risico dat dierproeven naar andere landen verhuizen waar er minder aandacht gaat naar dierenwelzijn.

De Raad is van mening dat het advies en de streefdoelen van Nederland niet kunnen worden overgenomen omdat de context volledig verschillend is in beide landen. Nederland heeft namelijk geen farmaceutische industrie meer en kan dus gemakkelijk claimen dat het tegen 2025 geen proefdieren meer nodig heeft voor toxicologisch onderzoek, gewoon omdat het geen geneesmiddelenontwikkeling uitvoert. Overigens werd er in de recente meeting van de nationale committees, georganiseerd door Nederland op 12/4, waar verschillende landen aanwezig waren en ook een lid van de Brusselse Commissie voor Dierexperimenten (Comexpan), duidelijk gesteld dat het tienjarenprogramma nog niet klaar is en niet kon worden besproken wegens de recente politieke wijzigingen. België daarentegen heeft wel nog grote farmaceutische onderzoekscentra. Dat maakt dat uit veiligheidsoverwegingen preklinische toxicologische testen op proefdier door de wetgeving opgelegd worden alvorens men naar testen op menselijke vrijwilligers kan overgaan. België beschikt over één van de belangrijkste 'biofarmaceutische hubs' van Europa. Het Europese onderzoek naar en de ontwikkeling, productie en export van nieuwe geneesmiddelen en vaccins concentreert zich immers in belangrijke mate in ons land. Vooral de aandacht voor Onderzoek en Ontwikkeling (O&O) en meer specifiek de expertise op het gebied van klinische studies zet België aan de Europese top. Bijgevolg zijn de gevolgen van een proefdierbeleid dat geen rekening houdt met de specifieke situatie in ons land veel ingrijpender dan dat het geval is voor Nederland.

België is niet alleen internationaal vermaard voor zijn klinisch gericht onderzoek, maar ook voor zijn fundamenteel toponderzoek. **De Raad vraagt daarom om de streefdoelen inzake de vermindering van het aantal dierproeven niet vast te leggen zonder grondig rekening te houden met mogelijke gevolgen voor kwaliteitsvol onderzoek in België.**

3. Algemeen advies ten aanzien van de doelstellingen inzake vermindering van het aantal dierproeven

De Raad is voorstander van de toepassing van het beginsel van de 'vier V's' (vervanging, vermindering, verfijning en verantwoordelijkheid) en wenst hun gebruik te laten verlopen onder de meest verfijnde omstandigheden die vandaag mogelijk zijn. Zowel industrie als universiteiten hebben op dit vlak al grote inspanningen geleverd. Echter, het gebruik van

absolute cijfers en vaste termijnen is niet realistisch zonder dat er een duidelijk zicht is op de alternatieven voor dierproeven in de pipeline. De snelheid waarmee alternatieven ontwikkeld, gevalideerd en daadwerkelijk in de wetgeving opgenomen en internationaal toegepast worden, is zeer traag en tot nu toe nog erg onzeker. **De Raad acht het terugvallen op een kwantitatieve aanpak inzake verminderingen van het aantal dierproeven dan ook niet mogelijk, en pleit eerder voor het hanteren van een kwalitatieve benadering.**

Zowel in vitro- als in vivo-onderzoek hebben voordelen en beperkingen en daarom wordt vooral de **nadruk gelegd op een complementaire aanpak.**

Voordelen van in vitro: gebruik van menselijk in de plaats van dierlijk materiaal wat in een aantal omstandigheden relevanter is voor de mens; geschikt voor high through-put; ethische werkvorm; geschikt voor mechanistisch onderzoek; goede controle-omstandigheden van proefopzet; innovatieve technologie kan toegepast worden.

Beperkingen/nadelen van in vitro: onderlinge relatie tussen verschillende cellen, weefsels en organen is verloren; beperkt aantal gevalideerde testen; meeste testen gefocust op regulatorische toxicologie terwijl proefdiergebruik hoger is in fundamenteel en toegepast onderzoek; de gevalideerde alternatieven zijn gesitueerd in lokale toxiciteit, terwijl er geen methoden beschikbaar zijn voor systemische toxiciteit waarvoor het grootste aantal dieren verbruikt wordt; menselijk materiaal is schaars door transplantaties. De gevolgen zijn beperkte kwaliteit en beschikbaarheid, vooral voor de industrie; aantal internationaal erkende protocollen is zeer beperkt; beperkt aantal eindpunten; primaire cellen verliezen in cultuur hun specifieke functionaliteit in functie van de cultuurtijd; langetermijnstudies zijn moeilijk uit te voeren.

Voordelen van in vivo: wisselwerking tussen alle organen is aanwezig; groot aantal eindpunten kunnen terzelfdertijd worden gemeten; invloed van dieet, leefomstandigheden, en dergelijke kunnen in real-time en in de tijd in eenzelfde dier (langetermijneffecten) onder realistische omstandigheden worden nagegaan.

Beperkingen/nadelen van in vivo: duidelijke species-verschillen op diverse domeinen; economische factor is belangrijk vooral met hogere diersoorten (lange tijdsperioden, gespecialiseerde behuizing en verzorging en dergelijke); een aantal voorgeschreven testen zijn verouderd.

De Raad is, in de mate van het mogelijke, voorstander van een progressieve afbouw, waarbij in elk onderzoek rekening wordt gehouden met de beschikbaarheid van alternatieven en met de aanvaarding ervan door de internationale overheden. Daarbij is het belangrijk om het onderzoek waarbij proefdieren betrokken zijn niet te benadelen, maar innoverende proefdiervrije methodes aan te moedigen.

De Raad wil ook de aandacht vestigen op het feit dat de nieuwe wetgeving voor biobanken strenger is geworden voor het hergebruik van gegevens door onderzoekers vanwege de Europese richtlijn General Data Protection Regulation GDPR (privacy). Het gebruik van menselijke cellen is echter wel een alternatief voor dierproeven dat juist dient aangemoedigd te worden en toegang tot gegevens in de biobank voor onderzoekers noodzakelijk maakt.

4. Advies ten aanzien van de doelstellingen inzake vermindering van het aantal dierproeven naar typologie van gebruik

a. Veiligheidstesten

De principenota stelt een volledige afbouw van de 'veiligheidstesten' tegen 2025 voor, maar gaat voorbij aan de realiteit van vandaag. Cosmetics zijn daarvoor een goed voorbeeld: ze moeten volgens de EU-regelgeving volledig vrij van proefdiergebruik zijn. Sinds het in voege treden van Reg. 1223/2009/ EU is er echter geen enkel nieuw cosmetische ingrediënt meer op de markt gekomen omdat gegevens van (sub)chronische toxiciteitsstudies, ontwikkelingstoxicologie en carcinogeniteitsstudies van essentieel belang zijn om een extrapolatie qua veiligheid te kunnen doen naar de menselijke situatie. In die domeinen zijn er immers geen alternatieve methoden beschikbaar. Enkel lokale toxiciteit kan momenteel grotendeels in vitro benaderd worden. Daarvoor zijn er 4V-gevalideerde methoden beschikbaar voor onder andere oog- en huidirritatie, sensibilisatie en fototoxiciteit. Verdere beschikbare methoden situeren zich in de dermale absorptie, genotoxiciteit en mutageniteit. Ook een aantal in vitro-methoden bestaan voor endocrien-verstorende activiteiten. Voor systemische toxiciteit zijn er echter geen alternatieve methoden, ook niet in de validatie-pipeline (validatie duurt bovendien gemiddeld acht jaar).

De Raad is van mening dat een vaste termijn voor het uitdoven van veiligheidstesten niet realistisch is aangezien die testen geregistreerd en goedgekeurd dienen te zijn op Europees niveau en dat een vereiste stap is om medicijnen op de markt te brengen. Er dient bijgevolg **rekening gehouden te worden met wetgevingen op een ander niveau of in een ander domein** met de bijbehorende verplichtingen.

Bovendien zou een snelle afbouw van de veiligheidstesten een enorme impact hebben op het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (nu 'Sciensano' genoemd) dat voor 98% van de veiligheidstesten instaat. Er is ook een grote impact te verwachten op het concurrentievermogen van het BHG.

b. Fundamenteel onderzoek

In de eerste plaats moet eraan worden herinnerd dat 80 tot 90% van de artikelen in het domein van de biowetenschappen die in de prestigieuze internationale tijdschriften 'Nature' en 'Science' zijn gepubliceerd, indrukwekkende resultaten hebben opgeleverd dankzij het gebruik van in vivo modellen. De principenota voorziet een afbouw tegen 2045 in overleg met elk onderzoeksdomein. Het voorstel van die datum berust niet op feiten, maar is arbitrair naar voor geschoven. Overleg met de verschillende sectoren is zeker nodig maar zonder passende maatregelen die internationaal gedragen worden kan er geen vooruitgang worden geboekt. **Het stimuleren van het verder uitbouwen van dat domein moet een prioriteit zijn.** Verder is het nodig om een inventarisatie te maken van het fundamenteel onderzoek dat doorgaat in de drie gewesten.

c. Toegepast onderzoek

De principenota bepaalt een afbouw van 20% tegen 2025. Het onderscheid tussen fundamenteel en toegepast onderzoek is dikwijls zeer onduidelijk, daarom is de opmerking

gemaakt voor 'fundamenteel onderzoek' ook hier geldig. Het is ook nodig om eerst een duidelijk zicht te krijgen op wat het fundamentele en wat het toegepaste onderzoek is dat in het BHG (en in de andere twee gewesten) bestaat alvorens men er enige, op cijfers gebaseerde, uitspraak over kan doen. Weer moet de nadruk erop worden gelegd dat **methoden die ontwikkeld worden in dit domein dienen gevalideerd te worden** en dat daar inspanningen op financieel vlak voor nodig zijn wenst men enige impact op internationaal niveau te realiseren. Volledige afbouw tegen 2025 is onrealistisch en niet op feitenmateriaal gebaseerd.

d. Onderwijs en training

De principenota voorziet ook een volledige afbouw van het gebruik van proefdieren bij onderwijs en training tegen 2025.

Voor wat de volledige afbouw van het proefdiergebruik in het lager en middelbaar onderwijs betreft, is de Raad van oordeel dat hiervoor de datum van 2025 haalbaar is. Er moet dan wel op worden toegezien dat de nodige informatie en 'tools' ter beschikking gesteld worden. **Zo is er training van leerkrachten nodig, waarbij de 4V's-methode goed uitgelegd wordt zodat men van in het lager onderwijs de complementariteit begrijpt van in vitro- en in vivo-methoden en polarisatie vermeden wordt.** In het hoger en universitair onderwijs moet worden nagegaan in welke specifieke domeinen het gebruik van het proefdier nog wel verantwoord is en daarna tot een minimum beperkt worden door passende ondersteunende (niet bestraffende) maatregelen. Mogelijkheden bestaan via e-learning, webinars, video's, synthetische surrogaten, brochures, interactieve programma's, simulaties en dergelijke. Er bestaan verenigingen en firma's die dat type materialen ter beschikking stellen of verkopen.

5. Naar een doordacht, economisch verantwoord beleid inzake dierproeven

Vooreerst stelt de Raad dat **de bestaande en gevalideerde in vitro-methoden reeds volop in de praktijk gebruikt worden** maar dat dat vaak niet is geweten. Het gaat ook dikwijls over alternatieve methoden die een deel van een studieprotocol vertegenwoordigen en daardoor ook minder gekend zijn. Vaak is men zich daar niet van bewust. Die evolutie van een verschuiving naar in vitro-technieken is een positieve boodschap die aan het publiek kan gegeven worden.

Ten tweede, stelt de Raad voor om **de initiatieven aangaande de ontwikkeling van databanken voor alternatieve methoden, zoals Re-Place, momenteel lopende, positief te ondersteunen** en de resultaten ervan af te wachten. Die databank is een gemeenschappelijk project van Vlaanderen en Brussel en streeft ernaar ook Wallonië te betrekken. Het project wordt uitgevoerd door de VUB en Sciensano en de begeleiding ervan gebeurt door vertegenwoordigers van universiteiten, onderzoekscentra, farmaceutische bedrijven, regulatorische entiteiten ... met professionele ervaring in het domein. Het bestaat er namelijk in om een overzicht te maken van de bestaande alternatieven voor dierproeven in de Vlaamse en Brusselse universiteiten en de industrie. Het opzetten, onderhouden en bijwerken van dergelijke databanken is een eerste vereiste voor het stellen van realistische prioriteiten en doelstellingen.

Ten derde wil de Raad het belang van een **interregionale samenwerking** benadrukken. In het project hierboven ontbreekt het Waalse luik. De Raad is voorstander van de oprichting van een platform met academici en industrie uit de drie regio's om initiatieven voor alternatieven voor dierproeven te starten. Bijvoorbeeld het **ondersteunen van een leerstoel** waarbij verschillende internationale en Belgische experts seminars geven aan verschillende Belgische universiteiten. Op die manier kan de kennis rond alternatieven vergroot worden. Ook de **organisatie van gezamenlijke symposia en workshops** door de verschillende partners moet aangemoedigd worden.

Ten vierde suggereert de Raad om erop toe te zien dat, indien er **alternatieven voor dierproeven** ontwikkeld zijn, bijvoorbeeld in doctoraten of post-doctoraal onderzoek, die te **ondersteunen** en de nodige middelen ter beschikking te stellen voor verdere officiële validatie. Op die manier gaan die methoden niet verloren, maar betekenen ze een positieve internationale bijdrage.

Ten vijfde suggereert de Raad het verplicht invoeren van lessen betreffende de **4V's in het lager en middelbaar onderwijs**.

Samenvattend is de Raad van oordeel dat:

- een vaste termijn voor het uitdoven van veiligheidstesten niet realistisch is en er rekening moet worden gehouden met wetgevingen op een ander niveau of in een ander domein.
- het voorstel in de principenota met betrekking tot dierproeven tot negatieve gevolgen zal leiden voor het kwaliteitsvolle onderzoek in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest en daarbuiten.
- een interregionale aanpak uitermate wenselijk is.
- in vitro- en in vivo-onderzoekstechnieken complementair worden toegepast.
- er geen kwantitatieve aanpak mag gehanteerd worden inzake verminderingen van het aantal dierproeven, maar veeleer een kwalitatieve benadering dient te worden gevolgd.
- onderzoek naar alternatieven moet ondersteund worden.
- ontwikkelde alternatieve methoden dienen gevalideerd te worden.
- het initiatief van de ontwikkeling van een databank voor de alternatieve methoden, Re-Place, dat momenteel lopende is, positief moet ondersteund worden.
- een training van leerkrachten in de 4V's-methoden nodig is om jongeren van jongs af aan te betrekken in een denkproces dat een kritische analyse van methodes met en zonder dierproeven toelaat.